

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNÉE 1986

N°4

EFFET DE L'IVERMECTINE SUR L'ONCHOCERCOSE OCULAIRE (A PROPOS DE 1 463 CAS EN MILIEU RURAL AU MALI)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le _____ à l'Ecole Nationale de
Medecine et de Pharmacie du Mali

PAR Karamoko NIMAGA

Pour obtenir le grade de Docteur en Medecine (Diplôme d'Etat)

Examineurs :

Président :		Professeur Aliou Ba
		Docteur Ogobara Doumbo
Membres :		Docteur Doulaye Sacko
		Docteur Georges Soula

Directeur de Thèse

Professeur Aliou BA
 Professeur Bocar SALL
 Docteur Hubert BALIQUE
 Demba DOUCOURE
 Hama B. TRACRE

Directeur Général
 Directeur Général Adjoint
 Conseiller Technique
 Secrétaire Général
 Econome

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mañadou Lamine TRACRE

Chef de D.E.R. Chirurgie
 Générale - Médecine Légale
 Ophtalmologie
 Orthopédie -Traumatologie
 Secourisme

Professeur Aliou BA
 Professeur Bocar SALL

Professeur Mamadou DEMBELE
 Professeur Abdel Karim KOUMARE
 Professeur Sambou SOUMARE

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Bénitiéni FOFANA
 Docteur Mme SY Aïda SOW
 Docteur Abdoul Alassane TOURE
 Docteur Kalilou OUATTARA
 Docteur Amadou Ingré DOLO
 Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA
 Docteur Djibril SANGARE

 Docteur Salif DIAKITE
 Docteur Massaoulé SAMAKE
 Docteur Mme. TRACRE Jeannette THOMAS
 Docteur Abdoulaye DIALLO
 Docteur Alhousséini AG MOHAMED
 Docteur Madani TOURE
 Docteur Tahirou BA
 Docteur Mamadou DOLO
 Docteur Mady MACALOU
 Docteur Mme. Fanta KONIPO
 Docteur Nouhoum BA
 Docteur Cheick Mohamed Chérif CISSE
 Docteur Gérard TRUSCHEL

Gynécologie-Obstétrique
 Gynécologie-Obstétrique
 Orthopédie-Traumatologie
 Urologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Odonto-Stomatologie
 Chirurgie Générale
 Soins Infirmiers
 Gynécologie- Obstétrique
 Gynécologie- Obstétrique
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 O.R.L.L.
 Chirurgie Infantile
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Orthopédie-Traumatologie
 O.R.L.
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie

ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Abdoul Kader TRACRE dit DIOP
 Docteur Daba SOGODOGO
 Docteur Lassana KOTTA
 Docteur Sékou SIDIBE
 Docteur Filifing SISSOKO
 Docteur Sidi Mohamed COULIBALY
 Docteur Mamadou A. CISSE
 Mme. COUMARE Fanta COULIBALY

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Orthopédie - Traumatologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Urologie
 T.P. Soins Infirmiers

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Souleymane SANGARE Chef de D.E.R.
 Professeur Abdoulaye AG RHALY
 Professeur Aly GUINDO
 Professeur Mamadou Kouréissi TOURE
 Professeur Mahamane MAIGA
 Professeur Ali Nouhoum DIALLO
 Professeur Baba KOU MARE
 Professeur Moussa TRACRE

Pneumo-Phtisiologie
 Médecine Interne
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Néphrologie
 Médecine Interne
 Psychiatrie
 Neurologie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Balla COULIBALY
 Docteur Issa TRACRE
 Docteur Sidi Yéhia TOURE
 Docteur Mamadou Marouf KEITA
 Docteur Toumani SIDIBE
 Docteur Jean Pierre COUDRAY
 Docteur Eric PICHARD
 Docteur Gérard GROSSETETE
 Docteur Boubacar DIALLO
 Docteur Dapa Ali BIALLO
 Docteur Sidi Mohamed SALL

Pédiatrie
 Radiologie
 Réanimation
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Médecine Interne
 Dermatologie-Léprologie
 Cardiologie
 Hématologie-Médecine Interne
 Cardiologie

3. ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Moussa MAIGA
 Docteur Bah KEITA
 Docteur Hamar Alassane TRACRE
 Docteur Souminta M. KEITA
 Docteur Mme. KONARE Habibatou DIAWARA
 Docteur Kader TRACRE

Gastro-Entérologie
 Pneumo-Phtisiologie
 Médecine Interne
 Dermatologie-Léprologie
 Dermatologie-Léprologie
 Médecine Interne

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUARE Chef de D.E.R.

Professeur Siné BAYO

Professeur Abdel Karim KOUARE

Microbiologie

Anatomie Pathologie

Histologie-Embryologie

Anatomie

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko TOURE

Professeur Amadou DIALLO

Biologie

Zoologie-Génétique

3. DOCTEURS 3ème CYCLE

Professeur Bouba DIARRA

Professeur Moussa HARAMA

Professeur Massa SANOGO

Professeur Niamanto DIARRA

Professeur N'Golo DIARRA

Professeur Souleymane TRACRE

Professeur Moussa Issa DIARRA

Professeur Salikou SANOGO

Professeur Mme. THIAM Aïssata SOW

Professeur Daouda DIALLO

Professeur Abdoulaye KOUARE

Professeur Yénimégué Albert DEMBELE

Professeur Bakary M. CISSE

Professeur Godefroy COULIBALY

Professeur Mamadou KONE

Professeur Jacqueline CISSE

Professeur Bakary SACKO

Microbiologie

Chimie Organique-Minérale

Chimie Analytique

Mathématiques

Botanique

Physiologie Générale

Biophysique

Physique

Biophysique

Chimie Minérale

Chimie Générale

Chimie Organique

Biochimie

T.P. Parasitologie

Anatomie-Physiologie Humaines

Biologie Animale

Biochimie

4. ASSISTANTS-CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara DOUMBO

Docteur Yéya MAIGA

Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA

Parasitologie

Immunologie

Parasitologie d

5. MATTRES-ASSISTANTS

Docteur Gaoussou KANOUTE

Docteur Hama CISSE

Chimie Analytique

Chimie Générale

6. ASSISTANTS

Docteur Flabou BOUGOUDOGO

Docteur Amadou TOURE

Docteur Abdoul K. TRACRE dit DIOP

T.P. Microbiologie

Histo-Embryologie

T.P. Anatomie

7. CHARGE DE COURS

Monsieur Modibo DIARRA

Diététique - Nutrition

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE, Chef de D.E.R.
Professeur Mamadou KOUARE

Toxicologie
Matière Médicale
Pharmacologie

2. MATTRES ASSISTANTS

Docteur Boukassoum HAIDARA

Législation et Gestion
Pharmaceutiques

Docteur Boubacar KANTE

Pharmacie Galénique

Docteur Elimane MARIKO

Pharmacodynamie

Docteur Souleymane DIA

Pharmacie Chimique

Docteur Alou KETTA

Pharmacie Galénique

Docteur Arouna KETTA

Matière Médicale

Docteur Souleymane GUINDO

Gestion

3. DOCTEUR 3° CYCLE

Docteur Mme. CISSE Aminata GAKOU

Pharmacie Galénique

4. ASSISTANT

Docteur Drissa DIALLO

Matière Médicale

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. Professeur Sidi Yaya SIMAGA, Chef de D.E.R.

Santé Publique

Docteur Hubert BALIQUE Maître de Conférence Agrégé

en Santé Publique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Sory Ibrahima 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

Hygiène du Milieu

(Ingénieur Sanitaire)

Mme. MAIGA Fatoumata SOKONA

Hygiène du Milieu

(Ingénieur Sanitaire)

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Omar SYLLA	Pharmacie Chimique
Professeur Humbert GIONO-BARBER	Pharmacodynamie
Docteur Guy BECHIS	Biochimie
Professeur François MIRANDA	Biochimie
Professeur Alain GERAULT	Biochimie
Docteur Marie Hélène ROCHAT	Pharmacie Galénique
Docteur François TOUX	Biophysique
Docteur Alain LAURENS	Pharmacie Chimique
Monsieur El Hadj Makhtar WADE	Biobibliographie
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-Physiologie Humaines

JE DEDIE CE TRAVAIL ...

Aux prolétaires de tous les pays,

Soutien,

- A tous les amis de l'UNESCO qui oeuvrent inlassablement à l'épanouissement de la science, de la culture et de l'éducation à travers le monde.

- A tous ceux qui m'ont aidé dans ma vie, d'une façon ou d'une autre, ne serait-ce qu'un instant.

Toute ma reconnaissance.

A mon père,

Bon musulman, toi qui m'as appris le sens des mots travail, honnêteté,
courage et bonté.
Tu m'as aidé à tout moment et chaque fois que j'ai sollicité ton concours.

Tes efforts sont enfin récompensés.
Je te dédie cette thèse en témoignage de ma profonde admiration.

Que le Tout Puissant te prête longue vie.

A ma mère,

Femme simple, femme de la résignation,
On ne saurait remercier jamais assez une mère.

Les longues études nous ont souvent séparés, me privant de ton affection
Et de tes sages conseils.

Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude
Et de mon profond attachement filial.

Que le Tout Puissant te prête longue vie.

A mes grands-parents paternels et maternels
In mémoriam.

A ma femme Minata,

Merci de votre patience et de votre fidélité

Sachez que la vie de médecin est faite de sacrifice et de don de soi.
Nous oeuvrerons ensemble dans le meilleur et le pire des cas.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour
Et de ma fidélité.

A ma fille Lalla,

Tu m'es précieuse.

Saches que vivre, c'est lutter.

Le chemin de la facilité conduit à la déchéance.

Que ce modeste travail soit un exemple de courage pour toi.

A ma tante Lalla Kane,

Vous avez été pour moi plus qu'une mère.

Grâce à vous j'ai pu atteindre ce niveau d'études.

Votre rigueur dans l'éducation, votre franchise forcent l'admiration de tous ceux qui vous ont connu.

Vous avez été une mère pour tous ceux qui ont vécu dans votre foyer.

Soyez-en remerciée.

A la mémoire de feu Saouty Touré,

Vous êtes le grand absent de ce jour.

Homme dévoué pour les causes justes, vous avez acquis par vos qualités humaines

La confiance de ceux qui vous ont connu et approché.

Repose en paix.

A mes frères et sœurs,

Vous avez tous, de près ou de loin, contribué à la réalisation de ce travail.

Je ne me suis jamais senti abandonné, même aux moments les plus difficiles

Au cours de cette longue étude.

Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

Aux familles

Toukara , à Kénenkoun	Sylla M. , à Bamako
Souare , à Kénenkoun	Sylla K. , à Bamako
Toure , à Fana	Kone S. , à Bamako
Sanogo , à Diola	Kone D. , à Bamako
Kouma , à Bamako	Kane B. , à Kamani et Bamako
Doucoure , à Bamako	Kane Y. , à Bamako
Nimaga , à Bamako	Coulibaly , à Koutiala.

Je suis arrivé à bout de ce travail grâce à votre soutien matériel et moral inestimable.
Puisse cette thèse servir de gage pour mon affectueuse reconnaissance.

A Monsieur Souleymane Doucoure (RTM) et Madame,

Solo, " la modestie est au mérite ce que les ombres sont aux figures dans un tableau :
elle lui donne la force et du relief."

Cette citation de La Bruyère me semble définir votre personne.

A ton épouse et à tes enfants,
Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.
Jamais je n'oublierai les services rendus.
Je serais heureux que vous trouviez dans ce travail
Le témoignage de ma profonde gratitude.

Je resterai à votre disposition en toute circonstance.

A Monsieur Bakary Minta,

Pour le soutien moral et matériel que vous n'avez cessé de m'apporter le long de
mes études.

Toute ma reconnaissance.

A tous mes amis,

Mohamed Z. Coulibaly ENMP	Mamet Sylla IDE, HPG
Moussa T. Traore ENMP	Oumar Kane C/ZER Yanfolila
Oumar Marico ENMP	Sekouba Doumbia Malilait
Tidiane F. Camara H.G.T	Bourama Diabate IDE, HPG
Tidiane Kane ,Bamako	Zoumana Kane, Manantali
Fousseyni Kalle, Bamako	Nouhoum Keïta, Bamako

Nous avons partagé toutes les joies et toutes les peines
Je pense que nous resterons toujours unis par ce lien sacré qu'est l'amitié.

A Mesdames Sylla, Kane, Doumbia, Diabate, Camara, Kane, Kalle,

Vous m'avez laissé une bonne impression par votre gentillesse à l'égard de tous les amis de vos époux.

A tous mes camarades thésards au D.E.A.P., en particulier,

Noumouzan Dembele
Alima Diané
Ousmane Koïta

Sidi Traore
Djigui Diakite
Sekou Kone

Tous mes vœux de succès.

Aux familles SOULA,

Vous m'avez toujours accueilli très chaleureusement dans votre famille
Merci infiniment.

A mes aînés,

Docteur Bréhima Haïdara
Docteur Doulaye Dembele
Docteur Mamary Sangare
Docteur Belco Kodio
Mr Fousseyni Diarra IPR

Votre expérience et vos conseils m'ont été d'un grand réconfort.
Sincères remerciements.

