

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

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

Année 1988 / N° 5

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

**PREMIER ESSAI DE TRAITEMENT DES COLLECTIVITES RURALES
ONCHOCERQUIENNES PAR L'IVERMECTINE AU MALI
(à propos de 1463 observations)**

Par
Monsieur Noumouzan DEMBELE

THESE

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

JURY

Président :

Professeur Aliou BA

Membres :

**Docteur Ogobara DOUMBO
Docteur Mamadou Fodé KEITA
Docteur Georges SOULA**

Directeur de thèse : Dr. G. SOULA

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ANNEE ACADEMIQUE 1987-1988

Directeur Général.....Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint.....Professeur Bocar SALL
Conseiller Technique.....Docteur Hubert BALIQUE
Secrétaire Général.....Monsieur Demba DOUCOURE
Econome.....Monsieur Hama TRAORE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Docteur MILLIET.....O.R.L.
Professeur Francis MIRANDA.....BIOCHIMIE
Professeur Alain GERAULT.....BIOCHIMIE
Professeur Michel QUILICI.....IMMUNOLOGIE
Docteur François ROUX.....BIOPHYSIQUE
Professeur Humbert GIONO-BARBER.....PHARMACODYNAMIE
Professeur Oumar SYLLA.....PHARMACIE CHIMIQUE
Docteur Jean REYNIER.....PHARMACIE GALENIQUE
Docteur Mlle Marie Hélène ROCHAT.....PHARMACIE GALENIQUE
Docteur Guy BEOCHIS.....BIOCHIMIE
Docteur Mme GIONO-Paulette BARBER.....ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE
HUMAINES
Monsieur El Hadj Maktar WADE.....BIBLIOGRAPHIE

PROFESSEURS RESIDANT A BAMAKO

Professeur Aliou BA.....OPHTALMOLOGIE
Professeur Bocar SALL.....ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
Docteur Hubert BALIQUE.....SANTE PUBLIQUE
Professeur Mamadou DEMBELE.....CHIRURGIE GENERALE
Professeur Souleymane SANGARE.....PNEUMO-PHTISIOLOGIE
Professeur A. Ag. RHALY.....MEDECINE INTERNE
Professeur Aly GUINDO.....GASTRO-ENTEROLOGIE
Professeur Mamadou Koureïssi TOURE.....CARDIOLOGIE
Professeur Yaya FOFANA.....HEMATOLOGIE
Professeur Mahamane MAÏGA.....NEPHROLOGIE
Professeur Mamadou Lamine TRAORE.....CHIRURGIE GENERALE-
MEDECINE LEGALE
Professeur Abdel Karim KOUMARE.....ANATOMIE-CHIRURGIE
GENERALE
Professeur Bréhima KOUMARE.....MICROBIOLOGIE

Professeur Siné BAYO.....	HISTO-EMBRYOLOGIE-
Professeur Bouba DIARRA.....	ANATOMIE-PATHOLOGIE
Professeur Moussa ARAMA.....	BACTERIOLOGIE
Professeur niamanto DIARRA.....	CHIMIE-ORGANIQUE-
Professeur N'Golo DIARRA.....	ANALYTIQUE
Professeur Salikou SANOGO.....	MATHEMATIQUES
Professeur Mamadou KOUMARE.....	BOTANIQUE
Professeur Sidi Yaya SIMAGA.....	PHYSIQUE
Professeur Souleymane TRAORE.....	PHARMACOLOGIE-MATIERES
Professeur Yéya Tiémoko TOURE.....	MEDICALES
Professeur Amadou DIALLO.....	SANTE PUBLIQUE
Professeur Moussa TRAORE.....	PHYSIOLOGIE GENERALE
Professeur Aly Nouhoum DIALLO.....	BIOLOGIE
Professeur Boubacar CISSE.....	GENETIQUE-ZOOLOGIE
	NEUROLOGIE
	MEDECINE INTERNE
	TOXICOLOGIE

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA.....	PARASITOLOGIE
Docteur Sory Ibrahima KABA.....	SANTE PUBLIQUE
Docteur Balla COULIBALY.....	PEDIATRIE
Docteur Boubacar CISSE.....	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Issa TRAORE.....	RADIOLOGIE
Docteur Yéya TOURE.....	ANESTHESIE-REANIMATION
Docteur Baba KOUMARE.....	PSYCHIATRIE
Docteur Jean Pierre COUDRAY.....	PSYCHIATRIE
Docteur Mamadou Marouf KEITA.....	PEDIATRIE
Docteur Toumani SIDIBE.....	PEDIATRIE
Docteur Eric PICHARD.....	SEMILOGIE MEDICALE-
	HEMATOLOGIE
Docteur Gérard GROSSETETE.....	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Marc JARRAUD.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Bénétiéni FOFANA.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Mme SY Aïda SOW.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Amadou Ingré DOLO.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Kalilou OUATTARA.....	UROLOGIE
Docteur Mamadou-Lamine DIOMBANA.....	STOMATOLOGIE
Docteur Massaoulé SAMAKE.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Salif DIAKITE.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Abdoul Alassane TOURE.....	CHIRURGIE-SEMIO-CHIRUR.
Docteur Djibril SANGARE.....	CHIRURGIE
Docteur Sambou SOUMARE.....	CHIRURGIE

Docteur Ogobara DOUMBO.....	PARASITOLOGIE
Docteur Moussa Issa DIARRA.....	BIOPHYSIQUE
Docteur Mme Thiam Aïssata. SOW.....	BIOPHYSIQUE
Docteur Daouda DIALLO.....	CHIMIE MINERALE
Docteur Abdoulaye KOUMARE.....	CHIMIE GENERALE- ORGANIQUE-ANALYTIQUE
Docteur Hama CISSE.....	CHIMIE GENERALE
Docteur Sanoussi KONATE.....	SANTE PUBLIQUE
Docteur Georges SOULA.....	SANTE PUBLIQUE
Docteur Pascal FABRE.....	SANTE PUBLIQUE
Docteur Elimane MARIKO.....	PHARMACODYNAMIE

CHARGES DE COURS

Docteur Gérard TRUSCHEL.....	ANATOMIE-SEMILOGIE CHIRURGICALE
Docteur Boulkassoum HAIDARA.....	GALENIQUE
Docteur N'Golo DIARRA.....	BOTANIQUE
Professeur Souleymane SANGARE.....	PHYSIOLOGIE GENERALE
Professeur Niamanto DIARRA.....	MATHEMATIQUES
Docteur Boubacar KANTE.....	GALENIQUE
Professeur Bouba DIARRA.....	PARASITOLOGIE
Docteur Abdoulaye DIALLO.....	GESTION
Docteur Bakary SACKO.....	BIOCHIMIE
Docteur Souleymane DIA.....	PHARMACIE CHIMIQUE
Docteur Modibo DIARRA.....	BIOCHIMIE-NUTRITION
Docteur Jacqueline CISSE.....	BIOLOGIE ANIMALE
Monsieur Cheick Tidiani TANDIA.....	HYGIENE DU MILIEU
Monsieur Ibrahim CAMARA.....	HYGTENE DU MILIEU
Docteur Sory Ibrahima KABA.....	SANTE PUBLIQUE

A tous ceux qui souffrent de l'onchocercose,

*A tous ceux qui ont contribué, d'une manière ou d'une autre, à
la réalisation de ce travail,*

A tous ceux qui m'ont apporté leur aide morale et matérielle,

*c'est un honneur et un plaisir de leur dédier aujourd'hui
ce travail.*

A mon père,

tu as guidé mes premiers pas et a été mon soutien et mon conseiller infatigable durant toutes mes études. Tu as su me conduire sur le chemin de la patience, en considérant qu'avoir un fils est bien, en faire de lui un homme est mieux.

Puisse cette thèse combler en partie l'immense dette que je te dois. Longue vie et santé.

A ma mère,

Femme simple, femme d'abnégation, on ne saurait jamais assez remercier une mère. Tu as su me guider dans la vie et me transmettre l'éducation noble que tu as reçu de tes parents. Je tremble encore devant l'immensité de tes sacrifices, tant moraux que matériels.

Que cette thèse t'apporte bonheur, santé et longue vie.

A mes frères et soeurs,

Que cette thèse soit pour vous le modeste témoignage de ma tendresse infinie et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis. C'est le travail qui libère l'homme et rien ne s'obtient sans peine.

Trouvez ici l'expression de mon profond attachement.

A mes neveux et nièces,

Toute mon affection.

A mes tantes et oncles maternels,

Une liste nominative serait trop longue. Ce travail est l'aboutissement de plusieurs années d'éducation.

Soyez assurés de mon profond respect.

A mon ami, Mamadou Ganda Diarra (CMDT Koutiala),

Tu m'as toujours accordé ton soutien, aussi bien moral que matériel.

Puisse cet humble travail t'apporter une satisfaction légitime.

A la famille Ballo, à Zansoni,

Vous m'avez adopté et accepté comme l'un de vous, en me donnant ce noble nom. Ce travail est votre récompense.

Soyez assuré de mon attachement et de mon profond respect.

Aux familles :

- Tiémoko Coulibaly (Sokorodji, Bamako),
- Mamoutou Coulibaly (Point G),
- Feu Yacouba Coulibaly (N'Tomikorobougou, Bamako).

Vous m'avez admis dans l'intimité de vos familles avec la plus grande hospitalité. Durant mes études supérieures, votre assistance morale n'a jamais fait défaut.

Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de ma tendresse.

A mes aînés et frères, les docteurs :

- Tinzana Coulibaly
- Seydou Coulibaly
- Adama Konaba Goïta
- Chompéré Koné
- Zanga Koné
- Bakary Mariko

Les conseils fraternels que vous n'avez jamais cessé de me prodiguer me serviront toujours dans ma vie professionnelle.

A mes cousins,

- Totegué Dembélé (Zansoni)
- Adama Dembélé (Côte d'Ivoire)
- Souleymane Dembélé (hôpital du point G)
- Daouda N. Dembélé (E.M. gendarmerie, Bamako)
- Farama Dembélé
- Bla Bouaré

Profond attachement.

Aux familles :

- Tiémoko Coulibaly (M.E.N., Bamako)
- Ibrahim Zié Coulibaly (C.T.A.)
- Bolizé Dao (CILSS)
- Moussa Coulibaly (Sotuba)
- Moussa Dembélé (M'Pessoba)
- Lassine Kornio (Sikasso)
- Amadou Coulibaly (M'Pessoba)
- Feu Bakary Keita (M'Pessoba)
- Feu Sotigui Coulibaly (Fonofana)
- Oumar Coulibaly (Koutiala)

Profonde gratitude.

A la famille N'Golo Traore (Banconi, Bamako),

Hommages respectueux.

A messieurs les docteurs :

- Belco Kodio
- Doulaye Dembélé
- Mamary Sangaré

C'est à vous que je dois mon initiation sur le terrain. Vous m'avez fait découvrir tout l'intérêt du travail en groupe, dont j'ai tiré un grand profit.

Soyez assurés de ma gratitude et de mon profond respect.

A Mademoiselle Aminata Traore,

Merci pour ta patience et encore de la persévérance !
trouve ici l'expression de mon profond amour.

A Mesdames :

- Dembélé Maïmouna Ouattara
- Dembélé Chita Coulibaly
- Sylla Hawa Dembélé
- Nimaga Aminata Nimaga

Merci pour votre gentillesse.

