

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT

REPUBLIQUE DU MALI

SUPERIEUR ET DE

Un Peuple- Un But- Une Foi

LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako



FACULTÉ DE MÉDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Année Universitaire 2011-2012

TITRE

Thèse N° /..../

Etude des erreurs de posologie avec l'azithromycine, l'ivermectine et l'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

THESE DE MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 28 / 04 / 2012 devant la Faculté de Médecine, et d'Odonto Stomatologie par

Mlle Rosine KWISSU

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine (DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président: Pr Soukalo DAO

Membres : Dr Mamadou B COULIBALY

Co-Directeur de thèse : Dr Yaya Ibrahim COULIBALY

Directeur de thèse : Pr Seydou DOUMBIA

Dédicaces

A Dieu

Le père tout puissant, miséricorde Dieu, créateur du ciel et de la terre et à son fils Jésus Christ, l'espérance qui ne trompe jamais. Eternel mon Dieu, mon roi, père trois fois saint, merci pour le souffle de vie que tu renouvelles en moi chaque jour, ta grâce, ton amour et ta bonté infinis dont tu m'as comblé. Sans toi, ma vie serait gâchée, sans paix, ni joie, ni aucun but dans ce monde perdu et déchiré par le péché. Tu m'as assisté et guidé durant tout mon cursus scolaire, m'as amenée au Mali, m'as tout donné et m'as rendu capable en me fortifiant et en m'encourageant sans relâche. Mes mots sont si faibles pour te dire quel Dieu merveilleux Tu es. Je te rends grâce et gloire pour ce travail que tu m'as permis de réaliser. Puisses-tu Seigneur continuer à me guider sur le chemin qu'est le mien et m'accorder sagesse et intelligence divine qui me permettra de rester humble et de continuer à te servir durant toute ma carrière et me permettre d'être un bon médecin. Amen.

A Mon père, David Kamga

Cher papa, Tu as cru en moi et tu n'as ménagé aucun effort pour faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Tu m'as guidé dans mes premiers pas, m'as toujours soutenu dans toutes les étapes de ma vie et contre vents et marrées as satisfait à tous mes besoins. Je te dédie ce modeste travail car il est en quelque sorte le tien et le fruit de tous tes sacrifices. Tu as toujours été un exemple pour toute la famille par ton honnêteté, ta rigueur, ton amour pour les autres et tu es un travailleur acharné. Tu m'as appris le sens de l'honneur, de la dignité, de l'humilité, de la morale, de la justice, du pardon, l'amour du travail bien fait et la recherche constante de l'excellence. Trouve dans cette œuvre l'expression de ma profonde gratitude et de toute ma reconnaissance. Tes prières ne m'ont jamais fait défaut ainsi que tes encouragements, ton soutien moral, affectif et matériel. Merci du fond du cœur car tu es la clé de ma réussite. Que le Seigneur Dieu tout puissant t'accorde santé, longévité et te comble d'avantages de ses bénédictions. *Je t'aime infiniment mon papa chéri.*

A Ma mère, Julienne Kamga née Tumnoue

Tout d'abord, Merci de m'avoir donné la vie. Aucun mot n'est assez fort ni assez beau pour t'exprimer mon infinie gratitude, tout l'amour et l'admiration que je te porte. Toi qui n'as jamais failli à ton devoir de mère. Tu m'as appris à rester forte quelques soient les difficultés. Puisse ce travail qui est le tien combler ton cœur de joie et de fierté. C'est grâce à tes sacrifices que je suis arrivée jusque là. Tout le mérite de ce travail est aussi le tien. Merci pour tes encouragements perpétuels, tes bénédictions et tes prières quotidiennes, pour tous les sacrifices consentis pour tes enfants, ainsi que pour toute la famille et pour le fait d'avoir toujours cru en moi.

Tu es exceptionnelle et ton amour, ta tendresse et ton courage me permettent de me relever lorsque je tombe. Que Le Seigneur Tout Puissant te bénisse, t'accorde la santé, la réussite et la persévérance dans tes entreprises. *Je t'aime très fort ma maman chérie.*

A Ma belle maman Pauline Motchéo

Tu as été d'une aide précieuse pour moi, auprès de toi j'ai beaucoup appris, je te remercie du plus profond de mon cœur. Que Dieu te bénisse et te prête longue vie.

A ma grand - mère Jacqueline Simo

Toute petite, tu m'as toujours chéri, c'était un plaisir de se sentir protégé par toi, tu me laissais faire tout ce que je voulais et tu prenais toujours mon parti même quand j'avais tort. J'espère que ce travail te rendra fière de moi. Puisse le Seigneur Dieu te garder encore longtemps auprès de nous.

A Mon cousin et Tuteur Dr Joseph Kamgno et à sa famille

Merci papa car c'est toi qui a suggéré que j'aille faire mes études au Mali et tu t'es battu pour que j'y parvienne. Ton affection, ton soutien et tes encouragements de père m'ont accompagné tout le long de mes études de même que ton aide dans l'obtention de cette thèse ce moment est une occasion pour moi de témoigner toute ma gratitude, pour l'amour et l'attention que tu me

portes. Encore merci pour tout et que Dieu te bénisse, te protège, t'accompagne partout où tu vas, te donne santé et longévité et qu'il accomplisse tous les désirs de ton cœur.

A Mon grand-frère, Kamdem Kamga Bertrand

Je rends grâce à Dieu car il a fait de moi ta petite sœur. Tu m'as conseillé et encouragé quand mes motivations s'éloignaient de moi. Tu m'as soutenu, quelques fois bousculé, m'as toujours aimé et voulu le meilleur pour moi. Ce travail est aussi le tien. Perpétuons les instants de bonheur qui nous caractérisent et mettons en pratique les valeurs que nos parents nous ont inculqués. Quelles que soient les difficultés que nous avons traversées et celles qui sont à venir, restons unis. Sache que malgré la distance qui nous a séparé ces dernières années, tu restes dans mon cœur. *Je t'aime et t'embrasse très fort mon grand frère chéri.*

A Mes petits frères, Boyom Kamga Rodrigue Bernard et Todjo Kamga Jules Divin

Je remercie le Seigneur pour cette grâce que j'ai de vous avoir comme petits frères. Ce travail est aussi le vôtre. Je vous remercie pour tout le soutien que vous m'avez apporté et que vous continuez à m'apporter. Puisse Dieu continuer à cultiver cet amour si grand qui nous unie et sachez que malgré la distance qui nous a séparée ces dernières années, vous restez dans mon cœur. *Je vous aime.*



AU Dr Chinkumo Penlap Emmanuel, Mon grand Amour et Fiancé bien aimé

Le Seigneur m'a fait la grâce de te rencontrer et cela a été l'une des plus belles choses qui me soient arrivées à Bamako et depuis ce jour très précieux, tu es l'élu de mon cœur, le plus beau don que le Seigneur m'a fait et ce petit cœur t'a laissé toute la place. Tu es devenu la personne au monde qui m'est la plus chère après mon Dieu et ma famille. Mon amour pour toi ne fait que grandir de jour en jour depuis tout ce temps et tu es toujours dans mes pensées à tout moment, ce qui fait que ta présence est irremplaçable. Tu apportes tant de bonheur à ma vie par les moments agréables que nous partageons, parfois difficiles, mais nous en sortons toujours plus liés. Tu fais preuve de beaucoup de compréhension et de patience à mon égard car je ne suis pas toujours facile à vivre. Je te remercie infiniment pour ton amour, ta présence, ton soutien, tes conseils, toutes tes attentions, bref tout le temps que je passe à tes côtés est pour moi d'une valeur inestimable car tu me procures autant de joie que les mots me manquent pour pouvoir les exprimer comme il se doit tellement je suis comblée. Que Dieu soit toujours au contrôle de ta vie, qu'il accomplisse les désirs de ton cœur, te donne une très très très longue vie de bonheur, de réussite dans toutes tes entreprises et projets et passe avant tout dans ta vie. Puisse Dieu nous aider à avoir un foyer toujours heureux, de toujours être fou d'amour l'un pour l'autre, de toujours être fidèle l'un à l'autre, d'être de bons parents pour nos futurs enfants et que notre amour aille toujours grandissant jusqu'à l'infini. J'espère, avec l'aide du très haut, être à la hauteur de toutes tes attentes, une bonne mère pour tes enfants, une épouse dévouée, soumise, aimable, fidèle et t'aimer encore et toujours plus jusqu'à la fin de mes jours sur cette terre pour cela, Je remets notre relation entre ses mains. Retrouve en ce travail, les fruits dignes de toutes tes semences. **Je t'aime à la folie mon amour.**

A Mes cousins, et cousines: papa Jacques T, tonton Jacques, Alexis K, Leonard K, Emmanuel N, Jean S et son épouse Marie, Jeanne, Suzanne, Louise, Sidonie Pauline, Elise,...

Des frères et sœurs, vous avez été pour moi, du bonheur et de la joie de vivre, j'ai ressenti avec vous, de la grandeur et de la perfection, vous m'avez inspiré, de la grâce et du discernement, je demande pour vous, de la crainte dans votre vie spirituelle, de la réussite dans votre vie professionnelle, de l'amour dans votre vie familiale. Que Dieu bénisse vos rêves.

A Tous mes neveux et nièces: Dorisse, Emérence, pajo, Yannick, coco, ...

Durant toutes ces années passées loin de vous, les pensées dirigées à votre endroit n'ont été qu'un encouragement pour mener à bien ce travail. Merci pour tout cela. A ceux qui sont encore en route, je vous exhorte à redoubler d'efforts pour réussir et surtout me dépasser car je ne suis pas la limite supérieure car vous représentez l'avenir de notre famille. Que Dieu vous bénisse abondamment.

A Tous mes Oncles et Tantes

Recevez ma profonde gratitude, pour tout le soutien dont vous n'avez cessé de faire preuve à mon égard et pour la constance de votre amour pour ma personne. Affectueusement.

A ma Famille entière

Votre amour et votre sollicitude sont des forces qui me permettent d'avancer, bravant toutes les épreuves. Je vous dédie ce travail et vous témoigne toute ma reconnaissance. Ensemble nous avons traversé des moments agréables, parfois pénibles mais nous en sommes sortis encore plus forts et plus soudés. Je suis convaincu que le meilleur reste à venir car jour après jour nous vivons les réponses de l'Eternel à nos prières. Que Le Seigneur vous Bénisse.

Au Dr Yannick E Modi et au Dr Stéphane A Tchomtchoua (Dr Nina Tchogang)

Permettez-moi de vous appeler paters car malgré tout, vous avez toujours été des paters pour moi ici au Mali. C'est en vous que j'ai trouvé toute la force nécessaire pour affronter mes examens de passage en classe supérieure.

Dans les bons comme les mauvais moments, vous étiez présents, prêts à me soutenir et à m'encourager. Je ne vous remercierai jamais assez pour cela. Mes paters chers, ce travail est aussi le votre. Retrouvez ici l'expression de ma profonde affection.

A Ma sœur chérie, Dr Safi Lutula et à sa famille

Dès notre première rencontre, sont nées une solide amitié et une grande complicité. Tu m'as accueilli à Bamako avec beaucoup d'amour. Ton réconfort, ta protection et tes multiples attentions m'ont permis d'avancer. Pour moi, tu es inestimable et je t'en suis reconnaissante tout en espérant que tu seras toujours là pour me soutenir. *Gros bisous, je t'aime ma sœur chérie.*

A Mes sœurs chéries Sandrine B, Linda N, Francine K, Georgette M

Merci pour votre amour, votre franchise, vos conseils, vos multiples attentions à mon endroit, pour ces grands moments passés ensemble, les moments de joie que vous m'avez apporté, votre soutien inconditionnel. Vous m'avez accepté tel que je suis et permis de partager votre intimité tout en la respectant. Vous êtes devenues pour moi des sœurs. J'essayerai toujours d'apporter des solutions à vos inquiétudes autant que je pourrai et je sais que c'est pareil pour vous. Puisse Dieu nous aider à réaliser nos projets et à rester toujours unies. Je vous aime et vous aimerai toujours.

A mes frères chéris, Adonis A, Christel N, Dr Cédric M et Gaël Rayimbi

Je me suis plusieurs fois demandé si nous ne venons pas d'un même parent. Je vous considère comme des frères. Sincères, fidèles, loyaux et solidaires les uns envers les autres, nous avons toujours partagé les mêmes points de vue, les mêmes ambitions sans aucun différend. Puisse Dieu veiller à ce que cela demeure ainsi. Que Dieu vous bénisse.

A Nono Kuate Diane Pélagie

Merci pour tout ce que tu as fait tant pour moi que pour mon fiancé. Sans me connaître, tu m'as accepté facilement. Tu m'as apporté tes encouragements sans conditions et ton soutien chaque fois que j'ai eu besoin de toi. Tu m'as aimé tel que je suis avec tous mes défauts, je t'en remercie grandement. Je te remercie aussi pour tout ce que t'as fait pour mon bébé d'amour. A

tes cotés j'ai beaucoup appris, preuve que ce modeste travail est aussi le tien. Reçois par son biais toute mon affection et ma sympathie. Que Dieu te bénisse.

A Aurélien Ngankem

Les mots ne suffiront pas pour te qualifier à ta juste valeur non seulement pour l'aide précieuse que tu as apporté à mon bien aimé le Dr Chinkumo, mais aussi pour la personne exceptionnelle que tu es. Merci du plus profond de mon cœur. Retrouves en ce travail toute ma considération et ma reconnaissance. Que Dieu tout puissant te comble de toute sa grâce et de sa bonté infinie.

Au Dr Franky Noundjeu

Qu'est-ce que je ne pourrais pas dire de bien à ton sujet? Sympathie, serviabilité, respect, honnêteté, disponibilité, bonté, bravoure et bien d'autres, sont quelques unes de tes qualités qui t'ont servi pour mériter la place de frère auprès de mon bien aimé le Dr Chinkumo. Tu t'es très souvent occupé de lui aussi bien que de ta propre personne et l'as assisté beaucoup plus pendant ses mauvais moments que pendant les bons. Qui d'autre que le bon Dieu pour te remercier comme tu le mérites? Qu'il comble tous les désirs de ton cœur et qu'il te fasse grandir encore plus en intelligence et en sagesse. Ce travail est aussi le tien. Merci docteur.

A Kemy et Aminata

Je vous remercie pour votre affection et le soutien que vous m'avez apporté et qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail. Merci pour les moments de bonheur que nous avons vécu ensemble. Vous resterez toujours gravés dans mon cœur et je ne vous oublierai jamais. Recevez à travers ce travail toute ma gratitude. Puisse le bon Dieu vous accorder santé, longévité et succès dans toutes vos entreprises.

Mes remerciements vont tout d'abord à celui qui a bien voulu que je sois au Mali et que je puisse faire des études de médecine : **Dieu notre Père Tout Puissant**. Merci mon Dieu pour toutes ces années de vie ; Merci parce que tu m'as toujours soutenu et qu'à chaque fois que je t'ai invoqué Seigneur, tu m'as répondu et tu m'as donné la force et le courage nécessaire pour l'accomplissement de ce travail. Eternel, soit béni pour tout ce que tu fais dans ma vie. Tu es mon plus grand bien. A toi l'honneur et la gloire. Au nom de **Jésus Christ**. Amen

A la communauté chrétienne de Bamako-coura et à Campus pour Christ Un grand merci à vous de qui je garderai un souvenir inoubliable, vous m'avez aidé à vivre ma foi chrétienne par les enseignements que j'ai reçu de vous et que je continue de recevoir et par vos prières. C'est uniquement grâce à elle que j'y suis parvenu. Je me suis toujours senti en famille parmi vous. Une mention spéciale au Pasteur Daniel Tangara, au Pasteur Pierre Dakouo, au Pasteur Shing et à son épouse, à papa Patrice, au frère Lacosta et au frère Carlos. Vous êtes de très bons conseillers. Que Dieu au travers de vous fasse d'avantages grandir sa communauté, qu'il donne du succès dans les études à tous ses membres. Retrouvez en ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance. Que Dieu vous bénisse.

A la Nation malienne

Pays de paix et d'accueil, ma seconde patrie, merci pour l'adoption et l'hospitalité. Le « Diatiguiya », dont vous faites preuve, a rendu mon séjour agréable dans ce beau pays. Parmi vous, je me sens comme chez moi. Merci pour votre tolérance et votre générosité.

A l'AEESCM (Association des Elèves, Etudiants et Stagiaires Camerounais au Mali) et à notre cher et beau pays le Cameroun, Afrique en miniature, berceau de nos ancêtres.

Merci pour tout

Au corps professoral de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Vous êtes pour nous des modèles. Nous avons été impressionnés par la qualité de la formation et des enseignements reçus, ainsi que vos leçons d'humilité. Aujourd'hui nous vous disons merci le cœur plein d'émotions et de reconnaissance.

Au Dr Yaya Ibrahim Coulibaly

Vous m'avez considéré comme votre enfant. Vos conseils et votre soutien ne m'ont jamais fait défaut. Que Dieu vous donne ainsi qu'à votre famille une bonne santé et une longue vie. Merci pour l'encadrement de qualité et la formation exemplaire reçus. Je vous demande pardon pour tous mes manquements et je ne vous oublierai jamais.

A tout le personnel de l'Unité de Recherche et de Formation sur les Filarioses

Dr Yaya Ibrahim COULIBALY, Dr Benoit DEMBELE, Dr Housseini DOLO, Dr Siaka KONATE, Dr SISSOKO Batenin SACKO, Dr Salif Sériba DOUMBIA, Dr Siaka Yamoussa COULIBALY, Abdallah DIALLO, Lamine SOUMAORO, Michel COULIBALY, Mama CAMARA, Baba DIARRA, Moussa Brehima SANGARE, Ilo DICKO, Sory Ibrahima KEITA, Zana SANOGO, Mamadou DOLO et Sory Ibrahima FOMBA. Je vous dis merci pour tout. Mon séjour parmi vous a été agréable et ce fut un honneur pour moi de travailler avec vous. Que Dieu bénisse nos liens de collégialité.

Amen.

A tous mes encadreurs et personnel du MRTC

Mes remerciements vont à toute l'équipe du centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC) du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS) et notamment à mes maîtres :

*** Pr Yéya Tiémoko TOURE**

Malgré votre éloignement, votre âme d'homme de science incontestable et méticuleux où la rigueur et la qualité vont de paire plane sur nous. Veuillez trouver en ce travail, cher maître, l'expression de ma profonde admiration.

*** Pr Sékou F TRAORÉ, Pr Seydou DOUMBIA, Dr Yaya Ibrahim COULIBALY, Dr Benoit DEMBÉLÉ, Dr Housseini DOLO, Dr Siaka KONATÉ, Dr Siaka Yamoussa COULIBALY, Dr Salif Sériba DOUMBIA**

Chers maîtres, les mots me manquent pour exprimer l'estime que j'éprouve à votre égard. Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

*** M. Abdallah DIALLO, M. Lamine SOUMAORO, M. Michel COULIBALY**

Vos conseils et vos suggestions ont été d'un apport considérable pour la réalisation de ce travail. Trouvez ici mes sincères remerciements.

A mes aînés du MRTC

Ce travail est le fruit de vos efforts conjugués. Je saisis cette opportunité pour vous faire part de ma profonde reconnaissance.