Aux personnels de la chirurgie A, Hôpital National du Point "G",

Mr le Professeur Sambou Soumare
Mr le Docteur Filifing Sissoko
Mr le Docteur Diaoudia Toure

Acceptez mes sincères remerciements pour l'expérience professionnelle que j'ai acquise par votre enseignement pratique.

A tout le personnel du D.E.A.P. de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie,

Sekou Traore
Abdoulaye Dabo
Abdoulaye Sangare
Mamery Sidibe, à Neguala, en reconnaissance de la franche collaboration dans le travail.

A toute la promotion de l'ENMP, 1987-1988, félicitations !

A tous les étudiantes et étudiants de l'ENMP, courage !

A tous mes aînés, médecins et pharmaciens du Mali, nous n'allons pas faillir à notre mission, si difficile et délicate soit-elle.

A tout le corps professoral et au personnel de l'ENMP,

A Marie-Hélène, qui a mis en forme ce travail ; j'ai beaucoup apprécié votre patience, votre efficacité, vos qualités humaines et votre sympathie. Mes vifs remerciements.

Au personnel du Programme de lutte contre l'Onchocercose (OCP/VCU), en particulier à son chef, le Professeur Bernard Philippon et à ses collaborateurs, Pierre Guillet, Yiriba Bissan, Kaourou Doukouré, Mamadou Fodé Keïta pour vos précieux conseils, votre appui logistique et votre participation effective sur le terrain à la réussite de ce travail qui est aussi le votre.

A tous mes camarades de Kénenkoun, de Fana et de Bamako. De peur d'en oublier, je préfère ne pas les citer. Ils se reconnaîtront.

A mes cousins et cousines, pour leur fidélité dans nos liens de parenté.

A mes maîtres coraniques,

- B. Kouma (Kénenkoun)
- Y. B. B. Doucoure (Toubacoura)

" une demeure de paix leur sera réservée près de Dieu ; il sera leur protecteur, en récompense de leurs oeuvres " (sourate YI, 127).

Vous m'avez enseigné le Saint Coran et m'avez inculqué les Règles de l'Islam.
Toutes ma reconnaissance.

A ma grand-mère, Mahawa Haïdara, pour votre soutien moral et vos conseils tout au long de mes études, je vous assure de toute ma profonde gratitude.

A Minassiné Kane, Fatiambougou (Kénenkoun) et Bakore Nimaga (Kayes), mon profond attachement.

Au Docteur Pierre Vingtain et à toute l'équipe de l'I.O.T.A., pour leur précieuse collaboration.

A Monsieur le Professeur Philippe RANQUE,

Vos qualités scientifiques vous ont valu d'être appelé à assumer de hautes responsabilités au sein du Programme de lutte contre les filarioses de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Mais auparavant, vous avez mis votre compétence au service de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali, pendant plus de dix ans de votre vie, pour laisser derrière vous une équipe performante dans laquelle j'ai eu la chance de m'intégrer. Malgré votre départ, je me considère comme votre élève et j'espère avoir atteint les objectifs que vous aviez fixés en initiant ce travail.

A Monsieur le Docteur Dominique NEGREL,

Vous avez suivi le même chemin que le Professeur Ranque, en consacrant une part importante de votre vie professionnelle à l'enseignement et à la recherche en ophtalmologie tropicale au Mali et en introduisant des concepts de santé publique, avant de rejoindre l'OMS. A ce titre, vous êtes un pionnier, maîtrisant les compétences d'un ophtalmologiste et d'un brillant épidémiologiste.

Mon grand regret est de n'avoir pu bénéficier de votre enseignement et de votre expérience. Les critiques pertinentes que vous avez eu à formuler sur ce travail m'ont été précieuses et font de votre rigueur scientifique un modèle à suivre.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Aliou BA,
Directeur Général de l'ENMP, Professeur d'ophtalmologie,
Chevalier de l'Ordre National du Mali.

Malgré vos multiples occupations, vous nous faites un grand honneur en acceptant de bien vouloir présider ce jury. Votre grande expérience d'ophtalmologiste vous permet de juger avec pertinence la qualité de ce travail ; votre disponibilité, vos qualités humaines et votre souci constant pour notre formation font de vous un doyen exemplaire et respecté.

Veillez trouver ici, Monsieur le Doyen, l'expression de notre admiration et de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Ogobara Doumbo, parasitologue
Médecin-chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'ENMP

Votre compétence et votre abord facile font de vous un enseignant modèle. Votre contribution dans l'analyse des résultats parasitologiques a été déterminante et votre participation dans ce jury constitue une référence.

Votre présence dans ce jury témoigne de l'intérêt que vous portez à cette endémie parasitaire majeure qu'est l'onchocercose et je vous assure de mes plus vifs remerciements.

Monsieur le Docteur Doulaye SACKO,
ophtalmologiste de l'Opération Yeelen (Kayes)

Tu es pour moi un grand frère, auprès duquel j'ai beaucoup appris. Ta rigueur dans ton travail me sert d'exemple dans ma vocation de futur ophtalmologiste.

Merci de m'avoir guidé et de juger ce travail qui est aussi le tien.

Monsieur le Docteur Georges SOULA,
Epidémiologiste à l'ENMP

Vous nous avez suggéré ce thème de recherche, en nous guidant avec bienveillance et en contribuant à sa réalisation. Nous gardons de vous l'image d'un maître, et nous vous témoignons de notre dévouement respectueux.

SOMMAIRE

- Introduction.....	1
- L'onchocercose oculaire.....	3
- Zone d'étude.....	9
- Méthodologie.....	9
* Critères de choix de la zone d'intervention	
* Critères d'inclusion et d'exclusion	
* Examen ophtalmologique	
* Examen parasitologique	
* Administration de l'ivermectine	
* Contrôles du traitement	
* Chronogramme des interventions	
* Analyse des données	
- Résultats.....	14
* Population étudiée	
* Etat de santé oculaire avant traitement	
* Bilan ophtalmologique après traitement	
- Discussion et conclusion.....	24
- Résumé.....	26
- Bibliographie	
- Annexes	

INTRODUCTION

D'après les données disponibles, on compte environ 340 000 aveugles des suites de l'onchocercose ; on peut en déduire qu'il existe environ 1 million de personnes dans le monde chez qui l'onchocercose a provoqué une perte visuelle appréciable (baisse de l'acuité visuelle et/ou rétrécissement du champ visuel) entraînant au moins une incapacité partielle (2,3).

Dans la zone OCP de la Ségambie, on note jusqu'à 30 % d'handicapés visuels et 1,5 à 10 % d'aveugles (34). Une telle situation est intolérable sur le plan humain. L'onchocercose entraîne inévitablement une dégradation totale physique et socio-économique des communautés frappées par cette parasitose.

Au point de vue économique, on note l'exode de la population entreprenante et dynamique, l'abandon des terres arables en bordure des gîtes, l'amplification du sous-développement parmi les populations victimes d'une déchéance physique importante.

L'épidémiologie de l'onchocercose est relativement bien connue (3, 13, 36, 40, 60) ; elle se caractérise par la nature cumulative de l'endémie : il faut que l'individu soit soumis à une transmission intense pendant plusieurs années avant que ne se déclarent des manifestations oculaires graves. Le niveau d'infestation et le degré de sévérité de la maladie seront donc en relation directe avec l'intensité de la transmission.

Le problème que pose l'onchocercose contraste violemment avec les moyens que la technologie moderne offre dans le domaine de la santé. Etant donné sa gravité sur le plan sanitaire et son importance socio-économique, l'onchocercose a désormais acquis un rang élevé de priorité en ce qui concerne la recherche et la lutte.

Tous les produits employés jusqu'ici dans le traitement de l'onchocercose - la diéthylcarbazine (DEC) dès 1948 par MAZZOTTI et HEWITT, la suramine sodique dès 1947 par Van HOOFF, PELL et WANSON, le métrifonate, le lévamisole - sont caractérisés par un certain nombre d'effets secondaires généraux et oculaires qui limitent leur emploi (11, 12, 24, 27, 30, 32, 33, 54, 56, 57).

Devant une telle indigence de l'arsenal thérapeutique, le programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'ouest (OCP) a créé, en 1982, le projet de chimiothérapie de l'onchocercose (OCT) dans le but d'identifier des composés filaricides mieux adaptés au traitement de masse.

Découverte par les laboratoires Merck and co., inc., l'ivermectine est un composé semi-synthétique de type macrolide (15). Plusieurs expérimentations multicentriques réalisées entre 1982 et 1988 (5, 6, 7, 8, 10, 14, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31, 38, 39, 45, 50, 52, 56, 64, 65) montrent qu'administrée à la dose de 150 µg/Kg en prise unique par voie orale, elle présente une meilleure tolérance que celle de la DEC et une action

microfilaricide de longue durée. Ces qualités font de l'ivermectine le premier candidat d'une nouvelle génération de composés permettant d'envisager un traitement de masse de l'onchocercose à rythme annuel.

En collaboration avec l'OCP et le Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales du Mali, le Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie a réalisé, en mai 1987, le premier essai sur le terrain d'un traitement par l'ivermectine de plusieurs collectivités rurales, réunissant une cohorte initiale de 1463 personnes.

Le but de cette étude est d'apprécier :

- la tolérance oculaire et l'acceptabilité du traitement à l'ivermectine dans des collectivités rurales.
- l'efficacité d'un traitement annuel sur la charge dermique, intracaméculaire et l'évolution des lésions oculaires 7 mois et 12 mois après traitement.

Après un rappel sur les lésions ophtalmologiques de l'onchocercose, nous présenterons la zone d'intervention et la méthodologie, puis nous décrirons l'état de santé oculaire de la population avant traitement et l'évolution du parasitisme et des lésions ophtalmologiques onchocerquiennes observées pendant un an après l'administration de l'ivermectine (mai 1987 - juin 1988).

L' ONCHOCERCOSE OCULAIRE

1- Rappel anatomique

L'oeil est la partie fondamentale de l'appareil de la vision. Sa paroi comprend de dehors en dedans :

- une tunique fibreuse : sclérotique et cornée
- une tunique vasculaire : choroïde, corps ciliaire, iris
- une tunique interne : rétine.

Le contenu comprend le cristallin, l'humeur aqueuse et le corps vitré (cf. schéma en annexe).

2- Lésions naturelles dues à l'onchocercose

Nous traiterons d'une façon générale les lésions oculaires par localisation anatomique (4, 28, 29, 43, 44, 46).

Au point de vue fonctionnel, la première manifestation oculaire est l'héméralopie qui gêne la patient dans ses activités vespéro-nocturnes, puis la vision diurne est affectée avec rétrécissement progressif et bilatéral du champ visuel. On note une atteinte des segments antérieur et postérieur de l'oeil.

Les lésions palpébro-orbitaires sont rares : il existe souvent un oedème temporaire ou permanent qui serait dû à une inflammation aigue, consécutive à une décharge massive d'antigènes. Les lésions orbitaires n'ont guère retenu l'attention.

2-1 Lésions du segment antérieur

2.1.1 Conjonctive : La conjonctivite est relativement fréquente mais discrète, sans sécrétion. L'existence de nodules conjonctivaux est rare, bien que signalée par certains auteurs (43). La pigmentation conjonctivale Intense peut orienter vers l'onchocercose : celle-ci est constituée de petits amas pigmentés, situés dans l'épithélium et dans le tissu sous-conjonctival.

2.1.2 Limbe : La limbite est un terme impropre, rejeté par tous les comités d'experts ; c'est un bourrelet saillant localisé dans la zone découverte par la fente palpébrale. Lorsqu'il est unique, ce pseudopterygion est interne, le plus souvent bilatéral, à 3 heures et à 9 heures.

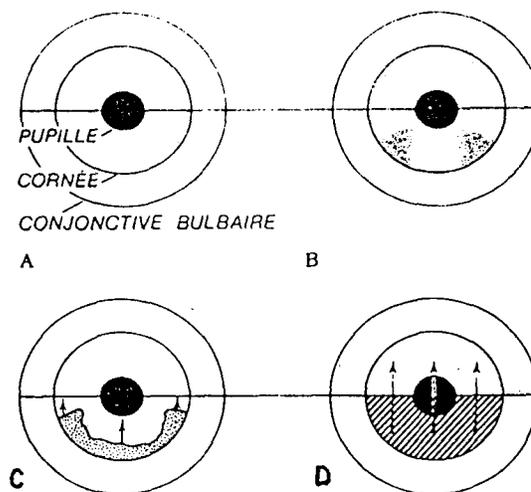
Ces modifications conjonctivales et limbiques ne sont pas pathognomoniques de l'onchocercose.

2.1.3 Cornée : On peut voir des microfilaries vivantes dans la cornée à la lampe à fente au grossissement x25 et plus aisément reconnaissable au grossissement x16 . Elles sont enroulées sur elles-mêmes et mobiles alors que les microfilaries mortes sont rectilignes. Les lésions cornéennes se présentent sous 3 tableaux cliniques : kératite ponctuée, kératite linéaire, kératite sclérosante.

2.1.3.1 Kératite ponctuée : C'est une lésion précoce faite d'un semis d'opacité nummulaire juxta-limbique, ce qui fait que les troubles visuels sont généralement absents, à part une photophobie. Les éléments sont situés surtout à la partie inférieure de l'oeil ; elle est bilatérale mais non symétrique. C'est une lésion réversible et due à la réaction cellulaire résultant de la mort in-situ des microfilaries.

