

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

**DIRECTION NATIONALE DES ENSEIGNEMENTS
SUPERIEURS ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

**TOLERANCE DE L'IVERMECTINE (MK-933)
EN TRAITEMENT DE MASSE CONTRE L'ONCHOCERCOSE**

PAR

Monsieur Mamary SANGARE

THESE

**présentée et publiquement soutenue pour l'obtention
du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)**

EXAMINATEURS :

Président : Professeur Allou BA

**Membres : Docteur Bernard PHILIPPON
Docteur Mamadou Fodé KEITA
Docteur Georges SOULA**

Date de soutenance : janvier 1988

N° de thèse :

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE UNIVERSITAIRE 1987-1988

Professeur Aliou BA	Directeur Général
Professeur Bocar SALL	Directeur Général Adjoint
Professeur Philippe RANQUE	Conseiller Technique
Demba DOUCOURE	Secrétaire Général

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mamadou Lamine TRAORE	Chef de D.E.R. Chirurgie Générale - Médecine Légale
Professeur Aliou BA	Ophtalmologie
Professeur Bocar SALL	Orthopédie-Traumatologie
Professeur Mamadou DEMBELE	Sécourisme
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Bénitiéni FOFANA	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme SY Aïda SOW	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Abdou Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Kalilou OUATTARA	Urologie
Docteur Amadou Ingré DOLO	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
Docteur Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
	Soins Infirmiers
Docteur Salif DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Massaoulé SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme TRAORE Jeannette THOMAS	Ophtalmologie
Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Docteur Alhousséini Ag MOHAMED	O.R.L.
Docteur Madani TOURE	Chirurgie Infantile
Docteur Tahirou BA	Chirurgie Générale
Docteur Mamadou DOLO	Chirurgie Générale
Docteur Mady MACALOU	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Mme Fanta KONIPO	O.R.L.
Docteur Nouhoum BA	Chirurgie Générale
Docteur Cheick Mohamed Chérif CISSE	Urologie
Docteur Gérard TROSCHEL	Chirurgie

ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Docteur Daba SOGODOGO	Chirurgie Générale
Docteur Lassana KOITA	Chirurgie Générale
Docteur Sékou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Souleymane SIDIBE	Ophtalmologie
Docteur Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Docteur Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
Docteur Mamadou A. CISSE	Urologie
Mme COUMARE Fanta COULIBALY	T.P. Soins Infirmiers

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Souleymane SANGARE-Chef de DER	Pneumo-Phtisiologie
Professeur Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Professeur Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE	Cardiologie
Professeur Mahamane MAIGA	Néphrologie
Professeur Ali Nouhoun DIALLO	Médecine Interne
Professeur Baba KOUMARE	Psychiatrie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Balla COULIBALY	Pédiatrie
Docteur Issa TRAORE	Radiologie
Docteur Sidi Yéhia TOURE	Réanimation
Docteur Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
Docteur Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Docteur Jean Pierre COUDRAY	Psychiatrie
Docteur Moussa TRAORE	Neurologie
Docteur Eric PICHARD	Médecine Interne
Docteur Gérard GROSSETETE	Dermatologie-Léprologie
Docteur Boubacar DIALLO	Cardiologie
Docteur Dapa Ali DIALLO	Hématologie-Médecine Interne
Docteur Sidi Mohamed SALL	Cardiologie
Docteur Pierre LE ROY	Anesthésie

3. ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Moussa MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Docteur Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne
Docteur Sominta A. KEITA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Mme KONARE Habibatou DIAWARA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Kader TRAORE	Médecine Interne
Monsieur Fernand KANOUE	Psychiatrie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUMARE-Chef de D.E.R.	Microbiologie
Professeur Siné BAYO	Anatomie Pathologie
	Histologie-Embryologie
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Anatomie
Professeur Philippe RANQUE	Parasitologie

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko TOURE	Biologie
Professeur Amadou DIALLO	Zoologie-Génétique

3. DOCTEURS 3è CYCLE

Professeur Bouba DIARRA	Microbiologie
Professeur Moussa HARAMA	Chimie Organique Minérale
Professeur Massa SANOGO	Chimie Analytique
Professeur Niamanto DIARRA	Mathématiques
Professeur N'Golo DIARRA	Botanique
Professeur Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Professeur Souleymane TRAORE	Physiologie Générale
Professeur Salikou SANOGO	Physique
Professeur Mme THIAM Aïssata SOW	Biophysique
Professeur Daouda DIALLO	Chimie Minérale
Professeur Abdoulaye KOUMARE	Chimie Générale
Professeur Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Professeur Bakary M. CISSE	Biochimie
Professeur Godefroy COULIBALY	T.P.Parasitologie
Professeur Mamadou KONE	Anatomie-Physiologie Humaine
Professeur Jacqueline CISSE	Biologie Animale
Professeur Bakary SACKO	Biochimie

4. ASSISTANTS-CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Docteur Yéya MAIGA	Immunologie
Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA	Parasitologie

5. MAITRES-ASSISTANTS

Docteur Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique
Docteur Hama CISSE	Chimie Générale

6. ASSISTANTS

Docteur Flabou BOUGOUDOGO	TP Microbiologie
Docteur Amadou TOURE	Histo-Embryologie
Docteur Abdoul K. TRAORE dit DIOP	TP Anatomie

7. CHARGE DE COURS

Monsieur Modibo DIARRA	Diététique-Nutrition
------------------------	----------------------

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE-Chef de D.E.R.	Toxicologie
Professeur Mamadou KOUMARE	Matière Médicale
	Pharmacologie

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boukassoum HAIDARA	Législation et Gestion Pharmaceutiques
Docteur Boubacar KANTE	Pharmacie Galénique
Docteur Elimane MARIKO	Pharmacodynamie
Docteur Souleymane DIA	Pharmacie Chimique
Docteur Alou KEITA	Pharmacie Galénique

3. DOCTEUR 3è CYCLE

Docteur Mme CISSE Aminata GAKOU Pharmacie Galénique

4. ASSISTANT

Docteur Drissa DIALLO Matière Médicale

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

Professeur Sidi Yaya SIMAGA-Chef de D.E.R.Santé Publique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Sory Ibrahim KABA	Epidémiologie
Docteur Sanoussi KONATE	Santé Publique
Docteur Moussa MAIGA	Santé Publique
Docteur Georges SOULA	Santé Publique
Docteur Pascal FABRE	Santé Publique

3. CHARGES DE COURS

Monsieur Cheick Tidiani TANDIA (Ingénieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA (Ingénieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu
Monsieur Ibrahim CAMARA (Ingénieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Oumar SYLLA	Pharmacie Chimique
Professeur Humbert GIONO-BARBER	Pharmacodynamie
Docteur Guy BECHIS	Biochimie
Professeur François MTRANDA	Biochimie
Docteur Marie Héléne ROCHAT	Pharmacie Galénique
Professeur Alain GERAULT	Biochimie
Docteur François ROUX	Biophysique
Docteur Alain LAURENS	Pharmacie Chimique
Monsieur El Hadj Makhtar MADE	Bibliographie
Professeur Pierre Jean REYNIER	Pharmacie Galénique
Professeur GENIAUX	C.E.S. Dermatologie
Professeur LAGOUTTE	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Philippe VERIN	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Jean Pierre BISSET	Biophysique
Professeur Mme Paulette GIONO-BARBER	Anatomie-Physique Humaines.

DEDICACES

Nombreux sont ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réalisation de cette thèse.

Rendre hommage aux personnes dont l'aide matérielle et morale m'ont permis d'entreprendre et de mener à bien ce travail, est pour moi un plaisir que j'aimerais exprimer toujours plus fort. Ainsi, ce m'est un agréable devoir, une gloire, un honneur de dédier ce travail :

- A la mémoire de mon père

Infiniment reconnaissant pour tant de sacrifices consentis, de nous avoir, mes frères, soeurs et moi, élevés dans l'honneur et la dignité, de faire de nous des hommes au service de ceux qui souffrent et de ceux qui luttent pour l'amélioration de leurs conditions de vie. Je te dedie ce modeste travail, faible reconnaissance d'une tendre et profonde affection. Ton absence sur cette scène m'est trop amère.

Cher père, dors en paix.

- A la mémoire de ma mère

Tu nous as quitté pendant que j'étais encore trop jeune. Plus tard, j'ai entendu parler de tes qualités humaines, ton attachement sans relâche à la bonne éducation des enfants, le savoir vivre. Tu nous as été cruellement arrachée par l'implacable destin à un moment où nous avions le plus besoin de ton assistance.

Chère mère, dors en paix.

- A tous mes oncles

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

- A mes tantes maternelles

Vous avez chacune été pour moi une mère, car vous avez su combler le vide laissé par votre soeur. Je vous en serai reconnaissant.

- A mes frères et soeurs, cousins et cousines

Je vous remercie de tout ce que vous avez fait pour moi.

- A mes tuteurs : Mr. Tidiani SISSOKO, Mr. Harouna BERTHE, Mme Kadidia TRAORE.

Vous m'avez toujours considéré comme un des vôtres. Je vous en serai reconnaissant.

- A Messieurs Dr. Yiriba BISSAN, Dr. Doulaye SACKO, Dr. Ogobara DOUMBO, Famolo TRAORE, Sidiki SIMPARA, Sory MOUGARE, Sory MAIGA.

Vos conseils m'ont toujours conduit sur le bon chemin. Je vous en remercie infiniment.

- A tout le personnel du D.E.A.P.

Avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler. Par vos observations et amicales discussions, vous m'avez apporté un soutien dont je vous suis reconnaissant.

- A Mlles Ami FOFANA et Kadiatou MOUGARE

Trouvez ici l'expression de mon profond amour.

- A Mme DEMBELE Ami K. COULIBALY

Tu m'as laissé une bonne impression par ta gentillesse à l'égard de tous les amis du Dr. Doulaye DEMBELE.

- A mes amis de Boidié

Balla TOUNGARA, Youssouf SIMPARA, Moussa TRAORE, Bakary TRAORE, Feu Mamary KOKAINA, Sory TOUNGARA, Hamadou BERTHE, Mamadou TRAORE.

En souvenir du bon vieux temps.

- A mes amis de Bamako

Je vous souhaite pleine réussite dans vos entreprises de tous les jours.

- A mes collègues de promotion

Mes félicitations et le chemin continu.

- A tous mes Maîtres

Pour l'enseignement et l'initiation professionnelle qu'ils nous ont donnés. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

- Aux Docteurs Amadou DIALLO, Yéya TOURE, Mme DAO Marie Claire
Toute ma reconnaissance.

- Aux personnels du Programme ONCHO (OCP)

Mes vifs remerciements pour votre participation effective sur le terrain à la réussite de ce travail qui est le vôtre.

- A Madame COULIBALY Assa

Je ne saurais vous oublier pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour la dactylographie de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Philippe RANQUE

Ancien Conseiller Technique à l'ENMP
Ancien Directeur Général du D.E.A.P.
Chevalier de l'Ordre National du Mali

Vous êtes aujourd'hui Chef de la Section des Maladies Parasitaires et Filariennes à l'OMS

Cette promotion est la preuve éclatante de vos qualités d'Homme de Sciences. Vous avez toujours mis à notre disposition des moyens matériels et financiers pour le bon déroulement de ce travail. Grâce à vos exceptionnelles qualités humaines, nous avons pu surmonter toutes les difficultés rencontrées au cours de ce travail fastidieux. Vous n'avez cessé de vous dépenser pour nous assurer une formation toujours plus efficace.

Votre nom s'inscrit en lettres d'or dans les belles pages de l'histoire de l'ENMP. Je tiens à vous exprimer, Cher Maître, mon dévouement et ma profonde gratitude.

A notre Président de Jury

Monsieur le Professeur Aliou BA
Directeur Général de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali
Chef de Service d'Ophtalmologie à l'I.O.T.A.
Chevalier de l'Ordre National

Nous avons admiré le dévouement et l'attention que vous accordez à notre formation. Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté d'assurer la présidence de ce jury.
Veuillez trouver ici, Monsieur le Président, l'expression de notre admiration et de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur B. PHILIPPON

Chef VCU - Programme ONCHO (O.C.P.)

Vous avez toujours manifesté beaucoup d'intérêt pour le présent travail. Malgré vos multiples occupations vous nous faites l'honneur de siéger dans ce jury.

Trouvez ici, Docteur, l'expression de notre profonde reconnaissance de nos vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur Mamadou Fodé KEITA

Médecin Epidémiologiste O.C.P.

J'ai eu l'honneur et le grand plaisir de bénéficier de votre encadrement sur le terrain à Kolokani comme à Bafoulabé et tout récemment encore dans les vallées de la Koba et de la Dlabá au cours de l'enquête qui a donné issue à cette thèse.
Vous m'avez toujours généreusement prodigué votre assistance morale, scientifique et matérielle lors de tous ces contacts. Je n'oublierai jamais l'atmosphère très amicale qui a toujours caractérisé ces moments.

A Monsieur le Docteur Georges SOULA

Médecin Epidémiologiste

Chef de la Cellule de micro-informatique de l'Ecole Nationale
de Médecine et de Pharmacie

Assistant Technique à l'ENMP

Vous m'avez confié ce sujet de thèse et guidé avec bienveillance toute sa réalisation.