A tous mes amis de l'ENMP,

- Mohamed Z. Coulibaly
- Nouhoum Coulibaly
- Kassim Coulibaly
- Patrice Coulibaly
- Sidi Traore
- Issa Dembélé
- Antoine Dembélé
- Amadoun Garba
- Boubou Coulibaly

Je vous souhaite du courage !

A mes amis et collègues du DEAP,

- Karamoko Nimaga
- Alima Diane
- Ousmane Koïta
- Hamadoun Sangho

Félicitations et bon courage !

Aux familles SOULA,

Merci pour votre gentillesse et votre sympathie.

A Messieurs les docteurs :

- Doulaye Sacko
- Yiriba Bissan
- Yéya Touré
- Amadou Diallo
- Hubert Balique

A tous mes maîtres de l'E.N.M.P,

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

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

A tout le personnel du Programme V.C.U./O.C.P/ KOULOUBA,

A toute la promotion 1982-1988 de l'ENMP,

A tout le personnel de médecine interne de l'hôpital du point G,

A tous mes camarades de Zansoni, en souvenir du bon vieux temps,

A tous les enseignants de l'Ecole Fondamentale de Zansoni,

Au chef de village de Zansoni,

Au personnel du centre de santé de Koutiala.

A Monsieur le Professeur Philippe RANQUE,

Professeur agrégé de Parasitologie,

Ancien Conseiller Technique à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie,

Chevalier de l'Ordre National du Mali.

Nous vous avons connu à travers votre enseignement de la parasitologie et nous faisons partie de vos élèves au sein du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires que vous avez entièrement construit, avant de quitter le Mali pour assurer de hautes responsabilités dans la lutte contre les maladies filariennes à l'O.M.S. A travers ce travail, nous espérons être à la hauteur de la mission que vous avez confiée au DEAP et nous vous assurons de notre respectueuse reconnaissance.

Au Professeur Aliou BA, président du jury,

Professeur d'ophtalmologie,
Directeur Général de l'ENMP,
Chevalier de l'Ordre National

Nous avons admiré le dévouement et l'attention que vous accordez à notre formation. En tant que Directeur Général de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie, vous avez toujours encouragé les activités de recherche au sein de votre établissement et le travail que je vous soumetts aujourd'hui est le fruit de votre appui constant. En dépit de vos multiples préoccupations, vous nous faites l'honneur de présider notre thèse.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Ogobara DOUMBO,

Médecin-Chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires,
Assistant Chef de clinique à l'ENMP,

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous nous avez toujours séduit par la clarté de votre raisonnement et votre ardeur au travail.

Que cette thèse soit pour nous l'occasion d'exprimer notre profonde admiration pour la qualité de votre savoir, vos sentiments humanitaires, mais aussi votre exigence et votre rigueur du travail bien fait.

Nous garderons toujours un excellent souvenir des moments passés à vos côtés.

A Monsieur le Docteur Mamadou Fodé KEITA,

Médecin épidémiologiste, OCP/EPI, Bamako.

J'ai eu l'honneur et le grand plaisir de bénéficier de votre encadrement sur le terrain dans les vallées de la Koba et de la Diaba, au cours des enquêtes qui ont donné issue à cette thèse. Vous nous avez toujours généreusement accordé votre assistance morale, scientifique et matérielle lors de tous ces contacts.

Nous n'oublierons jamais l'atmosphère amicale et fraternelle qui a toujours caractérisé ces moments et nous sommes très honorés par votre présence parmi les membres de notre jury.

*A Notre Maître de Thèse,
Monsieur le Docteur Georges SOULA,*

Assistant Chef de Clinique en Santé Publique à l'E.N.M.P.

Nous sommes fier de la confiance que vous nous avez accordée en nous acceptant comme élève. Vous nous avez confié ce sujet de thèse et guidé avec dévouement durant toute sa réalisation. Nous apprécions en vous la disponibilité et l'attention particulière dont vous avez fait preuve pour nous permettre de mener à terme ce travail.

Nous vous exprimons toute notre gratitude ; Sachez que vous êtes au nombre des personnes qui sont chères.

Nous vous renouvelons une fois de plus l'expression de nos remerciements les plus sincères.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
EPIDEMIOLOGIE ET STRATEGIES DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE.....	2
- Le parasite	
- Le vecteur	
- L'hôte définitif, réservoir de parasite, l'homme	
- Stratégies de lutte	
CHIMIOTHERAPIE DE L'ONCHOCERCE.....	7
- La diéthylcarbazine	
- La suramine sodique	
- Le mélarsonyl potassique	
- Les benzimidazolés	
- Le lévamisole	
- Le métrifonate	
- Le nifurtimox	
- Les nitrofuranes	
- Le CGP 6140	
- L'ivermectine	
ZONE D'ETUDE.....	13
METHODOLOGIE.....	14
- Critères d'inclusion et d'exclusion	
- Examen parasitologique	
- Examen ophtalmologique	
- Administration de l'ivermectine	
- Contrôles du traitement	
- Surveillance clinique post-thérapeutique	
- Chronogramme des interventions	
- Analyse des données	
RESULTATS.....	18
- Population étudiée	
- Réactions adverses	
- Effets microfilaricides	
DISCUSSION.....	25
FAISABILITE D'UNE CHIMIOTHERAPIE DE MASSE.....	28
RESUME.....	32
BIBLIOGRAPHIE.....	

INTRODUCTION

Jusqu'à présent, les deux médicaments de référence de l'onchocercose humaine sont la diéthylcarbazine (DEC) et la suramine sodique (24, 28).

La DEC induit une lyse brutale des microfilaries, ce qui entraîne une réaction de Mazzotti pouvant être dangereuse chez les sujets fortement parasités et une aggravation des lésions oculaires préexistantes (1, 10, 11, 26, 31, 45, 47, 48). De plus, elle s'administre selon des schémas thérapeutiques variables, mais nécessitant tous de nombreuses prises.

La suramine sodique est un composé extrêmement toxique (1, 24, 25, 28, 32), dont l'administration par voie intra-veineuse lente, en 6 injections hebdomadaires, limite son utilisation au traitement individuel d'onchocerciens, sous stricte surveillance médicale.

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 (13). Plusieurs expérimentations multicentriques réalisées entre 1982 et 1988 (4, 5, 8, 17, 21, 22, 29, 37, 49) montrent qu'administrée à la dose de 150 microgrammes/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 de 1463 personnes.

Le but de ce travail est d'apprécier la tolérance et l'efficacité de l'ivermectine, administrée non plus en milieu hospitalier mais sur le terrain, à plus grande échelle, en vue de préciser quelques aspects pertinents sur la faisabilité d'une chimiothérapie de masse.

Après avoir rappelé l'épidémiologie et les stratégies de lutte contre l'onchocercose, avec une revue de la littérature sur la chimiothérapie, nous présenterons la zone d'intervention et la méthodologie, avant de rapporter nos résultats observés pendant un an (mai 1987 - juin 1988) dont les implications opérationnelles seront discutés.

EPIDEMIOLOGIE ET STRATEGIES DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE

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 au 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'existence de cette endémie résulte de l'interaction de trois facteurs :

- Le parasite,
- Le vecteur, diptère hématophage du genre Simulium,
- L'hôte définitif, réservoir de parasite, l'homme.

1. Le parasite :

Les adultes d'O. volvulus sont caractérisés par un grand polymorphisme sexuel : les mâles mesurent de 2 à 4 cm de long tandis que les femelles peuvent atteindre 60 cm de long 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 microfilaires. Les femelles restent sexuellement actives pendant 8 à 12 ans au moins.

Les microfilaires jouent un rôle essentiel dans les manifestations pathologiques de l'onchocercose ; mesurant environ 300 microns de longueur sur 5 à 8 microns de diamètre, elles sont surtout concentrées dans le derme où il n'est pas rare d'en dénombrer plusieurs centaines par milligramme de peau. Les microfilaires sont caractérisées par leur extrême mobilité. Elles peuvent notamment envahir tous les segments de l'oeil ; on les rencontre plus rarement dans les organes profonds, dans le sang ou dans les urines. Leur durée de vie chez l'homme pourrait être supérieure à 3 ans.

Elles 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 sanguin chez un sujet parasité, elle ingère en même temps des microfilaires (souvent plusieurs centaines). Lors de la réplétion sanguine, une membrane péritrophique s'organise rapidement, emprisonnant les éléments figurés du sang et les microfilaires dont la plupart vont être lysées. Seules celles qui parviennent à franchir cette membrane, pour se retrouver dans l'espace péritrophique, pourront poursuivre leur cycle évolutif. Après avoir traversé la paroi stomacale,

gagné l'hémocèle et pénétré dans les muscles thoraciques, les microfilaries se transforment en larves de stade I (corps en saucisse), puis subissent une série de mues qui donnent successivement des larves de stade II et III. Ces dernières, longues, effilées et mobiles quittent les muscles thoraciques, se concentrent dans la tête de l'insecte où, lors d'un nouveau repas sanguin, elles sortiront par effraction du proboscis, pour gagner la peau de l'hôte définitif (homme) et pénétrer activement par la plaie de piqure.

Le cycle chez la simulie 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 microfilaries dermiques est estimé à environ un an.

2. Le vecteur :

Les simulies 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 de 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 plusieurs centaines de kilomètres, entraînées 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 fixes à bonne profondeur,
- vitesse du courant optimale entre 0,7 et 2 mètres/seconde,
- abondantes particules nutritives en suspension, pour assurer le développement des larves.

Après avoir subi 7 mues, les larves se transforment en nymphes qui, à leur tour, vont donner naissance aux imagos. La durée du cycle préimaginal varie selon la température de l'eau, les saisons, les régions et les espèces. En zone de savane, ce cycle peut être très court, de 6 à 9 jours.

Depuis une dizaine d'année, des études cytogénétiques ont montré, notamment en Afrique de l'Ouest, que S. damnosum constitue un complexe d'espèces aux modes de vie et aux 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, à la 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 oculaires.

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 simuliés transmettent toute l'année une onchocercose dite forestière, caractérisée par de fortes microfilariose chez l'homme, contrastant avec la grande rareté des lésions oculaires graves.

Entre ces deux biotopes extrêmes, on trouve une interpénétration complexe de populations de simuliés, dont les caractéristiques fluctuent sous l'influence des variations saisonnières, des modifications du climat et du milieu, de la pression insecticide.

3. L'hôte définitif, réservoir de parasite, 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* 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 piqure apparaît une goutte de sérosité mêlée de sang, puis se développe une pétéchie surtout visible sur peau claire. En zone d'endémie, les milliers de points de piqures accumulés au cours des saisons de transmission donnent à la peau des régions tibiales un aspect lisse et luisant qui, ultérieurement, se dépigmentera en tâches pour réaliser un pseudo-vittigno onchocercarien.

L'onchocercose représente le type même des parasitoses dites d'accumulation : le plus souvent asymptomatique lorsqu'il s'agit d'une faible infestation, elle provoque des complications redoutables chez les sujets exposés à des infestations massives et répétées.