2.1.3.2 Kératite linéaire : Elle est pathognomonique de l'onchocercose. Ce sont des opacités linéaires, translucides, parallèles à la surface cornéenne. Elles siègent au voisinage du limbe sur le méridien horizontal et résultent du passage de la microfilarie à travers la cornée par tunnellation.

2.1.3.3 Kératite sclérosante : C'est une forme sévère , avancée de la maladie. Elle est constituée d'opacification blanche, brillante qui débute au limbe, réalisant l'aspect de taie en forme d'arc à la partie inférieure de la cornée. Elle se vascularise secondairement, se pigmente et envahit progressivement la cornée, réalisant le pannus cornéen qui, lorsqu'il est bilatéral, entraîne la cécité. Elle survient à la suite d'une infestation massive et prolongée de la cornée par les microfilaries . C'est une lésion irréversible (28, 29).



Les kératites onchocerquiennes.

A : oeil normal ; B : kératite ponctuée ; C : kératite en U évoluant vers la kératite semi-lunaire
D : kératite semi-lunaire évolutive. (d'après Gentillini et Duflo, in Médecine tropicale, p. 121)

2.1.4 Chambre antérieure : La présence de microfilaries dans la chambre antérieure est fonction du taux d'infestation. On recherche ces microfilaries en maintenant l'individu tête basse pendant au moins 2 minutes ou après massage digital. A la lampe à fente, les microfilaries se présentent comme des petits fils argentés, sinueux, ondulants, animés de mouvements brusques. Elles sont très bien tolérées et ne s'accompagnent pas toujours de lésions oculaires. Les microfilaries mortes s'amassent dans la partie inférieure de l'angle irido-cornéen et constituent avec la fibrine et le pigment irien une masse gris brune de 2 à 3 mm de haut : c'est le pseudo-hypopion de Ridley, pathognomonique de la maladie (46). Un phénomène Tyndall s'observe parfois.

2.1.5 Iris et corps ciliaire : Les lésions de l'iris et du corps ciliaire se présentent à la lampe à fente, soit comme une atrophie irienne, soit comme une iridocyclite aiguë ou chronique avec synéchies postérieures entraînant un glaucome secondaire. L'iridocyclite peut aller de la forme torpide bénigne jusqu'à l'inflammation plastique grave. Dans l'iritis torpide, l'œil est blanc et calme, avec discrète desmélite tandis que les synéchies sont rares. Dans l'inflammation plastique grave, l'infection ciliaire est évidente; la pupille est paradoxalement en mydriase et insensible aux mydriatiques comme aux myotiques. La vision est en général intacte. L'atrophie irienne n'est pas pathognomonique de l'onchocercose, car elle se rencontre également chez les personnes âgées en milieu africain (43).

2.1.6 Le cristallin : L'onchocercose n'affecte pas particulièrement le cristallin mais une cataracte pathologique peut compliquer une uvéite antérieure.

2-2 Lésions du segment postérieur

L'examen du segment postérieur se fait au fond d'œil (FO) après dilatation de la pupille par instillation de mydriaticum. La choroïde et la rétine sont alors visibles. Les altérations du fond d'œil sont en général bilatérales et beaucoup plus symétriques que celles du segment antérieur; elles intéressent surtout le vitré, la chorio-rétine, les vaisseaux et la papille. Metge et Chovet ont souligné l'intérêt de l'angiographie fluorescéinique pour mettre en évidence l'extrême début de ces lésions (44).

2.2.1 Vitré : Il ne présente pas de troubles caractéristiques, bien que pouvant contenir des microfilaries.

2.2.2 Choriorétine :

La choriorétinite débute habituellement du côté temporal de la macula et autour de la papille; elle s'élargit mais respecte longtemps la macula. On rencontre 3 types de lésions choriorétiniennes localisées dans la région juxtamaculaire temporale :

- la placode temporale de Chovet, qui est la plus petite lésion élémentaire ;
- le placard temporal qui est un stade avancé du premier ;
- la pommelée en secteur qui serait une forme limitée de la choriorétinite de Lagraulet.

Toutes ces trois étapes seraient réversibles spontanément, mais plus rapidement sous traitement.

A la phase d'état, on distingue 4 formes cliniques d'atteintes choriorétiniennes :

- rétinoopathie ponctuée albescente onchocerquienne (Vedy) qui apparaît chez les sujets jeunes, pauciparasités et peut être déclenchée par un traitement microfilaricide ; elle serait réversible.

- la choriorétinite pommelée de Lagraulet; c'est un stade de début d'atrophie de l'épithélium pigmentaire, avec disparition des vaisseaux et oedèmes rétiniens; elle est irréversible.

- la choriorétinite en boue séchée de Riddley ; elle réalise l'union de toutes les formes que nous venons de voir. C'est le stade de pseudodégénérescence pigmentaire onchocerquienne. La rétine est jaunâtre, avec pigment dispersé en forme d'ostéoclaste. La papille optique est pâle, cireuse et les vaisseaux rétiniens sont engainés dans un manchon dense. Elle est irréversible.

- la choriorétinite tigrôide réalise l'atrophie en plage de l'épithélium pigmentaire ; les placards polycycliques sont séparés par des plages noires ou grises d'amas pigmentaires. Elle est irréversible et serait entretenue par un processus auto-immun (62, 63).

2.2.3 La papille :

La papillite est rare et ne s'observe que dans l'onchocercose récente ; elle peut apparaître au cours d'un traitement microfilaricide . L'atrophie optique isolée n'existe pas dans l'onchocercose (43); elle est post-névritique ou post-oedémateuse, le plus souvent associée à d'autres lésions du segment postérieur.

2.2.4 Vaisseaux :

les altérations vasculaires sont rares; on note souvent un engainement vasculaire.

Qu'il s'agisse des lésions du segment antérieur ou postérieur, la cécité peut survenir en cas d'infestation massive. Dans les villages de "première ligne", c'est-à-dire les plus proches des gîtes de simules, les plus jeunes aveugles ont moins de 20 ans.

3- Lésions oculaires résultant du traitement de l'onchocercose

Les lésions iatrogènes constituent apparemment une forme sévère de réactions inflammatoires comparables à celles que l'on observe spontanément chez l'onchocercien non traité (12, 37, 41, 42, 47).

Depuis des décennies, plusieurs drogues sont utilisées dans la chimiothérapie de l'onchocercose. Après l'enthousiasme suscité par l'efficacité de la diéthylcarbamazine, introduite dans le traitement dès 1948 par Mazzoti et Hewitt et la suramine sodique en 1947 par Van Hoof, Pell et Wanson dans cette volvulose, on s'est aperçu que les lésions oculaires onchocerciennes étaient fréquemment aggravées par leur emploi aux mêmes doses que dans les autres filarioses.

La pathogénie des troubles engendrés par ces médicaments serait due soit à la lyse brutale des microfilaires qui deviennent hautement irritantes pour les tuniques oculaires, soit à la rupture d'un fragile équilibre immunologique.

Certaines drogues ont été abandonnées pour leur toxicité ou leur médiocre efficacité dans le traitement de l'onchocercose :

- les arsenicaux : Trimélarsan, MELW
- les stibiés : TWSB
- les imidazolés : Ambilhar.

Le trimélarsan et l'ambilhar ne semblent pas responsables d'effets indésirables au niveau de l'oeil (25, 35). Le TWSB par contre, aurait induit l'apparition de névrites optiques (59).

3-1 Réactions oculaires à la Diéthylcarbamazine (DEC) chez l'onchocercien

La gravité des réactions adverses impose le recours à l'emploi de doses progressivement croissantes en début de cure. En 1967, aux 5èmes Journées Médicales de Dakar, Quere et col. (46) dans leur rapport sur "les complications oculaires de l'onchocercose" signalent la possibilité d'aggravation des lésions oculaires avec la DEC et se demandent si les cures répétées, lorsqu'existent des lésions oculaires, ne sont pas un remède "pires que le mal".

De la synthèse de divers rapports et communications, présentés par Loréal à la XIII^e conférence technique de l'O.C.C.G. en 1973 (41), il résulte que les effets adverses de la DEC au niveau de la sphère visuelle sont multiples et variés : certains sont transitoires, d'autres aggravent les lésions onchocerciennes préexistantes, en particulier au niveau du fundus.

Au cours des premières heures après la prise de la DEC, on note une hyperémie conjonctivale et une limbite transitoire, souvent accompagnées d'un larmoiement excessif et d'une photophobie. On observe des opacités nummulaires correspondant au nombre de microfilaires présentes dans la cornée qui se résolvent en quelques jours (42). Les microfilaires péri-oculaires gagnent la cornée où elles meurent au cours des 2 à 4 jours qui suivent.

Une zone d'infiltration inflammatoire se constitue autour des microfilaries mortes et déterminent des lésions de kératite ponctuée qui mettent quelques semaines à disparaître complètement. On observe l'aggravation des lésions de kératite sclérosante qui est généralement transitoire et régresse au bout de trois mois. Une iritis torpide le plus souvent non synéchisante et une uvéite antérieure transitoire et modérée peuvent s'observer. Le nombre des microfilaries peut augmenter provisoirement dans la chambre antérieure avant de rediminuer. Au niveau du segment postérieur, on observe des défauts transitoires de la couche pigmentaire rétinienne chez un nombre appréciable de sujets au cours des premiers jours du traitement et une névrite optique responsable d'un rétrécissement du champ visuel.

3-2 Réactions oculaires à la suramine sodique chez l'onchocercarien (5, 26, 37, 48, 50, 58)

La suramine sodique entraîne une augmentation transitoire du nombre de microfilaries au niveau de la cornée et de la chambre antérieure ; ce nombre diminue sensiblement à partir du troisième mois, pour tomber à zéro au cours de la deuxième année de traitement. En général, les lésions du segment antérieur s'améliorent ou se stabilisent, l'aggravation étant exceptionnelle. En revanche, une kératite sclérosante avancée ne répond pas au traitement par la suramine et de nouvelles lésions peuvent également apparaître. Une névrite optique et l'atrophie qui en est la séquelle, s'observent parfois pendant et après le traitement à la suramine, à la dose de 6 grammes par an. Les troubles oculaires sont actuellement attribués à l'effet microfilaricide du médicament. Compte tenu des graves complications oculaires liées à la chimiothérapie par la DEC et la suramine, les indications de ces traitements sont devenues rigoureuses et limitées à un emploi individuel, sous contrôle médical.

3-3 Réactions oculaires aux autres drogues utilisées dans le traitement de l'onchocercose (17)

3-3-1 Métrifonate Produit peu maniable par son action anti-cholinestérasique, difficilement contrôlable.

3-3-2 Lévamisazole et Mébendazole Ces deux produits ont une activité microfilaricide, le mébendazole étant de plus macrofilaricide. Les réactions oculaires sont similaires, mais plus faibles qu'avec la DEC et la suramine.

Le drame de l'onchocercose est que le risque thérapeutique est loin d'être négligeable. Le traitement n'arrête pas l'évolution vers la cécité ; au contraire il l'accélère dans bon nombre de cas. Il est donc urgent de trouver le médicament filaricide qui répond aux normes requises d'efficacité, de sécurité d'emploi, de facilité de distribution et d'acceptabilité.

ZONE D'ETUDE

Située initialement en dehors de l'aire d'intervention de l'OCP (mais incluse depuis juin 1988 dans l'extension ouest des opérations aériennes de lutte anti-vectorielle) la zone d'étude est comprise entre les parallèles 12° 40' et 12° 53' N. et entre les méridiens 8° 15' et 8° 33' W. Le relief, typique du plateau mandingue, comprend des formations tabulaires et des collines entrecoupées de vallées. Les cours d'eau, barrés de rapides, représente des biotopes particulièrement favorables au développement des stades préimaginaux de Simulium damnosum s.l., vecteur de l'onchocercose. Le climat est de type soudanien, mais, depuis une dizaine d'années, on note un déficit global des précipitations, entraînant un raccourcissement de la période de production des gîtes simuliens. Il en résulte une diminution de la durée et de l'intensité de la transmission de l'onchocercose.

La population, essentiellement composée d'agriculteurs Bambaras et Malinkés, pratique des cultures vivrières (mil, maïs), maraîchères et industrielles (arachide, coton, tabac). Les moyens modernes de production agricole sont encore très peu développés et l'utilisation de la charrue attelée reste une rareté. Quelques familles Peulhs, dont certaines se sont sédentarisées, pratiquent l'élevage de bovins, ovins et caprins.