A nos partenaires du NIH

Dr Amy KLION, Dr Thomas B. NUTMAN, Dr Sidhartha MAHANTY, Dr Simon METENOU. Ce travail est le vôtre.

Aux informaticiens du laboratoire

M. Sidy SOUMARE, M. Mady DIARRA, M. Amadou DIALLO et Mme SOUMARE Salimata TRAORE. Merci pour votre constante disponibilité.

Aux chauffeurs et manœuvres du laboratoire du MRTC/DEAP

Merci pour votre disponibilité et votre courtoisie.

A mes amies d'enfance et leur famille

Béatrice Notué, Aline Noho, Josiane Simo, Salomé,... Vous êtes mes sœurs et les mots me manquent pour exprimer ma joie chaque fois que je pense à vous. Vous avez été d'une aide précieuse pour moi et auprès de vous j'ai beaucoup appris. Je vous remercie du plus profond de mon cœur. Que Dieu vous bénisse.

A mes potes de la FAC au camer et du CUSS

Nadège O, Viviane N, Josy A, Hervé D, Bosco S, Georges B, Eric K, Stéphane M, Johann G,... merci pour votre amitié, pour les enseignements reçus et réciproquement.

Au Dr Paule Millie Djoubi et à sa famille: merci pour tout

Au Dr Patrice Dembélé et à mes Maters de Bamako

Dr Daniela F, Dr Mirande K, Dr Monique, Dr Irène D, Dr Linette, ... les mots me manquent pour exprimer ma joie chaque fois que je pense à vous. Vous avez été d'une aide précieuse pour moi et auprès de vous j'ai beaucoup appris. Je vous remercie du plus profond de mon cœur et Que Dieu vous bénisse abondamment.

Aux docteurs : Armel Gaël Leckpa, Victorine Tileuk, Dalil Bonabé (Dr Gilbert M, Jean-Philippe,...)

C'est grâce et avec vous que j'ai fait mes premiers pas dans ce pays. Merci du fond du cœur pour l'accueil, le soutien que vous m'avez offert et pour les conseils reçus. Que Dieu vous bénisse et vous donne une longue vie.

A mes frères de Bamako

Yves Tileuk, J-S Tchuenkam, Gilles Kouam (Marcelle). Merci de m' avoir donné une place dans vos vies et de m' avoir prise comme votre sœur chérie ici. Je souhaite que Dieu vous maintienne toujours unis et qu' il réalise tous vos rêves.

A toute la famille Tchomtchoua

Nous avons formé une famille exemplaire. Mon souhait est que ces liens soient maintenus même au-delà de Bamako. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans toutes vos entreprises. Que Dieu vous bénisse infiniment.

A mes enfants de Bamako

Michelle, Nathalie, Angèle, Gregory, Stéphanie, Floribert, Gibering, Fabrice, Alix, Magui, Samson, Cyrille, ...

C' est un perpétuel bonheur que de vous avoir et de partager des moments de joie avec vous. Que la lumière de Dieu vous éclaire et que sa crainte vous fasse devenir des hommes meilleurs. Je vous souhaite beaucoup de courage pour la suite de vos études.

Recevez, à travers ce travail, toute ma tendresse.

A la cité Bakassi et au bailleur

Fabrice Kembou, Stéphanie, Kassim, Jovi, Christelle, Fabrice, Artial, Virgil, Petroline, Ibrahim. L' ambiance, la convivialité, la fraternité, l' amitié que nous avons partagé tout au long de ces années de vie commune, nous ont permis d' entretenir un véritable esprit de famille. J' espère que ce dernier portera ses fruits à l' avenir. Que Dieu vous bénisse.

**A la communauté Gabonaise : Sandrine, Adonis, Tania, Annabelle, Annick ,
Loïca , Frange, Paule, Marouchka, Arnaud et Christian Attendé, Kassim
, Marcelle, Théo, Furol, rolif, ...**

Votre disponibilité et vos encouragements ne m'ont jamais fait défaut. Merci pour votre amitié et pour les bons moments passés ensemble. Encore merci pour tout, ce travail est le votre. Que Dieu vous aide chacun à réaliser vos rêves.

A la promotion Segalen

Vous êtes comme une deuxième famille pour moi, je vous porte tous dans mon cœur.

Merci pour l'accueil et pour tous les moments passés ensemble. J'ai retenu dans l'ensemble, l'esprit de famille et la solidarité qui nous ont animés au quotidien ; vous avez été quelle que soit la forme, d'un apport plus que précieux et vivre auprès de vous m'a appris le sens de la collaboration et la convivialité. Puisse le Seigneur Dieu faire de chacun de nous des médecins exemplaires. Ayons l'amour du travail bien fait, l'amour d'autrui et recherchons toujours l'excellence. Je pense que ces qualités feront de nous de bons médecins. Vous allez me manquer.

A mon groupe d'étude

Dr Migranche K, Dr Dorvale K, Dr Linda D, Dr Pélagie M, Stéphanie T, Dr Loïca M, Chanceline N.

Je suis en manque de vocabulaire pour dire tout ce que j'ai vécu et appris dans ce groupe merveilleux.

Soyons toujours unis et solidaire. Mettons toujours l'intérêt de l'ensemble au dessus de l'intérêt personnel, mais surtout ne nous laissons jamais emporter par les mots flatteurs des uns et des autres et oublions l'essentiel qui est les études. Bon courage et bonne réussite à tous dans nos entreprises. Merci pour tout ; je ne vous oublierai jamais.

A Brice Simo (Ema), Hervé Simo (Nana)

Vous avez été comme des frères pour moi. Nous avons un même but, à savoir la réussite.

Nous avons tout mis en œuvre pour y parvenir et voici que nous y sommes presque. Merci pour les conseils et le soutien. Merci pour les moments passés ensemble car auprès

de chacun de vous, j'ai appris. Je vous demande pardon si d'une manière ou d'une autre je vous ai blessé.

Ce travail est aussi le votre et trouvez en cela l'expression de ma profonde affection. Puisse le Seigneur nous bénir abondamment et aider chacun de nous à réaliser ses rêves.

Vous aurez toujours une place dans mon cœur. Je vous aime.

A Mahamadou Zanga Koné et Famille :

Vous m'avez accueilli à bras ouvert dans votre famille. Je vous remercie pour tout cet amour que m'avez apporté durant toutes ces années d'étude. Recevez à travers cela ma profonde reconnaissance. Soyez bénis et que le seigneur vous comble de ses grâces et de sa bonté infinie.

Au Dr Eyram (Roseline)

Merci pour tous les moments que nous avons partagés ensemble car ce fut très enrichissant. Je te souhaite beaucoup de courage pour la suite. Rien n'est facile mais seul le travail paye. Que Dieu veille sur toi et te guide, pareille pour ta moitié.

A toutes les promotions : TROIE, STATE, ASTURIE, SPARTE, DEGAULE, CESAR, PRADIER, SEGALLEN, SARTRE, ASTRA, SOSER, PREMIUM, ASPRO et LSE

Je vous souhaite beaucoup de courage pour la suite de vos études, beaucoup de bonheur et de réussite dans toutes vos entreprises. Que Dieu vous bénisse et sois toujours votre guide quotidien.

A Mawa, Mama et Ami

Merci pour tout l'aide que vous nous apportez à mon chéri et moi. Ce travail est aussi le votre. Recevez à travers cela ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse abondamment et vous comble de ses bienfaits.

A tous ceux, qui de près ou de loin, ont contribué à la réussite de ce travail et dont j'aurai oublié de mentionner les noms, je leur demande sincèrement pardon et leur prie d'accepter ici ma profonde reconnaissance, tous mes respects et considérations.

A notre maître et Président du jury

Professeur Soukalo DAO

- ✚ Président de la SOMAPIT (Société malienne de pathologie infectieuse tropicale)**
- ✚ Investigateur au SEREFO sur le VIH et la tuberculose**
- ✚ Professeur titulaire en Maladies Infectieuses à la FMPOS**
- ✚ Chef DER Médecine et spécialités**

Honorable maître,

C'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vous nous avez profondément marqué par votre personnalité et votre simplicité. La qualité de vos enseignements, votre savoir faire et votre rigueur scientifique font de vous un maître admiré de tous.

Veillez agréer cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre maître et Juge

Docteur Mamadou B Coulibaly

- + Docteur en Pharmacie**
- + Ph. D en Sciences Biologiques**
- + Responsable de l'unité de Génomique et de Protéomique des vecteurs du MRTC**

Honorable maître,

Vous nous avez marqué dès votre abord, par votre simplicité, votre gentillesse. Vous dégager la joie de vivre, vous avez accepté de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations.

Veillez accepter cher maître nos sincères remerciements.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Seydou DOUMBIA

- ✚ Ph D en épidémiologie**
- ✚ Maître de conférences en épidémiologie à la FMPOS**
- ✚ Co directeur de la section Entomologie du MRTC**
- ✚ Chef de l'Unité leishmaniose du MRTC**
- ✚ Chef de DER par intérim santé publique et spécialités**

Honorable maître,

Votre disponibilité et votre rigueur scientifique ont forcé notre admiration.

Vos qualités exceptionnelles d'enseignant et de chercheur font la fierté de toute une nation voire tout un continent: l'Afrique.

Soyez assuré cher maître, de notre profonde gratitude.

A notre maître et Co directeur de thèse

Docteur Yaya Ibrahim COULIBALY

✚ Master en épidémiologie et santé internationale

✚ Chef de l'Unité de recherche et de formation sur les filarioses au MRTC

Honorable maître,

C'est un honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail fort intéressant. Rien n'est jamais facile mais comme vous le dite souvent seul le travail paye. Grâce à votre encadrement de qualité et vos encouragements nous avons pu mener à bien ce travail qui est en quelques sortes le vôtre. Les mots nous manquent et ne sauraient vraiment exprimer ce que nous ressentons à votre égard. Votre rigueur scientifique, votre simplicité et votre disponibilité inqualifiable font de vous un maître apprécié de tous. Plus qu'un formateur vous avez été un véritable père pour nous, toujours prêt à nous prodiguer des

conseils et même parfois à nous soutenir sans condition et ce dans tous les domaines. Vous nous avez appris le sens du travail bien fait, la recherche constante de l'excellence et l'humilité qui sont des qualités requises pour un bon médecin.

Cher maître, j'espère que nous avons été à la hauteur de vos attentes nous vous demandons sincèrement pardon pour nos manquements. Que le seigneur vous bénisse et vous accorde longue vie afin que vous puissiez encore transmettre votre savoir à d'autres générations.

Veillez agréer cher maître l'expression de notre profonde considération et de nos sincères remerciements.

Sigles et Abréviations

ADN: Acide Desoxyribonucleique

AMM: Administration Massive de Médicaments

AOF: Afrique occidentale française

APOC: Programme Africain de lutte Contre l'Onchocercose

ARN: Acide Ribonucleique

CDC: *Center for Diseases Control and prevention* (Centre pour la prevention et la lutte contre les maladies).

CE: Corps élémentaire

CHANCE: Chirurgie du trichiasis, Antibiothérapie, Nettoyage du visage, Changement de l'environnement

Cm: centimètre

CNAM : Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

CO: Opacité Cornéenne

CR: Corps réticulé

CSCOM: Centre de Santé Communautaire

CSRéf: Centre de Santé de Référence

C. trachomatis: Chlamydia trachomatis

DEC: Diethylcarbazine

DPLM : Division Prévention et Lutte contre la maladie

EI: Evènements Indésirables

ELISA: Enzym Linked Immuno Sorbent Assay

ES: Effets Secondaires

FA: Filaires adultes

FL: Filariose Lymphatique

FMPOS: Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

GAEFL: *Global Alliance for Elimination of Lymphatic Filariasis* (Alliance Mondiale pour l'Élimination de la FL).

GE: Goutte épaisse

GPEFL: Global Program for Elimination of Lymphatic Filariasis

GSK: GlaxoSmithKline

ICT: *Immunochromatographic Card Test* (Carte pour le test immunochromatographique).

Ig: Immunoglobuline

ITI: International Trachoma Initiative

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Kg: Kilogramme

MDA: *Mass Drug Administration* (Traitement de masse).

MDP: *Mectizan Donation Program* (Programme de don de Metizan).

Mf: Macrofilaire

mf: microfilaire

mg: milligramme

mm: millimètre

MRTC: *Malaria Research and Training Center* (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme).

MTN: Maladies Tropicales Négligées

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Polymerase Chain Reaction

PNEFL: Programme national d'élimination de la filariose lymphatique

RCP: Résumé des caractéristiques d'un produit

TDR: *Tropical Diseases Research* (Recherche sur les Maladies Tropicales).

TF: Trachome Folliculaire

TI: Trachome Intense

TS: Trachome Cicatriciel

TT: Trichiasis Trachomateux

W.bancrofti: *Wuchereria bancrofti*

WSP: *Wolbachia surface protein* (Proteine de surface de Wolbachia).

XM: Xénodiagnostic Moléculaire

µg: microgramme

Sommaire

<u>1. INTRODUCTION</u>	1
<u>2. OBJECTIFS</u>	4
<u>2.1 OBJECTIF GENERAL</u> -----	4
<u>2.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES</u> -----	4
<u>3. GENERALITES</u> -----	5
<u>3.1 DEFINITIONS</u> -----	5
<u>3.2 EPIDEMIOLOGIE</u>	5
<u>3.2.1 Wuchereria bancrofti (W.bancrofti)</u>	5
<u>3.2.2 Chlamydia trachomatis (C. trachomatis)</u>	7
<u>3.3 HISTORIQUE</u>	9
<u>3.3.1 FILARIOSE LYMPHATIQUE</u>	9
<u>3.3.2 TRACHOME</u>	9
<u>3.4 AGENTS PATHOGENES</u>	11

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

<u>3.4.1 FILARIOSE LYMPHATIQUE</u>	11
<u>3.4.2 TRACHOME</u>	12
<u>3.5 VECTEURS</u>	13
<u>3.5.1 FILARIOSE LYMPHATIQUE</u> -----	13
<u>3.5.2 TRACHOME</u> -----	14
<u>3.6 AGENT PATHOGENE ET SA TRANSMISSION</u>	14
<u>3.6.1 FILARIOSE LYMPHATIQUE</u>	14
<u>3.6.2 TRACHOME</u>	15
<u>3.7 CYCLE BIOLOGIQUE</u>	15
<u>3.7.1 FILARIOSE LYMPHATIQUE</u>	15
<u>3.7.2 TRACHOME</u>	17
<u>3.8 PHYSIOPATHOLOGIE ET SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE</u>	18
<u>3.8.1 FILARIOSE LYMPHATIQUE</u>	18
<u>3.8.2 TRACHOME</u>	27
3.9-DIAGNOSTIC.....	36
<u>3.9.1- FILARIOSE LYMPHATIQUE</u> -----	36
<u>3.9.2-TRACHOME</u> -----	42
3.10 TRAITEMENT.....	45
3.10.1- NOTION DE TRAITEMENT DE MASSE SOUS DIRECTIVE COMMUNAUTAIRE (TMDC) -----	45
3.10.1.1 LA FILARIOSE LYMPHATIQUE.....	47
3.10.1.2 LE TRACHOME-----	55

3.11 SURVEILLANCE POST-ENDEMIQUE ET EVALUATION DES PROGRAMMES DE LUTTE CONTRE LA FILARIOSE LYMPHATIQUE ET LE TRACHOME.....	63
3.11.1 LA FILARIOSE LYMPHATIQUE -----	63
3.11.2 LE TRACHOME -----	65
<u>4. METHODOLOGIE</u> -----	67
<u>4.1 SITE D'ETUDE</u> -----	67
<u>4.2 TYPE ET PÉRIODE D'ETUDE</u> -----	67
<u>4.3 PROCÉDURE DE TRAVAIL</u> -----	71
<u>4.3.1 CONTROLE DES PRISES MEDICAMENTEUSES</u> -----	73
<u>4.3.2 MÉCANISME DE MOBILISATION DES VOLONTAIRES</u> -----	74
<u>4.3.3 ECHANTILLONNAGE</u> -----	74
<u>4.3.4 CRITÈRES DE RANDOMISATION</u> -----	74
<u>4.3.5 CRITÈRES D'INCLUSION</u> -----	75
<u>4.3.6 CRITÈRES DE NON INCLUSION</u> -----	75
<u>4.3.7 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE</u> -----	75
<u>4.3.8 MÉTHODES DE COLLECTE DE DONNÉES</u>	76
<u>4.4 ANALYSE DES DONNÉES</u>	78
<u>4.5 CONSIDERATIONS ETHIQUES</u>	79
<u>5. RESULTATS</u>	80
<u>6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION</u>	126
<u>7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</u>	132
<u>8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	134

1. Introduction

Les maladies tropicales négligées sont un ensemble de maladies infectieuses qui touchent des millions de personnes, surtout dans les communautés démunies des régions tropicales et subtropicales. Elles entraînent une douleur physique intense, de graves préjudices esthétiques et une incapacité importante. Ces dernières années, les maladies tropicales négligées (MTN) ont pris davantage d'importance et elles doivent désormais susciter une plus grande attention au niveau international. Il existe des moyens simples et efficaces pour lutter à grande échelle contre un premier groupe de ces maladies parmi lesquelles la filariose lymphatique (FL) et le trachome [1].

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

La filariose lymphatique est une maladie parasitaire causée par des parasites du genre *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* et *Brugia timori*. Elle est transmise d'une personne à l'autre par des moustiques du genre anophèles, aèdes, culex et mansonie [2, 3].

Le trachome, kératoconjonctivite transmissible, est l'une des maladies infectieuses les plus anciennes de l'humanité. Il est provoqué par une bactérie appelée *Chlamydia trachomatis*. C'est un bacille à gram négatif, d'évolution généralement chronique et caractérisée par la formation de follicules, une hyperplasie papillaire, un pannus cornéen et entraînant des lésions cicatricielles typiques selon l'OMS en 1962 [4]. La transmission est directe d'une personne à l'autre par le contact avec les sécrétions oculaires ou nasales de la personne infectée, mais aussi par des mouches attirées par les sécrétions oculaires rouges et collantes causées par le trachome [4].

De toutes les maladies tropicales négligées, la FL est l'une des plus anciennes et des plus débilantes. On estime à 120 millions le nombre de personnes infestées en 2010 dans 72 pays et à environ 1,39 milliard le nombre de celles vivant dans des zones où la filariose est endémique et où l'administration massive de médicaments (AMM) est nécessaire [5].

Classée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme seconde cause d'invalidité permanente dans le monde, la filariose lymphatique provoque des affections génitales débilantes pour près de 25 millions d'hommes et des lymphœdèmes des jambes pour 15 millions de personnes [1].

Un tiers des personnes infestées vivent en Inde, un tiers en Afrique et le reste principalement en Asie du sud, dans le Pacifique et dans les Amériques [4].

L'une des causes principales de cette augmentation est l'urbanisation rapide et anarchique, qui crée de nombreux gîtes larvaires pour les moustiques vecteurs de la maladie [4].