Il est classique de schématiser les manifestations cliniques de l'onchocercose en trois grands syndromes :

- l'onchodermite, dominée par le prurit, souvent cause d'intenses lésions de grattage,
- les onchocercoses, résultant de l'enkystement sous-cutané des filaires adultes,
- les atteintes oculaires, intéressant tous les segments de l'œil, se traduisant par des kératites, des tridocyclopes, des choriorétinites et des atrophies optiques. Ces lésions n'apparaissent qu'après plusieurs années d'évolution et peuvent chacune être cause de cécité.

Mais ces trois syndromes sont loin de révéler la réalité : dans les zones d'endémie onchocercarienne, on meurt plus jeune et les indices de morbidités tels que le retard staturo-ponderal, l'infantillisme génital, la gravité des infections, les troubles neurologiques (épilepsie)

et psychiatriques sont plus élevés qu'ailleurs.

Les réponses immunitaires résultant des interactions hôte-parasite sont encore très mal connues. Dans les populations exposées à l'onchocercose, on a constaté des index tuberculitiques plus faibles que dans les populations voisines mais non exposées, qui traduiraient une dépression de l'immunité à médiation cellulaire.

Par ailleurs, il est bien difficile de fournir une explication au polymorphisme symptomatologique et aux divers degrés de gravité que revêt l'onchocercose, selon les localisations géographiques :

- En Amérique latine, les lésions sont surtout localisées dans la partie haute du corps. Les onchocercoses céphaliques sont fréquents, l'érysipèle de la côte se déclare 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 Yémen, 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 :

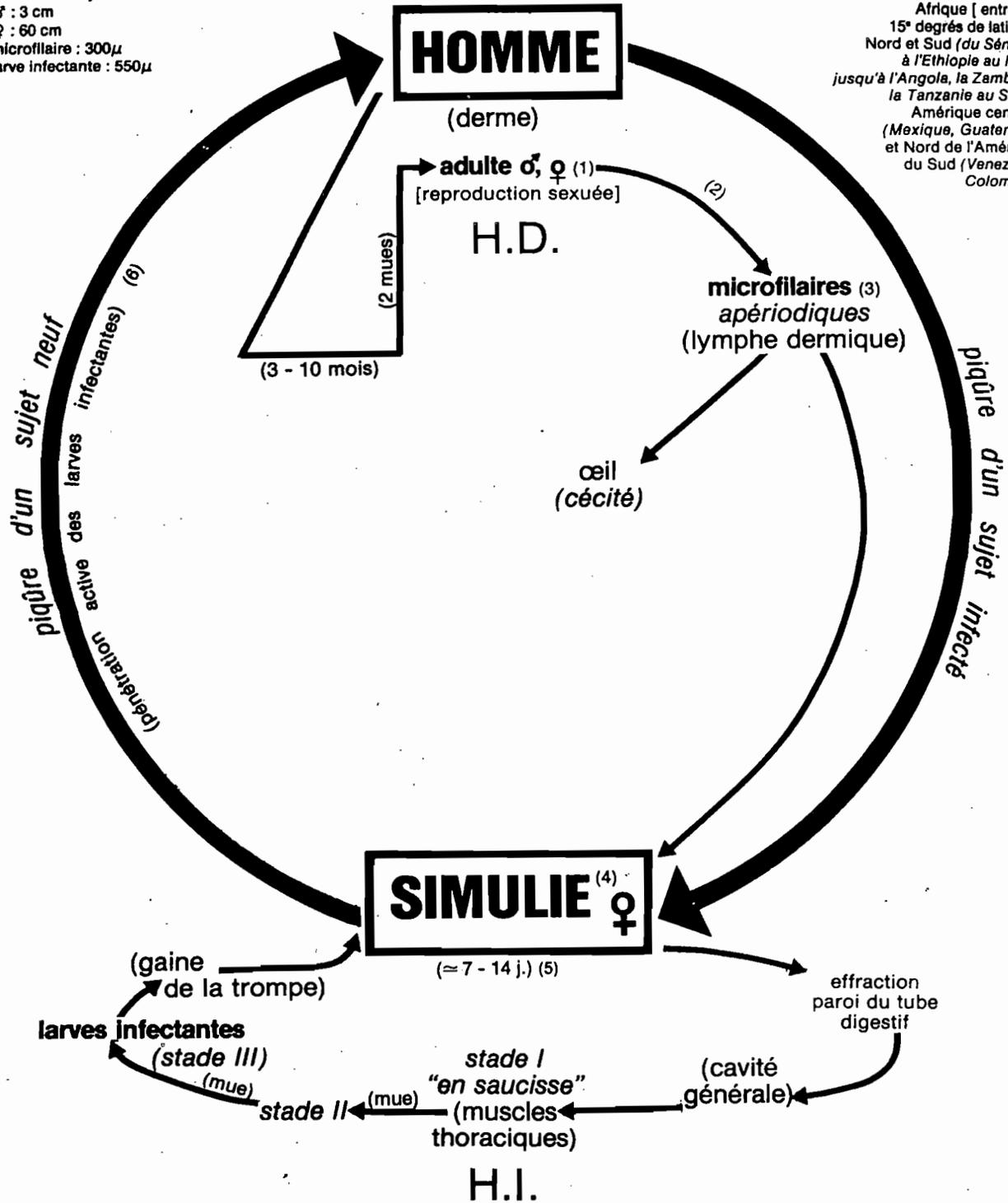
L'onchocercose de savane est communément appelée " cécité des rivières ". A cause de la localisation des gîtes larvaires, l'endémie se superpose au réseau hydrographique. Etant donné le mode de dispersion des simules, les foyers d'onchocercose montrent une stratification parallèle aux cours d'eau, la 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 est aveugle, le site est spontanément abandonné.

L'onchocercose de forêt, bien que caractérisée par des charges microfilarieuses élevées et des manifestations cutanées prurigineuses de type " sowda ", ne présente pas les caractères dramatiques de l'onchocercose de savane, car elle est une cause tout à fait exceptionnelle de lésions oculaires graves ; les abandons de village 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 (sonde génétique, électrophorèse des isoenzymes, etc...) qui permettraient de savoir si Onchocerca volvulus constitue une seule et même espèce ou un complexe d'espèces plus ou moins adaptées aux simules vectrices et dont les constituants génétiques détermineraient les différents degrés de pathogénicité.

Filaire onchocerque
 — ♂ : 3 cm
 — ♀ : 60 cm
 — microfilaire : 300μ
 — larve infectante : 550μ

Répartition géographique
 Afrique [entre les 15° degrés de latitude Nord et Sud (du Sénégal à l'Ethiopie au Nord jusqu'à l'Angola, la Zambie et la Tanzanie au Sud)], Amérique centrale (Mexique, Guatemala) et Nord de l'Amérique du Sud (Venezuela, Colombie).



Simulies
 — espèces vivant près des cours d'eau rapides
 — activité diurne
 — lymphopragie (♀) (cycle gonotrophique)
 — longévité ≈ jusqu'à 1 mois (imago)
 — larves aquatiques dans des eaux agitées et relativement froides (hyperoxygénées), fixées sur des supports immergés, minéraux, végétaux ou parfois même animaux (crabes).
 — 4% de simulies infectées.

- (1) couples libres dans les espaces lymphatiques sous-cutanés ou emprisonnés sous forme de pelotons dans des tumeurs kystiques sous-cutanées: les *nodules onchocerquiens* (mou, puis dur, sclérotifibrose, au-dessus des plans osseux (gril costal, coudes, ceinture pelvienne, genoux: surtout en Afrique; crâne, ceinture scapulaire: surtout en Amérique)) (longévité: 10 - 15 ans).
- (2) après accouplement, la femelle, vivipère, émet des embryons (= microfaires) dans le derme ou dans les nodules. Dans les 2 cas (sauf dans le 2^e si nodules durs, anciens), les microfaires se répandent dans le derme (épaules en particulier car exposées au soleil) ainsi qu'au niveau des yeux (humeur aqueuse, humeur vitrée) 1 an ou plus après la contamination (longévité: 1 à 3 ans).
- (3) dépourvues de gaine, possédant des noyaux somatiques gros, ovoïdes, chevauchants, un espace céphalique très long, une extrémité caudale incurvée (noyaux subterminaux), un corps interne non coloré.
- (4) *Simulium damnosum*, accessoirement *S. neavei* (Afrique); *S. ochroceum*, *S. metallicum* (Amérique).
- (5) 6 à 7 jours (Afrique); jusqu'à 14 jours (Amérique).
- (6) lors de la piqûre, la gaine de la trompe se rompt et laisse sortir les larves infectantes qui, déposées sur la peau, pénètrent alors activement par la plaie créée par la piqûre de l'insecte.

48. Cycle d'*Onchocerca volvulus*
 (onchocercose)

4. Stratégies de lutte :

C'est devant l'ampleur de ce problème de santé publique qu'un vaste programme de lutte contre l'onchocercose (O.C.P) financé par 4 agences internationales, le Programme des Nations Unies pour le Développement (P.N.U.D), la F.A.O, la Banque Mondiale (B.I.R.D) et l'Organisation Mondiale de la Santé, ainsi que par une vingtaine de pays donateurs a débuté en 1974, pour une période de 20 ans.

Théoriquement, on peut rompre le cycle de transmission du parasite en s'attaquant à deux cibles :

- le vecteur, d'une part, en stoppant sa reproduction par épandage aérien de larvicides dans les cours d'eau : c'est la lutte anti-vectorielle.

- le parasite, d'autre part, en traitant les sujets malades par une chimiothérapie de masse.

Jusqu'à un passé récent, les médicaments actifs sur O. volvulus présentaient tous des inconvénients majeurs : toxicité, réactions secondaires importantes, parfois fatales, posologie progressive répartie sur plusieurs jours, voire sur plusieurs semaines, interdisant leur emploi en traitement de masse. Ainsi, ces drogues étaient réservées au traitement individuel, sous étroite surveillance médicale.

La seule stratégie applicable à grande échelle était donc la lutte anti-vectorielle, dont le bilan, après plus de 10 ans d'application est largement positif : interruption totale de la transmission dans l'aire initiale de l'OCP sur environ 600 000 Km², dont bénéficient plusieurs millions d'habitants. Cependant, malgré ces acquis, des problèmes persistent :

- apparition de résistance aux insecticides, d'où la nécessité d'utiliser de nouveaux produits plus chers ;
- réinvasion des zones traitées par les simules provenant de zones limitrophes, ce qui oblige à étendre l'aire d'intervention du Programme (extensions Ouest et Sud) ;
- coût très élevé des opérations d'épandage aérien d'insecticide.

C'est pourquoi la recherche thérapeutique a été stimulée depuis les années 1980 sous l'égide de l'OMS, par le programme OCP dans le cadre de l'Onchocerciasis Chemotherapy Project (OCT).

CHIMIOThERAPIE DE L'ONCHOCERCOSE

Le traitement de l'onchocercose a fait et continue de faire l'objet de nombreuses recherches en vue de trouver les meilleurs médicaments macrofilaricide et microfilaricide puissants, sans être toxiques pour l'homme. Malgré l'importance de ces recherches, il n'existe encore qu'un nombre limité de médicaments disponibles.