METHODOLOGIE

1. Critères de choix de la zone d'intervention : Après de nombreuses prospections au sol et deux reconnaissances héliportées, nous avons retenu l'ensemble des villages de la vallée de la Koba (affluent du Baoulé) comme zone de traitement et deux villages riverains de la Diaba comme témoins, ceci par choix raisonné et non par tirage au sort, en prenant en compte les considérations suivantes :

- L'ensemble de la vallée de la Koba constitue un isolat comprenant 9 villages et hameaux d'une population totale de 1251 habitants. Les 2 villages de la vallée de la Diaba comptent 973 habitants. Ces 2 vallées appartiennent au même faciès géographique, avec un environnement et un peuplement humain comparable. Il y sévit, sous forme méso-hyperendémique (cf. carte) une onchocercose de savane redoutable par ses complications cécitantes.
- Depuis 2 ans, aucun traitement de masse par la DEC n'y a été effectué.
- La proximité de la capitale, Bamako, permet d'évacuer rapidement vers l'hôpital du point G tout sujet présentant une réaction secondaire à l'ivermectine nécessitant des soins spécialisés.
- L'accessibilité des villages, bien que difficile pour certains d'entre eux, reste cependant possible même pendant la saison des pluies.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion : Un examen clinique complet permet de vérifier les critères d'inclusion et d'écarter les sujets présentant l'une des caractéristiques suivantes :

- âge inférieur à 5 ans et/ou poids corporel inférieur à 15 Kg,
- femme enceinte ou allaitant un nourrisson de moins d'un mois,
- mauvais état général,
- antécédents d'allergie ou de convulsion,
- ictère conjonctival, hépathomégalie, oedèmes des membres inférieurs.

3. Examen ophtalmologique : Tous les sujets inclus sont soumis à un examen ophtalmologique selon le protocole établi par la section épidémiologique de l'OCP.

Il comprend les temps suivants :

- mesure de l'acuité visuelle, dont l'intérêt est primordial pour classer les différentes catégories des handicaps visuels. Son but est d'identifier toutes les personnes chez qui elle est égale ou inférieure à 3/10ème pour l'un ou pour les 2 yeux. Nous utilisons l'échelle "E" de SNELLEN, présentée à 5 mètres, dans des conditions optimales d'éclairage ; la capacité de compter les doigts (CLD) à 6, 3 et 1 mètre ; l'éventuelle perception lumineuse (PL) d'un ophtalmoscope dans les différents secteurs du champ visuel. Ainsi sont classés comme voyants, les sujets ayant un ou deux yeux supérieurs à 3/10ème ; comme malvoyants, les sujets ayant 3/10ème pour leur meilleur œil et 1/10ème pour le plus mauvais ; comme aveugle les sujets ayant 1/20ème pour leur meilleur œil. Les cécités monoculaires sont étudiées séparément.
- examen au biomicroscope, après avoir mis les patients en position tête basse pendant au moins deux minutes, pour effectuer un comptage précis des microfilaires cornéennes et intra caméculaires et identifier la présence de toute lésion du segment antérieur, onchocerquienne ou autre.
- éversion systématique de la paupière supérieure, à la recherche de signes d'infection trachomateuse.
- examen du fond d'œil à l'ophtalmoscope, après dilatation pupillaire au mydriaticum et à la néosynéphrine à 10%, pour établir le bilan lésionnel du segment postérieur.

A l'occasion de chaque bilan ophtalmologique, tout sujet présentant une lésion uvéale évolutive (iridocyclite aigue ou torpide) est traité par instillation locale de collyres d'atropine et d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, éventuellement administrés par voie générale.

4. Examen parasitologique : 4 biopsies cutanées exsanguie (skin-snip) sont prélevés au niveau des crêtes iliaques et de la face externe des mollets. Chaque prélèvement est pesé sur une balance à torsion, puis disposé dans 0,1 ml de sérum physiologique pendant 24 h., dans un puit de plaque à microtitration. Les microfilaires sont comptées au microscope à faible grossissement.

La charge microfilarienne dermique est exprimée par la moyenne géométrique des microfilaries provenant des 4 prélèvements rapportés au milligramme de peau (mf/mg).

5. Administration de l'ivermectine : Les sujets inclus sont traités au terme des divers examens mais avant de connaître le résultat parasitologique (lecture des snips différée de 24 h.). L'ivermectine, présentée sous forme de comprimés sécables dosés à 6 mg, est administrée par voie orale en une seule prise, sous le contrôle d'un infirmier des grandes endémies habitué à déceler les simulations. Selon le poids corporel, la posologie est la suivante :

- moins de 15 Kg : 0 cp -
- de 15 à 29 Kg : 1/2 cp soit de 103 à 200 µg/Kg
- de 30 à 49 Kg : 1 cp soit de 122 à 200 µg/Kg
- de 50 à 59 Kg : 1 cp 1/2 soit de 152 à 180 µg/Kg
- à partir de 60 Kg : 2 cp soit 200 µg/Kg au maximum

Les comprimés sont avalés avec un verre d'eau. Il est évident que les consignes de jeûne, 2 heures avant et 2 heures après la prise de l'ivermectine, sont rarement respectées, la distribution du produit étant étalée sur toute une journée.

Dans les 2 villages témoins, des comprimés polyvitaminés sont distribués en mai 1987, hormis chez 6 patients qui bénéficient d'un traitement à l'ivermectine, pour des raisons d'éthique, car ils présentent de fortes charges microfilariennes intra-camérulaires.

Après chaque traitement, une surveillance clinique exercée par 2 médecins pendant 4 jours consécutifs à l'administration de l'ivermectine a pour principal objectif de dépister et de traiter précocement toute réaction sérieuse, voire d'assurer l'évacuation sanitaire vers un centre de soins spécialisé, situé à 80 Km du village le plus éloigné.

6. Contrôles du traitement : En décembre 1987, soit 7 mois après traitement, un premier contrôle clinique, parasitologique et ophtalmologique est réalisé selon le même protocole. Une enquête rétrospective sur les réactions tardives qui auraient pu apparaître après la période de surveillance clinique et un relevé exhaustif des décès survenus depuis le traitement sont également effectués.

En juin 1988, un deuxième contrôle identique précède le traitement des deux vallées, pour la deuxième fois dans la Koba et pour la première fois dans la Dlaba.

7. Chronogramme des interventions :

- Janvier à avril 1986 : Rescensement exhaustif de la population et répertoire du type d'occupation des sols ;
- Mai 1986 : Evaluation du niveau d'endémie des villages sélectionnés ;
- Juillet à novembre 1986 : Suivi entomologique pour établir le potentiel annuel de transmission et le taux annuel d'agressivité ;
- Mai 1987 : Après bilan clinique, parasitologique et ophtalmologique, traitement des villages de la Koba et placebo dans la Diaba ;
- Juillet à décembre 1987 : Suivi entomologique identique à celui de 1986 ;
- Décembre 1987 : Contrôles clinique, parasitologique et ophtalmologique ; Enquête de morbidité et de mortalité ;
- Juin 1988 : Contrôles clinique, parasitologique et ophtalmologique ; 2ème traitement de la Koba, 1er traitement de la Diaba ; Début de la lutte anti-vectorielle par l'OCP.

8. Analyse des données : Les données recueillies sur le terrain sont transcrites sur des fiches standardisées, spécialement formatées pour leur traitement informatique.

L'absence de randomisation des groupes traités et témoins limite l'intérêt de leur comparaison et l'analyse s'intéresse essentiellement à décrire l'état de santé oculaire des deux groupes avant traitement, puis se concentre sur l'évolution des lésions onchocerquiennes après traitement, au plan quantitatif (nombre de microfilarines intra-camérulaires) et qualitatif (opacités cornéennes, kératites, iridocyclites, atteintes de la papille et de la chorioretine).

Cette évolution est analysée, au plan statistique, par des comparaisons intra-groupes (séries appariées) utilisant le test t de Student et le test du Chi carré avec un seuil de signification fixé à 0,05, uniquement chez les sujets ayant participé aux trois contrôles, réparties en deux catégories : les lésions réversibles d'une part (opacités, kératites, iridocyclites) et les lésions classiquement irréversibles d'autre part (lésions papillaires et chorioretinite).

- Dans la première catégorie, nous considérons les sujets triplement négatifs d'une part, et les sujets apparemment inchangés, guéris ou les nouveaux cas d'autre part, pour lesquels le type de lésion est détaillé.

- Dans la deuxième catégorie, sont pris en compte les triples négatifs d'une part, et les triples positifs, les nouveaux cas et les sujets douteux d'autre part. Ces derniers correspondent à la disparition de lésions considérées comme irréversibles et le stade lésionnel est discuté.

L'effet microfilaricide du traitement est jugée sur l'évolution des critères suivants :

- Les taux de prévalence des microfilaires dermiques et intra-camérulaires, bruts et ajustés sur l'âge et sur le sexe (standardisation directe à partir de la population-type OMS/OCP modifiée par la suppression de la classe d'âge 0-4 ans).
- La charge microfilarienne dermique (cmfm) calculée par la moyenne géométrique de William des 4 biopsies cutanées, et rapportée au milligramme de peau (mf/mg) uniquement chez les sujets positifs, ainsi que la " Community Microfilarial Load " (CMFL) calculée chez tous les sujets âgés d'au moins 20 ans.
- La charge microfilarienne intra-camérulaire (mfca), calculée par la moyenne géométrique de William à partir de la somme des microfilaires des deux yeux.
- le taux de réduction calculé par la formule suivante : $[(A-B)/A] \times 100$, avec A=charge initiale et B=charge résiduelle.

RESULTATS

1. Population étudiée

En mai 1987, la population cible de la vallée de la Koba, âgée d'au moins 5 ans et/ou pesant au moins 15 Kg est estimée à 938 personnes dont 856 reçoivent leur premier traitement à l'ivermectine, soit un taux de participation de 91,2% et un taux de couverture de 68,4% de la population recensée. 82 personnes sont exclues pour diverses raisons (72 femmes enceintes ou allaitantes, 7 sujets en mauvais état général, 3 refus) ; dans la vallée de la Diaba, 607 personnes sont incluses comme témoins. La population examinée correspond à l'ensemble des sujets pour lesquels un bilan ophtalmologique est réalisé. Cependant, ces effectifs peuvent légèrement varier selon le type d'examen, l'acuité visuelle étant parfois difficile à mesurer chez les enfants ou certaines lésions rendant impossible l'examen fondoscopique. A chaque passage (J0, 7 et 12 mois après inclusion), la population examinée atteint ou dépasse 80% de la population traitée (98%, 86% et 85% dans la vallée de la Koba et 99%, 80% et 84% dans la vallée de la Diaba). L'analyse de l'évolution des lésions onchocerciennes, ne portant que sur le sous-groupe des sujets examinés à trois reprises, la représentativité de la cohorte initiale est obérée par les taux d'assiduité globale qui se réduisent à 77% et à 72% de la population incluse, respectivement pour la Koba et la Diaba.

Tableau n°1 : Populations recensée, cible, traitée et suivie dans les vallées de la Koba et de la Diaba (Mali, mai 1987-juin 1988).

VILLAGES	Pop. totale (1)	Pop. cible (2)	Pop. traitée (3)	Population examinée			Assiduité aux 3 examens (4)
				5/87	12/87	6/88	
<u>Vallée de la Koba</u>							
Sonkon	200	147	130	130	121	121	112 (86%)
Mouroukorobougou	253	184	168	165	147	146	136 (81%)
Farako	187	149	139	135	114	103	92 (66%)
Kokonkourou	126	88	77	74	63	65	57 (74%)
Dougourakoro	220	178	160	155	139	143	132 (83%)
Sambo I et II	155	100	95	94	69	78	61 (64%)
Samanbougou	110	92	87	87	80	74	71 (82%)
Total Koba	1 251	938	856	840	733	730	661 (77%)
<u>Vallée de la Diaba</u>							
Koulikoroni	539	-	335	333	272	296	251 (75%)
Banko	434	-	272	272	214	213	187 (69%)
Total Diaba	973	-	607	605	486	509	438 (72%)

(1) recensée en 1986.

(2) selon les critères d'inclusion et d'exclusion (cf. méthodologie).

(3) ivermectine : 150 µg/Kg dans la Koba ; placebo dans la Diaba.

(4) proportion en % de la population examinée aux 3 passages sur la population traitée.

2. Etat de santé oculaire avant traitement

2.1 Prévalence des baisses et pertes de vision :

La prévalence des différentes catégories de baisse de vision ou de cécité sont analysées en utilisant comme dénominateur, soit la population recensée dans le cas des atteintes bilatérales, soit la population examinée dans le cas des atteintes unilatérales (tableau n° 2).

Tableau n° 2 : Prévalence des baisses et des pertes de vision (Koba et Dlaba, Mali, mai 1987)

ZONE	Pop. recensée	Pop.* Examinée	Malvoyance**	Cécité** binoculaire	Cécité*** monoculaire
KOBA	1251	720	36 (2,9%)	55 (4,4%)	32 (4,4%)
DLABA	973	517	23 (2,3%)	31 (3,2%)	25 (4,8%)
TOTAL	2224	1237	59 (2,6%)	86 (3,8%)	57 (4,6%)

* acuité visuelle ** prévalence sur la population recensée *** prévalence sur la population examinée

Le faible pourcentage de la population examinée par rapport à la population recensée (57,5% et 53% respectivement pour la Koba et la Dlaba) s'explique par les sujets exclus qui interressent au moins 30% de la population totale (enfants, femmes enceintes ou allaitantes, etc...) auxquels s'ajoutent les sujets inclus, généralement jeunes, dont l'acuité visuelle n'a pas pu être mesurée. Malgré ces réserves, les déficits bilatéraux, rapportés à la population recensée, ne sont vraisemblablement pas surestimés et caractérisent une zone où la malvoyance et la cécité posent un problème aigu de santé publique.