En 2005, selon le PNEFL au Mali, la prévalence moyenne de la FL était de 7,07% avec les cartes ICT elle a varié de 1% à Tombouctou (au nord du pays) à 18,6% à Sikasso (au sud du pays). La résolution de 1998, «WHA 50-29», envisage d'éliminer la FL en tant que problème de santé publique d'ici 2020 par l'association diéthylcarbamazine/albendazole ou ivermectine/albendazole [6].

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Le trachome sévit dans le monde entier partout où les conditions d'hygiène sont insuffisantes et le climat est sec. La sécheresse, la poussière et le sable fin soulevé par le vent favorisent l'infection [7].

Environ 84 millions de personnes à travers le monde souffrent d'infections oculaires causées par la bactérie *Chlamydia trachomatis* pouvant provoquer une cécité faute de traitement. Le trachome cécitant est répandu au Moyen-Orient, en Afrique du Nord et sub-saharienne, dans certaines parties du sous-continent indien, en Asie du Sud et en Chine [3].

En Afrique, une estimation récente (2000-2007) souligne 27,8 millions de cas estimés de trachome actif (68,5% de la totalité des cas) [8, 9, 10, 11,12].

Dans la région de Sikasso, le trachome et la filariose lymphatique sont co-endémiques, surtout dans les cercles de Bougouni et Kolondièba où la prévalence du trachome était respectivement de 14,65% et 15,14% selon les résultats préliminaires de l'enquête de prévalence réalisée par ITI (International Trachoma Initiative) en juin 2008 [70].

On estime à 11 millions d'habitants la population malienne menacée de cécité par le trachome et bien qu'il ne soit pas possible de calculer le nombre de personnes risquant de contracter la filariose lymphatique, on sait qu'au moins 1 million de personnes en souffrent à des stades avancés.

Le Mali compte par ailleurs environ 300 000 personnes risquant d'être handicapées par ces deux maladies [13] qui étaient soutenues chacune par un programme indépendant avant l'intégration du traitement de masse.

La co administration d'albendazole, d'ivermectine et d'azithromycine dans le cadre du traitement intégré du trachome et de la filariose lymphatique en comparaison au régime de traitement standard de l'OMS utilisé actuellement au Mali est l'un des aspects devant être examinés.

Compte tenu de l'impact et des conséquences non négligeables de ces deux maladies, de l'importance des populations menacées par ces elles et des ressources limitées dont disposent les zones endémiques, la possibilité d'améliorer la vie des patients, d'optimiser les ressources

sanitaires disponibles et de toucher le plus grand nombre de personnes rendent acceptables les risques associés à cette nouvelle thérapie.

Notre étude s'est proposée d'évaluer la méthodologie recommandée par l'OMS (administration des médicaments selon la taille) en calculant les doses théoriques selon le poids pour l'administration des différents médicaments et de faire une comparaison des posologies pour évaluer les possibles erreurs de dosage (surdosage et sous-dosage) de ces médicaments administrés selon la taille et les événements indésirables associés en comparaison au régime de traitement standard de l'OMS; cela en vue de réduire les coûts engendrés par les actions indépendantes du programme national d'élimination de la FL et celui du trachome à travers une étude de pharmacovigilance initiée pour tester la sécurité de l'administration simultanée de trois médicaments. Ainsi, les résultats de cette étude permettront aux différents programmes de diminuer les erreurs de posologie en s'attaquant aux problèmes identifiés.

2. Objectif général

Etudier les erreurs de dosage commises à cause de la méthode d'estimation de la dose selon la taille pour le traitement de masse intégré utilisant l'azithromycine, l'ivermectine et l'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique selon deux régimes thérapeutiques à Bougouni et à Kolondièba au Mali.

Objectifs spécifiques

1- Déterminer la fréquence et l'importance des erreurs sur les estimations de la dose administrée selon la taille dans le cadre du traitement de masse sous directive communautaire pour l'élimination de la filariose lymphatique et du trachome.

2 - Déterminer la fréquence et l'importance des erreurs commises par l'opérateur lors de l'administration des médicaments selon la taille pour les deux types de traitement.

3 - Déterminer la fréquence des événements indésirables en fonction de la dose administrée selon la taille.

4- Déterminer la fréquence des événements indésirables chez les sujets ayant reçu des doses erronées selon la posologie prévue en cas d'administration en fonction du poids.

3. Généralités

3.1. Définitions

3.1.1. Filariose lymphatique

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

La filariose lymphatique ou éléphantiasis est causée par des vers parasites du genre *W. bancrofti*, *Brugia malayi* et *Brugia timori* qui sont transmis d'une personne à l'autre par la piqûre infectante d'une femelle de moustique de genre *Anophèles*, *Aedes*, *Culex* ou *Mansonia* [2,3].

3.1.2. Trachome

Selon les experts de L'OMS (1955 et corrigée en 1962), le trachome est une « kérato-conjonctivite transmissible à évolution généralement chronique, caractérisée par la formation de follicules, une hyperplasie papillaire, un pannus cornéen et entraînant des lésions cicatricielles typiques » [14,15].

3.2. Epidémiologie et répartition géographique

3.2.1. Filariose lymphatique

* **Epidémiologie** [16]

Chez l'homme, on rencontre trois filaires lymphatiques : *W. bancrofti* ou filaire de Bancroft, *Brugia malayi* ou filaire de Malaisie et *Brugia timori*. Les macrofilaires (Mf) émettent des microfilaries (mf) qui circulent en permanence dans la lymphe et périodiquement dans le sang (périodicité nocturne ou diurne).

* **Géographie** [16]

Elle est résumée avec la périodicité des mf comme suit:

Périodicité	<i>W. bancrofti</i>	<i>Brugia malayi</i>
-------------	---------------------	----------------------

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Périodique nocturne	Amérique, Afrique, océan Indien, Asie	Asie du Sud-est
Sub-périodique diurne	Dénommé <i>W. bancrofti</i> variété pacifica : Iles du Pacifique (Polynésie)	

*** Prévalence selon la géographie**

De toutes les maladies tropicales négligées, la filariose lymphatique est l'une des plus anciennes et des plus débilantes. On estime à 120 millions le nombre de personnes infestées en 2010 dans 72 pays et à environ 1,39 milliards le nombre de celles vivant dans des zones où la *filariose* est endémique et où l'administration de masse des médicaments (AMM) est nécessaire. Près de 40 millions de personnes souffrent des manifestations cliniques stigmatisantes et invalidantes (15 millions présentent un lymphœdème (éléphantiasis) et 25 millions d'hommes des œdèmes génito-urinaires, principalement une hydrocèle du scrotum) [5].

Selon le rythme d'apparition des microfilaires dans le sang, on distingue des formes apériodiques (*Mansonella*) et périodiques diurne (*Loa loa*) ou nocturne (Bancroftose). *B. malayi* est exclusivement asiatique. Il coexiste avec *W. bancrofti* dans certaines zones de l'Inde jusqu'à la ligne Wallace. *B. timori* n'existe que sous forme de petits foyers en Indonésie et en particulier dans les Iles de Célèbes et de Timor à l'origine de son nom. *W. bancrofti* est responsable de la FL dans environ 91% des cas, 9% sont dus à *B. malayi*, *B. timori* étant limité aux Iles Timor [17].

Au Mali, la filariose lymphatique est endémique dans toutes les régions administratives avec une prévalence moyenne de 7,07 variant de 1% (Tombouctou) à 18,6% (Sikasso) [18].

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

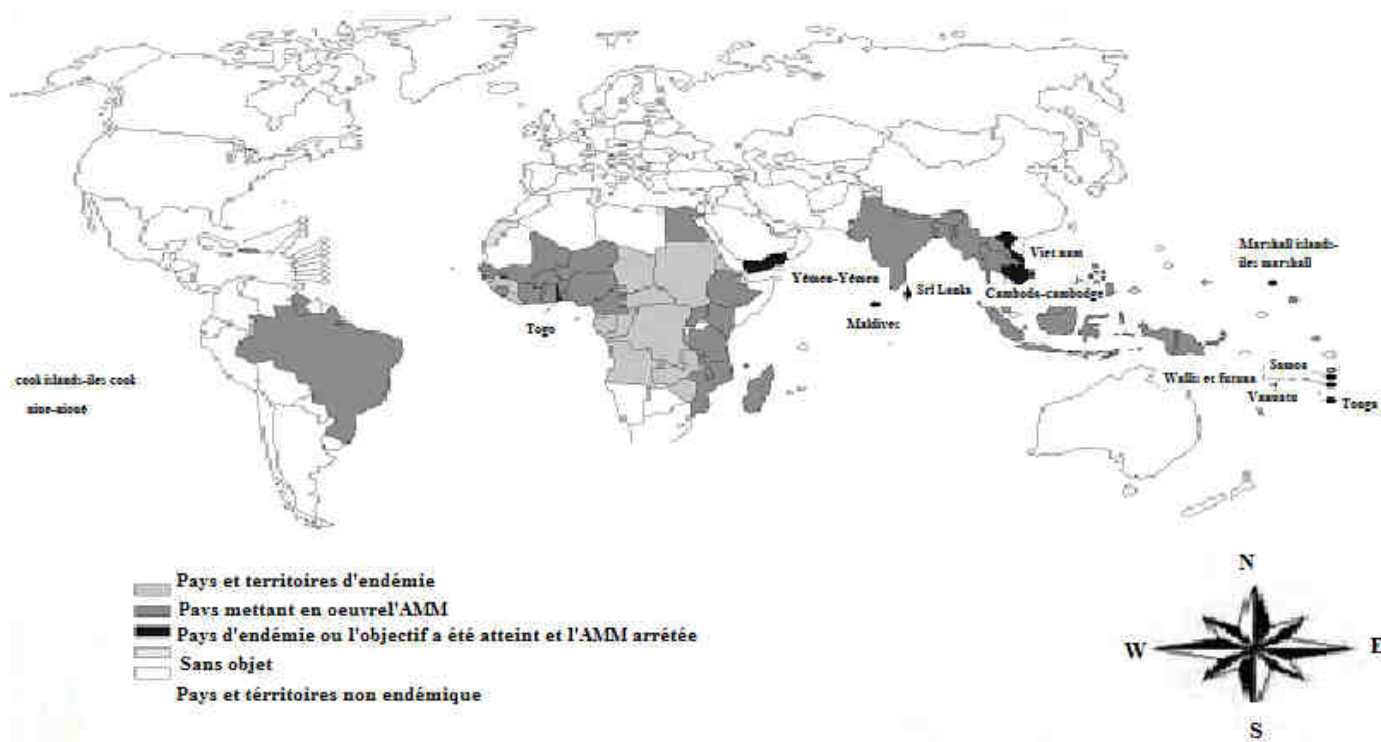


Figure 1 : Pays où la filariose lymphatique est endémique et situation de l'AMM dans ces pays, 2010. **Source:** Modifié de Weekly Epidemiological record, no. 35, 26 August 2011 [5].

3.2.2. Trachome

Le trachome est la première cause mondiale de cécité évitable. L'OMS estime à 41 millions le nombre de personnes atteintes d'une infection active dont 8 millions sont aveugles ou souffrent d'une déficience visuelle [19]. Près de 120 millions de personnes restent exposées au risque de trachome [20]. Il était par le passé endémique dans la plupart des pays, mais le nombre de trachomateux tend à diminuer grâce au développement socio-économique et au programme de lutte contre cette maladie [21]. Néanmoins, le trachome cécitant continue à être hyperendémique dans un grand nombre de zones rurales les plus pauvres et les plus reculées de 57 pays d'Afrique, d'Asie, d'Amérique centrale, d'Amérique du Sud, d'Australie et du Moyen-Orient (Figure 2) [22]. Les manifestations cliniques du trachome évoluent avec l'âge.

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Dans les zones d'hyperendémie, le trachome évolutif est courant chez les enfants d'âge préscolaire, avec des taux de prévalence atteignant 60-90 %, mais il devient moins fréquent et dure moins longtemps lorsque les individus avancent en âge [23]. Les enquêtes épidémiologiques relèvent généralement une plus grande fréquence du trichiasis chez les femmes [24]. Cette différence peut être attribuée à l'exposition plus importante des femmes à *Chlamydia trachomatis* à travers leurs contacts plus étroits avec les enfants. Les cicatrices conjonctivales s'accumulent avec l'âge, devenant habituellement très visibles au cours de la deuxième ou de la troisième décennie de vie [25]. Des complications débouchant sur la cécité peuvent apparaître chez les enfants vivant dans des régions de forte prévalence de l'infection [26].

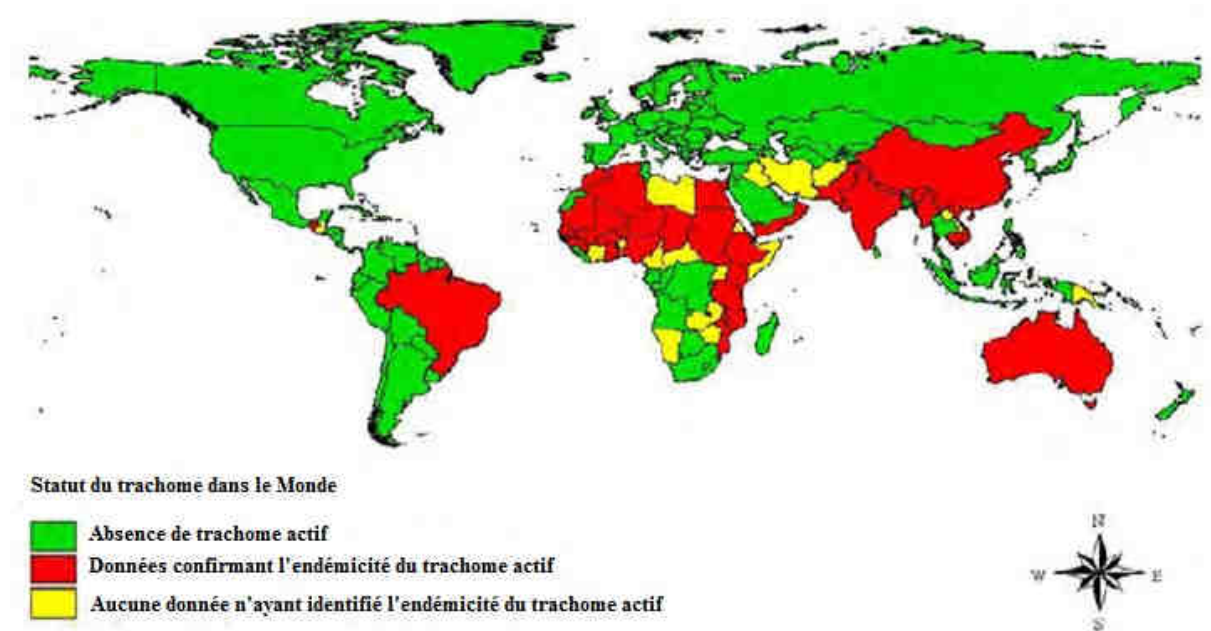


Figure 2: Carte de la distribution mondiale du Trachome, mai 2006,

Source : Modifié de l'OMS 2006 [4].

Près de 48,5% de la « charge globale » du trachome actif est concentrée dans cinq pays: l'Ethiopie, l'Inde, le Nigeria, le Soudan et la Guinée. Près de 50% de la « charge globale » du trichiasis est concentrée dans 3 pays : la Chine, l'Ethiopie et le Soudan. L'Afrique est le continent le plus touché avec 27,8 millions de cas estimés de trachome actif (68,5% de la totalité des cas), et 3,8 millions de cas de trichiasis (46,8% de la totalité des cas). La maladie reste prévalente dans d'autres régions OMS: Méditerranée orientale, Pacifique occidental, Asie du sud-est et Amérique (Amérique centrale). L'Europe est la seule indemne de trachome [8, 9, 10, 11, 12, 22].

3.3. Historique

3.3.1. Filariose lymphatique

Les premières microfilaries de *W. bancrofti* (*Filariasanguinis hominis*, *Filaria bancrofti*, *Filaria nocturna*) furent observées à Paris en 1863 par Demarquay (chirurgien) dans le liquide d'hydrocèle d'uncubain [27]. Wuchererisola au Brésil en 1866, les microfilaries d'une chylurie.

En 1876-77, en Australie, un médecin anglais nommé Bancroft a mis en évidence des filaires femelles adultes dans une lésion lymphatique du bras. Ces vers ont été décrits après par Cobbold sous le nom de *Filaria bancrofti*.

Masson détermina la périodicité nocturne des microfilaries sanguines en 1878 puis définit le rôle du moustique dans la transmission de la maladie.

La microfilarie de *B. malayi* (*Wuchereria malayi*), espèce orientale, fut décrite par Brug en 1927 et l'adulte par Rao et Maple stone en 1940.

3.3.2. Trachome

Le papyrus égyptien d'Ebers, découvert en 1872 et vieux probablement de 4 000 ans, fait mention d'une affection grave de l'œil avec retournement des cils qui frottent et ulcèrent la cornée.

Cette description évoque ce qui est nommé aujourd'hui le trachome qui serait ainsi une des affections les plus anciennement connues et repérées au cours de l'Histoire. Grâce à ce fil conducteur historique, le rapprochement des cas de trichiasis et la fréquence de la cécité, il est possible d'affirmer que la maladie est non seulement très ancienne, mais fut quasiment universellement répandue [28]. Le terme de trachome apparaît chez le médecin grec Dioscoride et désigne une rugosité de la paupière bien qu'éradiquée dans les pays développés au début de la seconde moitié du XX^{ème} siècle, grâce à l'amélioration des conditions socio-économiques et sanitaires dans ces pays [29]. Le trachome persiste dans le tiers-monde notamment en AOF, AEF et Cameroun où 26.557 cas sont recensés en 1951 [30].

De nombreuses enquêtes au fil des décennies ont ainsi confirmé dans de nombreux pays du tiers-monde le caractère endémique voire hyperendémique de la maladie, notamment au Mali où la première enquête nationale de prévalence réalisée entre mars 1996 et juin 1997 a mis en évidence une prévalence nationale de trachome actif de 34,9 % (intervalle de confiance à 95% : 32,3-37,6) chez les enfants de moins de 10 ans [31]. C'est dans ce contexte de trachome hyperendémique que la stratégie CHANCE voit le jour, dans le but d'éradiquer cette cause de cécité. L'OMS a ouvert la voie dans ce renouveau, grâce à la publication de cinq manuels techniques sur le contrôle du trachome (Évaluation rapide du trachome, Chirurgie, Guide pour l'assainissement de l'environnement et une meilleure hygiène, et Obtenir un soutien communautaire). Elle a également été pionnière avec la formation de l'Alliance Mondiale pour l'Élimination du Trachome d'ici 2020 (GET 2020). Apportant son soutien à l'Alliance en mai 1998, la 51^{ème} Assemblée Mondiale de la Santé a adopté une résolution demandant l'élimination du trachome comme cause de cécité, et recommandant que les différents Ministères de la Santé poursuivent la stratégie CHANCE (Résolution WHA 51.11). Pfizer Inc, entreprise pharmaceutique de classe mondiale, s'est engagée dans la plus grande œuvre de philanthropie internationale avec un don de plus de 200 millions de dollars d'azithromycine. En novembre 1998, Pfizer Inc. et la Fondation Edna McConnell Clark ont lancé l'Initiative Internationale de lutte contre le Trachome (ITI), permettant de tester la stratégie CHANCE à l'aide de l'azithromycine.