Pour être réalisable, la chimiothérapie de masse a des exigences plus strictes que la chimiothérapie individuelle. Ainsi, les drogues utilisées doivent répondre aux critères suivants :

- Activité sur au moins l'un des stades évolutifs du parasite (macro ou microfilaire),
- Action prolongée,
- Absence de toxicité aux doses thérapeutiques,
- Mode d'administration le plus simple possible, l'idéal étant une prise unique par voie orale,
- Tolérance acceptable (pas d'effets secondaires importants),
- Coût le plus bas possible.

Ces exigences font que parmi les nombreuses molécules qui ont été expérimentées dans le traitement de l'onchocercose, aucune ne s'est avérée utilisable en chimiothérapie de masse hormis l'ivermectine ; certaines sont réservées au traitement individuel sous contrôle médical, d'autres sont abandonnées ou en cours de recherche.

1. La diéthylcarbamezine ou DEC (Notézine[®], Banocide[®], Metrazan[®])

C'est un dérivé de la pipérazine dont l'action microfilaricide est connue depuis 1948 (31). Ce composé est également macrofilaricide en partie pour les vers adultes de Loa loa, Brugia malayi et Wuchereria bancrofti (2, 14, 19) mais n'a pas d'activité sur les adultes d'O. volvulus (14, 19, 24).

Son mécanisme d'action est encore assez mal connu. Une multitude de facteurs ont été incriminés : libération d'histamine, de sérotonine, de kinine, de prostaglandines, formation de complément et de complexes immuns, altération du métabolisme des microfilaires (2, 14, 19).

Des expériences in vitro, réalisées avec des concentrations de DEC aux doses thérapeutiques ont montré une action paralytique et létale sur les microfilaires d'O. volvulus (2, 14, 19, 30).

Jusqu'à ces dernières années, la DEC représentait le seul microfilaricide de référence. Pratiquement dénuée de toxicité aux doses thérapeutiques chez le sujet sain, elle provoque chez les filariens et en particulier chez les onchocerciens, toute une série de manifestations que l'on regroupe sous le nom de réaction de Mazzotti, caractérisée par :

- du prurit souvent atroce, provoquant l'insomnie et d'importantes lésions de grattage,
- des nausées et des vomissements,
- des céphalées, des vertiges,
- des douleurs articulaires et musculaires,
- des lymphadénopathies douloureuses,
- des oedèmes cutanés,
- de la fièvre,
- parfois, une hypotension avec tachycardie et polypnée.

Des réactions dramatiques ont été également décrites : décès chez des sujets en très mauvais état général et présentant des maladies intercurrentes (2, 14, 19, 30, 31), collapsus survenus dans un délai d'une demi-heure à douze heures après traitement, complications neurologiques (vertiges sévères) expliquées, selon Duke et al., par une augmentation significative des microfilaries dans le liquide céphalo-rachidien.

Autre inconvénient majeur de la DEC, elle aggrave certaines lésions oculaires préexistantes, par la lyse brutale de microfilaries oculaires, accélérant ainsi l'évolution vers la cécité.

Enfin, le traitement par voie orale nécessite des prises multiples, à posologie progressive, étalées sur plusieurs semaines.

Tous ces inconvénients font que la DEC doit être formellement déconseillée dans le traitement de masse de l'onchocercose.

2. La suramine sodique (Moranyl[®], Antropol[®])

C'est un uréide complexe, synthétisé vers 1916 par les laboratoires Bayer.

Utilisé dans le traitement préventif et curatif de la trypanosomiase africaine, son action contre l'onchocercose a été découverte par Van Hoof en 1948, dans l'ancien Congo belge. (in Rolland et al, 1982).

La combinaison de la suramine avec les protéines plasmatiques explique sa longue persistance dans le sang pendant 3 mois et plus, et sa lente élimination.

Elle a été jusqu'à ces dernières années le macrofilaricide de référence. A côté de cette action, elle a également un effet microfilaricide.

Malheureusement, c'est un produit toxique, provoquant 3 types de réactions :

- immédiates, bénignes (nausées, vomissement) ou graves (collapsus avec état de choc),
- précoces : hyperthermie, hyperesthésies des extrémités (plante des pieds et paume des mains) pouvant persister pendant plus d'une semaine (Rolland et Thylefors, 1982),

- tardives : irritation rénale avec protéinurie associée ou non à une polyurie et à une amino acidurie, rare dermatite exfoliatrice avec desquamation gravissime de l'arbre aérien et du tube digestif, ictère, diarrhée chronique, asthénie profonde.

Tous ces accidents peuvent aboutir à un exitus : Satti et Kirk rapportent, en 1957, 4 décès sur 20 sujets traités avec 10 grammes de suramine administrés en 19 jours. Au Mali en 1961, Leveuf déplore 70 décès parmi 592 onchocercuiens traités par 10 grammes de suramine associés à la DEC.

La posologie recommandée par plusieurs auteurs qui ont étudié ce produit entre 1968 et 1980 (Duke, Picq, Rougemont, Rolland) était de 2,7 à 7 grammes pour un adulte de 60 Kg (2, 14, 19). Du fait de sa très mauvaise absorption digestive, la suramine ne peut être administrée que par voie parentérale. La voie intra-musculaire est à proscrire, à cause du risque de nécrose profonde qu'elle provoque. Seule la voie intra-veineuse lente, pratiquée selon une périodicité hebdomadaire pendant 6 semaines pour une cure complète, est recommandée.

Avec une telle énumération des contraintes, il est évident que l'utilisation de ce produit est très limitée et devrait être abandonnée le plus rapidement possible, au profit d'un nouveau macrofilaricide plus maniable.

3. Le mélarsonyl potassique (Mel W[®], Trimelarsan[®])

Le Mel W[®] est un composé arsénical, mis au point par Friedheim pour le traitement de la trypanosomiase humaine africaine.

Son action contre O. volvulus a été décrite par plusieurs auteurs : Friedheim et Jongh (1960), Lartigue (1964), Duke (1966), Rolland (1968).

La forte toxicité du produit, pouvant entraîner la mort par encéphalopathie arsénicale (Duke, 1966) interdit aujourd'hui son emploi, aussi bien dans le traitement de la trypanosomiase humaine africaine que dans celui de l'onchocercose.

4. Les benzimidazolés

Le mébendazole (Vermox[®]) est un anti-helminthique à large spectre très actif contre les nématodes intestinaux, en particulier les ascaris et les ankylostomes. Ce composé, par son action embryotoxique (bloquage du développement au stade de morula), est microfilaricide (Riva Alcalá et al. 1981). Malheureusement, son absorption digestive est médiocre et son utilisation dans le traitement de l'onchocercose nécessite des doses élevées qui peuvent se révéler toxiques : arthralgies, fièvre, vertiges, mais surtout leucopénie pouvant provoquer des septicémies. De plus, le mébendazole a des effets tératogènes interdisant son utilisation chez la femme enceinte.

- Le fluoromébendazole (Fluvermal[®], Flubendazole[®]) est un dérivé fluoré du mebendazole, également très actif contre de nombreux nématodes intestinaux par voie orale. Administré par voie intra-musculaire, il est embryotoxique sur *O. volvulus*, mais sans effets microfilaricides (2, 19). Il agirait par blocage des enzymes du métabolisme de la chitine, indispensable à la formation de la membrane des microfilaires in utero.

Sa formulation actuelle est inacceptable, car elle provoque trop de douleurs et d'inflammation au point d'injection pour être utilisée en traitement de masse.

5. Le lévamisole (Solaskil[®])

C'est un anti-helminthique utilisé dans le traitement de l'ascaridiose. Gentilini et al. (1970) ont été les premiers à l'expérimenter dans le traitement de l'onchocercose. Administré per os, il est bien toléré aux doses habituelles. Aucune action macrofilaricide n'a été observée. L'effet microfilaricide est insignifiant avec des faibles doses, partiel et transitoire avec des doses plus élevées. Administré en collyre, ce produit entraîne une concentration suivie d'une lyse des microfilaires intra-camérulaires et cornéennes. Son emploi sous cette forme est donc formellement contre-indiqué (2, 19).

6. Le métrifonate (Bilharcid[®])

Au départ, il s'agit d'un organo-phosphoré utilisé en agriculture comme insecticide, qui a été développé dans le traitement des schistosomiasés à *S. haematobium*.

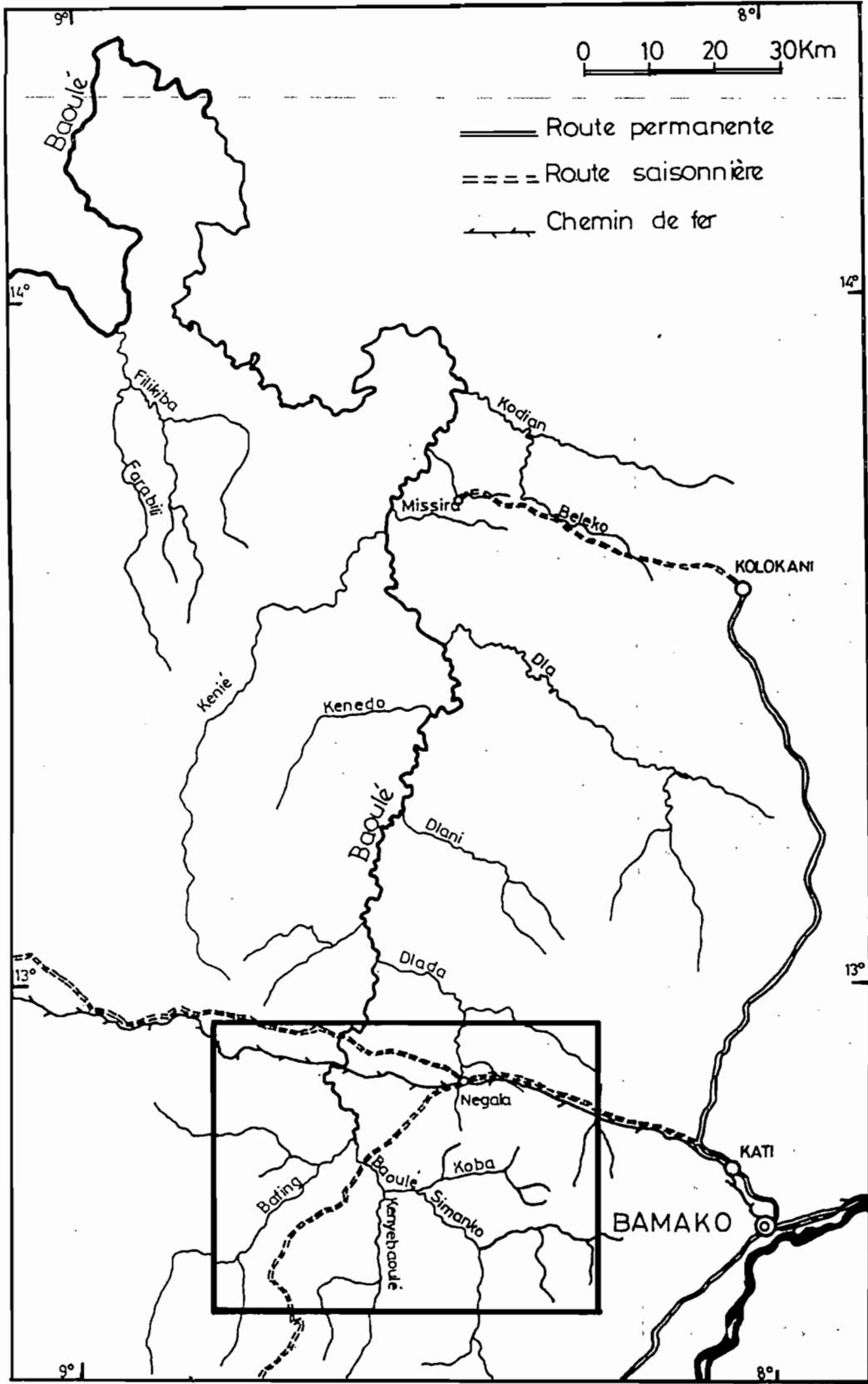
Dès 1968, Salazar et al. ont signalé son intérêt dans le traitement de l'onchocercose, en lui attribuant un double effet microfilaricide et macrofilaricides.