Je ne vais donc pas vous parler de ce travail, mais plutôt du temps passé ensemble durant lequel vous n'avez cessé de nous témoigner aussi bien en service qu'en dehors une sollicitude toujours croissante.

Nous vous exprimons toute notre gratitude et sachez que vous êtes désormais au nombre des personnes qui sont chères.

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1
I. EPIDEMIOLOGIE.....	3
II. STRATEGIE DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE.....	9
III. PRESENTATION DE LA ZONE D'ETUDE.....	13
3.1. Situation géographique et critères de choix	13
3.2. Cadre physique et biotique	16
3.3. Population et activités économiques	17
IV. METHODOLOGIE.....	20
4.1. Population étudiée, critères d'inclusion et d'exclusion	20
4.2. Méthodes	21
4.3. Modalités pratiques	25
4.4. Traitement des données	27
V. RESULTATS.....	28
5.1. Description des réactions adverses	28
. Types et fréquence	28
. Gravité	29
. Evolution	32
5.2. Association avec le terrain	32
. En fonction de l'âge	32
. En fonction du sexe	32
. En fonction du degré d'infestation onchocerquienne	35
. En fonction des villages	40
5.3. Association avec le traitement	40
. Recherche d'un effet dose	40
. Réactions adverses et traitement antérieur	45
VI. DISCUSSION.....	47
CONCLUSION.....	51
BIBLIOGRAPHIE.....	54
ANNEXES	

INTRODUCTION

de progrès en matière de chimiothérapie de masse : des essais cliniques (10, 11, 15, 16, 17, 18, 24, 26, 32) ont montré son efficacité microfilaricide rapide et prolongée, en prise unique par voie orale. De plus, sa tolérance oculaire s'avère excellente et les réactions adverstes sont moins violentes que celles observées avec la D.E.C.

Il restait à éprouver l'Ivermectine sur le terrain, dans le cadre d'un traitement de masse (essai de phase IV) : c'est ce que le Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires a réalisé en Mai 1987, en collaboration avec le Programme de Lutte contre l'Onchocercose et le Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales, dans un foyer hyperendémique situé en dehors de la zone actuelle d'intervention d'OCP.

L'objet de ce travail est de décrire les réactions adverstes observées et d'identifier des facteurs de risque d'intolérance à l'Ivermectine.

Après un rappel sur l'épidémiologie et les stratégies de lutte contre l'Onchocercose, nous présenterons successivement la zone d'étude, la méthodologie utilisée et les résultats qui seront discutés.

EPIDEMIOLOGIE

I. EPIDEMIOLOGIE

L'onchocercose est une filariose cutanéodermique due à Onchocerca volvulus. A l'heure actuelle, on estime qu'environ 40 millions de sujets sont directement exposés à cette parasitose particulièrement grave par ses complications oculaires cécitantes. Répandue sous forme de petits foyers en Amérique du Sud, en Amérique centrale et en Asie (Yémen), l'onchocercose revêt un caractère exceptionnel de gravité en Afrique intertropicale, surtout en zone de savane où elle constitue un redoutable obstacle au développement des zones rurales fertiles.

L'onchocercose est le résultat de l'interaction de trois composants :

- le parasite,
- le vecteur, Diptère hématophage du genre Simulium,
- l'Hôte Définitif-Réservoir, l'Homme.

LE PARASITE

Les adultes de O. volvulus sont caractérisés par un grand dimorphisme sexuel ; les mâles mesurent de 2 à 4 cm de long tandis que les femelles peuvent atteindre 60 cm sur 0,4 mm de diamètre. Ces vers vivent dans le derme de l'Homme, soit libres, soit emprisonnés dans des nodules fibreux : les kystes onchocerquiens ou onchocercomes. Les femelles gravides émettent, par ovoviviparité, des quantités massives d'embryons (500.000 à 1 million par an) que l'on désigne sous le nom de microfilaries. Les femelles restent sexuellement actives pendant 8 à 12 ans au moins.

Les microfilaries jouent un rôle essentiel dans les manifestations pathologiques de l'onchocercose ; mesurant un peu moins de 300 microns sur 5 à 8 microns de diamètre, elles sont essentiellement concentrées dans le derme où il n'est pas rare d'en dénombrer jusqu'à plusieurs centaines par milligramme de peau. Les microfilaries sont caractérisées par une extrême mobilité, elles peuvent notamment envahir tous les segments de l'oeil; on les rencontre plus rarement dans les organes profonds, le

sang et les urines. Leur durée de vie chez l'homme pourrait être supérieure à 3 ans.

Les microfilaires sont asexuées et, pour poursuivre leur cycle, elles doivent obligatoirement passer chez un Hôte Intermédiaire-Vecteur : la similie. Lorsque la similie femelle prend un repas de sang, elle ingère en même temps des microfilaires (souvent plusieurs centaines) ; la plupart vont être lysées ; lors de la réplétion sanguine, on note une délamination des cellules épithéliales du tube digestif. Rapidement va s'organiser une membrane péritrophique. Les éléments figurés (cellules sanguines et microfilaires) emprisonnés dans cette enceinte, seront lysés et excrétés. Seules, les rares microfilaires ayant réussi à franchir la membrane avant sa formation définitive et à se retrouver dans l'espace ectopéritrophique, seront aptes à poursuivre leur cycle. Après avoir traversé la paroi stomacale, gagné l'hémocèle et pénétré dans les muscles thoraciques, les microfilaires se transforment en larves de stade I (corps en saucisse) puis subissent une série de mues qui donneront successivement des larves de stade II et III.

Les larves de stade III, longues effilées et mobiles, quittent les muscles thoraciques, se concentrent au niveau de la tête où, lors d'un nouveau repas sanguin elles vont sortir par effraction du proboscis, gagner la peau de l'hôte définitif (Homme) et pénétrer activement par la plaie de piqûre.

Le cycle chez la similie dure environ une semaine. La latence parasitaire, c'est-à-dire le temps qui sépare la pénétration des larves infestantes dans l'organisme humain et l'apparition des microfilaires dermiques, est estimée à environ un an.

LE VECTEUR

Les similies se présentent comme des petits Diptères de couleur sombre, d'aspect voûté, possédant des pièces buccales courtes et massives (proboscis), des antennes courtes mais composées de nombreux articles (Nématocères) et une paire d'ailes membraneuses très développées. En Afrique de l'Ouest, les femelles

Simulium damnosum s.l., malgré leur petite taille, sont d'excellents voiliers capables de se déplacer activement sur une dizaine de kilomètres (dispersion radiaire) et d'accomplir des migrations de plusieurs centaines de kilomètres, entraînés par les vents de mousson. Leur longévité maximale est estimée à un mois.

Les femelles fécondées, après avoir pris un repas de sang nécessaire à la maturation des ovocytes, vont déposer leur ponte sur des supports végétaux ou des rochers, en plein courant d'eau. Au cours de sa vie imaginale, une femelle de S. damnosum peut accomplir jusqu'à 5 cycles gonotrophiques.

Les lieux de ponte et de développement préimaginal des simulies doivent répondre à des conditions extrêmement strictes :

- présence de supports libres à bonne profondeur,
- vitesse du courant optimale comprise entre 0,70 et 2,00 m/sec.,
- abondantes particules nutritives en suspension permettant le développement des larves dont le mode alimentaire est de type "filtreur passif" (à la manière des vers de terre ou lombrics).

Après avoir subi sept mues, les larves se transforment en nymphes qui, à leur tour, donnent les Imagos. La durée du cycle préimaginal varie selon la température de l'eau, les saisons, les régions et les espèces. En savane, ce cycle peut être très court, de 6 à 9 jours.

Depuis une dizaine d'années, des études cytogénétiques ont montré, notamment en Afrique de l'Ouest, que Simulium damnosum constitue un complexe d'espèces aux modes de vie et capacités vectorielles différentes. Très schématiquement, on peut considérer les espèces purement savaniques avec, en tête de file, Simulium sirbanum qui colonise les cours d'eau temporaires en limite Nord du foyer Ouest Africain. Cette espèce est responsable de la transmission, courte (saison des pluies) mais intense de l'onchocercose de savane, redoutable par ses complications cécitantes.

A l'opposé, existent plusieurs espèces forestières dont S. soubrense et S. sanctipauli qui sont caractéristiques des grandes rivières alors que S. yahense se rencontre le long des petits cours d'eau. Peu influencées par les variations climatiques très atténuées en forêt, ces simulies transmettent, toute l'année une onchocercose dite "forestière" caractérisée par de fortes microfiladermies chez l'Homme et une grande rareté des lésions oculaires graves.

Entre ces deux biotopes extrêmes on trouve une interpénétration très complexe de populations de simulies avec S. damnosum s.s., S. soubrense, S. sanctipauli et S. squamosum dont les caractéristiques fluctuent sous l'influence des variations saisonnières, des modifications du climat, des transformations du milieu et de la pression insecticide.

L'HOTE DEFINITIF-RESERVOIR : L'HOMME

La spécificité parasitaire d'O. volvulus est étroite et seul l'Homme est apte à assurer le développement des larves infestantes. Ce point est important à noter car, théoriquement, en stérilisant le réservoir de parasite humain, on pourrait rompre définitivement le cycle de transmission.

En savane d'Afrique de l'Ouest, S. damnosum s.l. pique, surtout en début de matinée et en fin d'après midi, les parties basses du corps (jambes). Le temps de réplétion sanguine est long; après la piqûre apparaît une goutte de sérosité mêlée de sang, puis se développe une pétéchie (surtout visible sur peaux claires). En zone d'endémie, les dizaines de milliers de points de piqûres, accumulées au cours des saisons de transmission, donnent à la peau des régions tibiales un aspect lisse et luisant qui, ultérieurement, se dépigmentera en taches pour donner un pseudo-vitilo onchocerquien.

L'onchocercose représente le type même des parasitoses dites "d'accumulation" ; le plus souvent asymptomatique lorsqu'il s'agit d'une faible infestation, elle peut donner des complications redoutable si le sujet est exposé, pendant plusieurs

années, à des infestations massives et répétées. Il est classique de schématiser l'onchocercose en trois grands syndromes :

- L'onchodermite, dominée par le prurit, souvent cause d'intenses lésions de grattage,
- Les onchocercomes résultant de l'enkystement de filaires adultes,
- Les atteintes oculaires, intéressant tous les segments de l'oeil et se traduisant par des kératites, iridocyclites, chori-rétinites, atrophies optiques ; ces lésions n'apparaissent qu'après au moins plusieurs années d'infestations massives et répétées ; elles sont souvent concomitantes et peuvent chacune être cause de cécité.

Mais, ces seuls trois syndromes sont loin de refléter la réalité. Dans les zones d'endémie onchocerquienne, on meurt plus jeune et les indices de morbidité tels le retard staturo pondéral, l'infantilisme génital, la gravité des infections intercurrentes, les troubles nerveux (épilepsie) et psychiatriques sont plus élevés qu'ailleurs.

Les réponses immunitaires résultant des interactions Hôte-Parasite sont encore très mal identifiées. Il a été souvent constaté, chez les populations touchées par l'onchocercose, des index tuberculiques plus faibles que ceux des populations voisines ; ceci signerait une baisse d'immunité à médiation cellulaire. Il est bien difficile d'expliquer les grandes variétés de symptomatologie et les divers degrés de gravité que peut revêtir l'onchocercose selon les localisations géographiques.

- En Amérique latine, les lésions sont surtout localisées dans la partie haute du corps. Les onchocercomes céphaliques sont fréquents, l'érysipèle de la côte est limité à la face tandis que le "mal morado" est une éruption maculo-papuleuse de la tête, du cou, des membres supérieurs et de la région pectorale.

- Au Yéman, le "sowda" se localise habituellement à l'un des membres inférieurs : la peau est prurigineuse, sombre, épaisse

et couverte de papules.

- En Afrique intertropicale, l'onchocercose de savane est fort différente de l'onchocercose forestière.

L'onchocercose de savane est communément appelée "cécité des rivières". En effet, à cause de la localisation des gîtes larvaires du vecteur, l'endémie se superpose au réseau hydrographique. Etant donné le mode de dispersion des simulies, les foyers d'onchocercose montrent une stratification parallèle aux cours d'eau, la prévalence, le degré de gravité et la précocité d'apparition des signes cliniques augmentant avec la proximité des rivières colonisées par le vecteur. Dans les villages riverains, les taux de cécité peuvent être très élevés. On a observé que, lorsque le dixième de la population totale est aveugle, l'agglomération est spontanément abandonnée. Ce phénomène est fréquent et lorsqu'on survole les vallées sillonnant la savane, les nombreux vestiges d'habitats humains récents font partie intégrante du paysage.

L'onchocercose de forêt, bien que caractérisée par des charges microfiladermiques élevées et des manifestations cutanées prurigineuses de type "Sowda" ne présente pas le caractère dramatique de l'onchocercose de savane car elle est une cause tout à fait exceptionnelle de lésions oculaires graves ; les mouvements d'abandon des vallées par cause de cécité y sont inconnus.

A l'heure actuelle, plusieurs équipes de chercheurs tentent de mettre au point des méthodes d'identification fines (électrophorèse des isoenzymes, sonde génétique...) qui permettraient de savoir si Onchocerca volvulus constitue une seule et même espèce ou un complexe d'espèces plus ou moins adaptées aux simulies vectrices et dont les constituants génétiques détermineraient des degrés divers de pathogénicité.