Après avoir commencé dans cinq pays (Tanzanie, Mali, Maroc, Ghana et Viêt-Nam) choisis parmi les seize pays prioritaires de l'OMS définis par l'Alliance du GET 2020, ITI a engagé de nouveaux programmes au Népal, au Niger et en Éthiopie et en partenariat avec l'Alliance Mondiale, espère partager les informations concernant les recherches opérationnelles ainsi que les évaluations et les suivis des programmes, grâce à son expérience de la mise en place des traitements dans ces pays [32, 33].

3.4. Agents pathogènes

3.4.1. Filariose lymphatique

Les vers adultes ou macrofilaires sont ronds, filiformes avec des téguments lisses et blancs opalescents. Le mâle mesure environ 40 mm de long pour un diamètre de 0,1 mm; L'extrémité postérieure recourbée est munie de spicules rétractiles d'inégales longueurs. La femelle, plus grosse et plus longue que le mâle, mesure 65-100 mm de long sur 0,25 mm de diamètre. La vulve de la femelle est située vers la partie antérieure et l'utérus contient dans sa partie supérieure des œufs ovoïdes qui mesurent 40 µm sur 25 µm. Les adultes de *W. bancrofti* et *B. malayi* sont morphologiquement très voisins [2].

Les microfilaires sanguinoles présentent des caractères spécifiques faciles à mettre en évidence sur GE colorée au Giemsa (**Figure 3**). Chez les moustiques vecteurs, les microfilaires se transforment en formes saucisses (stade L1) puis en formes intermédiaires (stade L2) avant d'évoluer vers des formes infectantes pour l'homme (stade L3). La larve infectante de *W. bancrofti* mesure 1200-1500 µm de long sur 20-30 µm de large. Elle est mobile contrairement aux deux autres formes précédentes.



Figure 3 : Image d'une microfilaire de *W. bancrofti* sur une goutte épaisse nocturne colorée au Giemsa, au grossissement 10x100

Source : Parasitologie-Mycologie. CHU Nice Rennes. M. Gari-Toussaint. [En ligne]. Consulté le 02-04-2012; Consultable à l'URL:

http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/filarioses/site/html/1_12_2.html [99].

3.4.2. Trachome

Il s'agit d'une infection bactérienne causée par une petite bactérie (à peine 300nm) appelée *C. trachomatis* de la famille de *chlamydiae* découverte en 1907 à Java par Prowaczek et Halberstaedter en pratiquant des frottis conjonctivaux. Il possède tous les caractères des bactéries mais soumis à un développement par cycle intracellulaire obligatoire [14]. Deux formes conditionnent cette bactérie: le corps élémentaire (CE) et le corps réticulé (CR).

- Le (CE) adapté au transit extracellulaire est incapable de se multiplier et constitue la forme infectieuse.

- Le (CR) adapté au milieu intracellulaire est non infectieux et constitue la forme métaboliquement active de la bactérie.

L'espèce comporte 15 sérotypes différents identifiés par la micro immunofluorescence de WANG et COLL [34,35], qui utilise des anticorps monoclonaux spécifiques de la MOMP. Ainsi les sérotypes A, B, Ba et C sont responsables du trachome et des conjonctivites à inclusion [34,35].

3.5. Vecteurs

3.5.1. Filariose lymphatique

Le vecteur et hôte intermédiaire de *W. bancrofti* est un moustique de la famille des *Culicidae*, et varie suivant la localisation géographique de la bancroftose.

- *Culex pipiens fatigans* est considéré comme le vecteur principal dans de nombreuses régions du monde; cependant, il n'a jamais été trouvé spontanément infesté en Afrique de l'ouest (figure 4).

- Les *Aedes* sont essentiellement responsables de la transmission de *W. bancrofti pacifica* en Polynésie.

- *Anopheles gambiae s.l* et *Anopheles funestus*, sont les principaux vecteurs de *W. bancrofti* et du paludisme en Afrique de l'ouest [2, 36]. Seules les femelles hématophages sont vectrices de cette filariose. [4].

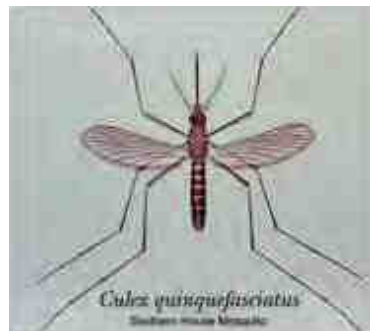


Figure 4: Culex, hôte intermédiaire dans la filariose lymphatique

Source: Site web du cdc disponible à l'URL:

http://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/gen_info/vectors.html [100].

3.5.2. Trachome

Les mouches peuvent jouer le rôle de vecteurs passifs [37,38]. Cela a été démontré par Nicolle, Cuenod et Blanc mais elles sont davantage le vecteur des conjonctivites saisonnières [39]. En effet, des études récentes ont objectivé le rôle essentiel de la promiscuité et de la saleté du visage. Cependant, il a aussi été démontré que la disponibilité de l'eau ne suffisait pas à faire reculer l'endémie: ce qui compte, c'est l'usage qui en est fait [38].

3.6. Les parasites et leur transmission

3.6.1. Filariose lymphatique

- **Périodicité:** On distingue chez *W. bancrofti* deux sous-espèces sous les noms de forme périodique et de forme semi-périodique, selon que les microfilaires apparaissent ou non en plus grand nombre la nuit que le jour dans le sang périphérique de l'hôte.

- **Transmission:** Seule l'intervention d'un vecteur assure sa transmission d'un individu à un autre.

Dans les zones tropicales et subtropicales, les principaux vecteurs sont les moustiques du genre *Anophèles gambiae s.l* et *Anopheles funestus*. L'homme est contaminé par des piqûres de moustiques femelles abritant les larves infectantes. Il est logique de distinguer les zones rurales et les zones urbaines caractérisées par des peuplements culicidiens forts différents [40].

3.6.2. Trachome

- **Transmission:** Elle est directe d'une personne à l'autre (contamination entre enfants et réinfections) par le contact avec les sécrétions oculaires ou rhinopharyngées de la personne infectée (linge sale, mouchoirs, mains, etc...) mais aussi par des mouches attirées par les

sécrétions oculaires rouges et collantes causées par le trachome (**Figure 5**). La contagiosité est certaine, mais relative [41].

- **Réservoir:** Le réservoir de germes est humain. Les enfants trachomateux hébergent *C. trachomatis* au niveau des conjonctives mais aussi du rhinopharynx et du rectum. Cette dissémination témoigne d'une infection. Le pou est probablement un réservoir de germes ou un agent de transmission [39].

Le trachome est endémique dans les régions sèches et poussiéreuses, dans les communautés avec un accès limité à l'eau, à l'assainissement et aux soins de santé primaire généralisée [21].



Figure 5: Transmission du trachome par l'intermédiaire de mouches. **Source:** [Site web de scu.edu](http://webpages.scu.edu/ftp/mrzhao/trachomasplashpage.html) disponible à l'URL: <http://webpages.scu.edu/ftp/mrzhao/trachomasplashpage.html> [4].

3.7. Cycle biologique

3.7.1. Filariose lymphatique

Cycle du parasite

Le cycle du parasite se divise en deux grandes phases (**Figure 6**):

- une phase asexuée qui se déroule chez l'hôte intermédiaire (moustiques femelles);

- une autre sexuée se déroulant chez l'hôte définitif (être humain).

Chez le moustique

Au cours de son repas sanguin, le moustique pique les sujets infectés et ingère les microfilaires (mf) de *W. bancrofti* entre 22h-02h. Les microfilaires ainsi ingérées perdent leur gaine, atteignent l'estomac du moustique, pénètrent la paroi intestinale pour migrer vers les muscles thoraciques où elles vont subir une première mue. Elles évoluent vers le stade L1 en 5 à 6 jours. Du stade L1, elles passent au stade intermédiaire L2 (corps de saucisse) [42]. Quelques jours après, une autre mue s'effectue donnant ainsi le stade L3 (infectant). Les larves sont alors très mobiles, longues et fines [43].

L'ensemble du cycle dure en moyenne un peu moins de quinze jours à 25°C-30°C. Cette durée est fonction de la température, de l'espèce et de la souche [44].

**Chez l'homme*

C'est lors de la piqûre infectante d'un moustique femelle hébergeant des larves infectantes de stade III que l'Homme est contaminé. « Lorsque le moustique pique, la gaine de la trompe, sans pénétrer dans la peau s'infléchit, sa partie moyenne devient béante et laisse échapper des larves. Lorsque le moustique prend du jus sucré, les larves peuvent s'échapper et ceci explique que le vecteur se déparasite spontanément. Les larves pénètrent ainsi activement dans la peau, puis gagnent les espaces lymphatiques. Les vers adultes vivent dans les canaux lymphatiques en amont des ganglions et parfois même à l'intérieur de ceux-ci. Arrivée à la maturité sexuelle, la femelle expulse des embryons vivipares ou microfilaires. Ces microfilaires sont entraînées par la lymphe et se concentrent dans le sang circulant où elles peuvent vivre environ 3 mois. Le jour, les microfilaires se cachent dans le système artériel profond, essentiellement au niveau des artérioles pulmonaires, du cœur gauche et de l'aorte [42].

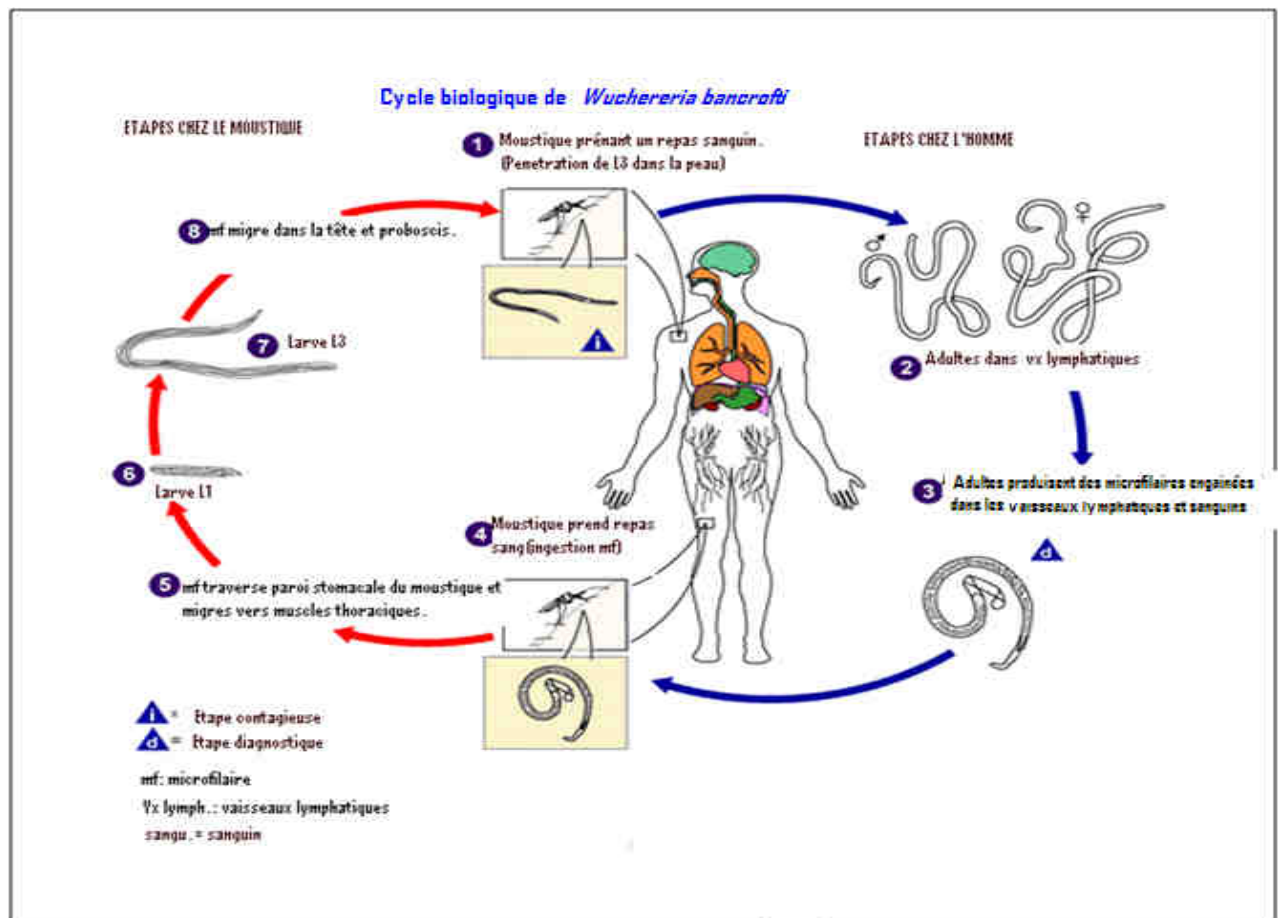


Figure 6: Cycle biologique de *W. bancrofti*; modifiée de CDC (Center for Diseases Control) trouvé sur le site <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>, consulté le 28-11-2011 à 16h33min.

3.7.2. Trachome

La transmission se fait par contact direct d'une personne à l'autre par les mains sales par le contact avec les sécrétions oculaires ou rhinopharyngées de la personne infectée (linge sale, mouchoirs, mains, etc ...) mais aussi par des mouches attirées par les sécrétions oculaires rouges et collantes causées par le trachome ou indirectes avec des objets infectés. La contagiosité est certaine, mais relative [41].

Des contaminations accidentelles au laboratoire ou en milieu médical peuvent se rencontrer, entraînant des conjonctivites chlamydiennes (à inclusion). Cette transmission peut être favorisée par les conjonctivites bactériennes qui lui sont souvent associées [38,45].

Les femmes sont deux fois plus touchées par le trachome que les hommes parce que ce sont elles qui prennent soin des enfants et de ce fait plus en contact avec eux. [46].

3.8. Physiopathologie et étude clinique

3.8.1. Filariose lymphatique

3.8.1.1- Physiopathologie de la filariose lymphatique [47]

Le système lymphatique est constitué de vaisseaux lymphatiques organisés en un réseau de tubes, de ganglions lymphatiques et d'autres structures lui étant semblables répartis dans tout le corps. Des milliers de minuscules vaisseaux lymphatiques fusionnent ensemble pour former de plus gros vaisseaux. Lorsque les muscles se contractent autour d'un vaisseau lymphatique, ils poussent la lymphe de l'intérieur du vaisseau qui ne peut se déplacer que dans une seule direction vers le cœur. La principale fonction des vaisseaux lymphatiques est de débarrasser les tissus du corps des déchets organiques qu'ils contiennent et secondairement de drainer l'excès d'eau des tissus et divers organismes infectieux (bactéries) vers les ganglions lymphatiques où ils seront détruits. La diminution de la capacité des vaisseaux lymphatiques au drainage de même que tout ce qui l'endommage (les déficiences congénitales) peut provoquer une insuffisance lymphatique un (lymphœdème). De nombreux petits vaisseaux lymphatiques sont situés dans la peau, y compris la peau des pieds, du pénis et du scrotum. On peut y trouver des bactéries en grand nombre. De temps à autre, elles atteignent le système lymphatique mais sont habituellement détruites sans causer de signe d'infection. Les ganglions lymphatiques filtrent les bactéries du liquide lymphatique. Lorsque les ganglions lymphatiques bloquent un grand nombre de bactéries, ils grossissent et deviennent tendus au toucher.

Ils sont comme des boules sous la peau. Lorsque des filaires adultes se logent dans les vaisseaux lymphatiques, ils dilatent ces vaisseaux et les endommagent. Ce processus est connu sous le nom de dilatation d'où perturbation du fonctionnement des vaisseaux lymphatiques et pouvant changer le taux d'écoulement de la lymphe, conduisant à l'insuffisance lymphatique.

Le siège des dommages aux vaisseaux lymphatiques influence le type de maladie que le patient va développer. Lorsque les vaisseaux lymphatiques endommagés sont ceux qui drainent la peau, le patient court le risque de développer un lymphœdème. S'il s'agit des tissus plus profonds, tels que les testicules ou l'appareil urinaire, d'autres manifestations cliniques peuvent se produire telles que l'hydrocèle et la chylurie [48].

Actuellement, on tenterait d'expliquer la symptomatologie de la FL par la présence de bactéries endosymbiotes que sont les *Wolbachia*. Ces bactéries vivent en symbiote chez la plus part des filaires pathogènes pour l'homme. Chez les filaires, *Wolbachia* interfère dans le développement, la vitalité, la fertilité et semble t-il, le pouvoir pathogène. C'est ainsi qu'après suppressions des *Wolbachia* par un traitement antibiotique (tétracycline ou tétracycline rifampicine), la fertilité des filaires est compromise, la production des microfilaires diminue ou est suspendue [49,50]. D'autres auteurs ont pu également démontrer la participation de *Wolbachia* dans les manifestations chroniques de la FL par le pic de *WSP* (*Wolbachia Surface Protein*). Ce pic de *WSP* est observé au début du lymphœdème et de l'hydrocèle chez les sujets atteints de FL. Ceci ne contredit pas l'aggravation des signes de chronicité par les surinfections bactériennes et le mécanisme des manifestations cliniques [36].

3.8.1.2– Etude clinique de la Filariose Lymphatique [16]

Les tableaux cliniques sont dus aux vers adultes vivants ou morts, aux microfilaires (mf), aux germes des infections bactériennes secondaires et aux réactions immunologiques sous jacentes. Les vers adultes causent une lymphangiectasie avec dysfonctionnement du système lymphatique. La mort des vers entraîne une réaction inflammatoire aiguë.

- Les Manifestations cliniques de la filariose lymphatique [16,51]

Dans la filariose lymphatique, les manifestations cliniques (aigues précoces et chroniques tardives) sont diverses : les formes asymptomatiques avec ou sans mf, les formes symptomatiques aigues et chroniques, et les formes avec manifestations extra lymphatiques.

a - Formes asymptomatiques avec ou sans microfilaires [51]

Chez de nombreux sujets, l'infection n'a pas de manifestations cliniques extérieures. Même en l'absence de symptômes cliniques, des études ont maintenant révélé que ces victimes, apparemment saines, présentent en fait une pathologie lymphatique latente et des lésions rénales. La forme asymptomatique de l'infection est caractérisée le plus souvent par la présence dans le sang de milliers ou de millions de microfilaires et de vers adultes localisés dans le système lymphatique.

b - Formes symptomatiques [16]

Les manifestations aiguës et chroniques de la filariose tendent à se développer plus souvent et plus rapidement chez les réfugiés ou les nouveaux venus que chez la Population locale, continuellement exposée à l'infection.

1) *Phase d'invasion*

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

2) *Phase d'état*

Les manifestations cliniques sont généralement dues aux filaires adultes (FA): inflammation (aigue) et blocage des vaisseaux lymphatiques (chronique).

3) *Clinique de la bancroftose*

La lymphopathie filarienne se traduit par les manifestations cliniques aiguës précoces et chroniques tardives.