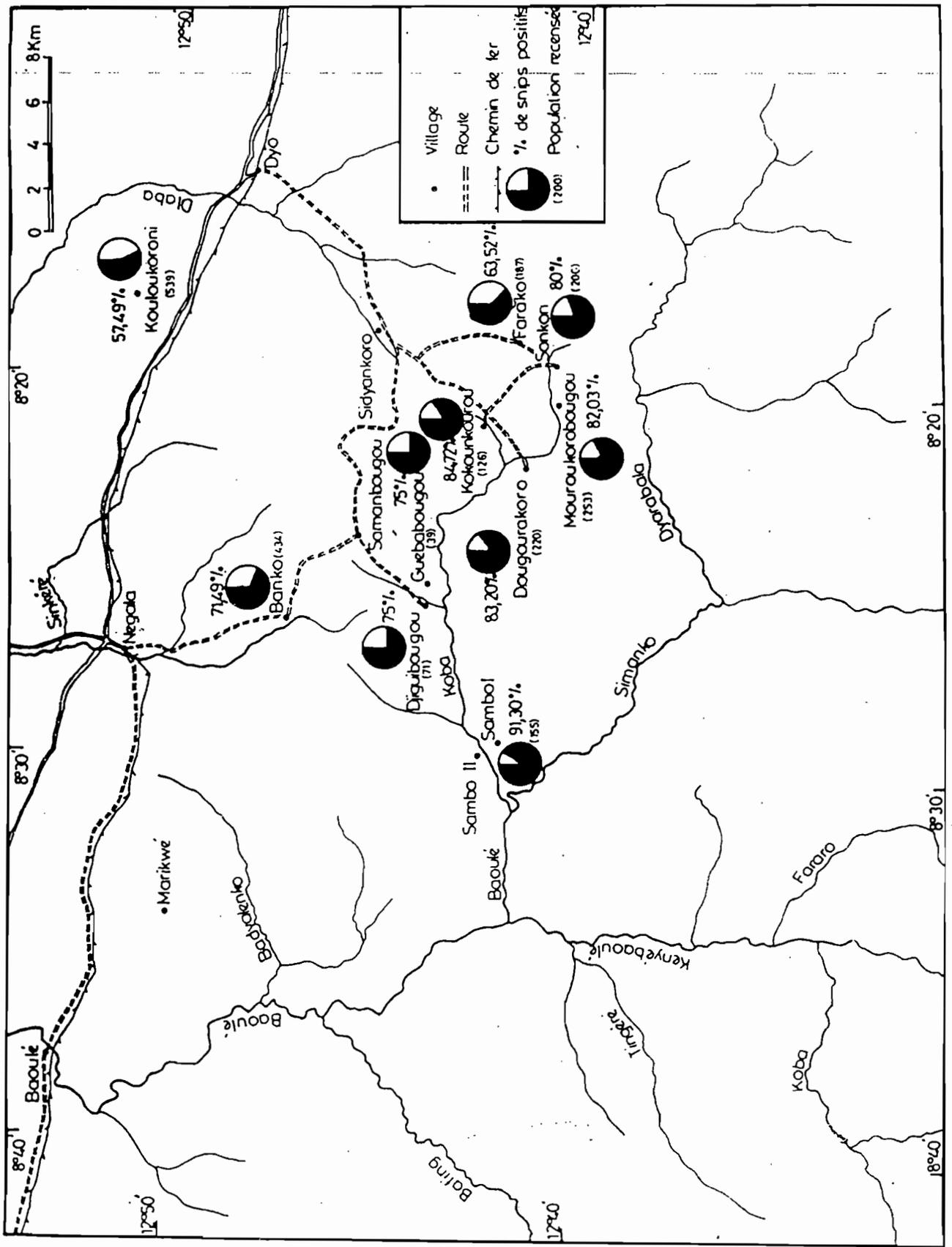
Selon Awadzi (1980), la posologie conseillée est de 10 mg/Kg/jour en 3 cures à 10 jours d'intervalle. Ce schéma posologique permettrait d'obtenir une action microfilaricide efficace, tout en évitant les effets secondaires classiques des organo-phosphorés (parésie musculaire de type nicotinique et troubles digestifs).

Pour Rolland et Thylefors (1982), l'action du métrifonate sur l'onchocercose est limitée : l'effet microfilaricide est partiel, très inférieur à celui de la DEC. Ces auteurs concluent que ce produit ne peut être prescrit qu'à titre exceptionnel.

temporaire de la vulve, bloquant ainsi la libération des embryons.

Ces qualités font de l'ivermectine le premier candidat d'une nouvelle génération de composés permettant de réaliser des traitements de masse de l'onchocercose. En octobre 1987, la molécule a été enregistrée pour sa mise sur le marché sous le nom commercial de Mectizan[®] et, fin 1988, plus de 50 000 onchocercariens ont été traités par l'OCP.





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

METHODOLOGIE

1. 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, hépatomégalie, œdèmes des membres inférieurs.

2. Examen parasitologique : La charge microfilarienne dermique est exprimée par la moyenne géométrique des microfilaries provenant de 4 prélèvements rapportés au milligramme de peau (mf/mg). Pour ce faire, 4 biopsies cutanées exsangue (skin-snip) sont prélevés avec une pince à sclérotomie de HOLTH n° 2 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, en atmosphère humide. Les microfilaries sont comptées au microscope à faible grossissement.

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 suivant :

- mesure de l'acuité visuelle selon l'échelle "E" de SNELLEN,
- examen au biomicroscope après avoir mis les patients en position tête basse pendant au moins deux minutes pour effectuer un comptage précis des microfilaries cornéennes et intra camérulaires,
- examen détaillé du segment antérieur,
- examen du fond d'œil à l'ophtalmoscope, après dilatation pupillaire pour établir le bilan lésionnel du segment postérieur.

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

4. 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.

La trousse d'urgence contient un équipement médical (tensiomètre, stéthoscope, thermomètre), du matériel d'injection à usage unique (seringues, aiguilles, tubulures à perfusion) et des produits pharmaceutiques (soluté macromoléculaire en flacons de 500 ml, hémisuccinate d'hydrocortisone en ampoule de 100 mg, adrénaline à 1 p. mille, aminophylline en ampoule de 250 mg, un anti-histaminique, le maléate de diméthindenum ou Fénistil retard ® en comprimés et en pommade dermique, de l'aspirine en comprimés de 500mg).

L'intensité des réactions est classée par un score de gravité croissante (0 = absent, 1 = discret, 2 = modéré, 3 = sévère) basé sur le risque vital ou sur le degré d'incapacité à accomplir les activités quotidiennes.

La date d'apparition et la durée d'évolution des symptômes sont enregistrées en considérant comme précoce toute réaction survenant dans les 48 premières heures et comme brève toute réaction n'excédant pas deux jours d'évolution.

7. Chronogramme des interventions :

- Janvier à avril 1986 : Recensement 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'analyse, précédée par la saisie des données sur un micro-ordinateur (IBM-XT) s'attache d'abord à décrire les variables en terme de fréquence relative, de tendance centrale et de dispersion.

Les tests de comparaison font appel à l'analyse de la variance (test F), au test t de Student, au test du Chi carré pour des séries indépendantes ou appariées et aux corrélations simples et partielles avec un seuil de signification fixé à 0,05.

Pour identifier des facteurs de risque d'intolérance à l'ivermectine, l'analyse suit 3 étapes :

(i) recherche de liaison entre l'apparition des réactions adverses et certains facteurs (âge, sexe, charge microfilarienne dermique, posologie), (ii) recherche de liaison entre les facteurs incriminés en (i), et (iii) estimation du rôle de chaque facteur après ajustement sur les autres facteurs liés, dont les effets sont maintenus constants par un test de corrélation partielle, en quantifiant les réactions adverses par la valeur 0 (absence) ou 1 (présence).

9. L'efficacité du traitement est jugée sur l'évolution des indices parasitologiques suivants :

- Les taux de prévalence dermique et oculaire dans la chambre antérieure, bruts et ajustés sur l'âge et sur le sexe par standardisation directe à partir de la population-type OMS/OCP modifiée par la suppression de la classe d'âge 0-4 ans.
- Les charges microfilariennes dermique (cmfm) et oculaire (mfca) calculées par la moyenne géométrique de William, uniquement chez les sujets positifs. Dans la peau, elle est exprimée en microfilaries par milligramme (mf/mg) et dans les yeux, elle est établie à partir de la somme des microfilaries intra-camérulaires des deux yeux.
- La CMFL (Community Microfilarial Load) calculée par la moyenne géométrique des biopsies cutanées chez les sujets âgés de 20 ans et plus, y compris les biopsies négatives.
- Le taux de réduction calculé par la formule suivante : $[(A-B)/A] \times 100$, avec A=charge parasitaire initiale et B=charge parasitaire 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.

L'assiduité aux contrôles successifs garantit une bonne représentativité des cohortes suivies 7 et 12 mois après (tableau n°1). En effet, en décembre 1987, sont revus 813 sujets dans la vallée de la Koba, soit 95% de l'effectif initialement traité et 509 sujets témoins dans la vallée de la Diaba, soit 83,8%. En juin 1988, 749 sujets de la Koba participent aux contrôles et reçoivent leur deuxième traitement, soit 87,5% et 511 reçoivent leur premier traitement à l'ivermectine dans la Diaba, soit 84,2%.

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)	Taux particip. (4)	Assiduité	
					Dec. 87 (5)	Juin 88 (5)
Vallée de la Koba						
Sonkon	200	147	130	88,4	100	97,0
Mouroukorobougou	253	184	168	91,3	92,2	87,5
Farako	187	149	139	93,3	92,0	75,5
Kokonkourou	126	88	77	87,5	96,1	87,0
Dougourakoro	220	178	160	89,8	98,7	93,0
Sambo I et II	155	100	95	95,0	92,6	82,0
Sambougou	110	92	87	94,5	95,0	87,5
Total Koba	1 251	938	856	91,2	95,0	87,5
Vallée de la Diaba						
Koulikoroni	539	-	335	-	81,2	88,3
Banko	434	-	272	-	87,0	79,0
Total Diaba	973	-	607	-	83,8	84,2

(1) recensée en 1986.

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

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

(4) rapport de la population traitée sur la population cible, exprimé en pourcentage.

(5) rapport de l'effectif revu sur la population traitée, exprimé en pourcentage.

Tableau n° 2 : Type et fréquence des réactions adverses à l'ivermectine.