LE DIAGNOSTIC

Il repose sur l'identification des microfilaires provenant de biopsies cutanées exsangues (skin-snip) ; celles-ci sont

effectuées à l'aide d'instruments de microchirurgie ophtalmologique, les pinces à sclérotomie de type WALZER ou mieux de HOLTH. Afin de standardiser les résultats, il est recommandé d'effectuer ces biopsies toujours aux mêmes sites (crêtes iliaques, trochanters, mollets, deltoïdes, omoplates), de les peser (balance à torsion), de les laisser pendant une nuit dans une solution physiologique et d'exprimer les résultats en nombre de microfilaries par mg. de peau. L'examen du segment antérieur de l'oeil à la lampe à fente (biomicroscope) permet également la numération des microfilaries cornéennes et intracamerulaires.

L'examen des filaires adultes, isolées après nodulectomie et digestion des onchocercomes à la collagénase, a surtout un intérêt épidémiologique ; un fort pourcentage de filaires vivantes signant un foyer de transmission actif.

Le diagnostic immunologique de routine ne présente pas beaucoup d'intérêt du fait de son manque de spécificité. Des recherches sont en cours pour affiner ce mode d'investigation et permettre de dépister les infections prépatentes.

II. STRATEGIE DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE

Le cycle de transmission de l'onchocercose peut être rompu à deux niveaux par :

- contrôle du vecteur simuliéen (lutte anti-vectorielle),
- élimination du parasite en instituant une chimiothérapie chez l'Homme-Réservoir (effet suppressif vis-à-vis du vecteur).

Jusqu'à présent, la chimiothérapie de l'onchocercose repose sur l'utilisation de deux composés : la Diéthyl Carbamazine, D.E.C., (Notézine^R) et la Suramine sodique (Moranyl^R).

La D.E.C., microfilaricide de référence, ne possède pas de toxicité propre mais provoque une lyse brutale des microfilaries qui entraîne de fortes réactions secondaires (Réaction de MAZZOTTI) et peut aggraver les lésions oculaires préexistantes. De plus, elle n'est efficace qu'à doses répétées ce qui rend

son utilisation peu pratique en chimiothérapie de masse.

La Suramine sodique possède à la fois une action macro- et microfilaricide. Cependant, le mode d'administration par injections intraveineuses répétées, la forte toxicité rénale et l'intensité des réactions adverses en font une drogue à n'utiliser qu'à titre individuel sous surveillance médicale.

Devant une telle indigence de l'arsenal thérapeutique, seule la lutte contre le vecteur s'est révélée réalisable ; c'est ainsi qu'en 1974, a été créé un vaste programme de Lutte contre l'Onchocercose (O.C.P.)* dont le but était d'abaisser à un seuil tolérable la transmission de l'onchocercose afin de pouvoir réoccuper les vallées fertiles du Bassin de la Volta, des Bassins adjacents et les remettre en valeur. L'ensemble de la zone représente une superficie de 764.000 Km².

Le succès de cette entreprise repose sur les points suivants:

- Des études préliminaires, menées par les entomologistes de l'ORSTOM, ont montré que le vecteur était particulièrement vulnérable au stade larvaire et qu'il était possible d'identifier, avec une grande précision, la totalité des gîtes préimaginaux et de les traiter.
- La mise au point d'un insecticide organophosphoré biodégradable très efficace contre les larves de simulies et peu toxique pour la faune non cible : le Téméphos (Abate R).
- Un réseau d'évaluation entomologique et épidémiologique assurant un bon suivi du vecteur et de la maladie.
- Une volonté de réussir basée sur une collaboration internationale mettant à la disposition d'équipes performantes de terrain de gros moyens (parc automobile tout terrain, flotte d'avions et d'hélicoptères, réseau de télécommunication par radio et satellite...).

Le bilan, effectué après 10 ans de lutte, est très positif car il montre une interruption totale de la transmission sur

*Onchocerciasis Control Programme in the Volta River Basin Area, devenu ultérieurement O.C.P. in West Africa - Financé par un fonds spécial d'une vingtaine de donateurs et parrainé par 4 agences internationales : la Banque Mondiale, le PNUD, la FAO et l'OMS ; cette dernière étant l'agence d'exécution du Programme.

600.000 Km² du Programme et la mise en valeur de grandes superficies agricoles particulièrement fertiles.

PERSPECTIVES D'AVENIR

Faute de composés pouvant être utilisés en chimiothérapie de masse, le Programme de Lutte contre l'Onchocercose n'a, jusqu'à présent, reposé que sur la lutte larvicide antivectorielle ; c'est ce qui en fait sa fragilité. En effet, il est inéluctable de sélectionner des populations de simulies résistantes lorsque la pression insecticide dure une trop longue période. C'est ce phénomène auquel nous assistons depuis plusieurs années avec le développement d'une résistance au Téméphos chez les espèces de simulies de forêt ; cette résistance s'étend actuellement aux espèces savaniques...

Il existe, bien sûr, d'autres insecticides tels que le Bacillus thuringiensis, Bt H14 (Teknar^R, Vectobac^R), des Organo-phosphorés (Chlorphoxime), des Carbamates (Carbosulfan) et certains Pyréthri-noïdes de synthèse, mais aucun d'entre eux ne montre les performances, le rapport coût-efficacité et la sélectivité de l'Abate. La résistance aux insecticides est un sujet de préoccupation majeur et elle risque de compromettre le succès des extensions Ouest et Sud de l'aire actuelle d'intervention d'O.C.P.

Dans l'avenir, il sera indispensable d'associer à la lutte antivectorielle une chimiothérapie de masse qui aura un double but :

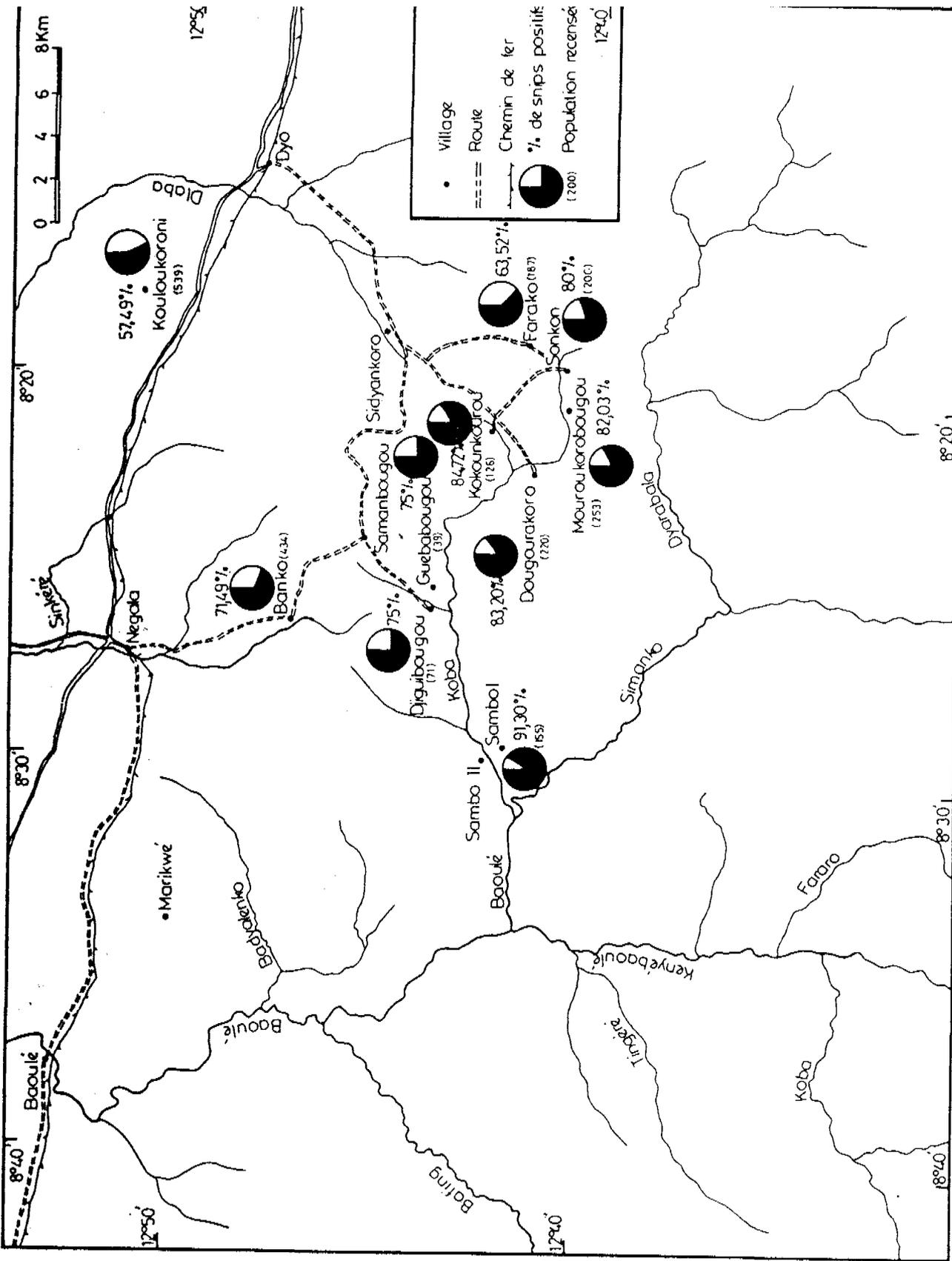
- améliorer l'état de santé des onchocerquiens,
- réduire le réservoir de parasite et, par là-même, agir sur le cycle de transmission.

La récente découverte par les Laboratoires MERCK SHARP DOHME, de l'Ivermectine, composé de type macrolide, actif contre les microfilaires d'O. volvulus, en dose unique, par voie orale, représente un pas considérable vers la réalisation d'une chimiothérapie de masse. Cette drogue, tout à fait remarquable, provoque des réactions adverses moins violentes que celles observées avec la D.E.C., sa tolérance oculaire est excellente, son action sur les microfilaires dermiques est rapide et dure plusieurs mois. De

plus, le traitement par l'Ivermectine de l'onchocercose de savane entraîne un effet suppressif vis-à-vis des simuliées vectrices et ceci, pendant une durée bien supérieure à la période de transmission. L'Ivermectine vient d'être homologuée en Octobre 1987. Avant sa diffusion à grande échelle, et ceci dans le but d'utiliser ce nouveau produit avec un maximum de sécurité et d'efficacité, il nous semble indispensable d'effectuer des essais en phase IV (études de factibilité) pour bien codifier les schémas thérapeutiques adaptables à chaque type de foyers onchocerquiens.

En collaboration avec le Programme OCP et le Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali, nous avons réalisé en Mai 1987, le premier essai de traitement de masse à l'Ivermectine d'une collectivité de 856 sujets (villages de la vallée de la Koba). Les résultats observés et analysés sur l'acceptabilité et la tolérance de ce composé font l'objet de notre thèse.

PRESENTATION DE LA ZONE D'ETUDE



Carte n°1b : Situation géographique des villages d'enquête et niveau d'endémie en 1986

. la proximité de la zone avec la capitale Bamako (une soixantaine de kilomètres environ), permet d'évacuer rapidement vers l'Hôpital National du Point-"G" tout sujet présentant des réactions adverses nécessitant des soins spécialisés

. l'accessibilité des villages, bien que très difficile pour certains d'entre eux, reste somme toute possible même en saison des pluies.

3.2. Cadre physique et biotique

Il s'agit de zones accidentées dont le relief est essentiellement dominé par des massifs montagneux et des plateaux dont l'altitude varie de 400 à 600 mètres.

IL souffle dans ces zones deux vents dominants que sont la mousson et l'harmattan.

La mousson, vent humide, souffle du Sud-Ouest au Nord-Est de Mai à Octobre. Elle couvre donc toute la saison des pluies qui correspond à la montée du front intertropical du Sud vers le Nord.

L'harmattan est un vent chaud et sec. IL souffle du Nord-Est au Sud-Ouest de Novembre à Avril.

Ainsi, sur le plan climatique, l'année est divisée en deux saisons : une saison humide s'étendant de Mai à Octobre et une saison sèche qui va de Novembre à Avril.

C'est en Août-Septembre qu'on enregistre le maximum de précipitations.

Le couvert végétal est de type savane soudanienne. Il est fait d'un tapis de graminées dense et continu parsemé d'arbres et d'arbustes.

Les galeries forestières qui longent les principaux cours d'eau sont généralement discontinues.

La Koba et la Dlaba sont cloisonnées par les prolongements des massifs montagneux.

La savane arborée est détruite en de nombreux endroits par les activités humaines (feu de brousse, cultures, coupes abusives, etc...) ; elle fait alors place à des affleurements latéritiques généralement envahis par les termitières.

3.3. Populations et activités économiques

Mis à part les villages malinkés de Sambo I et II, tous les villages de la zone d'étude sont essentiellement composés de bambara.

Qu'ils soient malinkés ou bambaras, la majorité de ces populations est animiste ; mais l'islam gagne de plus en plus du terrain surtout au niveau de la Dlaba. L'ethnie peulh est islamisée partout où on l'a rencontrée. Le christianisme est pratiquement inexistant.