2.2 Etiologies des baisses et pertes de vision

Nous nous intéressons aux causes suivantes : l'onchocercose, le trachome et la cataracte cécitante. Des causes plus rares, traumatiques, infectieuses (rougeole), etc... sont regroupées dans la rubrique autres. Les trois étiologies analysées sont également rapportées, soit à la population examinée, soit à la population recensée. Dans le cas du trachome, les enfants exclus de notre échantillon peuvent présenter des lésions trachomateuses mais rarement au stade de entropion trichiasique ; dans les autres cas, chez les jeunes enfants, les lésions oculaires onchocerquiennes sont exceptionnelles et la cataracte congénitale est négligeable dans la fréquence des opacités du cristallin.

Si la classification fonctionnelle des sujets voyants, malvoyants et aveugles est aisée, il n'en est pas de même pour la classification étiologique : une personne peut avoir perdu la vision des 2 yeux pour des causes différentes. C'est pourquoi nous considérons le nombre d'yeux perdus par

étiologie, en confrontant les données de l'interrogatoire et des résultats anatomo-cliniques pour retenir l'affection la plus probablement responsable de la perte de vision. Néanmoins, certaines causes sont restées inconnues.

Tableau n° 3 : Etiologies des cécités bilatérales (Koba et Diaba, Mali, mai 1987)

Etiologies des cécités bilatérales	% yeux aveugles	% yeux examinés	% yeux recensés
<u>Vallée de la Koba</u>			
onchocercose	38,3	2,9	1,68
cataracte	14,5	1,1	0,64
trachome	24,5	1,9	1,08
autres	8,2	0,6	0,36
inconnue	14,5	1,1	0,64
<u>Vallée de la Diaba</u>			
onchocercose	48,4	2,9	1,54
cataracte	25,8	1,5	0,82
trachome	-	-	-
autres	3,2	0,2	0,01
inconnues	22,6	1,3	0,72

Tableau n° 4 : Etiologies des cécités unilatérales (Koba et Diaba, Mali, mai 1987)

Etiologies des cécités unilatérales	% yeux aveugles	% pop. examinés	% pop. recensés
<u>Vallée de la Koba</u>			
onchocercose	43,7	1,94	1,11
cataracte	9,3	0,41	0,24
trachome	3,2	0,14	0,08
autres	31,3	1,40	0,80
inconnue	12,5	0,55	0,31
<u>Vallée de la Diaba</u>			
onchocercose	60	2,9	1,54
cataracte	20	1,0	0,51
trachome	8	0,4	0,20
autres	4	0,2	0,10
inconnue	8	0,4	0,20

Bien qu'elles n'aient pas été toutes détaillées, les affections tropicales pourvoyeuses de cécité (infectieuses et parasitaires) et les affections cosmopolites (dégénératives et traumatiques) se rencontrent dans cette zone de savane tropicale. L'onchocercose occupe la première place dans l'étiologie des cécités uni ou bilatérales, ce qui n'est pas surprenant dans un foyer méso-hyperendémique.

2.3 Le parasitisme oculaire et le niveau d'endémie onchocerquienne sont rapportés dans les tableaux 5 et 6 : Avant traitement, les données de base montrent une nette différence d'endémicité onchocerquienne entre les deux zones : Au plan oculaire (tableau n°5), le taux de prévalence ajusté des sujets porteurs de microfilarines dans la chambre antérieure est de 20,9% soit environ deux fois plus élevé dans la Koba que dans la Dlaba (11,5%). Par contre, la charge moyenne, chez les sujets positifs est sensiblement la même dans les deux zones (respectivement 8,7 et 7,03 mf). La vallée de la Koba se caractérise par un niveau hyperendémique, avec un taux de prévalence dermique ajusté de 75,2% et une CMFL de 24,9 mf tandis que la vallée de la Dlaba se situe à un niveau méso-endémique (tableau n° 6).

Tableau n° 5 : Prévalence et charge microfilarienne intra-camérulaire (Mali, mai 1987)

ZONES	Pop exam.	taux de prévalence (1)		MFCA	
		brut	ajusté	(2)	(3)
Vallée de la Koba	827	18,9	20,9	0,55	8,70
Vallée de la Dlaba	601	9,6	11,5	0,22	7,03

(1) en % de sujets positifs ; ajustement par standardisation directe, population-type OMS/OCP.

(2) moyenne géométrique des mf. dans les chambres antérieures, chez tous les sujets.

(3) moyenne géométrique des mf. dans les chambres antérieures, chez les sujets positifs.

Tableau n° 6 : Prévalence et charge microfilarienne dermique (Mali, mai 1987)

ZONES	Pop exam.	taux de prévalence (1)		cmfm (2)	CMFL (3)
		brut	ajusté		
Vallée de la Koba	856	69,8	75,2	6,72	24,9
Vallée de la Dlaba	607	52,2	59,1	4,90	13,0

(1) en % de sujets positifs ; ajustement par standardisation directe, population-type OMS/OCP.

(2) moyenne géométrique en mf/mg de peau chez les sujets positifs

(3) Community Microfilarial Load : moyenne géométrique des biopsies cutanées, chez tous les sujets âgés d'au moins 20 ans, y compris les prélèvements négatifs.

2.4 Les lésions onchocerquiennes initiales (tableau n° 7) :

Les lésions du segment antérieur comme du segment postérieur sont analysées en terme de prévalence, bien que les différents stades évolutifs soient notés :

- Kératite : ponctuées, nasale ou temporale, semi-lunaire, sclérosante de stade I, II, III.
- Iridocyclite : aigue, torpide, avec synéchie, séquellaire, lésions associées.
- Papille : pâle, rosée, papillite, atrophie, excavation glaucomateuse.
- Choriorétinite : tache, atrophie, disque gris, fibrose, lésions associées .

Il en est de même pour les opacités cornéennes qui sont relevées qualitativement, en terme de présence ou d'absence, sans être comptées.

Tableau n° 7 : Lésions oculaires onchocerquiennes avant traitement (Mali, mai 1987)

Types de lésion	Vallée de la Koba			Vallée de la Diaba		
	N*	cas	%	N*	cas	%
<u>Segment antérieur</u>						
- opacité cornéenne	652	33	5,0 %	435	9	2,0 %
- Kératite	656	58	8,8 %	433	39	9,0 %
- Iridocyclite	655	40	6,1 %	435	31	7,1 %
<u>Segment postérieur</u>						
- lésion de la papille	626	100	13,6%	419	57	13,6 %
- choriorétinite	625	69	11,0%	413	25	6,0 %

* sujets examinés aux trois passages

3. Bilan ophtalmologique après traitement

3.1 Effets microfilaricides (tableaux n° 8-9) :

En décembre 1987 , 7 mois après traitement, une réduction de 80% de la microfilarodermie est obtenue dans le groupe traité. Le taux de prévalence ajusté (TPA) se réduit à 31,3% et la CMFL chute à 3,7 mf (cf. tableau n° 8). La charge microfilarienne intra-caméculaire suit une évolution comparable (cf. tableau n° 9) : le TPA passe de 20,9% à 1,8% et la charge moyenne des sujets positifs (MFCA), de 8,7 à 3,6 mf, soit un taux de réduction de 58%.

Dans le groupe témoin, on observe une réduction naturelle de la microfilarodermie : le TPA passe de 52,2% à 43,6% (χ^2 de Mac Némard=11,9 , $p=0,0005$) et la CMFL initiale de 13 mf se réduit à 5,8 mf (test de Student par série appariée $t= 5,84$, $p \approx 0$). Le taux de réduction est de 54% de la charge initiale.

Par contre, l'infection onchocerquienne de la chambre antérieure ne paraît pas modifiée :

TPA=11,5% contre 13,4% (χ^2 de Mac Némard=0,2, $p=0,68$) et MFCA = 7,03 mf contre 6,69 mf (test de Student par série appariée $t=0,36$, $p=0,72$).

En juin 1988, un an après traitement, on constate dans la vallée de la Koba une légère réascension de la microfilariose (TPA=46,2%, CMFL=5,2 mf) avec un taux de réduction de 67%. Par comparaison avec les villages témoins, l'effet de l'ivermectine sur les microfilaries dermiques semble avoir réduit l'endémie onchocerquienne dans la Koba au même niveau que celui de la Diaba (TPA=40,9%, CMFL=6,8 mf). Par contre, la réduction de l'infection oculaire se maintient (TPA=2,3%, MFCA=3,46 mf, taux de réduction=60%) et reste supérieure à la réduction naturelle observée dans le groupe témoin (TPA=6,5%, MFCA=4,30 mf, taux de réduction=39%).

Tableau n° 8 : Evolution de la microfilariose (Mali, mai 1987-décembre 1987-juin 1988).

VILLAGES	Pop exam.	taux de prévalence (1)		cmfm (2)	CMFL (3)	taux réduction
		brut	ajusté			
<u>Traités (Koba)</u>						
- avant traitement	856	69,8	75,2	6,72	24,9	-
- 7 mois après	813	28,4	31,3	1,35	3,7	80%
- 12 mois après	749	43,2	46,2	2,21	5,2	67%
<u>Témoins (Diaba)</u>						
- avant traitement	607	52,2	59,1	4,90	13,0	-
- 7 mois après	509	43,6	49,9	2,25	5,9	54%
- 12 mois après	511	40,9	45,6	3,11	6,8	36,5%

(1) en % de sujets positifs ; ajustement par standardisation directe, population-type OMS/OCP.

(2) moyenne géométrique en mf/mg de peau chez les sujets positifs

(3) Community Microfilarial Load : moyenne géométrique chez tous les sujets âgés d'au moins 20 ans.

Tableau n° 9 : Evolution des microfilaries intra- camérulaires.
(Mali, mai 1987-décembre 1987-juin 1988)

VILLAGES	Pop exam.	taux de prévalence (1)		MFCA		taux réduction
		brut	ajusté	(2)	(3)	
<u>Traités (Koba)</u>						
- avant traitement	827	18,9	20,9	0,55	8,70	-
- 7 mois après	734	1,7	1,8	0,03	3,65	58 %
- 12 mois après	729	2,3	2,3	0,03	3,46	60 %
<u>Témoins (Diaba)</u>						
- avant traitement	601	9,6	11,5	0,22	7,03	-
- 7 mois après	484	11,1	13,4	0,20	6,69	4,8 %
- 12 mois après	510	6,5	7,9	0,11	4,30	39,0 %

(1) en % de sujets positifs ; ajustement par standardisation directe, population-type OMS/OCP.

(2) moyenne géométrique des mf. dans les chambres antérieures, chez tous les sujets.

(3) moyenne géométrique des mf. dans les chambres antérieures, chez les sujets positifs.

Seulement 7 sujets hébergent des microfilaires cornéennes avant traitement, de telle sorte que l'étude détaillée de leur évolution est sans intérêt.

3.2 Evolution des lésions réversibles (tableau n° 10)

Dans le groupe traité, les opacités cornéennes, témoignant d'une réaction inflammatoire autour d'une microfilaire morte, disparaissent chez 27 sujets, tandis qu'elles apparaissent en proportion égale, dans 26 cas.

579 sujets ne présentent aucune kératite aux différents examens. 58 en sont atteints avant traitement, parmi lesquels 25 kératites ponctuées, nasales ou temporales disparaissent et 33, semi-lunaires ou confluentes demeurent inchangées. Dans 19 cas, une lésion cornéenne apparaît après traitement.

Avant traitement, nous recensons 29 sujets atteints d'iridocyclite actives ou séquellaires, dont 1 cas s'aggrave au 12ème mois (apparition de synéchies) et 1 autre cas, torpide, se refroidit au 7ème mois ; les 27 cas restants demeurent inchangés aux contrôles post-thérapeutiques. Les 25 nouveaux cas observés (12 dès le 7ème mois et 13 au 12ème mois) sont des séquelles d'uvéites à minima, sans aucun caractère de gravité, hormis un sujet, initialement indemne de toute lésion uvéale, qui présente une uvéite aiguë bilatérale au 12ème mois. Les 11 cas guéris regroupent des lésions discrètes, observées avant traitement et non retrouvées au cours du suivi dont un cas d'uvéite torpide bilatérale qui disparaît dès le 7ème mois.

Dans le groupe témoin, seulement 9 sujets présentent des opacités cornéennes initiales qui disparaissent spontanément chez 8 d'entre eux, tandis que 13 nouveaux cas apparaissent au cours du suivi. Sur les 39 cas de kératites dépistées à J0, 20 persistent et 19 disparaissent un an après. 17 iridocyclites séquellaires restent inchangées tandis que 4 nouveaux cas apparaissent, dont un cas d'uvéite aiguë bilatérale. A J0, on note des réactions inflammatoires discrètes de l'uvée dans 14 cas, qui ne sont pas retrouvées ultérieurement et peuvent être considérées comme une évolution spontanément régressive de ce type de lésion.

Tableau n° 10 : Evolution des opacités cornéennes, des kératites et des iridocyclites.
(vallée de la Koba et de la Diaba, Mali, mai 1987-décembre 1987-juin 1988)

VILLAGES	Pop. exam. (1)	Triples - N (%)	Inchangés N (%) (2)	Guéris N (%) (3)	Nvx cas N (%)
<u>Traités (Koba)</u>					
- opacités cornéennes	652	593 (91,0)	6 (0,9)	27 (4,1)	26 (4,0)
- kératites	656	579 (88,3)	33 (5,0)	25 (3,8)	19 (2,9)
- iridocyclites	655	590 (90,1)	29 (4,4)	11 (1,7)	25 (3,8)
<u>Témoins (Diaba)</u>					
- opacités cornéennes	435	413 (95,0)	1 (0,2)	8 (1,8)	13 (3)
- kératites	433	386 (89,0)	20 (4,6)	19 (4,4)	8 (2)
- iridocyclites	435	400 (92,0)	17 (3,9)	14 (3,2)	4 (0,9)

(1) après exclusion des sujets absents à l'un des 3 examens, avant traitement, 7 ou 12 mois après.