Réactions adverses à l'ivermectine	1er traitement (Koba) 856 sujets traités		2ème traitement (Koba) 749 sujets traités		1er traitement (Diaba) 511 sujets traités	
	N*	%	N*	%	N*	%
Tous types	130	15,2	28	3,7	26	5,1
Céphalée	72	8,4	16	2,1	8	1,6
Prurit	49	5,7	20	2,7	18	3,5
Arthralgie	41	4,8	7	0,9	6	1,2
Oedème	17	2,0	13	1,7	8	1,6
Adénite	15	1,7	0	-	2	0,4
Fièvre	7	0,8	7	0,9	6	1,2
Eruption	3	0,3	6	0,8	10	1,9
Autres	7	0,8	3	0,4	0	-

(*) somme des différents symptômes supérieure à tous types confondus, en raison des réactions multiples.

1er traitement (Koba) en mai 1987. 2ème traitement (Koba) et 1er traitement (Diaba) en juin 1988.

Tableau n° 3 : invalidités temporaires totales consécutives à la première prise d'ivermectine. (vallée de la Koba, Mali, mai 1987)

N° observation	Village	Age	sexe	cmfm (mf/mg)	posologie (µg/Kg)	types de réaction
1	Sonkon	15	M	8,8	187	céphalée, adénite, oedème
2	Farako	28	F	13,0	209	céphalée, arthralgie, adénite, oedème
3	Dougourak.	29	M	59,3	200	céphalée, arthralgie, adénite oedème
4	Sambo	15	M	20,5	176	adénite, oedème
5	Sambo	65	M	17,6	163	céphalée, fièvre, arthralgie
6	Sambo	25	M	12,7	158	céphalée, fièvre
7	Sambo	11	M	76,7	162	céphalée, fièvre, arthralgie
8	Sambo	9	M	26,5	103	fièvre, adénite

En juin 1988, dans la vallée de la Koba, seulement 3,7% des 749 sujets traités pour la deuxième fois présentent des réactions discrètes ou modérées (cf. tableau n° 2), à type de prurit (2,7%), de céphalée (2,1%), d'oedème (1,7%), de fièvre (0,9%), d'arthralgie (0,9%), d'éruption (0,8%). Deux cas de conjonctivite et un cas de diarrhée sont regroupés dans les autres réactions (0,4%). Aucune adénite n'est dépistée.

En comparant, chez les mêmes sujets, les réactions consécutives au premier et au deuxième traitement, on observe une meilleure tolérance lors de la deuxième prise d'ivermectine : l'incidence des réactions n'est que de 3,7% contre 15,2%. Selon les types de réaction, l'analyse par série appariée montre une réduction très significative de l'incidence des céphalées ($\chi^2=30$, $p \approx 0$), des arthralgies ($\chi^2=20,5$, $p \approx 0$) et des prurits ($\chi^2=11,4$, $p=0,0007$). Par contre, l'incidence des fièvres, des oedèmes et des éruptions ne semble pas modifiée ($p=0,78$, $0,82$ et $0,34$ respectivement pour ces 3 symptômes).

Dans la vallée de la Diaba, parmi les 607 sujets témoins recrutés en mai 1987, 511 sont revus et traités pour la première fois. 26 d'entre eux, soit 5%, présentent des réactions de faible intensité, à type de prurit (3,5%), d'éruption (1,9%), de céphalée (1,5%), d'oedème (1,5%), de fièvre (1,2%), d'arthralgie (1,2%) et d'adénopathie (0,4%).

La différence observée entre l'incidence des réactions adverses après le deuxième traitement effectué dans la Koba (3,7%) et après le premier traitement dans la Diaba (5%) n'est pas statistiquement significative ($\chi^2 = 1,28$, $p=0,26$).

La date d'apparition et l'évolution de ces symptômes ne présente pas d'originalité par rapport aux observations déjà faites en mai 1987, hormis un cas d'adénite inguinale avec oedème de la cuisse, d'apparition tardive, 15 jours après la première prise d'ivermectine, chez un adulte masculin résidant à Koulikoroni.

La recherche d'association entre l'apparition des réactions adverses et certains facteurs de risque d'intolérance à l'ivermectine porte sur l'âge, le sexe, la charge microfilarienne dermique et la posologie chez les sujets traités en mai 1987 (cf. tableau n° 4).

On trouve une association statistiquement significative avec l'âge, la charge dermique et la posologie : les sujets présentant des réactions sont plus âgés (35,4 ans contre 22,8 ans), porteurs d'une charge microfilarienne dermique plus élevée (8,95 mf/mg contre 3,23 mf/mg) et reçoivent une dose d'ivermectine plus importante (176 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ contre 169 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) que les autres. Par contre, l'incidence des réactions chez les sujets de sexe masculin (15,8%) ne diffère pas de celle observée chez les sujets de sexe féminin (14,5%).

Tableau n° 4 : Liaisons statistiques simples entre les réactions à l'ivermectine et l'âge, le sexe, la charge dermique et la posologie (vallée de la Koba, Mali, mai 1987)

FACTEURS	REACTIONS ADVERSES		TEST STATISTIQUE
	oui (N=130)	non (N=726)	
Age (année)	35,4	22,8	F = 55,2 $p \approx 0,0000$
Charge dermique	8,95 mf/mg	3,23 mf/mg	F = 67,7 $p \approx 0,0000$
Posologie	176 $\mu\text{g}/\text{Kg}$	169 $\mu\text{g}/\text{Kg}$	F = 9,0 $p = 0,002$
Sexe masculin	15,8%	84,2%	$\chi^2 = 0,18$ $p = 0,77$ (non significatif)
féminin	14,5%	85,5%	

Cependant, les trois facteurs incriminés sont étroitement liés entre eux : la charge dermique augmente avec l'âge (coefficient de corrélation observé $r = 0,29$, $p \approx 0,000$), ce qui n'est pas surprenant pour une parasitose d'accumulation ; mais, en raison de la présentation de l'ivermectine et de son mode d'administration (cf. supra méthodologie), la posologie augmente également avec l'âge ($r = 0,31$, $p \approx 0,000$) et avec la charge dermique ($r = 0,17$, $p \approx 0,000$). Pour apprécier le rôle respectif de l'âge, de la charge dermique et de la posologie dans l'apparition des réactions adverses, chaque facteur est étudié en maintenant constant l'effet des autres facteurs, appelés facteurs contrôlés, par un test de corrélation partielle.

Tableau n° 5 : Corrélations partielles entre les réactions à l'ivermectine et la charge dermique, l'âge et la posologie (vallée de la Koba, Mali, mai 1987)

FACTEUR ETUDIE	FACTEUR(S) CONTROLE(S)	Coeff. r	probabilité
charge dermique (mf/mg)	aucun (corrélation simple)	0,20	0,000
	âge	0,138	0,000
	posologie	0,187	0,000
	âge et posologie	0,08	0,013
âge	aucun (corrélation simple)	0,24	0,000
	charge dermique	0,20	0,000
	posologie	0,23	0,000
	charge dermique et posologie	0,16	0,000
posologie ($\mu\text{g}/\text{Kg}$)	aucun (corrélation simple)	0,10	0,002
	charge dermique	0,07	0,04
	âge	0,026	0,44
	charge dermique et âge	0,059	0,08

L'examen du tableau n° 5 montre que l'effet de la charge dermique persiste en contrôlant séparément ou simultanément les effets de l'âge et de la posologie ($r=0,08$, $p=0,013$). Il en est de même pour l'âge ($r=0,16$, $p \approx 0,000$). Par contre, l'effet de la posologie diminue à charge dermique égale ($r=0,07$, $p=0,04$) et disparaît en contrôlant les effets combinés de l'âge et de la charge dermique ($r=0,059$, $p=0,08$).

Ces résultats, qui seront discutés ultérieurement, suggèrent que les principaux facteurs d'intolérance à l'ivermectine sont la charge microfilarienne dermique et l'âge, la posologie n'étant qu'un facteur de confusion.

3. Effets microfilaricides :

En mai 1987 , les données de base avant traitement montrent une nette différence d'endémicité onchocerquienne entre les deux groupes de villages : dans la vallée de la Koba, le taux de prévalence dermique ajusté (TPA) de 75,2% et la CMFL de 24,9 mf caractérisent un foyer hyperendémique tandis que la vallée de la Diaba se situe à un niveau méso-endémique (TPA=59,1% , CMFL=13 mf).

En décembre 1987 , 7 mois après traitement, une réduction de 80% de la microfilarodermie est obtenue dans le groupe traité. Le TPA se réduit à 31,3% et la CMFL chute à 3,7 mf (cf. tableau n° 6). La charge microfilarienne intra-camérulaire suit une évolution comparable (cf. tableau n° 7) 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 Némar=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 Némar=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 microfilarodermie (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° 6 : Evolution de la microfilarodermie avant traitement à l'ivermectine, 7 et 12 mois après (vallée de la Koba et de la Diaba, Mali, mai 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 des biopsies cutanées, chez tous les sujets âgés d'au moins 20 ans, y compris les prélèvements négatifs.

Tableau n° 7 : Evolution des microfilaires intra- camérulaires avant traitement à l'ivermectine, 7 et 12 mois après (vallée de la Koba et de la Diaba, Mali, mai 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	0,26	6,69	4,8%
- 12 mois après	510	6,5	7,9	0,11	4,30	39%

(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.

DISCUSSION

Les résultats obtenus avec une prise unique par voie orale de 150 µg/Kg d'ivermectine, administrée sur le terrain dans des collectivités rurales atteintes d'onchocercose, sont à comparer avec les observations des essais contrôlés en milieu hospitalier (4, 5, 8, 17, 21, 22, 29, 37, 49). La surveillance clinique effectuée sur le terrain s'est assignée comme principal objectif opérationnel de dépister les cas d'intolérance au traitement nécessitant une intervention. Sans être aussi détaillée et aussi précise qu'une surveillance hospitalière, la méthode adoptée s'intéresse surtout au dépistage et au traitement exhaustif des réactions importantes, mais sous-estime probablement la fréquence des réactions iatrogènes mineures, sans conséquences thérapeutiques.

Malgré ces réserves, l'ivermectine paraît bien tolérée, entraînant des réactions chez 15,2% des sujets traités pour la première fois. L'administration d'une deuxième dose à un an d'intervalle ne provoque des réactions adverses que dans 3,7% des cas. Cette meilleure tolérance est très vraisemblablement due à la réduction de l'infection microfilarienne consécutive au premier traitement. Celui-ci a pour effet de réduire le niveau d'endémie onchocerquienne de la vallée de la Koba (taux de prévalence ajusté de 46,2%, CMFL de 5,2 mf) à un niveau très proche de celui de la vallée de la Diaba (taux de prévalence ajusté de 45,6%, CMFL de 6,8 mf), ce qui explique la fréquence comparable des réactions observées dans les deux vallées en juin 1988, dont l'une est traitée pour la deuxième fois et l'autre pour la première fois. Dans la plupart des cas, les réactions sont d'apparition précoce, dans les 48 premières heures, de faible intensité et régressent rapidement, soit spontanément, soit avec un traitement symptomatique (anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou anti-histaminique). Aucun décès survenu après le traitement n'est imputable à l'ivermectine.