L'habillement de tous les jours est simple. Dans les villages de la Koba, les femmes et les enfants sont généralement torse nu. C'est surtout dans les champs qu'on voit les hommes portant un pantalon ou une culotte, le reste du corps étant laissé à découvert à la merci des simules et autres insectes piqueurs.

Dans les villages de la Dlaba, les habitants sont relativement bien protégés en dehors des heures de travail.

Signalons enfin la consommation d'hydromel qui est de coutume au niveau des villages de la Koba à faible taux d'islamisation.

Le commerce est très peu développé dans la zone.

Les populations se livrent essentiellement à l'agriculture et à l'élevage :

S'agissant de l'agriculture, la journée de travail est divisée en deux parties inégales : dans un premier temps plus long, toute la famille travaille "pour le chef de famille". Dans un deuxième temps plus court, chaque membre de la famille se livre à des activités lucratives pour lui-même, entre autre le maraf-chage. Les paysans tirent de gros intérêts de leur "kôh" : ce

nom désigne des champs spécialement aménagés dans les bas-fonds pour le maraîchage.

Il y a trois grands groupes de cultures :

- les cultures vivrières que sont :

- . mil : il y en a 2 variétés
- . maïs
- . tubercules (patates, manioc, igname, etc...)
- . pois de terre
- . haricot

- les cultures maraîchères et fruitières : ce sont

- . oignon
 - . tomates
 - . aubergines
 - . pomme de terre
 - . piment
 - . papaye
 - . bananes
 - . mangues
 - . divers végétaux entrant dans la préparation des plats cuisinés
- les cultures industrielles : ici, une place de choix revient à l'arachide. A cela s'ajoutent le tabac et le coton.

Il faut remarquer que les moyens modernes de production agricole sont encore peu développés dans la zone. L'utilisation de la charrue à boeufs est une rareté.

Les produits agricoles sont commercialisés au marché bihebdomadaire de Dio, situé à proximité.

Quant à l'élevage, il est très peu développé dans les vallées de la Koba et de la Dlaba. Le cheptel compte des bovins, des ovins et des caprins.

Les bovins qui sont élevés dans cette zone appartiennent à des variétés naines trypano-tolérantes ; il s'agit de Bos taurus, variété N'Dama. L'entretien de ces bovins reste l'occupation

des peulhs sédentarisés ou nomades en quête de pâturages, vivant le plus souvent en périphérie des villages.

Le nombre de têtes de bétail dont disposent quelques familles, si peu élevé soit-il, constitue le "trésor" dans lequel on ne puise que lors des grandes cérémonies telles que mariage, circoncision, funérailles d'un vieux chef, etc...

Bovins, caprins et ovins produisent peu de lait qui entre d'ailleurs peu dans l'alimentation des paysans.

METHODOLOGIE

4. METHODOLOGIE

4.1. Population étudiée, critères d'inclusion et d'exclusion

1463 personnes des 2 sexes, en bonne santé apparente à l'exception des signes cliniques d'onchocercose, âgées d'au moins 5 ans et pesant au moins 15 Kg sont incluses dans l'étude.

82 personnes, présentant l'un des critères d'exclusion suivants, sont écartées :

- mauvais état général
- antécédents d'allergie
- antécédents de pathologie hépatique ou rénale
- antécédents, de convulsions ou d'atteinte du système nerveux central
- femme enceinte ou allaitante depuis moins d'un mois.

Dans les 8 agglomérations de la vallée de la Koba, 856 personnes sont traitées par l'Ivermectine, tandis que dans les 2 villages de la vallée de la Dlaba, 607 individus constituent le groupé témoin (tableau n° 1)*.

Si on estime à 20% la proportion d'enfants âgés de moins de 5 ans, la population totale de la vallée de la Koba est d'environ 1170 habitants. Le taux de couverture du traitement par l'Ivermectine est donc de 73% de la population totale (92% si on exclut les 0-5 ans faiblement parasités qui jouent un rôle négligeable dans la transmission de l'onchocercose.

(*) Hormis 6 patients atteints de lésions oculaires évolutives qui ont été traités par l'Ivermectine.

<u>VALLE DE LA KOBA</u>	Effectifs inclus (*)	Effectifs recensés (*)	Taux de couverture
Sonkon	131	147	89,1
Mouroukorobougou	168	184	91,3
Farako	139	149	93,3
Kokounkourou	76	88	86,4
Dogorakoro	160	178	89,9
Sambo I et II	95	100	95
Guébabougou	31	31	100
Djiguibougou	56	61	91,8
TOTAL	856	938	92%
<u>VALLEE DE LA DLABA</u>			
Koulikoroni	379		
Banko	228		
TOTAL	607		

Tableau n°1 : Effectifs recensés et inclus par village.

(Vallées de la Koba et de la Dlaba, Mai 1987)

(*) âgés d'au moins 5 ans et pesant 15 Kg et plus.

4.2. Méthodes

4.2.1. Examens préalables

L'administration de l'Ivermectine est précédée par l'identification de chaque sujet, les examens cliniques d'inclusion, les prélèvements cutanés et un bilan ophtalmologique :

- Identification des sujet

Après avoir vérifié les critères d'inclusion selon l'âge et le poids, l'état civil et la filiation du sujet sont notés sur un registre et sur un bristol individuel remis à l'intéressé.

- Examens cliniques d'inclusion (cf. fiche n°1)

Ceux-ci comportent systématiquement la mensuration de la taille, un interrogatoire du patient sur ses antécédents médicaux, notamment sur un éventuel traitement antérieur antifilarien, et un examen clinique à la recherche d'un ictère conjonctival,

d'oedèmes, de nodules sous-cutanés et d'adénopathies.

Chez les femmes en âge de procréer, un examen gynécologique est pratiqué en cas de suspicion de grossesse. Ayant renoncé à effectuer un test biologique de grossesse en raison des conditions de conservation des réactifs, toute femme présentant une aménorrhée et un utérus augmenté de volume a été exclue; de même pour les femmes allaitantes depuis moins d'un mois.

L'ensemble de ces informations cliniques sont rapportées avec l'identification du sujet sur une fiche standardisée comportant le codage et le formatage informatique des données. Un exemplaire figure en annexe I.

- Examens parasitologiques (cf. fiche n°3)

4 biopsies cutanées exsanguines (skin-snip) sont prélevées à l'aide de la pince de Holth n°2 au niveau des crêtes iliaques et de la face externe des mollets droit et gauche.

Les biopsies cutanées exsanguines sont pesées sur une balance à torsion, puis mises en incubation dans du sérum physiologique pendant 24 heures, dans les godets d'une plaque à microtitration, en atmosphère humide. La numération des microfilaires est faite sous microscope au grossissement 10x10, après avoir dilacéré le fragment biopsique.

La numération est exprimée en nombre de microfilaires par milligramme de peau et la charge microfilarienne dermique de chaque individu est calculée à partir de la moyenne géométrique des 4 prélèvements, selon la formule de William :

$$M_1 = \frac{\sum \log (x + 1)}{N}$$

$$M_2 = (\text{antilog } M_1) - 1$$

- Examens ophtalmologiques (cf. fiche n°6)

Pratiqués par un spécialiste entraîné aux techniques ophtalmologiques recommandées par OCP/EPI, le bilan comprend :

- la mesure de l'acuité visuelle selon l'échelle E de SNELLEN.
- L'examen du globe oculaire et de ses annexes après avoir fait baisser la tête du patient pendant au moins une minute, pour favoriser le passage des microfilaries dans la chambre antérieure.

Cet examen comprend les temps suivants :

- . inspection
- . examen de la chambre antérieure au biomicroscope (lampe à fente) et numération des microfilaries
- . détermination par confrontation du champ visuel avant dilatation pupillaire
- . examen du fond d'oeil à l'ophtalmoscope après dilatation pupillaire par deux gouttes d'atropine et de mydriaticum.

4.2.2. Administration du traitement

Au terme de ce bilan, l'Ivermectine présentée en comprimé dosé à 6 mg est administrée au poste clinique, selon la posologie suivante :

- de 15 à 29 Kg, 1/2 comprimé, soit 200 à 103µg/Kg
- de 30 à 49 Kg, 1 comprimé, soit 200 à 122 µg/Kg
- de 50 à 59 Kg, 1 comprimé 1/2, soit 180 à 152µg/Kg
- à partir de 60 Kg, 2 comprimés, soit au maximum 200ug/Kg.

Dans les 2 villages témoins, des comprimés polyvitaminés ont été distribués, hormis chez 6 patients qui ont bénéficié d'un traitement par l'Ivermectine, en raison d'une forte charge microfilarienne intracaméculaire.

Enfin, tous les sujets, qu'ils soient inclus ou exclus, traités ou témoins, ont reçu des soins appropriés en cas d'affections aiguës intercurrentes.

4.2.3. Modalités de surveillance clinique

Dans ce type d'essai ouvert, sans double aveugle, la surveillance clinique a pour principal objectif de dépister et de traiter précocement toute réaction adverse sérieuse, voire d'assurer l'évacuation sanitaire vers un centre de référence si besoin.

L'observation de tous les effets secondaires et l'analyse de la tolérance du traitement de masse n'échappent pas à de nombreux biais que nous discuterons après avoir rapporté nos résultats.

Sur le plan méthodologique, cette surveillance clinique, assurée par 2 médecins, s'est exercée quotidiennement dans chaque village pendant 4 jours consécutifs au traitement par l'Ivermectine.

Pour limiter autant que faire se peut la surestimation des réactions mineures que suscite la présence de 2 médecins munis d'une trousse pharmaceutique, nous avons adopté la stratégie suivante :

- Laisser la trousse d'urgence dans le véhicule
- Se présenter chez le chef de village
- Rappeler les effets secondaires bien connus du traitement de l'onchocercose par la D.E.C.
- Convoquer chez le chef de village les personnes réellement gênées depuis la prise du médicament, et identifier les personnes alitées
- Recenser sur une fiche individuelle (cf. annxe n°) les symptômes fonctionnels et physiques constatés. (Pour le prurit, ne relever que les cas patents, se grattant lors de l'entretien ou présentant des lésions de grattage).
- Traiter au véhicule les cas ambulatoires ou à domicile les sujets alités.

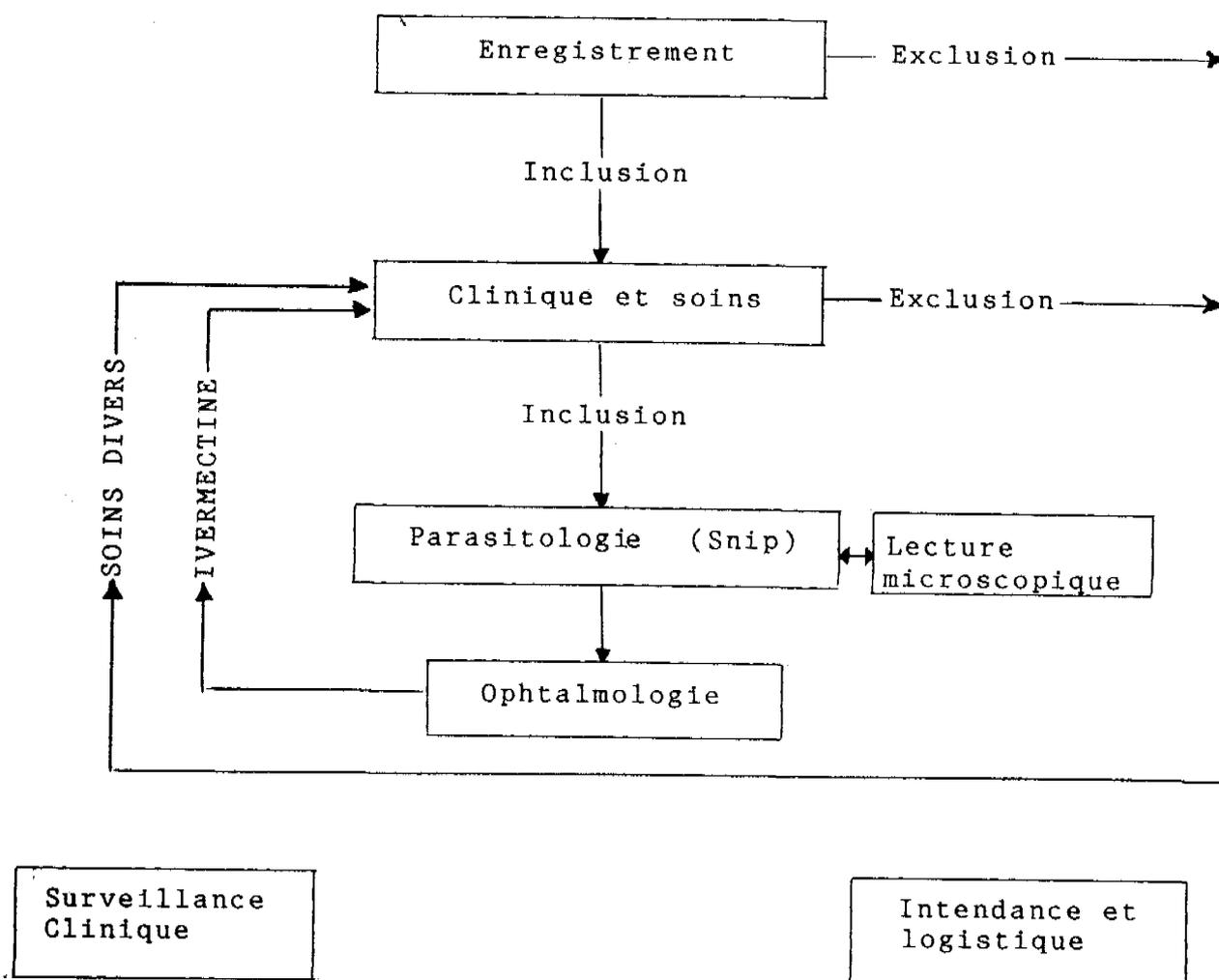
En procédant ainsi, nous pensons ne pas avoir négligé les cas graves et espérons donner un aperçu aussi représentatif que possible des cas modérés.