(2) sujets dont la lésion existe avant traitement, retrouvée à au moins l'un des 2 contrôles successifs.

(3) sujets dont la lésion existe avant traitement, non retrouvée dès le 7ème mois ou 1 an après.

3.3 Evolution des lésions irréversibles (tableau n° 11) :

Dans le groupe traité, 76 cas de lésions papillaires se retrouvent aux 3 examens. Chez 10 sujets, ces lésions s'aggravent du stade de paleur papillaire à celui d'atrophie optique de type I.

10 nouveaux cas apparaissent dès le 7ème mois : dans 5 cas, il s'agit d'une hyperhémie papillaire transitoire, non retrouvée au 12ème mois. Dans les 5 autres cas, il s'agit de décoloration papillaire ou d'atrophie de type I définitives, persistantes au 12ème mois.

Parmi les cas douteux, la disparition de 2 cas de papillite après traitement pourrait être considérée comme une amélioration imputable à l'ivermectine. Par contre, les 22 autres cas où nous relevons une paleur papillaire avant traitement, non confirmée aux contrôles successifs, sont à mettre sur le compte d'une erreur d'appréciation initiale et devraient être considérés comme des sujets normaux.

Les atteintes chorioretiniennes relevées avant traitement restent stationnaires chez 54 patients.

19 nouveaux cas apparaissent : 17 dès le 7ème mois, dont 14 ne présentent aucune aggravation (taches) au 12ème mois ; mais 5 cas s'aggravent, pour atteindre le stade d'atrophie en secteur.

15 cas douteux sont discutables : il s'agit de lésions initiales à type d'épithéliopathie, qui ne sont pas retrouvées aux 2 contrôles post-thérapeutiques et posent le double problème de leur étiologie et de la part subjective de leur appréciation. Nous y reviendrons dans la discussion des résultats.

Dans le groupe témoin, sur 50 cas de lésions papillaires persistantes du 1er au 3ème examen, 8 s'aggravent, du stade de paleur au stade d'atrophie papillaire de type I, tandis que les autres restent inchangées. Les nouveaux cas dépistés sont des paleurs papillaires dans 9 cas et des hyperhémies dans 3 cas. 7 cas douteux seraient finalement à considérer comme des sujets

normaux, la paleur papillaire initiale n'ayant pu être confirmée aux 2 contrôles.

De même que dans le groupe traité, les lésions chorioretiniennes initiales restent stationnaires chez 24 patients. 28 nouveaux cas sont dépistés dès le 7ème mois, mais ne se retrouvent au 12ème mois que chez 2 sujets seulement. Dans un cas douteux, une tache d'épithéliopathie de l'oeil gauche, notée à J0, n'est revue ni au 7ème ni au 12ème mois. Les 26 nouveaux cas transitoires, notés au 7ème mois, et le cas douteux posent encore une fois le problème de l'interprétation de ces lésions dégénératives débutantes et non spécifiques.

Tableau n° 11 : Evolution des lésions de la papille et de la chorioretine.
(vallée de la Koba et de la Dlaba, Mali, mai 1987-décembre 1987-juin 1988)

VILLAGES	Pop. exam. (1)	Triples - N (%)	triples + N (%)	Nvx cas N (%) (2)	Douteux cas N (%) (3)
<u>Traités (Koba)</u>					
- lésions de la papille	626	509 (81,3)	76 (12,1)	17 (2,7)	24 (3,8)
- chorioretinites	625	537 (86,0)	54 (8,6)	19 (3,0)	15 (2,4)
<u>Témoins (Dlaba)</u>					
- lésions de la papille	419	350 (83,5)	50 (11,9)	12 (2,9)	7 (1,7)
- chorioretinites	413	360 (87,2)	24 (5,8)	28 (6,8)	1 (0,2)

(1) après exclusion des sujets absents à l'un des 3 examens, avant traitement, 7 ou 12 mois après.

(2) sujets indemnes avant traitement, présentant la lésion à au moins l'un des 2 contrôles successifs.

(3) sujets dont la lésion existe avant traitement, non retrouvée aux 7ème et 12ème mois.

3.4 Analyse statistique de l'évolution des lésions oculaires :

Rappelons que celle-ci ne porte que sur les sujets examinés aux 3 passages. Le test utilisé compare, à chaque passage, les cas où la lésion disparaît (" guérison ") avec les nouveaux cas (échec), selon le principe d'analyse des séries appariées (51) qui ne considère que les paires discordantes.

Le tableau n° 12 résume les conclusions statistiques que l'on peut tirer de cette analyse :

Dans le groupe traité, on note une différence statistiquement significative, dans le sens d'une amélioration des lésions papillaires dès le 7ème mois et des opacités, des kératites et des chorioretinites à partir du 12ème mois. Par contre, les lésions uvéales restent inchangées, au plan statistique.

Dans le groupe témoin, on note une amélioration significative des iridocyclites dès le 7ème mois et il en est de même pour les kératites, au 12ème mois. Enfin, les chorioretinites s'aggravent au 7ème mois, mais s'améliorent au 12ème mois.

Les résultats de cette analyse confirment que les kératites sont réversibles après traitement, mais surprennent à plusieurs titres : amélioration des iridocyclites chez les témoins non retrouvée chez les traitées, tandis que l'inverse se produit au niveau de la papille ; chorioretinites améliorées chez les traités au 12ème mois, aggravées chez les témoins au 7ème mois mais, curieusement, améliorées au 12ème mois. Pour tenter d'expliquer ces divergences, il faut tenir compte de la différence d'endémicité des deux zones et de l'appréciation subjective des lésions non spécifiques du segment postérieur.

Tableau n° 12 : Analyse statistique par série appariée de l'évolution des lésions oculaires.
(vallée de la Koba et de la Diaba, Mali, mai 1987-décembre 1987-juin 1988)

VILLAGES	Opacités	Kératites	Iridocyclites	Papille	Chorioretinites
<u>Traités (Koba)</u>					
- 7 mois après	NS	NS	NS	0,0007	NS
- 12 mois après	0,007	0,02	NS	0,002	0,01
<u>Témoins (Diaba)</u>					
- 7 mois après	NS	NS	0,01	NS	0,0001*
- 12 mois après	NS	0,004	0,001	NS	0,007

NS : non significatif ($p \geq 0,05$)

* dans le sens d'une aggravation (nouveaux cas > cas disparus)

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Au plan méthodologique, cette étude constitue le premier essai en phase IV de l'ivermectine dans le traitement de l'onchocercose humaine. Elle a pour principal objectif de tester la tolérance, l'acceptabilité et les effets de ce nouveau microfilaricide, administré en dehors de l'hôpital, sur le terrain, dans des foyers d'endémie onchocercarienne. Nous avons cependant constitué par choix raisonné deux groupes qui ne sont pas comparables mais permettent d'observer une évolution post-thérapeutique dans la vallée de la Koba et une évolution naturelle dans la vallée de la Diaba.

La tolérance et l'acceptabilité du traitement paraît excellente (50, 53) : la surveillance passive des réactions secondaires, exercée pendant 4 jours consécutifs au traitement, recense des manifestations cliniques de type Mazzoti à minima dans 15,2% des cas. Seulement 8 sujets sur 856 traités en mai 1987 dans la vallée de la Koba sont temporairement gênés dans leurs activités quotidiennes, soit moins de 1%. Sur plus de 2000 traitements administrés dans les deux zones, 4 personnes signalent spontanément une réaction oculaire (trois cas de conjonctivite et un cas de photophobie). De plus, on constate une nette amélioration de la tolérance de l'ivermectine au cours des traitements successifs (3,7% de réactions modérées lors du 2ème traitement dans la vallée de la Koba, contre 15,2% lors du traitement initial), à mettre sur le compte de la réduction des charges parasitaires. Enfin, une dizaine de sujets traités témoignent d'une amélioration de leur héméralopie, par la reprise de leurs activités vespéro-nocturnes. Cette évolution subjective, qui n'est pas vérifiée par des courbes d'adaptométrie, donne à l'ivermectine une image de marque très positive dans la population et contribue à son acceptabilité.

L'efficacité du traitement est évidente sur la réduction des parasites, mais semble plus durable au niveau oculaire qu'au niveau dermique. Au plan individuel, ces résultats permettent d'espérer une amélioration du pronostic ophtalmologique ; mais, au plan collectif, la réduction partielle et transitoire du réservoir de parasite dermique suggère que le contrôle de la transmission par une stratégie unique, reposant sur une chimiothérapie à visée microfilaricide, nécessitera une distribution annuelle (ou biannuelle ?) de l'ivermectine pendant une longue période qui reste à déterminer. Selon un modèle prévisionnel développé par l'OCP, cette période serait estimée à 35 ans !

Bien que l'ivermectine soit surtout destinée à prévenir l'apparition de nouveaux cas de lésions cécitantes au sein des collectivités traitées, sans prétendre agir sur l'évolution des lésions déjà constituées, nous avons détaillé l'évolution des lésions présentes avant traitement.

Il ressort de cette analyse que certaines lésions du segment antérieur (opacités, kératites et iridocyclites aiguës ou torpides) régressent sous traitement, avec une différence statistiquement significative pour les lésions cornéennes, mais non significative pour les lésions de l'uvée

antérieure.

L'évolution des lésions du segment postérieur, considérées comme irréversibles, est très discutable : les cas qui apparaissent ou qui persistent et s'aggravent après traitement peuvent s'expliquer par un processus pathogénique auto-immun (auto-anticorps anti-rétiens). Ces lésions, une fois constituées, évolueraient pour leur propre compte, même en l'absence du parasite et devraient être traités par une corticothérapie immunodépressive (62, 63). Par contre, si les cas qui s'améliorent ou disparaissent peuvent être mis au crédit de l'ivermectine dans quelques rares observations (hyperhémies papillaires ou discrètes épithéliopathies chorioretiniennes réversibles), la plupart sont douteux, en raison de l'appréciation très subjective des différents stades lésionnels prévus par le protocole OCP, sans confirmation angiofluorographique et rétinographique.

La poursuite de ce travail, prévu dans le cadre du projet OMS/OCP/OCT n° 86010, devra permettre de mieux préciser l'effet de l'ivermectine sur la prévention des lésions oculaires et, peut-être, sur l'amélioration des lésions déjà constituées.

RESUME

Dans un essai thérapeutique ouvert de phase IV, 856 onchocerciariens reçoivent une première dose de 150 µg/Kg d'ivermectine en mai 1987, tandis que 607 sont inclus comme témoins. Cette cohorte est suivie 7 et 12 mois après. En juin 1988, une nouvelle dose est administrée aux sujets déjà traités tandis que les sujets témoins sont traités pour la première fois.

La tolérance et l'acceptabilité du traitement s'avèrent excellentes.

L'effet microfilaricide du traitement paraît plus durable sur l'infection oculaire que sur la microfilarodermie qui, après une réduction importante observée 7 mois après traitement, de l'ordre de 80% de la charge initiale, a tendance à remonter un an après. Ainsi, on peut légitimement espérer de ce traitement une amélioration des lésions oculaires réversibles mais la réduction du réservoir de parasite reste transitoire et partiel. Le contrôle de la transmission, uniquement basée par une chimiothérapie microfilaricide de masse, devenue à l'heure actuelle une réalité grâce à la bonne tolérance de l'ivermectine, demandera certainement plusieurs années de traitements répétés des collectivités rurales onchocerciariennes.

Les lésions cornéennes préexistantes au traitement régressent, tandis que l'évolution des lésions du segment postérieur sont difficiles à interpréter.

Un suivi semestriel de cette population traitée permettra de mieux préciser l'effet de l'ivermectine sur l'amélioration de l'état de santé oculaire, en terme de prévention et d'amélioration, voire de guérison de certaines atteintes oculaires d'origine onchocerciarienne.

SUMMARY

In a non-randomized phase IV clinical trial, 856 patients with onchocerciasis were treated with an initial dose of 150 mcg/kg of ivermectin in May 1987, while 607 others were included as controls. This cohort was followed up 7 months and 12 months later. In June 1988, a second dose was administered to already treated cases and the controls were treated for the first time.

The acceptability and the tolerance of treatment proved to be excellent.

The microfilaricidal effect of treatment appears to last longer in the eye compared to the skin, where after an important fall of around 80% observed 7 months after treatment, the microfilarial count tended to increase again 12 months later. Therefore, although an improvement in the reversible ocular lesions can be expected from this treatment, the reduction in the parasite reservoir is incomplete and transitory. The control of transmission based solely on mass treatment of cases with microfilaricidal agents such as ivermectin will require several years of repeated treatment of infested communities.

The corneal lesions existing before treatment regress, while the evolution of the lesions of the posterior segment are more difficult to interpret.