Ces résultats doivent être cependant nuancés. L'intensité de l'infection onchocerquienne vient au premier rang des facteurs de risque d'intolérance. Cette association incite à la prudence dans le traitement de masse des foyers hyperendémiques où des réactions parfois sévères peuvent s'observer : En traitant 14.488 personnes dans le foyer hyperendémique d'Assubendé au Ghana, De Solé et col. (OMS/OCP, communication orale, Ouagadougou, juin 1988) rapportent 52 cas de réactions sévères (3,6 p. mille) dont 37 cas d'hypotension artérielle, 13 réactions fébriles importantes et 2 cas de bronchospasme avec dyspnée asthmatiforme. Tous ces cas ont été traités avec succès et aucune issue fatale n'est à déplorer. Dans notre étude, nous avons observé 8 cas plus gênants que sévères, soit un taux d'incidence de 9,3 p. mille.

Bien que rares, ces réactions sévères posent le problème opérationnel d'une surveillance clinique post-thérapeutique dans l'extension des traitements de masse : selon notre expérience, elle devrait être confiée, au décours du traitement initial des foyers hyperendémiques, à des médecins

DISCUSSION

Les résultats obtenus avec une prise unique par voie orale de 150 µg/Kg d'ivermectine, administrée sur le terrain dans des collectivités rurales atteintes d'onchocercose, sont à comparer avec les observations des essais contrôlés en milieu hospitalier (4, 5, 8, 17, 21, 22, 29, 37, 49). La surveillance clinique effectuée sur le terrain s'est assignée comme principal objectif opérationnel de dépister les cas d'intolérance au traitement nécessitant une intervention. Sans être aussi détaillée et aussi précise qu'une surveillance hospitalière, la méthode adoptée s'intéresse surtout au dépistage et au traitement exhaustif des réactions importantes, mais sous-estime probablement la fréquence des réactions iatrogènes mineures, sans conséquences thérapeutiques.

Malgré ces réserves, l'ivermectine paraît bien tolérée, entraînant des réactions chez 15,2% des sujets traités pour la première fois. L'administration d'une deuxième dose à un an d'intervalle ne provoque des réactions adverses que dans 3,7% des cas. Cette meilleure tolérance est très vraisemblablement due à la réduction de l'infection microfilarienne consécutive au premier traitement. Celui-ci a pour effet de réduire le niveau d'endémie onchocerquienne de la vallée de la Koba (taux de prévalence ajusté de 46,2%, CMFL de 5,2 mf) à un niveau très proche de celui de la vallée de la Diaba (taux de prévalence ajusté de 45,6%, CMFL de 6,8 mf), ce qui explique la fréquence comparable des réactions observées dans les deux vallées en juin 1988, dont l'une est traitée pour la deuxième fois et l'autre pour la première fois. Dans la plupart des cas, les réactions sont d'apparition précoce, dans les 48 premières heures, de faible intensité et régressent rapidement, soit spontanément, soit avec un traitement symptomatique (anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou anti-histaminique). Aucun décès survenu après le traitement n'est imputable à l'ivermectine.

Ces résultats doivent être cependant nuancés. L'intensité de l'infection onchocerquienne vient au premier rang des facteurs de risque d'intolérance. Cette association incite à la prudence dans le traitement de masse des foyers hyperendémiques où des réactions parfois sévères peuvent s'observer : En traitant 14.488 personnes dans le foyer hyperendémique d'Assubendé au Ghana, De Solé et col. (OMS/OCP, communication orale, Ouagadougou, juin 1988) rapportent 52 cas de réactions sévères (3,6 p. mille) dont 37 cas d'hypotension artérielle, 13 réactions fébriles importantes et 2 cas de bronchospasme avec dyspnée asthmatiforme. Tous ces cas ont été traités avec succès et aucune issue fatale n'est à déplorer. Dans notre étude, nous avons observé 8 cas plus gênants que sévères, soit un taux d'incidence de 9,3 p. mille.

Bien que rares, ces réactions sévères posent le problème opérationnel d'une surveillance clinique post-thérapeutique dans l'extension des traitements de masse : selon notre expérience, elle devrait être confiée, au décours du traitement initial des foyers hyperendémiques, à des médecins

disposant d'un véhicule pour se rendre dans les villages traités et d'une trousse d'urgence contenant des produits injectables (corticoïdes, adrénaline, soluté de perfusion, théophylline), un ambu et des canules de Mayo, des anti-inflammatoires et des anti-histaminiques par voie orale. Par contre, la surveillance et le traitement des réactions dans les foyers méso ou hypo-endémiques, ou dans les foyers dont le niveau d'hyperendémie a été réduit par un traitement antérieur peut être passive, assurée par un personnel para-médical à centres fixes, dotés d'anti-inflammatoires et d'anti-histaminiques par voie orale, s'ils ne sont pas trop éloignés de la zone d'intervention.

L'apparition précoce de la plupart des réactions suggère qu'une surveillance exercée pendant 48 heures serait suffisante. Cependant, une réaction est apparue environ 2 semaines après traitement dans la vallée de la Diaba et, à Assubendé, 13 cas de réactions tardives, dont certaines furent sévères, sont observés jusqu'à 12 semaines après traitement. En conséquence, un suivi prolongé doit être envisagé dans les foyers hyperendémiques.

Le modèle statistique que nous avons utilisé dans la recherche des facteurs de risque d'intolérance (corrélation partielle) nécessite des conditions de validité difficiles à vérifier. D'autres modèles plus appropriés (régression logistique) dépassent nos capacités actuelles d'analyse statistique.

Les associations incriminées dans l'apparition des réactions adverses doivent être critiquées : l'intensité de l'infection onchocerquienne est une association logique pour un médicament microfilaricide, retrouvée par d'autres auteurs. Dans cette étude, on observe un gradient croissant entre la fréquence des réactions et la charge microfilarienne dermique (3,9% quand la charge est nulle, de 12 à 15% avec une charge de 1 à 9 mf/mg, 30% à partir de 10 mf/mg). Ces arguments permettent pratiquement d'établir une relation de cause à effet.

Par contre, l'âge n'est pas décrit comme facteur de risque à Assubendé et nous n'avons pas d'arguments à avancer pour l'expliquer. Mais l'imprécision de sa détermination, en milieu rural, où l'état civil est très approximatif, limite l'analyse de ce facteur.

L'effet-dose semble diversement apprécié : Au Ghana, la posologie employée, variant de 130 à 200 µg/Kg, n'est pas incriminée dans l'apparition des réactions secondaires et, au Mali, l'effet de la posologie (100 à 200 µg/Kg) disparaît en contrôlant le rôle de l'âge et de la charge microfilarienne dermique (facteur de confusion). Awadzi et col. (5) observent des réactions modérées avec des doses allant de 50 à 200 µg/Kg, mais notent un score d'intensité des réactions statistiquement plus élevé à partir de 150 µg/Kg. Au Sénégal, le traitement de 30 patients par des doses d'ivermectine allant de 180 à 260 µg/Kg ne permet pas de vérifier que des doses élevées entraînent des réactions plus sévères (21). Par contre, au Libéria, White (49) note des réactions plus importantes avec 200 µg/Kg qu'avec 100 µg/Kg chez 200 patients onchocerquiens traités par l'ivermectine. Les traitements de masse effectués à ce jour sur le terrain (vallée de la Koba au Mali et Assubendé au Ghana) ne montrent pas d'effet-dose sur la tolérance entre 100 et

200 µg/Kg d'ivermectine, contrairement à ce qui a été rapporté dans certains essais hospitaliers. Ces divergences doivent vraisemblablement porter sur l'incidence des réactions mineures, mieux dépistées dans le cadre des essais cliniques hospitaliers, mais sans conséquences pratiques sur le terrain. En traitement de masse, la dose de 150 µg/Kg est donc validée par cette étude, pour ce qui concerne la tolérance.

L'étude du groupe témoin, constitué par choix raisonné et non par tirage au sort, est limitée. Avant intervention, les niveaux d'endémie ne sont pas comparables entre les deux vallées, l'une étant hyperendémique, l'autre mésoendémique. La réduction naturelle de l'endémie onchocerquienne, observée dans les villages témoins, est très vraisemblablement due à la diminution de la population simulidienne, liée au déficit pluviométrique enregistré ces dernières années. La surveillance entomologique exercée dans la zone pendant deux années consécutives, en 1986 et 1987, devrait permettre d'argumenter cette hypothèse.

Avec un an de recul, l'impact du traitement sur l'infection onchocerquienne, dans la vallée de la Koba, semble supérieur au plan oculaire qu'au plan dermique. La réduction de la charge microfilarienne intra-camérulaire paraît plus durable que la réduction dermique. Au plan individuel, on peut mettre au crédit de l'ivermectine une action prolongée sur la diminution du parasitisme oculaire, laissant présager d'une amélioration des lésions réversibles. Par contre, au plan dermique, la réascension de la charge microfilarienne limite l'impact communautaire sur la réduction du réservoir de parasite. Ce phénomène, qui n'est pas surprenant pour un produit dépourvu d'action macrofilaricide, laisse à penser que le contrôle de la transmission, en l'absence de lutte anti-vectorielle, ne pourra vraisemblablement être atteint qu'à moyen ou long terme, après plusieurs années de traitements successifs des collectivités rurales onchocerquiennes.

FAISABILITE D'UNE CHIMIOETHERAPIE DE MASSE A L'IVERMECTINE

Actuellement, l'expérience acquise dans la chimiothérapie de l'onchocercose par l'ivermectine est suffisamment étoffée pour en tirer un certain nombre de conclusions utiles sur le plan stratégique. Elles sont résumées dans le tableau suivant :

CRITERES	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Lieux	- dans foyers bien localisés	
administration	- prise unique par voie orale	- posologie selon poids corporel
tolérance	- excellente au plan oculaire - bonne au plan général - s'améliore au fur et à mesure des traitements successifs	- fréquence et gravité selon cmfm, d'où prudence si foyer hyperendémique - contre-indications à respecter - surveillance clinique ++
Effets	- microfilaricide - rapide et durable sur le parasitisme oculaire	- pas d'effet macrofilaricide - rapide mais transitoire au niveau dermique.
Impact	- certain sur le pronostic oculaire individuel	- relatif sur la réduction du réservoir de parasite, donc de la transmission.

Les avantages à mettre au crédit de l'ivermectine constituent un progrès considérable dans la chimiothérapie de masse de l'onchocercose. Ses inconvénients méritent d'être discutés dans les implications opérationnelles à propos de l'extension Ouest du programme OCP au Mali.

Les principaux objectifs assignés à l'ivermectine sont de prévenir la cécité ou les lésions oculaires graves imputables à l'onchocercose et de réduire, sinon d'éliminer la transmission de O. volvulus dans les communautés.

Pour atteindre ces objectifs, on doit pouvoir répondre à certaines questions :

- Où traiter ? Pour atteindre un taux de couverture optimum, condition sine qua non d'impact sur la transmission, le type de traitement doit être actif, distribué dans les villages, par une équipe mobile et non à centre fixe.