De plus, l'observation des réactions adverses dans les 2 villages témoins a été confiée à un médecin ignorant le protocole, pour obtenir le "bruit de fond" symptomatologique de l'onchocercose en l'absence de traitement.

4.3. Modalités pratiques

4.3.1. Organigramme

La séquence des différentes interventions est organisée selon le schéma ci-dessous :



Une équipe "lourde" répartie en 5 postes assure l'identification, les examens préalables et l'administration du traitement.

Une équipe autonome, composée de 2 médecins, a pour tâche la surveillance clinique des villages traités pendant 4 jours consécutifs.

Une équipe d'appui règle les problèmes d'intendance et de déplacement de l'ensemble des participants (cf. liste en annexe).

4.3.2. Chronogramme

L'étude s'est déroulée du 12 au 30 Mai 1987 de la façon suivante :

Date	Traitement	Déplacement	Surveillance
Mardi 12 Mai	-	Bamako-Sonkon	-
Mercredi 13 Mai	Sonkon	-	1
Jeudi 14 Mai	Sonkon	Mouroukoro- bougou	1
Vendredi 15 Mai	Mouroukorobougou	-	1-2
Samedi 16 Mai	Mouroukorobougou	Kokoukourou	1-2
Dimanche 17 Mai	Kokoukourou	Dogorakoro	1-2-4
Lundi 18 Mai	Dogorakoro	-	2-4-5
Mardi 19 Mai	Dogorakoro	Farako	2-4-5
Mercredi 20 Mai	Farako	-	3-4-5
Jeudi 21 Mai	Farako	Djiguibougou	3- 5
Vendredi 22 Mai	Djiguibougou + Guébabougou	Sambo	3- 5- 8-9
Samedi 23 Mai	Sambo	Banko	3- 6-7-8-9
Dimanche 24 Mai	Banko	-	3- 6-7-8-9-10
Lundi 25 Mai	Banko	-	6-7-8-9-10
Mardi 26 Mai	Banko	Koulikoroni	6-7-8-9-10
Mercredi 27 Mai	Koulikoroni	-	-10-11
Jeudi 28 Mai	Koulikoroni	-	-10-11
Vendredi 29 Mai	Fête du Ramadan	-	-10-11
Samedi 30 Mai	Koulikoroni	Bamako	-11

Tableau n°2 : Chronogramme

Bien évidemment nous n'avons pas jugé utile de poursuivre la surveillance clinique pendant 4 jours à Koulikoroni, le dernier village témoin !

4.4. Traitement des données

Le recueil des données sur le terrain est réalisé sur les fiches standardisées figurant en annexe I. Celles-ci comportent le codage des différentes variables étudiées et le formatage informatique.

La saisie et l'analyse des données sont effectuées par la section de statistique et d'informatique appliquée à l'Epidémiologie de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali, au sein du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires. Le matériel est IBM-Compatible et le Logiciel utilisé est "EPIDEMIO" développé par le Pr. DUFLO et son équipe (Pr. B. DUFLO - Service des Maladies Parasitaires et Tropicales de l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière (Pr. M. GENTILINI)).

Les tests statistiques utilisés font appel au test du χ^2 , à la comparaison de moyennes par l'analyse de la variance, aux corrélations simples et multiples.

Le seuil de signification est fixé à 0,05 et le degré de signification précisé par l'expression $p = \dots$.

Le risque relatif (RR) est calculé dans certains tableaux: il exprime le rapport d'incidence entre les sujets exposés et non exposés à un facteur de risque. Son intervalle de confiance (IC) est précisé.

RESULTATS

V. RESULTATS

5.1. Description des réactions adverses observées

5.1.1. Types et fréquences

Parmi les 856 personnes traitées par l'Ivermectine, 130 ont présenté des réactions adverses (soit un taux d'incidence de 15,2%) à type de :

- Céphalées.....	72 cas (55,4%)
- Prurit.....	49 cas (37,7%)
- Arthralgies, courbatures.....	41 cas (31,5%)
- Oedèmes.....	17 cas (13,0%)
- Adénopathies douloureuses.....	15 cas (11,5%)
- Fièvre.....	7 cas (5,4%)
- Eruption.....	3 cas (2,3%)
- Autres	7 cas (5,4%)

N.B. Le total est supérieur à 100% en raison des réactions multiples.

Les autres réactions observées sont à type de :

- troubles digestifs
 - . diarrhées : 2 cas
 - . vomissement : 1 cas
 - . épigastralgie : 1 cas
 - . météorisme : 1 cas
- et de troubles oculaires :
 - . photophobie : 1 cas
 - . conjonctivite : 1 cas.

Les arthralgies recouvrent essentiellement un tableau de courbatures généralisées ou de lombalgies.

Les oedèmes sont d'aspect inflammatoire, localisés à un segment de membre (dos de la main, avant-bras, cuisse, jambe), le plus souvent unilatéraux. Aux membres inférieurs, ils étaient tous associés à une adénopathie inguinale palpable et douloureuse.

Parmi les 82 sujets exclus du protocole dans les villages traités

par l'Ivermectine 4 personnes se sont plaintes de céphalées ou de prurit et dans les 2 villages témoins comptant 607 personnes, seulement 3 d'entre elles ont signalé des réactions adverses à un observateur ignorant qu'un placebo leur avait été administré.

Au total si l'incidence des réactions adverses chez les sujets "exposés" à l'Ivermectine est de 15,2%, celle chez les sujets "non exposés" est de 1%. Celle-ci peut avoir pour origine :

- l'onchocercose elle-même,
- une affection intercurrente,
- une simulation.

Quoi qu'il en soit, la différence entre les sujets traités et les sujets témoins est telle qu'il est superflu d'utiliser des tests statistiques pour attribuer à l'Ivermectine l'apparition des réactions adverses observées dans le groupe traité.

5.1.2. Gravité

Dans 94% des cas (122/130), ces réactions n'ont entraîné qu'une gêne modérée et transitoire tandis que 8 patients (6%) ont été obligés de s'aliter pendant 24 à 48 heures.

Dans 4 cas, il s'agissait d'une impotence fonctionnelle en rapport avec une adénopathie inguinale douloureuse et un oedème inflammatoire sous-jacent, gênant la station debout et la marche.

Chez 4 patients, il s'agissait d'un tableau clinique associant une réaction fébrile, des céphalées intenses et des courbatures généralisées.

Ces 8 observations sont résumées dans le tableau n°3 :

5 cas ont été observés à Sambo, où le niveau d'endémie était le plus élevé (cf. infra)

La distribution des cas sévères selon l'âge semble montrer qu'ils concernent aussi bien des sujets jeunes (9 ans minimum)

N° Observation	1	2	3	4	5	6	7	8
N° dossier informatique	008	371	587	681	707	710	711	730
Résidence	Sonkon	Farako	Dogorakoro	Sambo	Sambo	Sambo	Sambo	Sambo
Age (année)	15	28	29	15	65	25	11	9
Sexe	M	F	M	M	M	M	M	M
MF dermique *	8,78	13	59,3	20,5	17,6	12,7	76,7	26,5
MF chambre antérieure	0	0	0	0	11'	2	0	0
Lésions oculaires	Phtysie OD	RAS	RAS	Uveite OG	Chorioréti- nite bilat.	RAS	RAS	RAS
Kystes	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Adénopathies	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Etat nutritionnel**	85,7%	76,8%	93,4%	89%	94,8%	89,7%	76,3%	63%
Posologie Ivermectine***	187,5	209,3	200	176,5	163	158	162	103,5
Réactions adverses	Céphalées ADP inguin. Oedème cuis- se	Céphalées Arthralgies Adénopathies Oedèmes	Céphalées Arthralgies ADP.Oedèmes	Adénopathies Oedèmes	Céphalées Fièvre Arthralgies	Céphalées Fièvre	Céphalées Fièvre Arthralgies	Fièvre Adénopathies

Tableau n°3 : Description clinique des 8 patients ayant présenté une invalidité temporaire totale
consécutives à la prise d'Ivermectine.

* Moyenne de William des 4 prélèvements, en microfilaires/mg

** selon la formule de Lorentz $P = T - 100 - \frac{(T - 150)}{x}$

*** en microgramme/Kg. $P = \text{poids "idéal" en Kg}$
 $T = \text{taille en cm}$
 $x = 4 \text{ pour hommes, } x = 2 \text{ pour femmes}$

Bilat. = bilatérale
ADP inguin. = adénopathies inguinales
OD = Oeil droit
OG = Oeil gauche
MF = microfilaires

que des sujets âgés (65 ans maximum).

Selon le sexe, on note une nette prédominance masculine (7 cas/8).

Les 8 patients avaient tous une charge microfilarienne dermique positive, échelonnée entre 8,78 et 76,7 microfilaries/mg de peau (moyenne : 29,4, écart-type : 4,8). 5 étaient porteurs de kystes onchocerquiens palpables et un seul présentait des adénopathies inguinales avant traitement.

Au plan ophtalmologique, les sujets n°5 et 6 hébergeaient des microfilaries dans la chambre antérieure ; le sujet n°1 était atteint d'une phtysie de l'oeil droit, le sujet n°4, d'une uveite de l'oeil gauche et le sujet n°5, d'une chorioretinite bilatérale.

Leur statut nutritionnel a été apprécié selon la formule de LORENTZ (rapport exprimé en pourcentage du poids observé sur le poids idéal compte tenu de la taille et du sexe). Il apparaît que 3 sujets s'éloignent de -20% de la "norme idéale" de 100% (observations n°2-7-8) tandis que les 5 autres témoignent d'un état nutritionnel satisfaisant selon ce critère.

La posologie de l'Ivermectine, rapportée en microgramme/Kg, dépassait 7 fois sur 8 la dose préconisée de 150 microgrammes/Kg.

Au terme de cette description, on serait tenté d'incriminer comme facteurs de risque d'intolérance à la prise d'Ivermectine:

- le sexe masculin
- les signes cutanés d'onchocercose (charge microfilarienne dermique et kystes onchocerquiens)
- la posologie.

Nous reviendrons sur le rôle de ces 3 facteurs en discutant l'ensemble de nos résultats.

5.1.3. Evolution

Les réactions adverstes sont survenues 12 à 24 heures après la prise du médicament, hormis dans un cas d'éruption généralisée prurigineuse apparue 1 heure après l'absorption d'Ivermectine.

Dans tous les cas recensés, y compris les 8 cas ayant entraîné une invalidité temporaire totale, l'évolution a été rapidement favorable grâce à un traitement anti-histaminique et anti-inflammatoire.

5.2. Associations avec le terrain

5.2.1. Réactions adverstes en fonction de l'âge

La comparaison de l'âge moyen selon l'apparition des réactions adverstes est rapportée dans le tableau n°4.

De toute évidence, ces 2 variables sont significativement liées pour les céphalées, le prurit, les arthralgies et les oedèmes: les sujets présentant ces types de réaction sont plus âgés que les sujets indemnes. Par contre, les réactions ganglionnaires ne semblent pas liées à l'âge.

5.2.2. Réactions adverstes en fonction du sexe

Quel que soit le type de réaction, le sexe n'intervient pas dans leur apparition, comme le montrent les données du tableau n°5.

Réactions Adverses	Présence	Effectif	Age moyen (*)	Ecart-type	Test F
Quel que soit le type	Non	726	22,8	18	55 p< 0,00001
	Oui	130	35,4	15,4	
Céphalées	Non	784	23,7	18	32 p< 0,00001
	Oui	72	36,3	14,7	
Prurit	Non	807	24,07	18,2	19,5 p< 0,00001
	Oui	49	35,8	14,3	
Arthralgies Courbatures	Non	815	24,03	18,1	26,7 p< 0,00001
	Oui	41	38,9	14,6	
Oedèmes	Non	839	24,5	18,1	6,8 p= 0,009
	Oui	17	36,1	20,2	
Adénopathies inguinales	Non	841	24,7	18,3	0,44 NS(**)
	Oui	15	27,9	11,3	

Tableau n°4 : Apparition de réactions adverses à l'Ivermectine en fonction de l'âge en année.

(*) = en année

(**) = non significatif

Réactions Adverses	HOMMES (N = 456)		FEMMES (N = 400)		Chi ²
	Nb.cas	(%)	Nb.cas	(%)	
Quel que soit le type	72	(15,8)	58	(14,5)	0,18 - NS -
Céphalées	46	(10,1)	26	(6,5)	3,1 - NS -
Prurit	21	(4,6)	28	(7,0)	1,84 - NS -
Arthralgies Courbatures	25	(5,5)	16	(4,0)	0,72 - NS -
Oedèmes	10	(2,2)	7	(1,8)	0,4 - NS -
Adénopathies inguinales	11	(2,4)	4	(1,0)	1,71 - NS -

Tableau n°5 : Apparition des réactions adverses à l'Ivermectine en fonction du sexe.