✓ **Signes cliniques précoces : Manifestations aiguës (inflammation) [16,42]**

Ils peuvent survenir moins de 3 mois après le début du séjour en zone d'endémie. Les manifestations initiales sont parfois d'apparition progressive (sensation de tiraillement, de pesanteur nocturne au niveau de la cuisse, du cordon spermatique et du testicule, œdèmes localisés, fugaces, souvent sensibles et légèrement érythémateux des membres et des organes génitaux). Ces accès, d'abord minimes, espacés ont tendance à s'accroître et à se rapprocher. Il n'est pas rare de noter des phénomènes à types de prurit, de poussée d'urticaire ou d'arthralgie. Cependant, il est classique d'observer au début de la lymphopathie filarienne des accidents bruyants tels les lymphangites et les adénites.

* *Lymphangites aiguës des membres surtout inférieures*: œdème inflammatoire et douloureux (peau luisante et chaude) autour d'un cordon lymphangitique avec fièvre, arthralgies, souvent adénites régionales et deux caractères à retenir :

- leur progression centrifuge (de la racine vers les extrémités : lymphangite rétrograde)
- leur caractère fugace, rétrocedant en quelques jours, mais fréquentes récurrences. Il n'existe aucun signe veineux ni infectieux ;

* *Lymphangites aiguës profondes*: Le syndrome fièvre filarienne-douleur thoracique ou abdominale chez un filarien traduit souvent une lymphangite aigue profonde ;

- adénites satellites d'une lymphangite (adéno-lymphangites) ou isolées, surtout de siège inguinal, pouvant se fissurer et entraîner une lymphorrhée;
- épisodes génitaux aigus: La lymphangite du scrotum est isolée ou associée à une funiculite. L'orchite, d'installation brutale, laisse souvent après elle une hydrocèle chyleuse.

Ces manifestations aiguës sont d'évolution capricieuse car la guérison peut être spontanée mais elles récidivent. En outre, les filaires entraînent dans les reins et le système lymphatique des lésions internes et cachées qui sont encore plus courantes que les anomalies constatées.

✓ **Manifestations chroniques ou tardives** (blocage) [16,52]

Dix à quinze ans après la première crise, d'autant que l'infection filarienne est négligée, surviennent :

* **Hydrocèle** (rétention de liquide dans la tunique vaginale), secondaire à des épisodes de funiculite ou d'orchépididymite chronique (hydrocèle de la vaginale) d'installation lente et progressive ou primitive. Elle est très souvent récidivante chez les porteurs de microfilaires. Il peut évoluer chez les patients en donnant des urines laiteuses appelées la <<chylurie>>.

Ces pathologies s'associent plus facilement aux mycoses superficielles (intertrigo inguinal). L'inspection de la bourse, la palpation, la transillumination et l'échographie scrotale permettent de faire un diagnostic de certitude de l'hydrocèle. Le diagnostic différentiel se pose avec les hernies, les bourgeonnements du testicule, les œdèmes de la bourse acquis ou congénitaux. La transillumination, les examens parasitologiques et venerologiques permettent de confirmer ces étiologies [53].

* **Varicocèle lymphatique**, lymphangiome pédiculé;

* **Une adénolymphocèle** (adénite chronique): tumeur ganglionnaire molasse, indolente, non inflammatoire, elle est partiellement réductible derrière une peau normale au niveau des creux inguinaux ou axillaires;

* **Desvarices lymphatiques ou lymphangectasies** avec ruptures externes (racine des membres, scrotum, grandes lèvres). Ces ruptures externes entraînent une lymphorragie en cas d'atteinte superficielle. En cas de ruptures internes ou profondes, on observe une ascite, un chylothorax et/ou une chylolymphurie (chylurie par fistules lympho-urinaires, urines laiteuses ou eau de riz coagulant spontanément, récidivante, s'accompagnant souvent d'hématurie: hématochylurie);

* **Adénopathies**: fréquentes et peu spécifiques.

* **L'éléphantiasis ou lymphoedème ou gonflement d'un membre** (glabre ou verruqueux):

lésion dermo-hypodermique avec une peau pachydermique, desséchée, craquelée et constitue la manifestation clinique la plus grave et la plus spectaculaire, siégeant aux organes génitaux externes (scrotum, verge, vulve, pénis) et aux membres inférieurs (atteinte plus fréquente). Le début est marqué par la survenue d'un œdème permanent de la jambe augmentant progressivement de volume.

Des plis transversaux se développent sur le membre au fond desquels se forment des ulcérations sous l'effet de la macération des traumatismes occasionnés par les soins locaux.

Aux membres supérieurs, l'œdème débute habituellement par l'avant-bras, puis gagne le bras. L'éléphantiasis aboutit au développement d'un membre énorme cylindrique avec une grosse masse correspondant aux ganglions épithrochléens et une main en « gant de boxe » [54].

c - Les infections microbiennes [16]

Elles sont secondaires à la maladie chronique et sont dues aux streptocoques et aux staphylocoques. Elles sont la cause de manifestations aiguës (dermatolymphangioadénite ou DLAA) avec une extension centripète ou ascendante. Elles jouent un rôle important dans l'évolution péjorative de la maladie. Elles nécessitent la recherche de facteurs de risque généraux et locaux comme dans les dermohypodermites bactériennes aiguës.

d - Manifestations cliniques extra lymphatiques (manifestations « induites » par les microfilaires)

* Le syndrome d'éosinophilie tropicale d'étiologie filarienne

* Le poumon éosinophile tropical (PET) ou syndrome de Weingarten ou pneumonie à éosinophiles caractérisé par:

- dyspnée, toux quinteuse, atteinte marquée de l'état général du malade
- râles sibilants ou sous crépitants

- nodules à la radiographie pulmonaire et/ou au scanner (micro ou macronodules)
- hyperéosinophilie sanguine
- microfilarémie non décelable
- microfilaires dans poumons, foie, rate, ganglions [16].

Il réalise le poumon éosinophile filarien, due essentiellement à des mf lymphatiques, dans le cadre du PE, décrit en 1969 par Carrington, caractérisé par une infiltration du parenchyme pulmonaire par des éosinophiles avec ou sans éosinophilie sanguine. Le PET est responsable des filarioses dites occultes dans les zones d'endémie chez un nombre très limité de personnes. C'est une filariose chronique qui ne s'accompagne d'aucune manifestation clinique classique et ni de filarémie habituelle. Il est d'origine déterminée, essentiellement parasitaire, fugace (syndrome de Loeffler) ou prolongé (syndrome de larva migrans viscérale, poumon tropical de Weingarten) ou d'origine indéterminée : PE avec angéite, PE idiopathique. En pratique, les manifestations cliniques observées en zone d'endémie sont l'hydrocèle, le lymphœdème et l'éléphantiasis. Elles varient d'une zone d'endémie à l'autre : en Afrique, hydrocèle; en Inde, hydrocèle et lymphœdème [16].

Cependant du point de vue traitement, le PET réagit spécifiquement à la diethylcarbazine (Notezine ®) ou les arsenicaux en obtenant une guérison aisée. Les filarioses occultes se rencontrent dans toute la zone intertropicale, mais le poumon éosinophile est surtout fréquent en Inde et à Singapour. L'éosinophilie tropicale filarienne (Weingarten) ; cette entité est syndromique du fait quelle est difficile à rattacher à la filariose ;

- La maladie rénale se rencontre chez les sujets microfilarémiques qui souffrent généralement d'hématurie [55].



Figure 7 : Éléphantiasis de la jambe droite chez une personne présentant une filariose Lymphatique. **Source:** Parasitologie-Mycologie. CHU Cayenne. B. Carne [4].

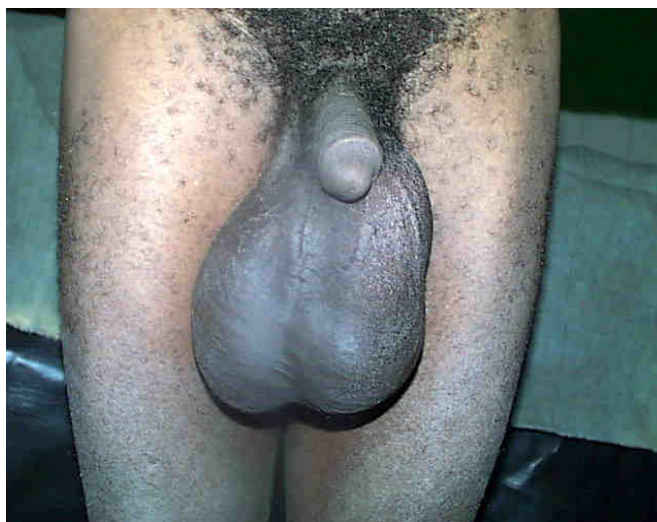


Figure 8 : Image d'une hydrocèle de stade II chez un volontaire d'étude de Sabougou

Photo: MRTC/Filariose, mars 2006.

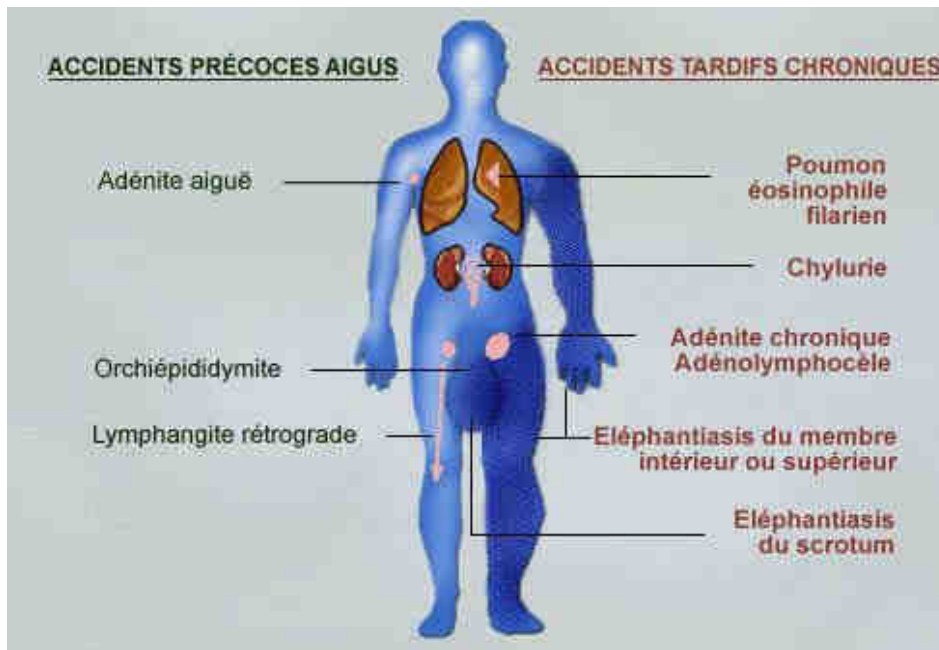


Figure 9: Manifestations cliniques chroniques de la FL.

Source : université de Rouen. URL: <http://sites-test.uclouvain.be/stages/hygtrop//gentilini/3310%20Filarioses/jgent33.html> [93].

Les autres formes de filarioses [56,57]

En plus de la *filariose lymphatique* (la wuchereriose et les brugioses) aux conséquences inesthétiques et fonctionnelles graves, il existe:

- les filarioses cutané-dermiques

* **La loase**, un nématode due à *Loa loa* qui est transmise par la piqûre d'un taon le chrysops << mouche rouge >> ou encore << mouche filaire >> qui abonde dans les forêts chaudes et humides d'Afrique équatoriale et seules les femelles sont hématophages.

* **L'onchocercose** est une filariose cutané-dermique due à *Onchocerca volvulus*. Sa gravité est due à ses complications oculaires cécitantes. La maladie est transmise par la simulie << simulant >>, un moucheron noir dont la femelle seule est hématophage.

Son diagnostic est posé par la mise en évidence des microfilaires par les biopsies cutanées exsangues.

***La dracunculose** ou encore <<ver de guinée>> est une filariose afro-asiatique, cutanéodermique due à *dracunculus medinensis*, encore appelée filaire de médine. Lors de sa mort in situ, l'évolution est résolutive car il y a calcification. Ce processus est une forme de guérison. La perforation tégumentaire et expulsion des microfilaires sont le parcours habituel [56].

la filariose à *Mansonella streptocerca [40].

- **les filarioses séreuses** (non pathogènes) notamment les Mansonelles. La filariose à *Mansonella* (*perstans*, *ozzardi* et *rodhaini*).

La filaire du chien *Dirofilaria immitis* qui peut accidentellement provoquer chez l'homme des nodules sous cutanés et des infarctus pulmonaires [58].

3.8.2. Trachome

3.8.2.1 - Physiopathologie du trachome

L'infection par *C. trachomatis* est limitée aux cellules épithéliales, conjonctivales et cornéennes. Sa présence à ce niveau provoque par son exotoxine une réaction inflammatoire qui entraîne la formation de follicules aux dépens de la couche adénoïde épaissie de la conjonctive [37]. La réponse immunitaire est peu importante et se traduit par l'apparition d'anticorps dans le sérum et dans les larmes [38, 59,60]. L'immunité cellulaire est marquée par la formation, dans la couche sous-épithéliale de la conjonctive, de follicules lymphoïdes et d'infiltrats de plasmocytes, de lymphocytes et de macrophages contenant des corps élémentaires trachomateux. L'épithélium conjonctival s'amincit et les cellules à mucus disparaissent.

Cette réaction immunitaire cellulaire (où prédominent les lymphocytes T) et la nécrose des centres germinatifs lymphocytaires seraient responsables de la réaction cicatricielle du tissu conjonctif, aboutissant au trichiasis [61].

La fibrose évolutive, due à la persistance de la stimulation antigénique, est favorisée par les réinfections. Les expérimentations animales montrent que 6 à 8 semaines après son inoculation

dans la conjonctive, *C. trachomatis* n'est plus décelable et que la stimulation antigénique qui persiste serait due à la principale protéine de la membrane externe (MOMP) du genre *Chlamydia*, libérée par la bactérie vivante lors de sa réplication. Une inoculation isolée ne provoque donc qu'un trachome bénin, guérissant rapidement, spontanément et sans séquelles. À l'inverse, il faut de multiples réinfections par *C. trachomatis* pour que s'installe une inflammation trachomateuse sévère, potentiellement cécitante [37].

3.8.2.2 - Symptomatologie du trachome [38]

Après une période d'incubation de quelques jours à quelques semaines, le trachome se manifeste de manière sommaire comme une inflammation chronique. Au cours de la phase inflammatoire, les signes fonctionnels sont discrets : gêne oculaire, picotements, sensation de sable dans les yeux. Chez l'enfant, en cas de trachome endémique, on peut observer une conjonctivite, un œdème palpébral, un larmoiement et une photophobie [7].

Dans les cas sévères, et notamment lorsqu'il existe un entropion trichiasis, on note un larmoiement et une photophobie. La baisse d'acuité visuelle est tardive, contemporaine de l'opacification du centre de la cornée. L'examen clinique se fait après retournement de la paupière supérieure. A l'état normal, la conjonctive tarsale est parcourue par un réseau vasculaire vertical, parfaitement visible à travers une muqueuse mince et lisse.

1 - Trachome inflammatoire [37]

Encore appelé trachome actif ou floride, il est caractérisé par la présence de trois signes très évocateurs : les papilles, les follicules et le pannus.

– L'hyperplasie papillaire se présente comme un semis de points rouges microscopiques.

A fort grossissement au biomicroscope, les papilles apparaissent comme des saillies polygonales centrées par un bouquet néovasculaire.

La conjonctive est oedémateuse et cet épaissement estompe plus ou moins le réseau vasculaire sous-jacent.

– Les follicules sont des formations sphériques, translucides, jaunâtres, de la taille d'une tête d'épingle soit environ 0,5 mm de diamètre.

Elles sont encerclées de vaisseaux à leur périphérie; le centre en revanche est avasculaire. À la pression, ces follicules éclatent en libérant un liquide gélatineux.

– Le pannus cornéen est constitué d'un voile opalescent et vascularisé qui descend du limbe supérieur vers le centre de la cornée. Il est précédé d'une kératite superficielle caractérisée par des micro-ulcérations épithéliales et des infiltrats sous-épithéliaux.

Au niveau du limbe, on peut observer des nodules grisâtres, saillants, d'environ 0,5 mm de diamètre, appelé follicules limbiques.

2 - Trachome cicatriciel [37]

Dans le trachome cicatriciel, il n'y a plus ni follicules ni papilles. En revanche, la conjonctive tarsale est parcourue de cicatrices linéaires plus ou moins ramifiées qui convergent vers le bord libre de la paupière en déterminant un sillon (ligne d'Arlt). Le tarse est déformé, bosselé, parfois recouvert de concrétions jaunâtres. Lorsque la rétraction cicatricielle est intense, il se forme un entropion-trichiasis, avec déformation de la paupière supérieure et déviation des cils vers le globe oculaire. Au niveau de la cornée, la cicatrization du pannus laisse une opacité en « croissant de lune » ou des opacités brunes, rondes, en pointillé au niveau du limbe (ocelles limbiques ou fossettes de Herbert), pathognomoniques.

Ces manifestations, qui correspondent à la cicatrization des follicules limbiques, n'ont aucune conséquence fonctionnelle. En revanche, lorsqu'il existe un entropion-trichiasis, l'opacification cornéenne peut être très étendue et affecter l'axe visuel. L'atteinte conjonctivale entraîne une destruction conjonctivale et une sécheresse oculaire.

Au stade ultime, la cornée devient opaque, blanche, irrégulière, sèche, réalisant l'aspect classique d'œil de « statue »: œil et paupières immobiles, cornée totalement opaque.

3.8.2.3 - Codification simplifiée de l'OMS du trachome

Maladie à évolution lente, le trachome se contracte généralement dans la première enfance, peut évoluer soit vers une guérison spontanée en quelques mois ou plusieurs années, soit vers des complications habituellement tardives. La symptomatologie associe des manifestations conjonctivales (follicules) et cornéennes (pannus) ; Ce « ditype » ophtalmologique [62,63] qui représente la kératoconjonctivite trachomateuse, peut être décrite selon: La codification simplifiée recommandée par l'OMS en 1987 qui est la plus utilisée, en raison de sa simplicité et de sa reproductibilité et à l'usage des personnels de terrain [38]. Cette méthode permet l'analyse de la situation épidémiologique au sein d'une communauté, le taux de trachome inflammatoire folliculaire (TF), renseigne sur le potentiel de transmission du trachome. Le taux de trachome inflammatoire intense (TI) permet d'évaluer le risque d'évolution vers la cécité. Elle repose sur la recherche de cinq signes parfaitement définis (présence ou absence, indépendamment les uns des autres):

- Trachome inflammatoire folliculaire (TF)

présence d'au moins cinq follicules de taille supérieure ou égale à 0,5mm de diamètre au niveau des deux tiers inférieurs de la conjonctive tarsale supérieure. Cet indice traduit le potentiel de transmission de la maladie (**Figure 10**).



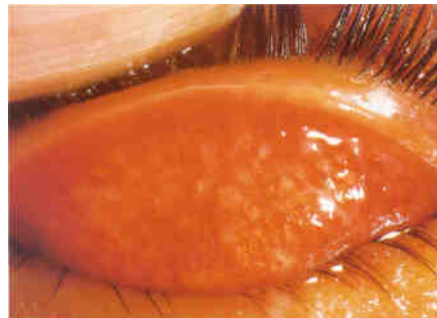
Inflammation trachomateuse – folliculaire (TF).