A follow up every six months of the treated populations will enable better evaluation of the effect of ivermectin on the ocular lesions in terms of prevention of new lesions, improvement of the existing ones and may be even complete cure of certain types of ocular manifestations of onchocerciasis.

Remerciements :

Cette étude a pu être réalisée grâce à l'appui financier de l'Organisation Mondiale de la Santé (Onchocerciasis Chemotherapy Project initié par l'Onchocerciasis Control Program in West Africa, projet N° 86010).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Anderson J., Fuglsang H. Further studies on the treatment of ocular onchocerciasis with diethylcarbamazine and suramin. *British Journal of Ophthalmology*, 1978 ; **68** : 450-57.
- 2 Anonymes. Dix ans de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest. *Doc. OCP*, 1984 ; **3** : 1-124.
- 3 Anonymes. Epidémiologie de l'onchocercose. Rapport d'un comité d'expert de l'OMS. Série rapports techniques, 1976 ; n°597.
- 4 Anonymes. Pathogénie et traitement de l'onchocercose oculaire. Rapport d'un comité d'expert de l'OMS. Série rapports techniques, 1986 ;
- 5 Anonymes. Troisième rapport d'un comité d'expert de l'OMS sur l'onchocercose. Série rapports techniques, 1987 ; n°752.
- 6 Awadzi K., Dadzie K. Y., Schultz-Key H., Gilles H.M., Fulford A.J., Aziz M.A. The chemotherapy of onchocerciasis (XI). A double-blind comparative study of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo in human onchocerciasis in northern Ghana. *Ann. Trop. Med. and Parasitology*, 1986 ; **80** (4) : 433-42.
- 7 Awadzi K., Dadzie K. Y., Schultz-Key H., Haddock D.R., Gilles H.M., Aziz M.A. The chemotherapy of onchocerciasis (X). An assesment of four single dose treatment regimes of MK 933 (ivermectin) in human onchocerciasis. *Ann. Trop. Med. and Parasitology*, 1985 ; **79** : 63-78.
- 8 Awadzi K., Dadzie K. Y., Schultz-Key H., Haddock D.R., Gilles H.M., Aziz M.A. Ivermectin in onchocerciasis (letter). *Lancet*, 1984 ; **2** : 921.
- 9 Aziz M.A. Chemotherapy approach to control of onchocerciasis. *Rev. of Infectious diseases*, 1986 ; **8** : 500-504.
- 10 Aziz M.A., Diallo S., Diop Mar I., Larivière M., Porta M. Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet*, 1982 ; **2** : 171-173.
- 11 Bird A.C., El Sheick H., Anderson J., Fuglsang H. Changes in visual function and in the posterior segment of the eyes during the treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine citrate. *British Journal of Ophthalmology*, 1980 ; **64** : 191-200.
- 12 Bryceson A.D.M., Warrell D.A., Pope H.M. Dangerous reactions to treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine. *British Medical Journal*, 1977 ; **1** : 742-744.
- 13 Bissan Y. Bioécologie de *S. damnosum* s.l. (diptero-simulidae) en zone de savane soudano sahélienne, région de la boucle du Baoulé (Missira, cercle de Kolokani). Thèse de doctorat de 3ème cycle (biologie animale et écologie), Bamako, 1985, 109 pages.
- 14 Campbell W.C., Benz G.W. Ivermectin : a review of efficacy and safety. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1984 ; **7** : 1-16.
- 15 Campbell W.C., Fischer M.H., Stapley E.O., Albers-Schonberg G., Jacob T.A. Ivermectin : a potent new antiparasitic agent. *Science*, 1983 ; **221** : 823-828.

- 16 Coulaud J.P., Larivière M., Aziz M.A., Gervais M.C., Gaxotte P., Deluol A.M., Cenac J.
Ivermectin in onchocerciasis (letter). *Lancet*, 1984 ; **2** : 527.
- 17 Coulaud J.P., La Graulet J., Michelet C. Le traitement classique de l'onchocercose.
Ophthalmo. tropicale et oncho., Journées de l'hôpital Claude Bernard, Paris, 1982, 163-91.
- 18 Coulaud J.P., Larivière M. Traitement de l'onchocercose par une dose unique de 50 mcg/Kg
d'ivermectine.
Ophthalmo. tropicale et oncho., Journées de l'hôpital Claude Bernard, Paris, 1982, 235-37.
- 19 Coulaud J.P., Larivière M., Aziz M.A., Gervais M.C., Gaxotte P., Deluol A.M., Cenac J.
Traitement de l'onchocercose humaine par l'ivermectine. *Bulletin de la Société de Pathologie
Exotique*, 1983, **76** : 681-688.
- 20 Cupp E.W., Bernardo M.J., Kiszewski A.E., Collin R.C., Taylor H.R., Aziz M.A., Greene B.M.
The effects of ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus*.
Science, 1986 ; **231** : 740-742.
- 21 Dembele D. Approche expérimentale de la chimiothérapie de l'onchocercose de savane par
l'ivermectine (MK 933).
Thèse médecine, Bamako, 1985, n° 35.
- 22 Diallo S., Aziz M.A., Larivière M., Diallo J.S., Diop Mar I., and al.
A double-blind comparison of the efficacy and safety of ivermectin and diethylcarbamazine
in a placebo controlled study of Senegalese patients with onchocerciasis. *Transactions of Royal
Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986 ; **80** : 927-933.
- 23 Diallo S., Larivière M., Diop Mar I., N'Dir O., N'Diaye R., Badiane S., Porta M., Aziz M.A.
Conduite au Sénégal des premières études d'efficacité et de tolérance de l'ivermectine dans
l'onchocercose humaine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1984, **77** : 196.
- 24 Duke B.O.L., Thylefors B., Rougemont A. Currents views of the treatment of onchocerciasis
with diethylcarbamazine citrate and suramin. *Doc. WHO/ONCHO*, 1981 ; N° 156.
- 25 Faligant G. Essai expérimental du Trimélarsan dans le traitement de masse de l'onchocercose.
Bull. semestriel, I.O.T.A., **2**, 1985.
- 26 Fuglsang H., Anderson J. Side effects of suramin. In research and control of onchocerciasis in
the western hemisphere. PAHO, Scientific publication, 1974 ; **298** : 54-57.
- 27 Fuglsang H., Anderson J. Collapse during treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine
Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1974 ; **67** : 72-73.
- 28 Gentillini M., Danis M., Richard-Lenoble D. *Maladies parasitaires*.
Baillière édit, Paris, 1981, 291 pages.
- 29 Gentillini M., Duflo B. *Médecine tropicale*.
Flammarion édit, Paris, 1984, 620 pages.
- 30 Goodwin L.G. Recent advances in research on filariasis : chemotherapy .
Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1984 ; **78** : 1-8.
- 31 Greene B.M., Taylor H.R., Cupp E.W., Murphy R.P. and al. Comparison of ivermectin and
diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis.
The New England Journal of Medicine, 1985 ; **313** : 133-138.

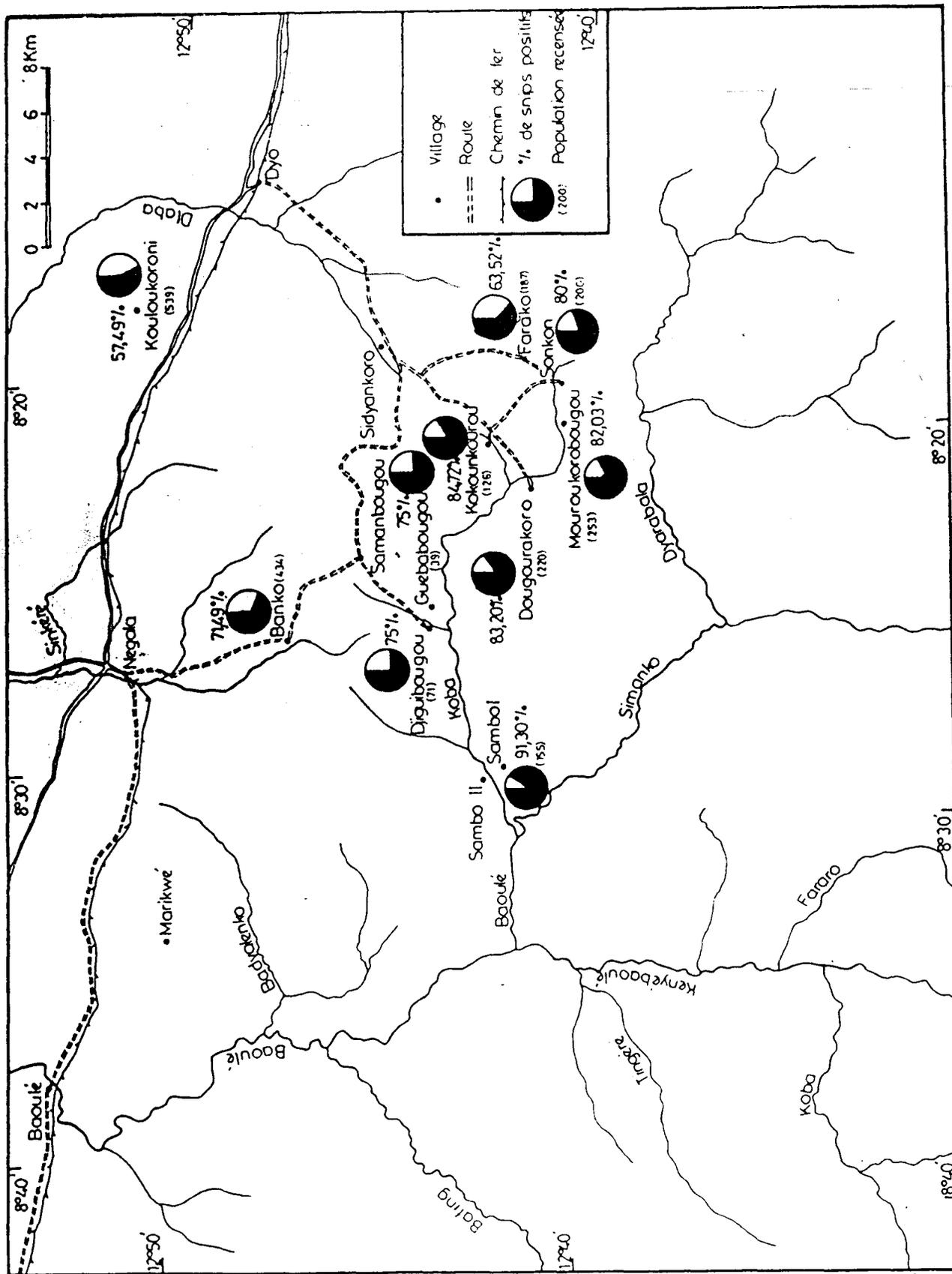
- 32 Hawking F. Diethylcarbamazine : a review of litterature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity and use in the therapy of onchocerciasis and other filarial infections. Doc. OMS/ONCHO, 1978 ; N° 143.
- 33 Hawking F. Suramin : a review of litterature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity and use in the therapy of onchocerciasis . Doc. OMS/ONCHO, 1978 ; N° 143.
- 34 Jansens P.G. Lutte contre l'onchocercose et soins de santé primaires. Associations improductives ou impérieuses ? Ophthalmo. tropicale et oncho., Journées de l'hôpital Claude Bernard, Paris, 1982, 151-61.
- 35 Juben R. Ambilhar et onchocercose. Essai thérapeutique. Rapport final VIIIème conférence technique O.C.C.G.E., 1968, Bamako.
- 36 Keïta M.F. Aspects épidémiologiques des filarioses à O. volvulus, W bancrofti, et T. perstans. Etude de leurs associations en république du Mali. Thèse médecine, Bamako, 1979.
- 37 Lagadel R.J. Les complications oculaires du traitement dans l'onchocercose. Document technique O.C.C.G.E., n° 8530, 1984.
- 38 Larivière M., Aziz M.A., Diallo S., Diop Mar I., Porta. Efficacité et tolérance de l'ivermectine (MK 933) dans l'onchocercose humaine. Ophthalmo. tropicale et oncho., Journées de l'hôpital Claude Bernard, Paris, 1982, 227-33.
- 39 Larivière M., Vingtain P., Aziz M.A., Beauvais B., Weiman D., Deroin F., Ginox J. and al. Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in African onchocerciasis patients with ocular involvement. Lancet, 1985 ; 2 : 174-177.
- 40 Le Berre R., Philippon B. Lutte contre l'onchocercose : Stratégie, réalisation, futur. Ophthalmo. tropicale et oncho., Journées de l'hôpital Claude Bernard, Paris, 1982, 139-49.
- 41 Loréal E. Evolution des lésions oculaires onchocerquiennes dans 4 villages sous D.E.C. Rapport final, XIIIème conférence technique O.C.C.G.E., 1975, Bobo Dioulasso.
- 42 Loréal E., Sow S. Premiers résultats d'un traitement de masse par la DEC d'un village d'hyperendémie onchocerquienne dans la région de Bamako. Rapport final, XVème conférence technique O.C.C.G.E., 1977, Bobo Dioulasso.
- 43 Mapumba M. Aspects actuels de l'onchocercose oculaire : ses incidences zaïroises. Thèse médecine, Marseille, 1977.
- 44 Metge P., Chovet M., Loréal E. Lésions chorio-épithéliales initiales dans l'onchocercose oculaire. In proceeding of International Symposium on fluorescein angiography, 1976.
- 45 Prod'hon J., Lardeux F., Bain O., Hebrard G., Prud'hom J.M. Ivermectin and the reduction of the rate of infection of simuliid in a forest focus of human onchocerciasis. Ann. Parasitol. Human Comp., 1987 ; 62 : 590-598.
- 46 Quere M.A., Diallo J., Graveline J. Les complications oculaires de l'onchocercose. Med. Afr. noire, 1967, 185, 486-96.