Nb. : Nombre

N = Effectif

NS = Non significatif

5.2.3. Réactions adverses en fonction du degré d'infection onchocerquienne

Les signes de gravité de l'infection onchocerquienne ont été appréciés par la charge microfilarienne dermique, la présence de kystes sous-cutanés et la présence de microfilaires dans la chambre antérieure de l'oeil.

La charge microfilarienne dermique moyenne est significativement liée à l'apparition de réactions adverses (cf. tableau n°6).

On constate sur le tableau n°7 que l'incidence des réactions adverses double à partir de 10 microfilaires par mg de peau (31,3% au lieu de 15,2%).

La présence de kystes onchocerquiens avant traitement constitue également un facteur de risque. Parmi les 204 sujets porteurs de kyste, 50 ont présenté des réactions adverses soit une incidence de 24,5% (contre 12,3% chez les non porteurs de kyste). Cette liaison se retrouve en cas de céphalées, de prurit et d'arthralgie, mais n'est pas retrouvée en cas d'œdèmes ou d'adénopathies inguinales (tableau n°8).

La présence de microfilaires dans la chambre antérieure de l'oeil est significativement liée à l'apparition de céphalées, de prurit, d'arthralgies et de réactions ganglionnaires (tableau n°9).

L'incidence des réactions quel que soit le type est de 29,3% chez les sujets porteurs de microfilaires dans la chambre antérieure contre 11,9% chez les sujets sans microfilaires intracamerulaires.

Réactions adverses	Présence	Effectif	Microfilaroder- mie - Moyenne de William	Test F
Quel que soit le ty- pe	Non	726	3,23	67,9 $p \approx 0$
	Oui	130	8,95	
Céphalées	Non	784	3,42	53 $p \approx 0$
	Oui	72	11,06	
Prurit	Non	807	3,6	15,9 $p \approx 0$
	Oui	49	7,9	
Arthralgies Courbatures	Non	815	3,56	32 $p \approx 0$
	Oui	41	11,91	
Oedèmes	Non	839	3,7	7,3 $p = 0,006$
	Oui	17	9,04	
Adénopathies inguinales	Non	841	3,69	12,3 $p = 0,0004$
	Oui	15	12,56	

Tableau n°6 : Réactions adverses à l'Ivermectine en fonction
de la charge microfilarienne dermique moyenne
(en microfilaires/mg de peau)

Charge microfilarienne	Réactions adverses			Total
	Non	Oui	Incidence %	
0	249	10	(3,9)	259
0,01 à 1,9	153	22	(12,6)	175
2 à 4,9	86	16	(15,7)	102
5 à 9,9	85	14	(14,1)	99
10 à 24,9	88	40	(31,3)	128
25 et plus	65	28	(30,1)	93
Total	726	130	(15,2)	856

Tableau n°7 : Incidence des réactions adverses en fonction
de la charge microfilarienne dermique en
microfilaire/mg de peau

Réactions adverses	Kystes - (N*=652)		Kystes + (N=204)		Chi ²	RR ** (IC)
	Nb.Cas	%	Nb.Cas	%		
Quel que soit le type	80	12,3	50	24,5	17,1 p<0	2,32 1,5-3,4
Céphalées	45	6,9	27	13,2	7,28 p=0,007	2,05 1,2-3,5
Prurit	31	4,8	18	8,8	4,04 p=0,04	1,9 1 -3,7
Arthralgies Courbatures	22	3,4	19	9,3	10,7 p=0,001	2,94 1,5-5,6
Oedèmes	12	1,8	5	2,5	0,06 NS	1,34 0,14-12
Adénopathies inguinales	8	1,2	7	3,4	3,19 NS	2,8 0,9-9

Tableau n°8 : Réactions adverses à l'Ivermectine en fonction des kystes onchocerciens

* N = effectif

**RR = Risque relatif - IC = intervalle de confiance

Nb. = nombre

Réactions Adverses	MFCA - (671)		MFCA + (157)		Chi ²	(*) RR (I.C.)
	Nb.cas	%	Nb.Cas	%		
Quel que soit le type	80	11,9	46	29,3	28,4 p \approx 0	3,06 (2,02-4,6)
Céphalées	45	6,7	25	15,9	12,8 p= 0,0002	2,6 (1,5 -4,5)
Prurit	29	4,3	17	10,8	9,06 p= 0,002	2,68 (1,4 -5,1)
Arthralgies Courbatures	23	3,4	17	10,8	13,6 p= 0,0002	3,4 (1,77-6,6)
Oedèmes	14	2,1	3	1,9	2,9 NS	1,09 (0,4 -3)
Adénopathies inguinales	8	1,2	7	4,5	5,9 p= 0,01	3,8 (1,3-11,5)

Tableau n°9 : Réactions adverses à l'Ivermectine en fonction de la présence de microfilaries dans la chambre antérieure de l'oeil

(*) RR = Risque relatif - IC = intervalle de confiance
MFCA = Microfilaire chambre antérieure
Nb. Nombre

5.2.4. Réactions adverses en fonction des villages

L'incidence des réactions adverses, la prévalence des sujets infestés par O. volvulus et la charge microfilarienne dermique sont rapportées pour chaque village dans le tableau n°10.

A Sambo, où l'incidence des réactions adverses est la plus forte (28,4%) on retrouve également le niveau d'endémie le plus élevé, avec 81% de sujets positifs au snip, et une charge microfilarienne moyenne de 7,38 par mg de peau.

Dans les autres villages, la relation entre l'incidence des réactions adverses et le niveau d'endémie onchocerquienne paraît moins évidente.

5.3. Association avec le traitement

Nous avons déjà montré que l'Ivermectine était bien responsable des réactions adverses observées, en comparant les taux d'incidence chez les sujets témoins (1%) et chez les sujets traités (15,2%).

Il nous a cependant paru intéressant de rechercher un effet dose et de préciser la tolérance du produit chez quelques personnes ayant déjà été traités par Ivermectine.

5.3.1. Recherche d'un effet dose

Si la posologie recommandée était de 150 microgrammes par Kg de poids corporel, la présentation de l'Ivermectine en comprimé dosé à 6 mg sécable en 2 parties obligeait à constituer des groupes de poids croissant, recevant de 1/2 comprimé à 2 comprimés (cf. supra 4-2-2).

Ainsi, la dose réellement administrée a été de 170 microgrammes par Kg en moyenne (écart-type = 27, dose minimale = 103, dose maximale = 225 microgrammes/Kg).

Villages	Population	Incidences des réactions adverses		Prévalence des sujets infestés		CMFM (*)
		Nb. Cas	%	Nb. Cas	%	
Sambo I et II	95	27	28,4	77	81,0	7,38
Kokoukourou	76	20	26,3	56	73,7	3,54
Dogorakoro	160	34	21,3	114	71,2	3,28
Sonkon	131	19	14,5	94	71,7	4,69
Farako	139	15	10,8	68	49,0	2,24
Mouroukorobougou	168	10	6,0	130	77,4	3,67
Samambougou	87	5	5,7	58	66,6	4,30
Total	856	130	15,2	597	69,7	3,77

Tableau n°10 : Incidence des réactions adverses, prévalence de sujets infestés, et charge microfilarienne dermique en fonction des villages

(*) = Charge microfilarienne dermique, moyenne de William
 Nb. = Nombre

Dans le tableau n°11 sont comparées les posologies moyennes administrées en fonction des réactions adverses à l'Ivermectine :

Elles sont significativement plus élevées chez les sujets ayant présenté une réaction (quel que soit son type) que chez les autres sujets.

Il en est de même en cas d'oedèmes. Par contre, l'apparition de céphalées, de prurit, d'arthralgies ou d'adénopathies inguinales ne semble pas liée à la posologie.

En fait, l'Ivermectine n'a pas été administrée uniformément à raison de 150 microgrammes/Kg ; au contraire, la posologie a augmenté de façon très significative avec le poids des sujets traités (coefficient de corrélation $R = 0,32$, $p < 0$) et par conséquent, avec la charge microfilarienne dermique ($R = 0,18$) ; les sujets plus gros étant plus âgés et donc probablement plus infestés par O. volvulus.

Ces constatations sont illustrées dans le tableau n°12 qui montre une progression croissante dans l'incidence des réactions adverses, la posologie et la charge microfilarienne en fonction des groupes de poids.

Réactions adverses	Présence	Effectif	Posologie (*)		Test F
			M	ET	
Quel que soit le type	Non	730	169	27,8	8,8 p = 0,002
	Oui	130	176	20,6	
Céphalées	Non	784	169,6	27,5	3,5 p = 0,059(NS)
	Oui	72	175,8	19,6	
Prurit	Non	807	169,7	27,3	3,46 p = 0,06(NS)
	Oui	49	177	19,8	
Arthralgies Courbatures	Non	815	169,9	27,4	1,75 p = 0,18(NS)
	Oui	41	175,6	15,6	
Oedèmes	Non	839	169,8	26,9	9,8 p = 0,001
	Oui	17	190,4	19,9	
Adénopathies inguinales	Non	841	170	27	0,33 p = 0,56(NS)
	Oui	15	174	25,2	

Tableau n°11 : Réactions adverses à l'Ivermectine en fonction de la posologie moyenne

(*) en microgramme/Kg

Groupes de poids	Effectif	Réactions adverses		Posologie administrée				CMFM(***)
		N	%	Cp (*)	Mini(**)	Maxi(**)	M (**)	
15-29	229	4	1,7	1/2	103	200	143	1,20
30-39	94	5	5,3	1	154	200	175	2,20
40-59	385	87	22,6	1+1/2	152	225	179	6,83
60 et plus	148	34	23,0	2	-	200	185	6,67
Total	856	130	15,2	-	-	-	170	3,77

Tableau n°12 : Réactions adverses, posologie d'Ivermectine et charge microfilarienne dermique en fonction des groupes de poids.

(*) 1 cp = 6 mg

(**) en microgramme/Kg

(***) en microfilaires/mg de peau (moyenne de William)

Dans ces conditions, nous avons recherché le rôle de la posologie dans l'apparition de réactions adverses, à charge microfi-larienne égale, par un test de corrélation partielle qui fait disparaître l'effet dose :

- corrélation simple entre les réactions et la posologie :
 $R = 0,10$, $p = 0,003$
- corrélation partielle entre les réactions et la posologie en contrôlant la charge : $R = 0,026$, $p = 0,44$.

Ces derniers résultats montrent qu'il n'y a pas d'effet dose dans l'apparition des réactions adverses avec l'Ivermectine administrée selon les conditions mentionnées dans le tableau n°12.

5.3.2. Réactions adverses et traitement antérieur

Parmi les 856 sujets inclus, 52 avaient déjà été traités par l'Ivermectine. 4 d'entre eux ont présenté des réactions adverses, soit 7,7% contre 15,6% chez les sujets ayant reçu l'Ivermectine pour la première fois (tableau n°13). Si cet écart est en faveur d'une meilleure tolérance de l'Ivermectine au cours des traitements itératifs, la différence n'est cependant pas significative ($\chi^2 = 1,83$, $p = 0,17$).

Réactions adverses	Traitement antérieur		Total
	Non	Oui	
Non	678	48	726
Oui	126	4	130
Total	804	52	856

Tableau n°13 : Réactions adverses en fonction
du traitement antérieur par Ivermectine.

DISCUSSION

VI. DISCUSSION

Nos résultats permettent de dégager les points suivants sur la tolérance de l'Ivermectine en traitement de masse :

1. L'incidence des réactions adverses n'est pas négligeable (15,2%) ; par ordre décroissant, on a observé des céphalées, du prurit, des arthralgies, des oedèmes et des réactions ganglionnaires inguinales, de façon isolée ou associée.
2. Si ces réactions étaient modérées dans la plupart des cas (94%), elles ont obligé 8 patients à s'aliter pendant 24 à 48 heures, soit une incidence de 9,3 pour mille.
3. Toutes ces réactions ont rapidement cédé grâce à un traitement symptomatique associant anti-histaminique retard et anti-inflammatoire.
4. La recherche de facteurs de risque d'intolérance a permis d'incriminer les signes d'infestation onchocerquienne : charge microfilarienne dermique égale ou supérieure à 10 MF/Mg de peau, présence de kystes et présence de microfilaires dans la chambre antérieure de l'oeil.

Le rôle de l'âge dans l'apparition des réactions adverses se maintient en contrôlant les effets de la charge dermique et de la posologie : à charge dermique et à posologie égale, l'Ivermectine est d'autant moins bien tolérée que le sujet est âgé.

<u>Variables corrélées : Réactions et âge</u>	<u>Coeff.R</u>	<u>Probabilité</u>
<u>Corrélation simple</u>	0,24	0
<u>Corrélation partielle</u>		
contrôlée par la posologie	0,22	0
contrôlée par la charge dermique	0,13	0,00005
contrôlée par la posologie et la charge	0,22	0

Par contre, ni le sexe, ni la posologie utilisée ne contribuent à l'apparition de réactions adverses contrairement à ce qui avait été évoqué dans les 8 cas d'invalidité temporaire totale pour lesquels il faut retenir l'infestation onchocerquienne comme facteur de gravité.