Figure 10: Inflammation trachomateuse folliculaire

Source: Classification simplifiée de l'OMS; 2005 [64].

– Trachome inflammatoire intense (TI)

Épaississement inflammatoire prononcé de la conjonctive tarsale (papilles), masquant plus de la moitié des vaisseaux conjonctivaux profonds. Cet indicateur mesure la gravité de la maladie et le risque d'évolution vers les complications (trichiasis, cécité) (**Figure 11**).



Inflammation trachomateuse – folliculaire et intense (TF + TI).

Figure 11: Inflammation trachomateuse folliculaire et intense

Source : Classification simplifiée de l'OMS ; 2005 [64].

– Trachome cicatriciel (TS)

Présence de cicatrices linéaires sur la conjonctive tarsale (tarsienne) supérieure, témoins de l'importance du trachome dans le passé ou de la fréquence des réinfections (**Figure 12**).



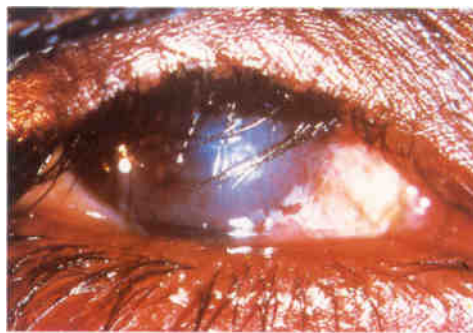
Cicatrice trachomateuse (TS)

Figure 12: Cicatrices conjonctivales trachomateuses

Source : Classification simplifiée de l'OMS ; 2005 [64].

– Trichiasis trachomateux (TT)

Un cil au moins frotte sur le globe oculaire, mais aussi une constatation des cils épilés témoigne la présence du trichiasis. C'est le stade de chirurgie palpébrale (**Figure 13**).



Trichiasis trachomateux (TT)

Figure 13: Trichiasis trachomateux

Source : Classification simplifiée de l'OMS ; 2005 [64].

– opacité cornéenne (CO)

Une partie au moins du bord de la pupille apparaît trouble à travers la zone opaque (opacité cornéenne évidente recouvrant l'aire pupillaire) qui est à l'origine de la perte de vision par obstacle mécanique. Elle permet de quantifier le nombre d'aveugles dû au trachome (**Figure 14**).



Opacité cornéenne (CO)

Figure 14: Opacité cornéenne

Source : Classification simplifiée de l'OMS ; 2005 [64].

Plusieurs signes peuvent coexister chez un même patient : par exemple TF + TS chez un trachomateux présentant un début de cicatrisation conjonctivale.

IL ne s'agit donc pas d'une classification au sens strict du terme, mais plutôt d'un système de cotation permettant d'analyser la situation épidémiologique au sein d'une communauté.

Le taux de TF renseigne sur le potentiel de transmission du trachome alors que le taux de TI permet d'évaluer le risque d'évolution vers la cécité.

Des critères ont été établis pour définir les niveaux d'endémie et le type d'intervention nécessaire.

3.8.2.4- Complications du trachome

L'évolution spontanée de la kérato-conjonctivite trachomateuse n'entraîne la plupart du temps que des séquelles cornéo-conjonctivales relativement bénignes. Mais hélas, de nombreuses complications viennent émailler cette évolution et faire toute la gravité du trachome. Ce sont surtout :

1) Les surinfections bactériennes

Souvent induites par le bacille de Koch Weeks (pyogènes), elles font toute la gravité du trachome et sont responsables pour la plupart des formes cécitantes du trachome. Ils sont responsables des grandes épidémies saisonnières, mais aussi cause de poussées inflammatoires aiguës de la maladie. Certaines conjonctivites responsables de complications cornéennes peuvent s'y associer avec une évolution séparée [63].

2) Les atteintes lacrymales

- Dacryoadénite (inflammation de la glande lacrymale).

- Oblitération des voies lacrymales:

* Canaliculite (atteinte de canalicules lacrymaux);

* Des atrésies ou des oblitérations des canalicules lacrymaux par fibrose cicatricielle;

- Dacryocystite : il s'agit d'une inflammation du sac lacrymal liée à la stase lacrymale dans le sac lacrymal par suite de sténose du canal lacrymo-nasal.

3) Xérosis

Il traduit la kératinisation des épithéliums conjonctivaux et cornéens.

4) Les atteintes palpébrales

En l'absence de traitement, la cicatrisation des lésions aboutit à un déplacement des cils (trichiasis), à des déformations importantes des paupières (entropion) et à des ulcères de la cornée.

5) Les atteintes cornéennes

- Opacification cornéenne progressive avec diminution de la vision pouvant aller jusqu'à la cécité;

- Ulcération;

- Kératite parenchymateuse;

- Cicatrices cornéennes. [14]

3.8.2.5-Séquelles

Les séquelles les plus fréquentes sont de deux ordres

***entropion-trichiasis:** la fibrose conjonctivale entraîne une rétraction palpébrale, le bord libre de la paupière supérieure est tiré en dedans, les cils se trouvent déviés vers le globe oculaire créant ainsi le trichiasis;

***opacité cornéenne:** les lésions cornéennes trachomateuses peuvent aboutir à des cicatrices au niveau de la cornée entraînant des opacités mais surtout les frottements de cils en cas de trichiasis qui entraînent des ulcérations dont la cicatrisation laisse des opacités. [38]

3.8.2.6-Facteurs de risque du trachome

Il existe de nombreux facteurs de risque à la survenue de l'infection à *C. trachomatis*. Ces derniers sont essentiellement d'ordre socioéconomique, à savoir le défaut d'hygiène collective, le manque d'eau, la promiscuité et la saleté du visage [37].

Dans les communautés à risque, la maladie touche tous les genres et sexes; les enfants constituent les réservoirs de l'infection dans la population où la prévalence du trachome est très élevée. L'infection survient dès les premiers mois de la vie, sinon le premier jour de vie. Les femmes sont les plus à risque de cécité : ratio 3/1 [38].

3.9. Diagnostic

3.9.1. Filariose lymphatique

Jusqu'à un passé récent, le diagnostic de la FL posait encore de grandes difficultés. Le sang périphérique, après une GE s'effectue entre 22h-02h dans les zones tropicales et subtropicales à travers le monde pour rechercher les microfilaires dans le sang. La recherche dans le domaine de la filariose a permis de développer un test diagnostique sanguin simple, l'ICT (Immunochromatographic Card Test), ne nécessitant qu'un prélèvement de sang au bout du doigt et l'ELISA Trop Bio qui sont très sensibles et spécifiques pour le diagnostic de la filariose lymphatique. L'ICT permet de diagnostiquer l'infection en quelques minutes à tout moment de jour ou de nuit sans nécessiter l'infrastructure d'un laboratoire [65].

Le diagnostic repose sur les arguments de certitude et de présomption.

*Arguments de présomption

- L'hyperéosinophilie sanguine (rencontrée dans toutes les helminthiases): Elle n'a aucune particularité or mis la survenue d'un clocheréosinophilique lors d'une poussée lymphatique.
- L'association d'un regroupement de signes cliniques en faveur de la filariose lymphatique. [55].

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

- Dans les zones endémiques à la filariose (séjour ou résidence dans la dite zone), l'hyperéosinophilie peut être considérée comme un élément diagnostique de présomptions.

- L'imagerie médicale

+ Avant : une lymphographie par ponction bipédieuse montrait des blocages lymphatiques étagés, des fistules lymphatico-urinaires, et des hypertrophies ganglionnaires, granuleuses, lacunaires

+ Actuellement : l'échographie montre le «Filaria Dance Sign» (vers adultes en mouvement) au niveau des relais ganglionnaires [40].

* Arguments de certitude (Diagnostic biologique)

Le diagnostic de la filariose de Bancroft porte sur la découverte des macrofilaires dans les ganglions Lymphatiques ou des microfilaires dans le sang périphérique [66].

Mise en évidence des macrofilaires

Les macrofilaires, ne sont trouvées qu'accidentellement lors de l'examen d'une pièce opératoire, soit au cours d'une biopsie ganglionnaire, soit dans le liquide d'épanchement de l'hydrocèle.

Sur les préparations anatomopathologiques, les secrétions de vers entourés d'un tissu réactionnel sont souvent retrouvées. En aucun cas, il ne faut recommander de biopsies ganglionnaires lorsqu'on soupçonne une filariose lymphatique car les risques de lymphangite sont à redouter [67].

Recherche de microfilaires dans le sang [40].

La mise en évidence des microfilaires de *W. bancrofti* se fait essentiellement au niveau du sang. Les prélèvements doivent tenir compte de la périodicité nocturne des microfilaires et être pratiqués la nuit (22h-02h) dans les zones comme le Mali.

Examen du sang à l'état frais [40].

Après piqûre au bout du doigt, une goutte de sang est déposée sur une lame recouverte d'une lamelle avant l'examen au microscope avec un faible grossissement.

Les microfilaires mobiles sont très facilement détectées. Cependant, il est difficile de faire un diagnostic d'espèce. Après piqûre au bout du doigt, nous déposons une goutte de sang sur une lame que l'on recouvre d'une lamelle puis qu'on examine extemporanément au microscope en utilisant un objectif avec faible grossissement. Les microfilaires mobiles sont très facilement détectées, cependant il est difficile d'en faire un diagnostic d'espèce.

Examen du sang sur goutte épaisse [40].

C'est la méthode de choix. Après avoir effectué une bonne défibrination en effectuant un mouvement oscillatoire de l'intérieur vers l'extérieur lors de la confection de la goutte épaisse, on laisse sécher la goutte épaisse (GE) lentement de manière à éviter que les microfilaires ne meurent en contraction. On colore à l'aide d'une solution de Giemsa à 10% dans de l'eau distillée (Ph=7). On peut pratiquer les GE calibrées (à 20 µl par lame) et faire trois lames par sujet.

Frottis sanguin [40].

La coloration au May-Grunwald Giemsa des microfilaires de Bancroft donne d'excellents résultats lorsqu'on veut mettre en évidence la structure du parasite. Comme pour la GE, on peut doubler le temps de coloration. Les microfilaires seront rassemblées à l'extrémité de l'étalement. Leur posture est artificielle, souvent elles sont absolument rectilignes.

La quantité de sang utilisée étant plus faible (7µl) que celle d'une GE, on peut conclure à des examens faussement négatifs (moins précis) si la parasitémie est peu élevée, mais constitue un test idéal pour le diagnostic d'espèces dans les zones où plusieurs formes de filaires coexistent.

Les méthodes d'enrichissement

. **La membrane nucléopore** : Est une technique d'enrichissement qui consiste à mélanger 1 ml de sang dans 10 ml d'eau distillée.

Ce mélange est ensuite passé à travers une membrane à millipores à l'aide d'une seringue. La membrane à millipores est ensuite déposée sur une lame puis colorée pour la recherche des microfilaires. C'est la méthode de choix [66].

. La centrifugation de sang citraté : On prélève 2ml de sang à l'aide d'une seringue contenant 1ml de citrate de sodium à 4 pour mille. Le mélange est centrifugé à faible

vitesse (1500 tours/minute) pendant 10 minutes. Le fond du culot est prélevé à l'aide d'une pipette Pasteur et examiné soit à l'état frais soit sur frottis coloré [40].

. Les méthodes de sang laqué : On mélange 1ml de sang à 10 ml de formol à 2%, le sang est immédiatement laqué. Après centrifugation, on examine le culot, soit à l'état frais, soit coloré. Dans cette dernière méthode, on peut remplacer la centrifugation par une filtration sur filtre « Millipore » de 5 microns directement adaptable sur seringue « Micro seringue Holder ». Les filtres de 25 mm de diamètre sont colorés au Giemsa, puis, après séchage, sont imprégnés d'huile à immersion, disposés sur une lame porte-objet et recouverts d'une lamelle. L'huile d'immersion a pour but de rendre translucide le filtre.

La cellule de numération facilite la détermination de la charge parasitaire d'une lame positive. Elle est utilisable dans les régions où l'on a déjà identifié le parasite. Il est préférable de ne pas s'en servir dans les régions où il existe des infestations mixtes [40].

. La technique de concentration de knott : Cette technique constitue une solution de remplacement lorsqu'on ne dispose pas de membrane filtrante. Sa sensibilité est plus faible que la filtration sur une membrane car les microfilaires risquent davantage de rester emprisonnées dans le sédiment visqueux. Elle est similaire à la méthode du sang laqué décrite ci-dessus. Il s'agit de mélanger 1ml de sang total avec 9 ml de formol 2% ; de laisser reposer pendant quelques minutes et de centrifuger pendant 15 minutes à 3000 tours/minute. Le surnageant est éliminé et le culot permettra non seulement un examen direct mais aussi un examen sous microscope après coloration au Giemsa [40].

Recherche des microfilaries dans les autres milieux [40]

Les microfilaries sont parfois absentes du sang alors qu'on peut en observer dans le liquide d'hydrocèle, les urines ou les épanchements chyleux (ascite chyleuse, chylurie).

Les échantillons doivent être examinés par une des techniques de concentration décrites ci-dessus.

* Dans les urines

On peut retrouver les microfilaries de Bancroft dans un culot de centrifugation urinaire, surtout si l'on est en présence d'une chylurie. Cependant, il faut prendre garde de ne pas confondre les microfilaries de Bancroft avec celles d'*Onchocerca volvulus*. En effet l'élimination des microfilaries d'*Onchocerca volvulus* par les urines est particulièrement fréquente, surtout après une prise de DEC (Diethylcarbamazine).

* Dans l'épanchement chyleux

Lors d'une intervention chirurgicale sur une hydrocèle, on peut recueillir le liquide chyleux, le centrifuger, l'examiner au microscope et y mettre en évidence des microfilaries de Bancroft. En pratique, il faut souligner que ces examens sont souvent négatifs.

Méthodes immunologiques [40,66]

L'analyse immunoélectrophorétique, l'électro-synérèse et l'ELISA sont les techniques utilisées pour la recherche des anticorps sériques.

L'absence de microfilaries chez de nombreux filariens (notamment ceux atteints d'éléphantiasis) a conduit à la mise au point de tests immunologiques à partir d'antigènes de vers adultes, en particulier de *Dipetalonema vitae* (exemple: Test rapide d'immunocapture). L'intradermo-réaction est peu spécifique et peu sensible.

Les méthodes de biologie moléculaire (Amplification génomique)

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) est une technique d'amplification génétique. Elle permet de récupérer un fragment d'ADN ou de gène précis même présent en quantité infime

dans un mélange puis de le multiplier rapidement. Des amorces spécifiques à *W. bancrofti* sont utilisées pour détecter la séquence d'ADN du parasite et la multiplier dans les substances testées. L'ADN de *W. bancrofti* a pu être détecté dans le sang, les crachats, le liquide d'hydrocèle et les urines par PCR [67, 68, 69, 71].

Méthode de l'imagerie médicale

Le développement des techniques d'imagerie a fait progresser la prise en charge de la maladie. *L'échographie* apporte ainsi sa pierre à l'édifice dans la lutte contre la filariose lymphatique. Elle permet de visualiser les vers adultes et les dilatations lymphatiques anormales même chez des personnes asymptomatiques néanmoins porteuses du parasite [71]. Cette méthode consiste à la mise en évidence du signe de la danse filarienne (image de la « FDS » des microfilaries adultes même chez certains sujets porteurs de signes cliniques chroniques et microfilarémiques) dans les vaisseaux lymphatiques profonds à l'aide d'une sonde de 3,5 ou 5 MHz sur un appareil d'échographie [72].

Examen histologique

Un prélèvement histologique permet la mise en évidence de filaires adultes et des microfilaries au niveau des ganglions [40].

3.9.2. Trachome

3.9.2.1- Diagnostic positif:

Le diagnostic du trachome est essentiellement clinique.

Signes fonctionnels

Ils sont pour la plupart discrets. Ce sont : Le picotement, la sensation de sable dans les yeux, la gêne oculaire.

Dans les cas sévères (celui de l'entropion trichiasis), les signes se limitent à : Le larmoiement, la photophobie, la baisse de l'acuité visuelle qui est tardive et contemporaine de l'opacification du centre cornéen.

Signes cliniques

Le diagnostic est évident en zone d'endémie, mais pour des cas isolés ou douteux après retournement de la paupière supérieure on observe des signes suivants :

- Follicules sur la conjonctive tarsale ;
- Follicules limbiques ou leurs séquelles (fossettes d'Herbert) sur la conjonctive tarsale ;
- Cicatrisation conjonctivale caractéristique (ligne d'Arlt) ;
- Panus vasculaire au niveau du limbe.

NB: Le diagnostic du trachome sera retenu s'il existe au moins deux des quatre signes ci-dessus. Ces critères permettent d'éliminer sans difficulté les conjonctivites bactériennes et virales.

En revanche, la limboconjonctivite endémique des tropiques (LCET) peut revêtir des aspects particulièrement trompeurs. En cas de doute, il est préférable de traiter les malades à priori comme des trachomateux. Les cicatrices conjonctivales d'origine trachomateuse sont pathognomoniques et permettent un diagnostic rétrospectif de nombreuses années après l'atteinte initiale.

A l'état normal, on note un réseau vasculaire vertical parfaitement visible à travers une muqueuse mince et lisse [31,34].

3.9.2.2 - Diagnostic biologique [31]

L'isolement de chlamydia sur les cultures de tissus [73] (cellules McCoy traitées au cycloheximide) a été longtemps considéré comme une méthode de référence sensible mais inutilisable en routine dans les zones d'endémie (peu utilisé).

La recherche d'inclusion intra cytoplasmique sur les frottis conjonctivaux colorés par Giemsa ; l'iode (examen sérologique) est peu sensible et non spécifique, les tests immunologiques ayant actuellement une sensibilité et une spécificité au moins égales à celles de la culture, sont largement utilisés pour les enquêtes épidémiologiques.

L'examen en immunofluorescence directe des frottis conjonctivaux est la méthode qui présente le meilleur compromis entre sensibilité, spécificité et facilité de réalisation. Elle n'est cependant positive qu'au début de l'infection [31].

L'immunofluorescence indirecte permet de rechercher les anticorps spécifiques de *chlamydia trachomatis* dans le sérum (IgG et IgM) et dans les larmes (IgA et IgG) ; ceux-ci n'apparaissant pas avant le 10^e jour (IgA) et le 30^e jour (IgG) de l'infection. Cette méthode néglige les infections récentes. Par ailleurs, des réactions croisées avec les autres chlamydioses limitent la spécificité de ce test pour un meilleur diagnostic du trachome. Les méthodes immunoenzymatiques permettent d'identifier des antigènes chlamydiens sur les frottis conjonctivaux.

Celles utilisant des anticorps monoclonaux et une amplification de détection enzymatique associent rapidité, sensibilité et spécificité. Le couplage de méthodes immunoenzymatiques (EIA) et d'amplification de gène [PCR (polymérase Chain réaction)] a les mêmes avantages.

La corrélation entre la clinique et l'immunologie n'est pas parfaite. Du fait de son extrême sensibilité, la sérologie peut être positive en l'absence de tout signe clinique ou au cours de trachomes dans lesquels la culture ne permet plus d'isoler *Chlamydia trachomatis*.