- 47 Rolland A. Résultats après 18 mois d'un traitement de masse par la DEC de 4 villages du foyer onchocercarien de Bamako.
Rapport final VIIIème conférence technique O.C.C.G.E., 1968, Bamako.
- 48 Rougemont A., Thylefors B., Ducam M., Prost A., Ranque P., Delmont J. Traitement de l'onchocercose par la suramine à faible dose progressive dans les collectivités hyperendémiques d'Afrique occidentale. 1- Résultats parasitologiques et surveillance ophtalmologique en zone de transmission interrompue.
Bull. OMS, **58**, 917-22.
- 49 Sacko D., Nimaga K., Soula G., Vingtain P., Serre L., Pichar E., Doumbo O., Ranque P., Ba A. Effets de l'ivermectine sur l'onchocercose oculaire : à propos de 1463 cas en milieu rural. (soumis à publication).
- 50 Sangare M. Tolérance de l'ivermectine (MK 933) en traitement de masse contre l'onchocercose.
Thèse médecine, Bamako, 1987.
- 51 Schwartz D. Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Flammarion édit, Paris, 1987.
- 52 Soboslay P.T., Newland H.S., White A.T., Ertman K.D., Albrez E.J., Taylor H.R. and al. Ivermectin effects on microfilariae of Onchocerca volvulus after a single oral dose in humans.
Trop. Med. Parasitol., 1987 ; **38** : 8-10.
- 53 Soula G., Keita M., Sacko D., Sangare M., Doumbo O., Bissan Y., Dembele D., Kodio B., Pichard E., Ranque P. Premier essai de traitement de collectivités rurales atteintes d'onchocercose de savane par l'ivermectine au Mali (soumis à publication).
- 54 Taylor H.R., Murphy R.P., Newland H.S., White A.T., D'Anna S.A., and al. Treatment of onchocerciasis. The ocular effects of ivermectin and diethylcarbamazine.
Arch. Ophthalmol., 1986 ; **104** : 863-870.
- 55 Taylor H.R. Recent developments in the treatment of onchocerciasis.
Bull. WHO, 1984 ; **62** : 509-515.
- 56 Taylor H.R., Greene B.M. Ocular changes with oral and transepidermal diethylcarbamazine therapy of onchocerciasis. British Journal of Ophthalmology, 1981 ; **65** : 494-502.
- 57 Taylor H.R., Greene B.M., Langham M.E. Controlled clinical trial of oral and topical diethylcarbamazine in treatment of onchocerciasis. Lancet, 1980 ; **1** : 943-946.
- 58 Thylefors B., Rollan A. The risk of optic atrophy following suramin treatment of ocular onchocerciasis.
Bull. OMS, 1979, **57**, 3 : 479-80.
- 59 Toufic N. Essai thérapeutique du TWSB en 1956 à l'I.O.T.A.
Rapport final, IIIème conférence technique O.C.C.G.E., 2, 1963, Bobo Dioulasso.
- 60 Traore M.F. Evaluation épidémiologique de l'onchocercose dans 10 villages de la boucle du Baoulé (cercle de Kolokani).
Thèse médecine, Bamako, 1982.

- 61 Vingtain P., Lucot J., Chovet M. Thérapeutique de l'onchocercose oculaire.
Revue Internat. du trachome, 1979, **314**, 121.
- 62 Vingtain P., Thillaye B., Le Hoang P., Sainte-Laudy J., Chandenter J., Faure J.P. Sensivity of patients with ocular onchocerciasis to filarial antigen and retinal autoantigen.
4th International symposium on immunology and immunopathology of the eye, May 2th-4th, Padoue, 1986.
- 63 Vingtain P., Thillaye B., Karpouza S., Faure J.P. Longitudinal study of microfilarial infestation and humoral immune response to filarial and retinal antigen in onchocerciasis patients with ivermectine.
Association for eye research. Twenty eight meeting, September 16 th- 19th, Louvain, 1987.
- 64 Vingtain P., Pichard E., Ginoux J., Coulibaly M., Bissan Y., Ranque P., Thillaye B.
Ivermectine et onchocercose humaine. A propos d'une étude portant sur 234 onchocerquiens en République du Mali. Bull. Soc. Path. Ex., 1988 ; **81** : 260-70.
- 65 White A.T., Newland H.S., Taylor H.R., Erttman K.D. and al. Controlled trial and dose-finding study of ivermectin for treatment of onchocerciasis.
Journal of Infectious diseases, 1987 ; **156** (3) : 463-470.

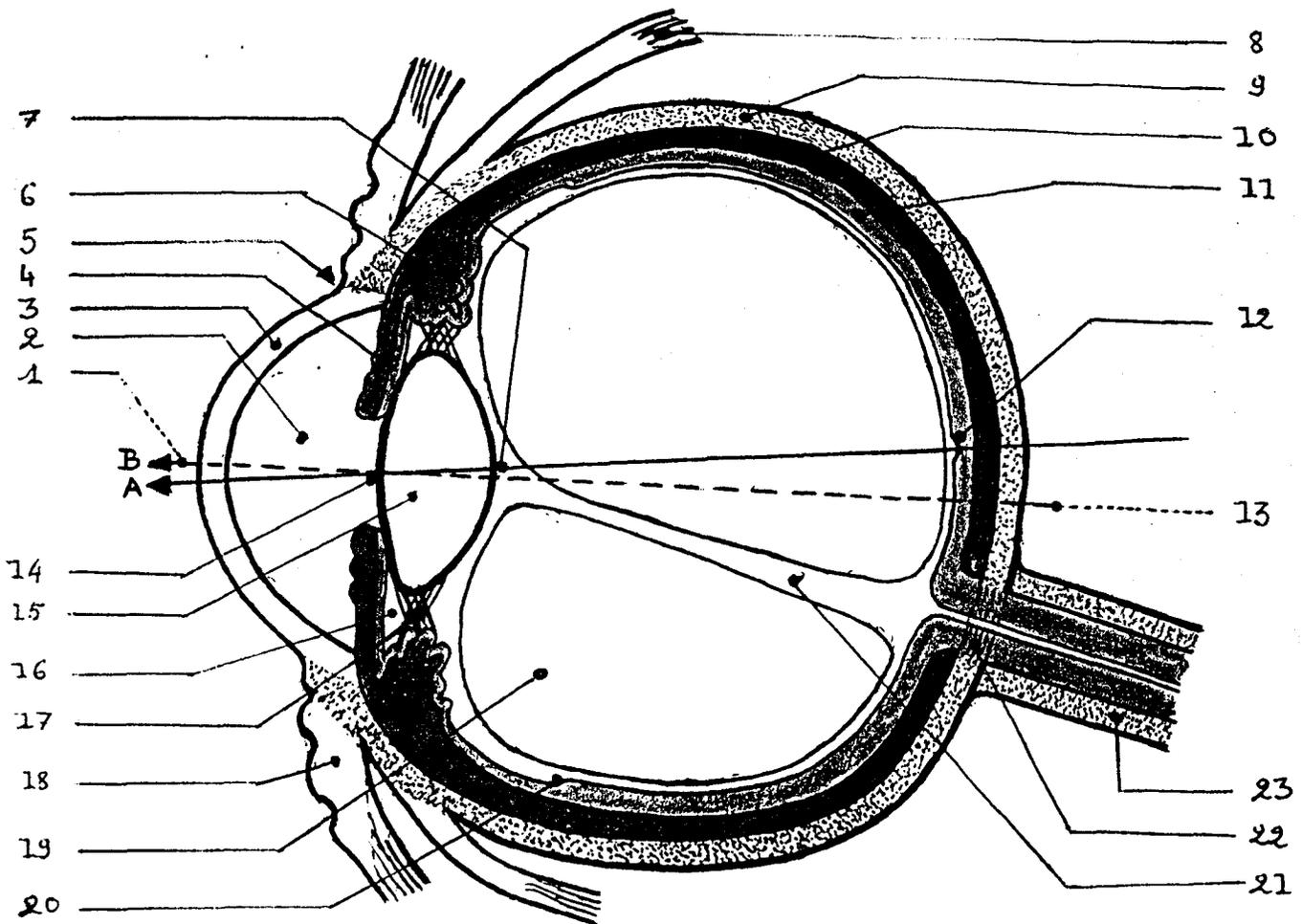
ANNEXES

- CARTE GEOGRAPHIQUE DE LA ZONE D'INTERVENTION
- SCHEMA ANATOMIQUE DU GLOBE OCULAIRE (COUPE SAGITTALE)
- SCHEMA DES LESIONS OCULAIRES ONCHOCERQUIENNES



Situation géographique des villages d'enquête et niveau d'endémie en 1986

Bulbe de l'œil



A - Axe optique

B - Axe du bulbe

1 - Pôle ant. du bulbe

2 - Chambre ant.

3 - Cornée

4 - iris

5 - limbe cornéen

6 - Corps ciliaire

7 - Pôle post. du Cristallin

8 - muscle droit lateral

9 - Sclère

10 - Choroïde

11 - rétine

12 - fovéa centralis

13 - pôle post. du bulbe

14 - pôle ant. du Cristallin

15 - Cristallin

16 - Chambre post.

17 - Zone ciliaire

18 - tunique conjonctive du bulbe

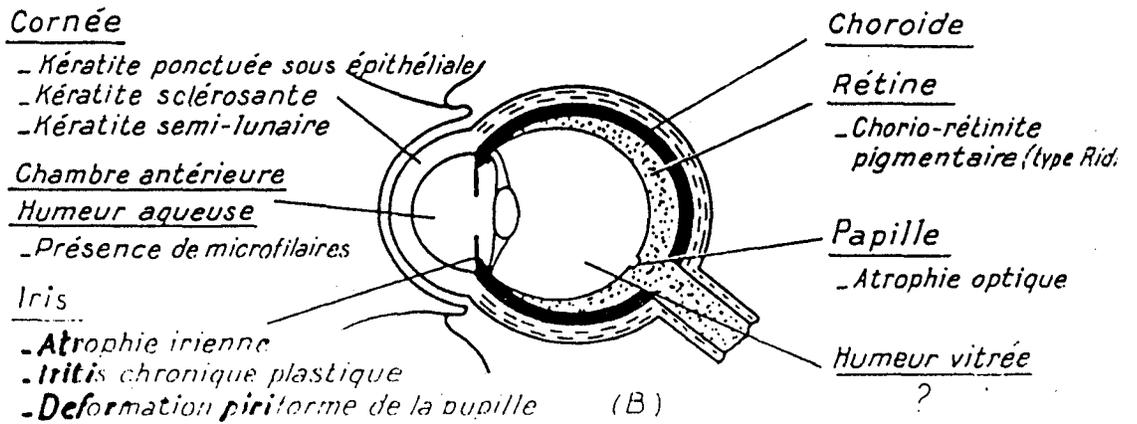
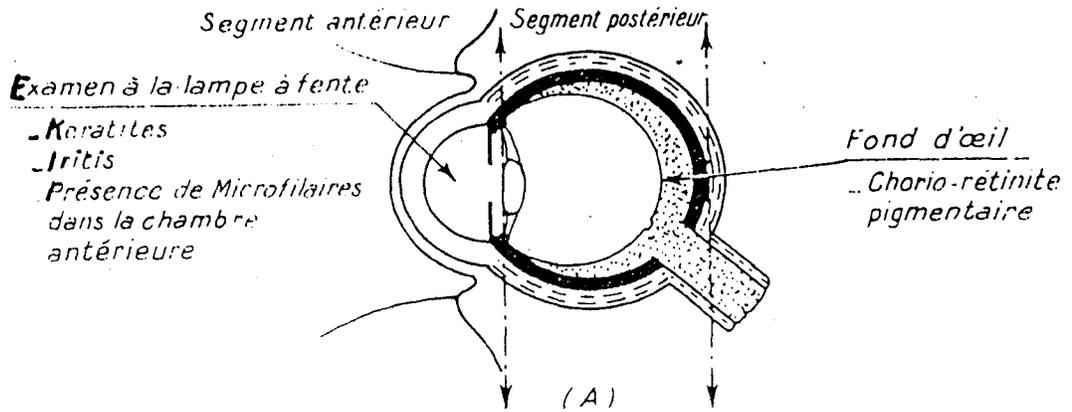
19 - Corps vitré

20 - ora serrata

21 - Canal hyaloïdien

22 - aire criblée de la Sclère

23 - Gaine externe du nerf optique.



Onchocercose - Lésions oculaires

- (a) Examens ophtalmologiques à pratiquer chez un onchocercien
- Champ visuel
 - Examen à la lampe à fente (biomicroscope)
 - Fond d'œil
- (b) Lésions oculaires

(D'après GENTILINI M., DANIS M., RICHARD-LENOBLE.
In maladies parasitaires p.57).

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure 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 permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

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

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 condisciples si j'y manque.