- Comment aborder la population ? En général, la population victime de l'onchocercose en souffre et exprime une forte demande de soins. Cependant, il faut tenir compte que de nombreuses collectivités rurales ont déjà fait la douloureuse expérience de traitements de masse à la DEC, voire à la suramine. L'épidémiologie de la maladie est bien connue et la relation avec le vecteur simuliidien est très souvent établie. Certains villageois, généralement lettrés et influents, sont réticents à la chimiothérapie, en estimant que le traitement est pénible et ne sert à rien tant que les mouches continueront à les piquer (témoignages recueillis en mars 1988, dans 2 villages du haut-Bakoye, Nioumala et Galé). Il est difficile de les contredire formellement !

Ainsi, malgré une forte demande de soins du "mara" exprimée par la population, la chimiothérapie de masse de l'onchocercose par l'ivermectine devra être précédée par une sensibilisation de la population-cible, pour expliquer le but et les modalités pratiques du traitement. Un accent particulier devra être mis sur ce que l'ivermectine ne peut pas faire, c'est à dire rendre aux aveugles et aux malvoyants une vision normale. Les effets secondaires devront être clairement annoncés (mais ils sont bien connus de tous ceux qui ont déjà pris de la DEC) en insistant sur leur caractère le plus souvent bénin et transitoire. Les modalités de recours en cas de réaction importante devront être précisées.

Enfin, la qualité de la surveillance clinique post-thérapeutique et du traitement des effets secondaires garantira la bonne image de marque de l'ivermectine et l'assiduité de la population aux traitements successifs.

- Quand traiter ? Dans une zone de transmission saisonnière telle que le Mali, l'idéal serait de traiter annuellement, juste avant la saison des pluies, pour obtenir le maximum d'effets sur la réduction du parasite pendant la période de prolifération du vecteur. Ce traitement serait probablement suffisant jusqu'à la prochaine saison des pluies.

Cependant, dans les foyers hyperendémiques où la réduction des charges microfilariennes est partielle et transitoire, un traitement d'attaque, sur un rythme semestriel, devrait être envisagé pendant les premières années.

- Comment traiter ? L'administration de l'ivermectine nécessite :

- * d'écarter les sujets présentant une contre-indication,
- * de peser les sujets inclus pour calculer la posologie adéquate,
- * d'assurer une surveillance clinique post-thérapeutique.

Les contre-indications portent sur l'âge et sur le poids (moins de 5 ans et/ou moins de 15 Kg), sur la grossesse, sur l'allaitement et sur l'état général des sujets (méningite, lésions hépatiques et rénales). Sur le terrain, leur dépistage peut être codifié de façon pratique, par un questionnaire et un examen clinique simple :

- * exclusion sur le poids corporel, l'âge étant difficile à estimer en l'absence d'état-civil fiable ;
- * exclusion en cas d'aménorrhée et, à fortiori, de toute grossesse visible ;
- * exclusion en cas d'allaitement d'un nourrisson âgé de moins d'un mois ;
- * exclusion en cas de méningite dont le diagnostic est en général facile ;
- * exclusion en cas d'ictère conjonctival, d'hépatomégalie, d'œdème des membres inférieurs ;
- * exclusion pour mauvais état général laissé à l'appréciation de l'examineur.

La surveillance clinique post-thérapeutique doit être envisagée différemment selon le niveau d'endémie :

- traitement initiaux de foyers hyperendémiques :

- * à confier à des médecins,
- * disposant d'un véhicule,
- * équipés d'une trousse d'urgence permettant de traiter et de réanimer un choc anaphylactique, une hypotension artérielle sévère, un bronchospasme,
- * la surveillance devant être prolongée pendant au moins 10 jours, en raison des réactions tardives parfois sévères.

- traitement de foyers hypo et mésoendémiques :

- * à confier à des agents de santé paramédicaux,
- * par équipe mobile en véhicule à 2 roues,
- * dotés d'anti-histaminiques et d'anti-inflammatoires par voie orale (corticoïdes injectables si Infirmier Diplômé d'Etat),
- * une surveillance de 48 / 72 heures paraissant suffisante.

- Pendant combien d'année ? Actuellement, personne ne peut répondre à cette question. Un modèle prévisionnel établi par le Dr. Remme (OCP) estimerait à 35 ans la période nécessaire pour éteindre la transmission.

- Quelles modalités d'évaluation faut-il prévoir ? indicateurs d'activité (taux de couverture), de résultats (ATP, ABR, CMFL, taux de prévalence), etc...

- Quelle stratégie appliquer ? Le traitement initial des foyers hyperendémiques devrait être assuré par une équipe spécialisée dans ce type d'action.

La mise en oeuvre du traitement annuel des foyers méso-hypoendémiques reposerait sur l'intervention de plusieurs niveaux :

RESUME

Dans un essai thérapeutique ouvert de phase IV, 856 onchocerquiens 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 du traitement s'avère bonne et s'améliore lors d'une deuxième prise à un an d'intervalle : 15,2% des sujets traités pour la première fois en mai 1987 présentent des réactions adverses, pour la plupart discrètes ou modérées, d'apparition précoce et rapidement réversibles. Seulement 8 d'entre eux sont incommodés dans leurs activités quotidiennes. Un deuxième traitement des mêmes sujets un an après n'entraîne des réactions de faible intensité que dans 3,7% des cas.

La recherche de facteurs de risque d'intolérance à l'ivermectine incrimine l'intensité de l'infection onchocerquienne, ce qui incite à la prudence dans le traitement de masse des foyers hyperendémiques. L'âge avancé des sujets est également retenu comme facteur de risque, sans que l'on puisse clairement expliquer cette relation. Par contre, le sexe n'intervient pas et la posologie, variant de 100 à 200 µg/Kg, ne semble pas être liée à la fréquence des réactions, après avoir contrôlé les effets de l'âge et de la charge microfilarienne dermique.

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 onchocerquiennes.

Si l'ivermectine constitue un progrès considérable dans la chimiothérapie de l'onchocercose, la mise au point d'un composé macrofilaricide opérationnel en traitement de masse reste un défi à relever.

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 Anonyme 1987, Comité OMS d'experts de l'onchocercose, 3ème rapport, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 7-184.
- 3 Aster R., Deux villages d'onchocerciariens de la région de Bamako (Mali), Aspects épidémiologiques, cliniques et parasitologiques. Thèse médecine, Marseille, 1974.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Aziz M.A. Chemotherapy approach to control of onchocerciasis. *Rev. of Infectious diseases*, 1986 ; **8** : 500-504.
- 8 Aziz M.A., Diallo S., Diop Mar I., Larivière M., Porta M. Efficacity and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet*, 1982 ; **2** : 171-173.
- 9 Aziz M.A., Porta M., Un nouvel anti-parasitaire : l'ivermectine. In *Ophtalmologie tropicale et Onchocercose*, Journées de l'Hopital Claude Bernard, 1982. Paris, 221-225.
- 10 Bird A.C., El Shelck 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.
- 11 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.
- 12 Campbell W.C., Benz G.W. Ivermectin : a review of efficacy and safety. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1984 ; **7** : 1-16.
- 13 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.
- 14 Coulaud J.P., Lagraulet J., Michel C. La thérapeutique classique de l'onchocercose. In *Ophtalmo tropicale et Onchocercose*, Journées de l'Hop. Claude Bernard, 1982 ; Paris, 163-187.
- 15 Coulaud J.P., Larivière M. Traitement de l'onchocercose par une dose unique de 50 µg/Kg d'ivermectine (à propos de 10 malades traités à Paris). In *Ophtalmologie tropicale et Onchocercose*, Journées de l'Hopital Claude Bernard, 1982. Paris, 235-237.

- 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., 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.
- 18 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.
- 19 Dembele D. Approche expérimentale de la chimiothérapie de l'onchocercose de savane par l'ivermectine (MK 933). Effets d'une dose annuelle de 200 µg/Kg sur la transmission et l'état de santé des onchocerquiens traités. Thèse médecine, Bamako, 1985.
- 20 Dembele P.A. Traitement de masse par la DEC de quatre villages de mésoendémie de la région de Bamako. Thèse médecine, Bamako, 1976.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 Diarra S. L'onchocercose au Mali. Thèse médecine, Bamako, 1974.
- 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 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.
- 26 Fuglsang H., Anderson J. Collapse during treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1974 ; **67** : 72-73.
- 27 Gentilini M. Maladies parasitaires. Baillères édit, Paris, 1981, 53-60.
- 28 Goodwin L.G. Recent advances in research on filariasis : chemotherapy. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1984 ; **78** : 1-8.
- 29 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.
- 30 Hema A. La chimiothérapie de masse dans l'onchocercose. Thèse médecine, Dakar, 1981.

- 31 Hawking F. Diethylcarbamazine : a review of literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity and use in the therapy of onchocerciasis and other filarial infections. Doc. OMS/ONCHO, 1978 ; N° 143.
- 32 Hawking F. Suramin : a review of literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity and use in the therapy of onchocerciasis. Doc. OMS/ONCHO, 1978 ; N° 143.
- 33 Jansens P.G. Lutte contre l'onchocercose et soins de santé primaire. Association Improductive ou impérieuse ? In Ophtalmologie tropicale et Onchocercose, Journées de l'Hopital Claude Bernard, 1982. Paris, 151-161.
- 34 Julien G. Aspects histologiques des kystes au cours du traitement de l'onchocercose par la suramine. Thèse médecine, Marseille, 1975.
- 35 Keita B.S. L'ivermectine (MK 933) dans le traitement de l'onchocercose de savane. Recherche de la dose microfilaricide optimale active. Thèse médecine, Bamako, 1986.
- 36 Keita M.F. Aspects épidémiologiques des filarioses à O. volvulus, W. bancrofti et T. perstans. Etude de leur association en République du Mali. Thèse médecine, Bamako, 1986.
- 37 Larivière M., Vingtain P., Aziz M.A., Beauvais B., Welman D., Deroïn F., Ginoux J. and al. Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in African onchocerciasis patients with ocular involvement. Lancet, 1985 ; 2 : 174-177.
- 38 Larivière M., Azziz M.A., Diallo S., Diop Mar I., Porta M. Efficacité et tolérance de l'ivermectine (MK 933) dans l'onchocercose humaine. In Ophtalmologie tropicale et Onchocercose, Journées de l'Hopital Claude Bernard, 1982. Paris, 227-233.
- 39 Larivière M. Parasitologie tropicale, les grandes endémies. Foucher édit, Paris, 1978, 173-182.
- 40 Leberre R., Phillipon B. Lutte contre l'onchocercose : stratégies, réalisation, futur. In Ophtalmologie tropicale et Onchocercose, Journées de l'Hopital Claude Bernard, 1982. Paris, 139-149.
- 41 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.
- 42 Richaud P. Relation entre l'épidémiologie de l'onchocercose et le développement économique en Afrique de l'Ouest. Thèse doctorat d'état pharmacie, Paris V, 1985, 172 pages.
- 43 Sangare M. Tolérance de l'ivermectine (MK 933) en traitement de masse contre l'onchocercose. Thèse médecine, Bamako, 1987.
- 44 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.
- 45 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.

- 46 Taylor H.R. Recent developments in the treatment of onchocerciasis. Bull. WHO, 1984 ; **62** : 509-515.
- 47 Taylor H.R., Greene B.M. Ocular changes with oral and transepidermal diethylcarbamazine therapy of onchocerciasis. British Journal of Ophthalmology, 1981. ; **65** : 494-502.
- 48 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.
- 49 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.

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.