3.9.2.3-Diagnostic différentiel

Se pose avec les autres chlamydioses oculaires :

Conjonctivite à inclusion du nouveau-né,

La folliculose infantile,

La limbo- conjonctivite endémique des tropiques (LCET).

3.9.2.4 Diagnostic de laboratoire

Le diagnostic de laboratoire repose essentiellement sur :

l'examen direct des produits de grattage de l'épithélium conjonctival

l'isolement sur cultures de cellules,

Les techniques de micro- immunofluorescence [39].

3.9.2.5- Evolution

L'évolution se fait principalement sous deux formes :

- **l'évolution sans traitement** : elle se fait vers la guérison spontanée mais, réinfection et surinfection bactériennes, le trachome constitue le lit des infections qui font toute la gravité de la maladie. L'évolution se fait alors vers les complications et les séquelles entraînant la cécité ;
- **l'évolution sous traitement** : elle se fait vers la guérison en quelques semaines.

3.10. Traitement

3.10.1. Notion de traitement de masse sous directive communautaire

Le traitement de masse sous directives communautaires est une initiative du programme Africain de lutte contre l'onchocercose (APOC) qui a vu le jour au milieu des années 1996 dans le souci de maintenir sur une longue période une couverture thérapeutique élevée en ivermectine (TDR, 1996). On a depuis largement reconnu le rôle joué par cette stratégie dans les progrès considérables obtenus dans la lutte contre l'onchocercose et l'élimination de cette maladie (Seketeli et al., 2002; Amazigo et al., 2007).

La participation communautaire est un principe essentiel des soins de santé primaires, une notion apparue lors de la Conférence internationale organisée par l'OMS et l'UNICEF à Alma Ata, URSS (aujourd'hui Almaty, Kazakhstan) sur les soins de santé primaires en 1978. La Déclaration d'Alma Ata publiée lors de la Conférence soulignait l'importance des soins de santé primaires pour atteindre l'objectif global de « la santé pour tous ». Pour l'essentiel, les soins de santé primaires tels qu'ils ont été conçus dans la Déclaration d'Alma Ata de 1978 ont été définis comme : des soins de santé basés sur des méthodes et une technologie pratiques, scientifiquement solides et socialement acceptables, universellement accessibles aux personnes

et aux familles au sein de leur communauté moyennant leur pleine participation, et qui sont d'un coût abordable pour la communauté (Korte et *al.*, 1992).

Le succès de la lutte contre les maladies grâce aux systèmes des soins de santé primaires repose donc sur un degré élevé d'engagement et de participation de la communauté.

On a affirmé que la participation communautaire constituait le point d'ancrage autour duquel devait évoluer un nouveau modèle des efforts de lutte contre la maladie en Afrique. Sur le plan de la participation communautaire aux soins de santé primaires et à la lutte contre les maladies, Nakajima a noté que, pour obtenir la réussite de chacun des systèmes de soins de santé, la majorité de ceux qui étaient touchés devaient se sentir « concernés », au lieu de recevoir passivement le résultat des décisions prises par d'autres (Nakajima., 1993).

Cette attitude reconnaît également le rapport indissociable qui existe entre le fait d'insuffler aux individus le sens de leur propre valeur et l'aptitude de ces derniers à faire face aux problèmes dans leur communauté.

En 2000, le défi auquel le GAEFL (Global Alliance of Elimination of Lymphatic Filariasis) était confronté était d'une grande ampleur. 81 pays étaient considérés endémiques à la filariose lymphatique avec 1,34 milliards de personnes à risque d'être infectées et 120 millions de personnes infectées. L'OMS en tant que structure dirigeante du Programme Mondial pour l'Élimination de la FL (GPEFL) a mis en place deux stratégies importantes pour réaliser l'objectif de 2020: 1) arrêter la propagation de l'infection par le traitement de masse (TDM)

annuel en utilisant une combinaison de deux médicaments pour réduire la charge de la maladie par la prise en charge de la morbidité. L'OMS a recommandé une approche progressive pour interrompre la transmission de la FL; en commençant par la cartographie de la distribution de la FL en vue d'identifier les zones ayant besoin de TDM, suivi d'un TDM s'étalant sur cinq années ou plus, une période de surveillance post-TDM et en dernier lieu, la vérification de l'élimination.

Malgré les difficultés rencontrées, les avancées en faveur de l'élimination de la FL ont été impressionnantes. En 2008, 496 millions de personnes environ ont pris part au TDM ; 695 millions ont reçu un traitement, représentant 51,7% de la population à risque.

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Au cours de la même année, le nombre cumulé de plaquettes d'albendazole fournis gratuitement par GlaxoSmithKline (GSK) pour l'élimination de la FL a atteint 1,4 milliards et le nombre de plaquettes de Mectizan® fournis gratuitement par Merck & Co., Inc. a atteint 1,2 milliards. L'impact global qui en a résulté sur la santé a été énorme.

22 millions de personnes environ ont été protégées de l'infection et de la maladie de la FL ainsi que des économies réalisées estimées à 24,2 milliards de dollars US.

Une baisse de la prévalence de la microfilarémie a été signalée dans 131 sites sentinelles après 5 rondes de TDM ; 68 sites (63%) ont eu une réduction de 100% de la prévalence.

Les programmes de prise en charge de la morbidité qui ont été mis en œuvre dans 27 (33,3%) des 81 pays d'endémie de la FL ont montré des réductions très importantes pour les épisodes d'inflammation aiguë chez les personnes présentant des lymphœdèmes.

146 millions de personnes environ ont reçu des bénéfices « au delà de la FL » au cours des 8 premières années du programme grâce à l'activité antiparasitaire élargie des médicaments donnés gratuitement [74].

3.10.1.1. Filariose lymphatique

* But et principe du traitement

- Interrompre la transmission de la filariose par le traitement de masse de la population à risque à l'aide de programmes de « chimiothérapie de masse » afin d'éliminer les microfilaires du sang chez les personnes infectées.

- Atténuer le fardeau des personnes handicapées par la filariose (porteurs de signes chroniques en réduisant la mortalité et la morbidité) [16,64].

Le principe du traitement repose sur l'interruption de la transmission et la prise en charge des cas morbides.

*** Moyens de traitement**

- Médical

Actuellement trois médicaments microfilaricides sont utilisés dont la DEC qui ne peut être utilisée au Mali à cause de l'existence de l'onchocercose (réactions sévères pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique).

Pour interrompre la transmission, il est essentiel de diminuer la microfilarémie. Une administration unique d'une combinaison de diéthylcarbamazine (DEC) et d'albendazole, ou d'Ivermectine et d'albendazole (Tableau ci dessous) permet de détruire 99% des microfilaires sanguins pendant une année complète ; l'OMS préconise de répéter l'administration pendant 5 à 6 ans pour interrompre la transmission dans les communautés infectées.

Pour soulager les symptômes, une hygiène rigoureuse des membres affectés est essentielle, et doit être accompagnée de mesures d'appoint pour réduire l'infection et favoriser la circulation lymphatique. Une réduction spectaculaire de la fréquence des accès aigus d'inflammation ("fièvre filarienne") et une amélioration étonnante de l'éléphantiasis sont ainsi observées [51].

Tableau I: Traitement de la Filariose lymphatique selon le fabricant,

Molécule	Posologie	Durée
Ivermectine	150 à 200µg/kg	Prise unique
+		
Albendazole	400 mg	

Source: http://www.who.int/lymphatic_filariasis/disease/en/ [4].

Ivermectine

L'ivermectine est un antihelminthique dérivé des avermectines disponible en comprimés dosés à 3 et 6 mg et administré par voie orale.

Il était utilisé pour le traitement de l'onchocercose mais actuellement, son utilisation est retenue pour la filariose lymphatique dans les communautés où il existe une co-endémicité avec l'onchocercose. Il est administré selon la taille ou le poids en campagne de masse.

La concentration plasmatique augmente avec les doses administrées de façon proportionnelle. Il est métabolisé dans le foie, excrété presque exclusivement dans les selles durant environ 12 jours de même que ses métabolites et moins de 1 % de la dose administrée est excrétée dans les urines.

Chez l'homme, sa demi-vie plasmatique apparente est de 16 heures environ et celle de ses métabolites est d'environ 3 jours. En zone d'endémie, la dose varie de 150-200 μ g/kg en une seule prise annuelle.

Il ne constitue pas une chimioprophylaxie préventive de l'infection par les filaires. Aucune donnée ne démontre son efficacité pour tuer ou pour prévenir la maturation des larves infectantes chez l'homme.

Il n'a pas été mis en évidence d'activité macrofilaricide de l'ivermectine sur les formes adultes d'aucune espèce de filaire [75].

Les contre-indications sont : l'hypersensibilité au médicament, la grossesse et l'âge inférieur à 18 mois.

Les effets indésirables et précautions d'emploi: les plus rencontrés sont : la fièvre, les céphalées, les troubles digestifs tels que les nausées, les vomissements, l'asthénie et les douleurs articulaires.

Des troubles neurologiques centraux (encéphalopathies) ont été décrits chez des sujets traités par ivermectine et porteurs d'une forte microfilarémie à *Loa loa*. Par conséquent, dans les zones d'endémie à *Loa loa*, des précautions particulières devront être adoptées avant traitement par ivermectine.

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Dans les campagnes de traitement de masse de la filariose à *Wuchereria bancrofti*, menées en Afrique, il est recommandé de ne pas associer le citrate de diethylcarbamazine (DEC) à l'ivermectine.

L'existence fréquente d'une co endémicité avec d'autres microfilaires telles que *l'Onchocerca volvulus* peut être à l'origine de l'existence de fortes microfilarémies chez les sujets infectés.

La sécurité d'emploi de l'ivermectine n'a pas été établie chez les enfants pesant moins de 15 kg (ou mesurant moins de 90 centimètres) [75,76].

Les effets de surdosage: le surdosage peut provoquer une mydriase, de la somnolence, une dépression de l'activité motrice, des tremblements et une ataxie.

Les vomissements provoqués et le lavage gastrique présentent de l'intérêt au cours des premières heures suivant l'ingestion du médicament. Pour le reste, le traitement doit être symptomatique et viser à soutenir les fonctions vitales [77].

Les effets de sous dosage : actuellement, nous n'avons pas eu des documents relatifs au sous dosage de l'ivermectine. Toutefois, un sous dosage peut entraîner le développement d'une résistance des parasites face au produit, d'où une aggravation de la maladie voire la mort et ceci pouvant conduire à la recherche d'autres produits plus efficaces.

Albendazole

L'albendazole (carbamate de benzimidazole) est un antihelminthique à large spectre (agit sur les nématodes, les cestodes et certains protozoaires) disponible sous forme de comprimés sécables ou de sirop dosés à 400 mg. Il est aussi actif sur les larves en début de migration tissulaire et fourni gratuitement par les laboratoires GlaxoSmithKline (GlaxoSmithKline 2003) dans le cadre de la prévention de la filariose lymphatique.

Son efficacité est prouvée sur plusieurs helminthes, notamment les géohelminthes.

Dans le traitement de la filariose lymphatique à *W. bancrofti*, il est donné à raison de 400 mg en association avec soit l'ivermectine ou la DEC pour réduire les microfilarémies associées aux

infections dues à la filariose renforçant ainsi l'efficacité anti microfilarienne des traitements par médicaments individuels [65].

Il est absorbé en faible quantité (<5%) et métabolisé en albendazole sulfoxyde et sulfone.

Le métabolite actif circulant prépondérant est le sulfoxyde avec une concentration plasmatique qui atteint son maximum environ 2 heures 30 min après son administration. Sa demi-vie est de 08h30min. Il est éliminé principalement par voie biliaire et pour une faible proportion par les urines, de même que ses métabolites [78].

*** Traitement macrofilaricide :**

La prescription de doxycycline est basée sur l'existence chez *Wuchereria bancrofti* d'une bactérie endosymbiote, *Wolbachia*. Cette bactérie est utile au développement de *Wuchereria bancrofti*, à sa vitalité, à sa fertilité et à son embryogenèse. La doxycycline est prescrite à la dose de 200 mg/j pendant 8 semaines. Ce traitement entraîne une éradication de la microfilarémie, une division par 2 de l'antigénémie et une disparition des vers adultes à l'échographie [65]. Il est contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes.

*** Traitement local:** Repose sur:

- L'hygiène corporelle ;
- La surélévation du membre atteint ;
- Les exercices physiques ;
- L'usage d'antiseptiques locaux, d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires au besoin [2].
- Il est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans dans le cadre du traitement de masse.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : la fièvre, céphalée, nausée, vomissement et arthralgie aiguë [79].

Les effets de surdosage: les signes précoces de surdosage sont : vertiges, bourdonnements d'oreille. On peut aussi avoir une élévation des enzymes hépatiques, des maux de tête, perte de cheveux, de faibles niveaux de globules blancs (neutropénie), la fièvre et des démangeaisons [?].

Les effets de sous dosage : Actuellement, nous n'avons pas eu des documents relatifs au sous dosage de l'albendazole. Toutefois, un sous dosage peut entraîner le développement d'une résistance des parasites face au produit, d'où une aggravation de la maladie.

3.10.1.2 - Traitement communautaire

Le traitement d'une communauté endémique a pour but d'éliminer les microfilaries du sang des sujets infectés afin d'interrompre la transmission du parasite par le vecteur.

Il consiste à administrer aux populations à risque (selon des critères d'éligibilité) une fois par an pendant 5 ans. L'ivermectine est donnée à la dose de 150µg/kg de poids associée à l'albendazole 400mg. La dose des médicaments est fonction du poids ou de la taille des personnes à traiter [18].

Au Mali, afin d'interrompre la transmission de la maladie, un traitement de masse d'au moins 5 ans consécutifs est indispensable. Le premier traitement de masse a eu lieu en 2005 dans la région de Sikasso.

Le traitement de masse peut se faire de plusieurs manières :

Distribution des médicaments sous directive communautaire où la communauté elle-même se charge de la distribution à travers des relais communautaires choisis par la communauté elle-même. La supervision du traitement sera assurée par un agent de santé.

Distribution des médicaments par les agents de santé en centre fixe et en stratégie avancée. Cette stratégie se justifie pour les régions situées au nord du pays où la population est à majorité nomade. Dans ce cas, un agent de santé sera chargé de la distribution des médicaments aux populations.

Quelle que soit la méthode de distribution, les populations spécifiques des casernes, des écoles, des prisons, des hôpitaux et des camps de réfugiés seront également traitées.

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Tableau II: Récapitulatif du traitement intégré des MTN au Mali selon le schéma standard recommandé par l'OMS

Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5
AZI+Tétra 1%	Pause	IVM+ALB	Pause	PZQ

AZI= Azithromycine (250mg comprimés et suspension), Tétra 1% = tétracycline pommade 1%,

IVM= Ivermectine (3mg comprimés), ALB= Albendazole (400mg comprimés),

PZQ= Praziquantel (600mg comprimés).

Tableau III: Equivalence entre la taille des sujets et les doses d'ivermectine et d'albendazole à administrer selon l'OMS

Taille du patient (centimètres)	Ivermectine (comprimés)	Albendazole (comprimés)
Moins de 90	Aucun	Aucun
90-119	1 comprimé	1 comprimé
120-140	2 comprimés	1 comprimé
141-158	3 comprimés	1 comprimé
159 et plus	4 comprimés	1 comprimé

3.10.1.3- Prise en charge des complications

La progression de la maladie résulte essentiellement d'une surinfection bactérienne et fongique des tissus dont la fonction lymphatique est altérée. C'est pourquoi une hygiène large et précieuse des membres atteints accompagnée de mesures supplémentaires tels que la surélévation des membres permet d'améliorer le risque de surinfection, et de minimiser les crises aiguës d'origines inflammatoires et l'éléphantiasis elle-même [2]. Le traitement des signes cliniques chroniques est de longue durée ; ainsi

* Hydrocèle : chirurgie selon plusieurs techniques en fonction des écoles.

* Lymphangite : antalgique, anti-inflammatoire, antibiotique, le repos.

* Lymphoedème et éléphantiasis:

L'hygiène corporelle ;

La surélévation du membre atteint ;

Les exercices physiques ;

L'usage d'antiseptiques locaux, d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires au besoin [2]

3.10.1.4- Traitement prophylactique

Repose essentiellement sur le traitement communautaire et la lutte anti vectorielle.

La lutte anti- vectorielle, méthode approuvée par l'OMS pour les maladies transmissibles comme la FL se fait :

- par les insecticides qui détruisent les moustiques vecteurs de la filariose lymphatique.

- par la protection contre les piqûres de moustiques même prévention que pour le paludisme [80].

La prévention de l'infection à *Wuchereria bancrofti* dans les zones d'endémie par lutte anti vectorielle a eu des effets très variables sur la transmission, en fonction de l'espèce vectorielle impliquée.

L'impact de la réduction de la densité des vecteurs sur la prévalence a été moins marqué pour les filarioses que pour le paludisme. Si la lutte contre les vecteurs a été envisagée dans le passé pour le contrôle des filarioses, elle n'est actuellement considérée que dans des cas particuliers, comme mesure d'appoint à l'utilisation des médicaments administrés, pour réduire le réservoir de parasites et interrompre la transmission [81].

3.10.2. Trachome

Aujourd'hui, il repose sur la stratégie « CHANCE ». Une recherche approfondie a montré que les quatre volets de la stratégie CHANCE adoptée par l'OMS (illustrés à la figure) peuvent permettre d'éliminer le trachome au sein des populations vulnérables [82].

Au cours de la première réunion de l'Alliance pour l'élimination mondiale du trachome cécitant en 1996, l'OMS a adopté cette stratégie de lutte résumée par l'acronyme « CHANCE » qui vise à contrôler le trachome cécitant d'ici l'an 2020.

- CH = Chirurgie du trichiasis
- A = Antibiothérapie
- N = Nettoyage du visage
- CE = Changement de l'environnement.

Ces interventions ont pour cible la communauté et cherchent une participation de la communauté par l'approche des soins de santé primaires. L'OMS et ses partenaires soutiennent l'exécution de la stratégie CHANCE dans de nombreux pays endémiques. Elle a notamment pour but :

- * d'expliquer à une population souvent peu enthousiaste le processus de la maladie et la nécessité de recourir à la chirurgie du trichiasis (CH)
- * de favoriser l'acceptation du TDM à l'Azithromycine et à la pommade tétracycline 1% (A)
- * de promouvoir le Nettoyage du visage/ l'hygiène (N)

* de provoquer des Changements Environnementaux, tels que la construction et l'utilisation de latrines (CE).

3.10.2.1 -Chirurgie du trichiasis

La chirurgie est nécessaire pour empêcher que les cils ne frottent sur la cornée et pour interrompre le cycle des traumatismes et de l'infection secondaire qui entraîne la cécité [82].

La chirurgie est un moyen immédiat et peu coûteux réservé aux complications et séquelles du trachome, pour prévenir la cécité chez ceux qui souffrent du trichiasis. Elle est pratiquée essentiellement au stade du trichiasis trachomateux, de séquelles cornéennes et plus accessoirement du xérosis trachomateux qui est bien complexe.

La cure chirurgicale du trichiasis fait appel à plusieurs méthodes. Son but est de corriger la déformation du tarse, l'entropion et de redresser le sol ciliaire, relever le trichiasis. Le traitement des séquelles cornéennes nécessite la kératoplastie. La chirurgie du xérosis trachomateux est aléatoire et plus complexe.