D'autres expériences sur la tolérance de l'Ivermectine ont été réalisées et méritent d'être comparées avec nos résultats :

D. DEMBELE, dans sa thèse fait les constatations suivantes à propos de 12 malades dont 8 traités par Ivermectine et 4 témoins à Missira (Mali, 1985).

- Les réactions adverses observées sont à type de prurit, d'éruption, d'arthralgie, de fièvre et de lymphadénopathies.

- L'intensité des réactions le jour du traitement est modérée; dans 2 cas, il note un prurit très précoce, 1/4 d'heure après la prise du médicament.

- Les réactions atteignent leur maximum d'intensité le 2^e et 3^e jour, soit 24 à 48 heures après traitement, puis décroissent rapidement. Seules persistent au delà du 5^e jour des lymphadénopathies.

Toujours à Missira, chez les mêmes patients, BISSAN et al. notent que les réactions à l'Ivermectine semblent s'atténuer au fur et à mesure des traitements annuels consécutifs.

Cette observation, très intéressante dans la perspective d'une stratégie reposant sur un traitement de masse annuel, mérite d'être confirmée en raison du faible effectif. Dans notre étude, elle n'est pas vérifiée mais pourrait être approfondie, si un nouveau traitement était réalisé en 1988.

En milieu hospitalier, à Bamako, 232 malades onchocerquiens ont fait l'objet d'un essai clinique sur la tolérance de l'Ivermectine contre un placebo en 1984. Un bilan clinique et biologique avant et après traitement a permis de faire les consta-

tations suivantes (résultats non publiés, communiqués par le Dr. E. PICHARD et le Pr. A. DIALLO).

- Des symptômes pouvant correspondre à une lyse microfilarienne sont observés de J1 à J4 : il s'agit de fièvre, de céphalées, de prurit, d'arthralgie et de tachycardie sinusale.

- Ces symptômes ont duré de 24 à 72 heures et ont été de faible intensité : la prise d'aspirine et de polaramine a permis de les contrôler en partie.

- Des hypotensions sans lipothymie ni perte de connaissance ont surtout été observées entre le 3^e et le 4^e jour après traitement. Elles peuvent correspondre à une baisse spontanée de la tension artérielle, en rapport avec le décubitus prolongé des patients durant l'hospitalisation.

- L'inversion de l'onde T observée dans les dérivations précordiales de quelques patients n'a pas de signification pathologique. Très banale, elle se retrouvait sur les tracés avant traitement.

- Les examens biologiques n'ont pas montré de modification des fonctions hépatiques, rénales ou hématopoïétiques.

En Août 1987, dans la zone de Bui, au Ghana, un traitement de masse à l'Ivermectine a concerné 1065 personnes, parmi lesquelles moins de 5% ont présenté des réactions mineures. Seule une femme de 27 ans, avec une charge de 25 microfilaires, a ressenti quelques malaises non précisés par les auteurs. Heureusement "...elle récupérerait quelques minutes plus tard, reprenait ses activités normales dès le lendemain matin et esquissait devant ses parents et amis quelques pas de danse...".

Toujours au Ghana, dans la zone d'Assubende, une population d'environ 21.000 personnes a reçu un traitement de masse à l'Ivermectine en Octobre 1987. Des résultats préliminaires

mentionnent des réactions adverses bien plus importantes que dans la zone du Bui, notamment des oedèmes du visage ou des membres. De plus, 24 cas d'hypotension artérielle et 2 cas de bronchospasme sont rapportés.

Ainsi, il apparaît que si l'Ivermectine apporte un progrès considérable par rapport à la DEC et permet d'envisager le contrôle du réservoir de virus par un traitement de masse, la tolérance du produit (et donc son acceptabilité) est inversement proportionnelle au niveau d'endémie onchocerquienne.

De la sorte, dans les zones hypoendémiques où la transmission a été contrôlée depuis longtemps par la lutte anti-vectorielle et où persistent des onchocerquiens faiblement parasités, l'Ivermectine constitue une arme de choix ; elle devrait permettre de stériliser le réservoir de virus résiduel, au prix de quelques réactions modérées, avant qu'une réinvasion simuliidienne apparaisse si la lutte anti-vectorielle devait être interrompue.

Par contre, dans les foyers hyperendémiques, nos résultats incitent à la prudence : tout traitement de masse devrait s'accompagner d'une surveillance médicale attentive. Au plan individuel, l'âge avancé du patient ou une charge dermique d'au moins 10 MF/mg si celle-ci peut être mesurée avant la prise d'Ivermectine devrait conduire à un traitement systématique des réactions adverses.

Enfin, bien que ce dernier point ne soit pas prouvé on peut légitimement s'attendre à ce que la tolérance s'améliore au fur et à mesure des traitements successifs, grâce à la réduction de la charge microfilarienne.

En conséquence, le traitement de masse à l'Ivermectine devra être d'autant plus prudent qu'il sera réalisé pour la première fois dans des foyers hyperendémiques.

CONCLUSION

CONCLUSIONS

En collaboration avec le Programme de Lutte contre l'Onchocercose (OCP) et le Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales, le Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali a réalisé un traitement de masse contre l'onchocercose par l'Ivermectine dans 8 villages hyperendémiques riverains d'un affluent du Baoulé, la Koba. 2 villages riverains d'un autre cours d'eau, la Dlabá, ont servi de témoins. La zone de l'étude qui s'est déroulée du 12 au 30 Mai 1987 est située dans l'arrondissement de Négala (Cercle de Kati).

L'administration de l'Ivermectine a été précédée par un examen clinique, une série de 4 biopsies cutanées exsangues et un bilan ophtalmologique.

Ont été inclus les sujets en bonne santé apparente, à l'exception des signes cliniques et ophtalmologiques d'onchocercose, âgés d'au moins 5 ans et pesant au minimum 15 Kg.

Ont été exclus les sujets en mauvais état général, allergiques, présentant des oedèmes, une hépatomégalie ou un ictère, des signes ou des antécédents d'atteinte du système nerveux central, ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes depuis moins d'un mois.

La posologie préconisée était de 150 microgrammes par Kg de poids corporel. Cependant, l'Ivermectine étant présentée en comprimé de 6 mg sécable en 2 parties, la posologie administrée a été de 170 microgrammes/Kg en moyenne (dose minimale : 103 microgrammes/Kg, dose maximale 225 microgrammes/Kg).

Une surveillance clinique a suivi la prise du médicament pendant 4 jours consécutifs pour dépister et traiter les réactions adverses.

Le même protocole a été appliqué dans les 2 villages témoins

où les sujets ont reçu des comprimés polyvitaminés, à l'exception de 6 patients dont les lésions oculaires évolutives ont justifié un traitement par Ivermectine. L'observation des réactions adverses a été assurée par un médecin ignorant qu'un placebo avait été distribué.

Dans la vallée de la Koba, 856 personnes sur 938 recensées ont été traitées par l'Ivermectine, soit un taux de couverture de 92%, en excluant les enfants de moins de 15 Kg, faiblement parasités, qui jouent un rôle négligeable dans la transmission.

Dans la vallée de la Dlaba, 607 individus constituent le groupe témoin.

Nos résultats permettent de dégager les points suivants sur la tolérance de l'Ivermectine en traitement de masse :

1. L'incidence des réactions adverses n'est pas négligeable (15,2%) mais d'intensité modérée dans la plupart des cas (94%). Par ordre décroissant, on a observé des céphalées, du prurit, des arthralgies, des oedèmes, des réactions ganglionnaires inguinales, des réactions fébriles, des éruptions.

2. Cependant, 8 patients ont été obligés de s'aliter pendant 24 à 48 heures :

Dans 4 cas, il s'agissait de lymphadénopathies inguinales douloureuses avec oedème inflammatoire sous-jacent, gênant la station debout et la marche

Dans les 4 autres cas, il s'agissait d'une réaction générale associant fièvre, céphalées intenses et courbatures généralisées.

3. L'apparition des réactions est décalée de 12 à 24 heures après la prise d'Ivermectine ; l'évolution a été rapidement favorable, spontanément ou grâce à un traitement anti-histaminique et anti-inflammatoire.

4. La recherche de facteurs de risque d'intolérance à permis d'incriminer les signes d'infestation onchocerquienne et l'âge des sujets : l'Ivermectine est d'autant moins bien tolérée que la charge dermique est élevée et que le sujet est plus âgé (à charge dermique égale). Par contre, un effet dose n'a pas été retrouvé. Si les résultats bruts semblent montrer que l'incidence des réactions adverses augmente avec la posologie, cette association disparaît en contrôlant l'effet de la charge dermique.

5. Une meilleure tolérance à la prise répétée d'Ivermectine n'a pas été retrouvée chez les 52 patients traités pour la 2^e fois. Cette hypothèse mériterait d'être vérifiée à l'occasion d'un 2^e traitement dans la vallée de la Koba et de la Dlaba.

Nos résultats confirment qu'un traitement microfilaricide de masse peut désormais être envisagé dans la stratégie de lutte contre l'onchocercose, grâce à l'Ivermectine.

Cependant, cette stratégie comporte des contraintes dans les foyers hyperendémiques : le traitement de masse devra être d'autant plus prudent qu'il sera administré pour la première fois. Au plan individuel, un traitement systématique par anti-histaminique et anti-inflammatoire devra être prévu chez les sujets âgés et/ou porteurs d'au moins 10 MF/mg de peau pour limiter les réactions adverses. Si la numération des microfilaires dermiques n'est pas réalisable avant traitement, la présence de kystes onchocerquiens peut être retenu comme facteur de risque d'intolérance.

Enfin, cette étude doit être complétée par des travaux en cours destinés à préciser l'efficacité clinique, parasitologique et ophtalmologique de ce traitement de masse.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANATAPHRUTI M., KINO H., TEREDA M., ISHII A.I. AND SANO M., 1982
Studies on chemotherapy of parasitic helminths (XIII).
Efficacy of Ivermectin on the circulation microfilaria
and embryonic developpment in Jpn. J. Parasitol., 31, 317-339.
2. ANONYME, 1983
Methods for use in chemotherapy trials against onchocer-
ciasis.
OCP/OCT/83-2,2-18.
3. ANONYME, 1984
Dix ans de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest
OCP/84-3, 1-124.
4. ANONYME, 1984
Rapport sur le projet de chimiothérapie de l'onchocercose
Comité conjoint du Programme JPC-CCP JPC 5-9 Niamey, 3-
6 Déc. 1984, 1-5.
5. ANONYME, 1987
Campagne de distribution d'Ivermectine dans la zone du
Bui, au Ghana.
OCP/87-15, 1-2.
6. AWADZI K., ORME M., BRECKENRIDGE A.M. AND GRILLES H.M., 1982
Studies in the chemotherapy of onchocerciasis. VI. The
effect of indometacine and cyproheptadine on the Mazzotti
reaction.
Ann. Trop. Med. Parasit. 76, 323-330.
7. AWADZI K., IBID, 1982
The chemotherapy VII. The effect of Prednisone on the Mazzot-
ti reaction.
Ann. Trop. Med. Parasit 76, 331-338.
8. AWADZI K, SCHULZ-KEY H., HOWELLES R.E., HADDOCK D.R.W.
AND GRILLES H.M., 1982
The chemotherapy of onchocerciasis VII. Levamisole and

its combination with Benzimidazole.

Ann. Trop. Med. Parasit. 76, 459-473.

9. AWADZI K., DADZIE K.Y., SCHULZ-KEY H., HADDOCK R.W., GRILLES H. AND AZIZ M.A., 1984

The chemotherapy of onchocerciasis. An assessment of four single dose regimes of Ivermectin in human onchocerciasis.

XIth International Congress for tropical Medicine and Malaria. Calgary Canada Abstract and Poster volume p.9.

10. AWADZI K., DADZIE K.Y., SCHULZ-KEY H., HADDOCK D.R. AND GRILLES H.M., 1985

The chemotherapy of onchocerciasis X. An assessment of four single dose treatment regimes of MK-933 (Ivermectin) in human onchocerciasis.

Ann. Trop. Med. and Parasit. 79, (1), 63-78.

11. AZIZ M.A., DIALLO S., DIOP I.M., LARIVIERE M. ET PORTA, 1982

Efficacy and tolerance of Ivermectin in human onchocerciasis. Lancet 2, 171-173.

12. AZIZ M.A. ET PORTA M., 1982

Un nouvel anti-parasitaire : l'Ivermectine

Journées de l'Hôpital Claude BERNARD 22 et 23 Octobre 1982

La Française d'Édition et d'Imprimerie pp. 221-226.

13. BISSAN Y., 1987

Bioécologie de Simulium damnosum s.l. (Diptera-Simuliidae) en zone de savane soudano-sahélienne ; région de la Boucle du Baoulé (Missira-Cercle de Kolokani).

Incidence sur la transmission de l'onchocercose.

Doctorat III^e cycle Biologie Animale - Ecologie ISFRA, 109 pp + fig.

14. CAMPBELL W.C., 1982

Efficacy of the Avermectins against filarial parasites. A short review.

Veterinary Research Communications, 5, 251-262.

15. COULAUD J.P., LARIVIERE M., AZIZ M., GEWAIS M.C., GAZOTTE P., DELNOL A.M. ET CENAC J., 1983
Traitement de l'onchocercose humaine par l'Ivermectine.
Bull. Soc. Path. Exot. 76, 681-688.
16. DEMBELE D., 1985
Approche expérimentale de la chimioprophylaxie de l'onchocercose de savane par l'Ivermectine (MK-933).
Effet d'une dose annuelle de 200 mcg/Kg sur la transmission et l'état de santé des onchocercariens traités.
Thèse Médecine Bamako 127pp + Fig.
17. DIALLO S., DIALLO J., DIOP M., LARIVIERE M., AZIZ M.A., SCHULZKEY H., PY D. AND GAZOTTE P., 1984
Efficacy and safety of Ivermectin VS Diethylcarbamazine VS placebo in Senegalese patients with onchocerciasis.
XI^e Internal Congress for Tropical Medicine and Malaria
Calgary Canada Abstract and Poster Volume p.37
18. DIALLO S., LARIVIERE M., DIOP-MAR I., N'DIR O., N'DIAYE R., BADIANE S., PORTA M. ET AZIZ M.A., 1984
Conduite au Sénégal des premières études d'efficacité et de tolérance de l'Ivermectine (MK-933) dans l'onchocercose humaine.
Bull. Soc. Path. Exot. 77, 196-205.
19. FRITZ L.C., WANG C.C., GORIO A., 1979
Avermectin B1A Irreversibly blocks post-synaptic potentials at the lobster neuromuscular junction by reducing muscle membrane resistance.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 76, 2062-2066.
20. GENTILINI M. ET DUFLO B., 1977
Médecine Tropicale
Flammarion Médecine - Sciences 21^{ème} Edition pp.126-130.

21. GLANCEY B.M., LOFGREN C.S. AND WILLIAMS D.F., 1982
Avermectin Bla : effets on the ovaries of red imported
fire ant queens (Hymenoptera formicidae)
J. Med. Entomol., 19, 743-747.
22. GREEN B.M. AND al., 1985
Comparison of Ivermectin and diethylcarbazine in the
treatment of onchocerciasis.
N. Engl. J. Med., 313, (3), 133-138.
23. KASS I.S., WANG C.C., WALROND J.P. AND STRETTON A.O.W.,
1980
Avermectin Bla, a paralysing anthelmintic that affects
interneurons and inhibitory motoneurons in ascaris.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 6211-6215.
24. KEITA B.S., 1986
L'Ivermectine (MK-933) dans le traitement de l'onchocer-
cose de savane.
Recherche de la dose microfilaricide optimale active.
Thèse Médecine Bamako.
25. KEITA M.F., 1979
Aspects épidémiologiques des filarioses à O. volvulus,
W. bancrofti et T. perstans.
Etude de leur association en République du Mali
Thèse Médecine Bamako.
26. LARIVIERE M., AZIZ M.A., DIALLO S., DIOP-MAR I. ET PORTA M.,
1982
Efficacité et tolérance de l'Ivermectine (MK-933) dans
l'onchocercose humaine
In Ophtalmologie tropicale et onchocercose, Journées de
l'Hôpital Claude Bernard, Paris, 227-233.

27. LE BERRE R. ET PHILIPPON B., 1982
Lutte contre l'onchocercose, stratégie, réalisation, futur
Journées Hôpital Claude Bernard, Paris, 22/23 Oct. 82, 7 pp.
28. LOFGREN C.S. AND WILLIAMS D.F., 1982
Avermectin Bla, a highly potent inhibitor of reproduction
by queens of the red imported fire ant.
J. Econ. Entomol., 75, 798-803.
29. PHILIPPON B., 1978
L'onchocercose humaine en Afrique de l'Ouest
ORSTOM Initiation et Doc. Tech. (37).
30. PONG S.S., WANG C.C. AND FRITZ L.C., 1980
Studies on the mechanism of action of Avermectin Bla stimu-
lation of realise of Gamma-aminobutyric acid from brain
synaptosomes.
J. Neurochim. 34, (2), 351-358.
31. PROD'HON J., BRES DIN I., ROY J.F. ET OVAZZA L., 1976
L'endémie onchocerquienne dans la région de la boucle
du Baoulé.
Enquête conjointe IOTA-Centre Muraz.
Doc. Tech. OCCGE.
32. RANQUE P., ET PHILIPPON B., 1987
Le point sur... l'onchocercose
A paraître dans "Populations et santé"
33. SCHWARTZ D., 1972
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et biologistes
Flammarion édit. Paris, 3, 318 pp.
34. SUBELIA L., BOVET-BOONE F., MATTEI X. ET ROUGEMONT A., 1985
Observations ultrastructurales de la réactions thérapeu-
tique à l'Ivermectine dans l'onchocercose humaine.
Doc. Polycop. Université de Genève 1-4 + Fig.

35. TRAORE M.F., 1982

Evaluation épidémiologique de l'onchocercose dans 10 villages de la boucle du Baoulé (Arrondissement Central de Kolokani).

Thèse Médecine Bamako.

A N N E X E

ENQUETE IVERMECTINE

FICHE N° 1 : IDENTIFICATION

N° INFORMATIQUE

VALLEE DE LA KOBA

INCLUSION

□□□□

DATE (jj,mm,aa) □□□□□□

N° IDENTIFICATION □□□□□□

village famille individu

NOM.....PRENOM.....

VILLAGE.....□□

1=Sonkon 2=Mouroukorobougou 3=Farako 4=Kokounkourou 5=Dougourakoro
6=Sambo I 7=Sambo II 8=Guebabougou 9=Djuiguibougou 10=Koulikoroni
11=Banko 99= non précisé

N° FAMILLE [de 1 à 34, 99=NP].....□□

N° INDIVIDU [de 1 à 500, 999=NP].....□□

NOM.....

PRENOM.....

PERE.....

MERE.....

AGE (années)..... SEXE (1 = masculin 2 = féminin).....□□□

TRAITEMENT ANTERIEUR.....□

0 = aucun 1 = D.E.C. 2 = Ivermectine 3 = suramine 9 = non précisé

POIDS (kg)..... TAILLE (cm).....□□□□□□

GROSSESSE 0 = non visible 1 = visible 9 = non précisé.....□

EXAMEN GYNECO 0 = normal 1 = grossesse 9 = non précisé.....□

PROLANS 0 = négatifs 1 = positifs 9 = non précisé.....□

ICTERE 0 = non 1 = oui OEDEMES 0 = non 1 = oui.....□□

KYSTES 0 = non 1 = oui 9 = non précisé.....□

Si oui, LOCALISATIONS.....□

ADENOPATHIES 0 = non 1 = oui 9 = non précisé.....□

Si oui, LOCALISATIONS.....□

CONCLUSION 0 = exclu 1 = inclu 9 = non précisé.....□

Si inclusion, POSOLOGIE IVERMECTINE 1/2 - 1 - 1 1/2 - 2 comprimés.....□

ENQUETE IVERMECTINE

FICHE N° 2 : REACTIONS

N° INFORMATIQUE

VALLEE DE LA KOBA

SECONDAIRES

□□□□

DATE (jj,mm,aa)

□□□□□□

N° IDENTIFICATION

□□□□□□

village famille individu

NOM.....PRENOM.....

CEPHALEES 0 = non 1 = oui 9 = non précisé

□□

FIEVRE > 38° 0 = non 1 = oui 9 = non précisé

□□

ARTHRALGIES 0 = non 1 = oui 9 = non précisé

□□

PRURIT 0 = non 1 = oui 9 = non précisé

□□

RASH 0 = non 1 = oui 9 = non précisé

□□

ADENOPATHIES DOULOUREUSES 0 = non 1 = oui 9 = non précisé

□□

Si oui, LOCALISATIONS.....

□□

OEDEMES 0 = non 1 = oui 9 = non précisé

□□

AUTRES REACTIONS.....

□□

REMARQUES COMPLEMENTAIRES :

ENQUETE IVERMECTINE

FICHE N° 3 : PARASITOLOGIE

N° INFORMATIQUE

VALLEE DE LA KOBA

JO

□□□□

DATE (jj,mm,aa)

□□□□□□

N° IDENTIFICATION

□□□□□□

village famille individu

NOM.....PRENOM.....

BCE CRETE ILIAQUE DROITE poids.....mg microfilaires..... □□□□

BCE CRETE ILIAQUE GAUCHE poids.....mg microfilaires..... □□□□

BCE CRETE MOLLET DROIT poids.....mg microfilaires..... □□□□

BCE CRETE MOLLET GAUCHE poids.....mg microfilaires..... □□□□

CHARGE MOYENNE JO (mf/mg)

□□□□

DATE (jj,mm,aa)

|_|_|_|_|_|_|_|

N° IDENTIFICATION

|_|_|_|_|_|_|_|

village famille individu

NOM.....

PRENOM.....

	DROIT	GAUCHE
<u>ACUITE VISUELLE</u> [0 à 8, 9 = NP]...../.....	_	_
<u>MF CHAMBRE ANT</u> [0 à 200, -1 = NP]...../.....	_ _ _	_ _ _
<u>MF CORNEE</u> [0 à 200, -1 = NP]...../.....	_ _ _	_ _ _
<u>OPACITE</u> 0 = non 1 = oui 9 = NP...../.....	_	_
<u>Si oui, TYPE D'OPACITE</u>/.....	_	_
<u>KERATITE</u>/.....	_	_
0=non 1=nas/temp 2=semi-lun 3=confluente 4=ex imposs 9=NP		
<u>TRACHOME</u>/.....	_	_
0=non 1=stade I 2=stade II 3=stade III 9=NP		
<u>PUPILLE</u>/.....	_	_
0=normale 1=peu déformée 2=déformée 3=dilatée 4=synéchie 5=secclusion 6=ex. impossible 9=NP		
<u>IRIDOCYCLITE</u>/.....	_	_
0=non 1=éigie 2=torpide 3=synéchie 4=1+3 5=2+3 6=séquelles 7=6+3 8=ex. impossible 9=NP		
<u>CATARACTE</u>/.....	_	_
0=non 1=débutante 2=avancée 3=mure 4=ex. impossible 9=NP		
<u>VITRE</u>/.....	_	_
0=normal 1=mf crist. post. 2=mf vitre 3=1+2 4=ex. imposs 9=NP		
<u>PAPILLE</u>/.....	_	_
0=normale 1=pâle 2=atrophie I 3=atrophie II 4=rosée 5=papillite 6=excavat. glauc. 7=ex. impossible 9=NP		
<u>VAISSEAUX</u>/.....	_	_
0=normaux 1=engainés 2=ex. impossible 9=NP		
<u>CHORIORETINITE I</u>/.....	_	_
0=non 1=taches 2=atrophie 3=1+2+atroph. choroïde 4=3+disques gris 5=3+fibrose 6=4+5 7=ex. impossible 9=NP		
<u>BORDS</u>/.....	_	_
0=normaux 1=nets 2=flous 3=1+2 4=ex. impossible 9=NP		
<u>LOCALISATION</u>/.....	_	_
0=normal 1=temporale 2=nasale 3=1+2 4=pôle post 5=4-macula 6=ex. impossible 9=NP		

ENQUETE IVERMECTINE

FICHE N° 6 : OPHTALMO

N° INFORMATIQUE

VALLEE DE LA KOBA

JO

□□□□

DATE (jj,mm,aa)

□□□□□□

N° IDENTIFICATION

□□□□□□

village famille individu

NOM.....

PRENOM.....

SUITE ET FIN

DROIT

GAUCHE

CHORIORETINITE 2...../.....

□

□

0=non 1=maculaire 2=ailleurs 3=1+2 4=ex. impossible 9=NP

CHAMPS VISUEL...../.....

□

□

0=normal 1=scotome 2=<10 3=retress++ 9=NP

ETIOLOGIE CECITE...../.....

□

□

0=non aveugle 1=oncho cornée 2=trachome cornée 3=uvéa ant.
4=cristallin 5=fond d'oeil 6=papille 7=phtisie 8=autres 9=NP

TONUS OCULAIRE mmHg...../.....

□□

□□

LISTE DES PARTICIPANTS

- Docteur Georges SOULA (E.N.M.P.)
- Docteur Yiriba BISSAN (O.C.P.)
- Docteur Mamadou Fodé KEITA (O.C.P.)
- Docteur Doulaye SACKO (M.S.P.A.S, Opération Yéleen)
- Docteur Doulaye DEMBELE (E.N.M.P.)
- Docteur Roda DAOU (E.N.M.P.)
- Docteur Mamadou MAIGA (E.N.M.P.)
- Monsieur Sékou TRAORE (E.N.M.P.)
- Monsieur Kaourou DOUCOURE (O.C.P.)
- Monsieur Boubacar SISSOKO (E.N.M.P.)
- Monsieur Abinème DOUMBO (M.S.P.A.S)
- Monsieur Maméry SIDIBE (M.S.P.A.S)
- Monsieur Lassine DEMBELE (E.N.M.P.)
- Monsieur Soukalo DEMBELE (E.N.M.P.)
- Monsieur Madama BOUARE (E.N.M.P.)
- Monsieur Mamary SANGARE (E.N.M.P.)

E.N.M.P. Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

O.C.P. Programme de lutte contre l'Onchocercose

M.S.P.A.S Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales

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'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se 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 les lois de l'humanité.

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

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

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