La **méthode de TRABUT** est l'intervention la plus pratiquée au Mali. Son but est de corriger l'incurvation du tarse, d'éloigner ainsi les cils de la cornée pour éviter les complications cornéennes.

Son principe est une tarsotomie horizontale basse effectuée par voie conjonctivale avec retournement du lambeau inférieur, de sorte que le bord libre de la paupière ainsi opérée se trouve formé par la superposition des deux tranches de section tarsiennes. L'intérêt de cette méthode s'explique par sa facilité, sa rapidité et peut être exécutée par un opérateur débutant sans aide grâce à la plaque de Trabut. Elle convient parfaitement à cette chirurgie de masse qui constitue le Trachome [11].

3.10.2.2 - Antibiothérapie

C'est la seconde composante de la stratégie CHANCE et est indispensable pour traiter l'infection et réduire la prévalence de la maladie et sa transmission dans les régions d'endémie [82]. Jusqu'à récemment, il s'agissait de la pommade tétracycline à 1% facilement disponible et

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

peu coûteuse. L'Azithromycine s'est avéré efficace pour le traitement des infections Chlamydiennes lorsqu'il est administré per os en mono dose.

Il représente une innovation dans le traitement antibiotique communautaire de l'infection oculaire par *Chlamydia trachomatis*. C'est un médicament relativement exempt d'effets secondaires graves. L'Azithromycine est une composante importante du A de la stratégie CHANCE, en plus de la pommade tétracycline 1%. La dose recommandée pour le traitement de masse du trachome est une dose unique d'azithromycine à raison de 20 mg/kg [83].

Tableau IV: Récapitulatif de l'équivalence entre la taille des sujets et la dose d'azithromycine à administrer selon les recommandations de l'OMS

Taille du patient (centimètres)	Azithromycine (comprimés de 250 mg)
90 – 94	1 comprimé
95 – 123	2 comprimés
124 – 143	3 comprimés
144 et plus	Comprimés

*** L'azithromycine**

C'est un macrolide de la sous classe des azalides, administré par voie orale. Il est rapidement absorbé après administration orale et n'est pas influencée par la prise de nourriture. Son pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures. Les études cinétiques ont mis en évidence des taux tissulaires d'azithromycine très supérieurs aux taux plasmatiques (pouvant atteindre 50 fois la concentration plasmatique maximale) reflétant la forte affinité tissulaire de la molécule.

Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou sur 5 jours est similaire. La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours. L'azithromycine est largement distribuée dans

l'organisme. Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intra phagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires. Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la phase quiescente. Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection. L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines. Le foie est sa principale voie de biotransformation par N-déméthylation.

Sa voie principale d'élimination est biliaire. Il existe également une élimination urinaire mineure du produit. Lors d'un traitement d'une durée de 5 jours, le produit a pu être retrouvé dans les urines des 24 heures jusqu'à 3 semaines après la prise [84].

Les effets indésirables sont : l'ototoxicité (organes de sens), le délire (Organes psychosensoriels), les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées et les vomissements ont été les effets les plus fréquemment rapportés sur 12 études cliniques (Estomac et intestins), une cholestase intra hépatique (Foie) et une dermatose allergique (Immunologie).

Les effets du surdosage sont : L'utilisation de doses élevées d'azithromycine provoque des effets indésirables gastro-intestinaux qui sont encore renforcés par rapport aux effets observés aux doses recommandées. Les symptômes typiques d'un surdosage par les antibiotiques du groupe des macrolides sont : perte de l'audition (ototoxicité si Ip), fortes nausées, vomissements et diarrhée. En cas de surdosage par l'azithromycine, un lavage gastrique, un traitement symptomatique global et des mesures de soutien sont indiqués.

D'après l'expérience acquise avec l'azithromycine, les réactions indésirables rapportées chez les sujets ayant pris des doses supérieures à celles recommandées se sont révélées semblables à celles observées aux doses normales [85].

Les effets du sous dosage sont : Le développement de résistance des antibiotiques qui risquent d'être inefficaces.

3.10.2.3 - Nettoyage du visage

Il contribue à diminuer la transmission de la maladie par les doigts, les mouches et les contagions [82]. Le degré de propreté des enfants constitue un facteur de risque important dans la survenue du trachome. La toilette du visage est un geste simple mais peu usité dans les régions où l'eau est rare. En Afrique, nombreux sont ceux qui doivent parcourir plusieurs kilomètres pour parvenir à la source d'eau la plus proche. La saleté du visage associe sécrétions pathologiques des yeux et du nez, reste de nutriments et très souvent en Afrique de la terre.

En zone d'endémie, cette saleté attirerait les mouches vectrices de la maladie. Le nettoyage régulier du visage limiterait la transmission d'œil à œil et surtout éloignerait les principaux vecteurs. Le degré de propreté des enfants constitue un facteur de risque important dans la survenue du trachome. La toilette du visage est un geste simple mais peu usité dans les régions où l'eau est rare. En Afrique, nombreux sont ceux qui doivent parcourir plusieurs kilomètres pour parvenir à la source d'eau la plus proche. TAYLOR a mis l'accent sur l'importance du lavage de visage. Il affirme que le lavage régulier du visage protège bien contre le trachome au Mexique [86] car le risque relatif était élevé pour ceux qui ne se lavaient pas fréquemment le visage.

3.10.2.4 - Changement d'environnement

Le changement de l'environnement comme l'accès à l'eau et les réseaux d'assainissement

Il réduit les expositions et les réinfections. Les interventions qui portent sur les volets N et CE doivent être mises en place lorsque la prévalence du TF est supérieure à 5 % chez les enfants âgés de 1 à 9 ans et lorsque la prévalence du TF est supérieure à 10 % dans un district, ces interventions doivent s'accompagner d'une distribution d'antibiotiques dans l'ensemble de ce district. De plus, des interventions chirurgicales doivent être envisagées dès lors que la prévalence du TT dans un district est supérieure à 0,1 %. [82].

- Education à l'hygiène

Les activités d'éducation en matière de trachome ont pour sujet le nettoyage du visage et le changement environnemental. Elles doivent mettre l'accent sur le lien entre trachome et trichiasis et encourager la chirurgie (composante CH de la stratégie). Tous les messages doivent être adaptés au niveau de compréhension de la population ciblée. Il est nécessaire d'expliquer le lien entre les différentes actions (nettoyer le visage, améliorer l'environnement, traiter le trachome et subir une intervention si nécessaire), de façon à ce que la population comprenne que toutes ces actions contribuent à prévenir la cécité par trachome. Le but de l'éducation à l'hygiène est de permettre aux communautés de prendre des décisions éclairées et de leur donner des moyens d'agir.

+ La lutte contre les mouches et l'assainissement du milieu.

Les mouches sont des vecteurs de germes, elles jouent un rôle important dans la transmission du trachome car elles sont attirées par les sécrétions oculaires et nasales, leur élimination joue donc un rôle important dans la lutte contre la maladie.

+ Les interventions suivantes permettent de réduire le nombre des mouches :

- Réduire ou éliminer les gîtes larvaires ;
- Eviter d'attirer les mouches vers les lieux où vivent les gens ;
- Empêcher les mouches d'entrer à l'intérieur des maisons et des écoles ;
- Eliminer les mouches ou les larves par des moyens chimiques ;
- Améliorer les moyens d'évacuation des excréta humains et animaux, et l'évacuation des eaux usées ;
- Veiller à l'évacuation correcte et régulière des ordures ;
- Protéger bien les aliments contre les mouches.
- Construire des latrines améliorées et encourager les gens à les utiliser ;

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

- Proscrire la défécation en plein air.

- Accès au point d'eau

La difficulté d'approvisionnement en eau par les populations les pousse en général à diminuer l'utilisation de l'eau, ce qui les empêche d'observer correctement les mesures d'hygiène corporelle et environnementale. Cela favorise donc la présence du trachome. Il faut :

- Installer des points d'eaux proches des populations et des villages ;

- Favoriser la construction des puits bien protégés ;

- Installer des forages.

Dans ce domaine, les activités doivent être axées sur la situation et les exigences particulières de chaque région. Ces activités reposent sur une participation active de la communauté. Elles feront souvent appel à une action intersectorielle.



Chirurgie



Antibiothérapie



Nettoyage



Changements
Environnementaux

Figure 15 : Illustration de chacun des volets de la stratégie CHANCE

Source: ICTC. Coalition internationale pour la lutte contre le trachome. La fin est en vue. 2020 Insight. juillet 2011 [82].

- Prophylaxie

Le vrai traitement du trachome devrait être un traitement prophylactique. Puisque les essais de vaccination n'ont pas apporté les résultats escomptés, la vraie prophylaxie du trachome devrait être dominée par l'amélioration des conditions de vie:

Hygiène, éducation, alimentation, organisation sanitaire à l'échelon de l'individu et de la collectivité puisqu'il est prouvé que « le trachome recule devant la civilisation ». C'est bien à ce prix que le trachome sera éliminé; un fléau très vieux qui reste encore actuellement une des principales causes de cécités évitables.

3.11. Surveillance post-endémique et évaluation des programmes de lutte contre la filariose lymphatique et le trachome

Le suivi, la surveillance et l'évaluation sont nécessaires pour apprécier et démontrer les réalisations d'un programme et pour identifier les lacunes auxquelles il faut remédier afin de le renforcer. Une bonne appréciation de l'effet escompté est indispensable si l'on veut démontrer aux principaux responsables et décideurs que le programme réalise ses buts et objectifs à court, moyen et long terme. En l'absence d'un suivi ou d'une évaluation systématiques, il n'est généralement pas possible de surmonter les contraintes et les problèmes ou de déterminer régulièrement si le programme pourrait ou non être exécuté plus efficacement.

3.11.1. La filariose lymphatique

Sur la base de l'expérience de la Chine, « l'hypothèse de travail » généralement acceptée est qu'il y a interruption de la transmission lorsque la prévalence est inférieure à 1%. La subvention actuelle de la Fondation Bill & Melinda Gates au GAELF pour la recherche opérationnelle met l'accent sur la fabrication d'outils perfectionnés et l'élaboration de stratégies d'échantillonnage pour la surveillance post-TDM (post-Traitement de Masse). Un manuel à l'intention des directeurs de programme est en cours d'élaboration pour les guider dans les méthodes d'enquête et de calcul de la taille de l'échantillon pour la surveillance post-TDM.

Le manuel aidera les directeurs de programme à déterminer « la valeur critique » des tests positifs chez les enfants de 6-7 ans ; au-delà de cette valeur, il faut poursuivre le TDM.

La recherche opérationnelle et l'expérience du programme montrent que, lorsque cinq années de TDM sont insuffisantes pour réduire la microfilarémie à des niveaux où la transmission n'est plus possible, plusieurs facteurs sont en jeu. Il peut s'agir de la prévalence élevée et de la densité de la microfilarémie avant le TDM, une couverture thérapeutique insuffisante ou le refus, les caractéristiques du vecteur local, le régime de médicaments utilisé, ou autres facteurs comme le manque de cohésion sociale surtout dans les zones urbaines. Lorsque de telles situations se présentent, il faut avoir recours à des stratégies alternatives comme le changement de régime de médicaments (par exemple un TDM biannuel), des mesures de lutte anti vectorielle ou, peut être un traitement aux antibiotiques. Le xénodiagnostic, c'est-à-dire la détection de l'infection dans le moustique vecteur pour mesurer les niveaux de l'infection de la FL dans la communauté est un outil de grande importance dans la surveillance post-TDM de la FL.

Il y a deux approches majeures au xéno diagnostic :

- la dissection du vecteur pour détecter le parasite ;
- le xénodiagnostic moléculaire (XM), par l'utilisation des techniques de réaction en chaîne par polymérase (PCR).

Le XM actuel détecte l'ADN ou l'ARN du parasite dans le moustique et peut faire la distinction entre les espèces de filaires. La dissection est moins sensible que le XM. Le xénodiagnostic peut aider à déterminer la présence d'une infection; il peut servir d'indicateur de transmission potentielle et détecter les changements au cours de la transmission. Il est plus discret et mieux accepté dans la communauté que la collecte de sang. La recherche sur le terrain dans le contexte de l'élimination de la FL en Papouasie Nouvelle Guinée, en Egypte et en Tanzanie, fait état d'une baisse des taux d'infection par le moustique suite aux rondes de TDM. Les données du XM peuvent être difficiles à interpréter dans les localités où la lutte anti vectorielle a été mise en œuvre ; par exemple, dans les lieux où il y a une grande distribution des moustiquaires et où il y a une grande utilisation des insecticides dans les maisons.

On dispose toujours de peu de connaissances sur l'efficacité du XM dans les grandes zones géographiques, les stratégies d'échantillonnage et les tailles des échantillons dans les régions, la relation entre les données sur l'infection humaine et le XM.

Des études sont en cours pour évaluer la capacité du xénomonitoring à détecter la réapparition de la transmission après l'interruption du TDM comme cela a été le cas pour les programmes de l'onchocercose en Afrique.

Un travail complémentaire doit être entrepris pour simplifier les stratégies d'échantillonnage, réduire les coûts et élaborer de bonnes méthodes de collecte des moustiques et d'utilisation de PCR sur le terrain [74].

3.11.2. Le trachome

Selon les directives de l'OMS, une fois qu'un district a rejoint une prévalence de TF < 10%, il faut aller au niveau des communautés (approche village par village) pour identifier celles qui ont une prévalence de TF > 10% et les traiter pour 3 années, en renforçant ou en mettant en place les composantes N et CE. Dans ce cas, l'enquête sur les conditions de la communauté doit être répétée après 3 années. Dans les communautés du district avec une prévalence de TF entre 5% et 10%, on devra renforcer seulement les composantes N et CE pour 3 années et répéter l'enquête 3 années après. Pour le TT, si l'enquête au niveau district a mis en évidence une prévalence < 0,1% chez les personnes de 15 ans et plus, on doit continuer avec l'activité de contrôle pour les pathologies oculaires de routine. Si la prévalence de TT au niveau district est > 0,1%, on doit identifier et traiter les cas de manière active. Le Mali dispose d'un plan stratégique national d'élimination du trachome 2005-2009. Ledit plan fixe l'horizon 2015 pour l'élimination du trachome cécitant dans notre pays. La stratégie CHANCE y est en cours de mise en œuvre de façon progressive. Eliminer le trachome veut dire rejoindre les objectifs ultimes d'intervention suivants au niveau des communautés:

TF < 5% chez les enfants de 1 à 9 ans ;

TT < 0.1% dans la population totale du pays;

80% de la population de la communauté qui reçoit des formations de santé pour encourager la nécessité du nettoyage du visage;

80% des maisons avec latrines familiales et utilisées et 80% des maisons avec un point d'eau accessible à 1 km.

Selon les directives de l'OMS une fois qu'un district a rejoint une prévalence de TF < 10%, il faut aller au niveau des communautés (approche village par village) pour identifier celles qui ont une prévalence de TF > 10% et les traiter pour 3 années, en renforçant ou en mettant en place les composantes N et CE. Dans ce cas l'enquête sur les conditions de la communauté doit être répétée après 3 années.

Dans les communautés du district avec une prévalence de TF entre 5% et 10% on devra renforcer seulement les composantes N et CE pour 3 années et répéter l'enquête après 3 années. Pour le TT, si l'enquête au niveau district a mis en évidence une prévalence < 0,1% chez les personnes de 15 ans et plus on doit continuer avec l'activité de contrôle pour les pathologies oculaires de routine. Si la prévalence de TT au niveau district est > 0,1% on doit identifier et traiter les cas de manière active. Pour les districts considérés comme provisoirement « blanchis » du trachome, avec toutes les communautés avec une prévalence de TF < 5% chez les enfants de 1 à 9 ans, des mesures de surveillance énergiques doivent être mises en place afin d'être à l'abri d'une recrudescence de la maladie et d'être au rendez-vous de l'élimination en 2015.

4 - Méthodologie

4.1. Type et période d'étude

Cette étude était un essai communautaire randomisé en ouvert sur la sûreté de la co-administration d'albendazole, d'ivermectine et d'azithromycine en comparaison au régime standard de l'OMS utilisé actuellement au Mali. Elle s'est déroulée en février 2010 sur une période de 15 jours.

4.2. Site d'étude

Région de Sikasso

La région comprend sept (7) cercles et huit (8) districts sanitaires: Bougouni, Kadiolo, Kolondièba, Koutiala, Sélingué, Sikasso, Yanfolila et Yorosso. Le cercle de Yanfolila est composé des districts sanitaires de Yanfolila et de sélingué tandis que les autres cercles constituent chacun un seul district sanitaire. La population est rurale et essentiellement constituée d'agriculteurs et d'éleveurs.

4.2.1- Relief [88]

Il est accidenté et sensiblement uniforme. De vastes plaines inondées s'étendent du Nord au nord ouest et sont propices à la culture du riz. Dans les cercles du centre de la région (Kolondièba, Bougouni, Sikasso central), des formations rocheuses souvent déchiquetées par l'érosion rompent l'uniformité de la surface. Les montagnes de Missirikoro et les communes de Zérela dominent de plusieurs mètres l'étendue de la pénéplaine. Entre les collines se trouvent des plaines et des vallées qui sont de véritables bassins de réception naturelle des eaux d'écoulement en saison pluvieuse. Partout dans la région, la vitesse des eaux de ruissellement liée à l'intensité des pluies détache les particules et entraîne les gros blocs de roches des mottes de terre et forme des ravins qui sont aussi réservoirs d'eau.

4.2.2-Climat [88]

La région de Sikasso est la seule région du Mali qui s'étend en exclusivité dans la zone humide et subhumide et est comprise entre les isohyètes 750 mm au nord et 1400 mm au sud.

Elle se subdivise en deux ensembles climatiques : la zone soudanienne humide et la zone guinéenne.

La zone soudanienne humide couvre le nord de la région entre les isohyètes 750 mm au nord et 1150 mm au sud. Elle se caractérise par:

* Une durée moyenne de la saison des pluies de 6 mois (mai à octobre) avec 300 mm environ en août;

* Une humidité relative de moins de 50 % entre décembre et avril et de moins de 75% en juin-octobre et novembre et des mois humides : juillet, août, septembre;

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

* Une température moyenne annuelle de 27°C avec en avril et mai et une moyenne de 24°C entre décembre et janvier;

* Des vents moyens entre 120 et 157 Km/jour de janvier à juillet;

* Une saison sèche et chaude de février à avril et novembre;

* Une saison fraîche et sèche de décembre à janvier;

* Une saison pluvieuse humide de mai à octobre.

La zone guinéenne quant à elle occupe environ les 2/3 de la région et s'étend entre les isohyètes 1,150mm au Nord et 1,400 mm au Sud. Elle se caractérise par:

* Une durée moyenne de la saison des pluies de 7 mois, de mai à octobre avec une moyenne mensuelle dépassant 250mm;

* Des mois humides de juillet à septembre;

* Une température moyenne annuelle de 27°C; * Des vents moyens entre 100 et 250 Km/jour de janvier à juin;

* Une saison sèche et fraîche de novembre à mars;

* Une saison humide et chaude d'avril à octobre.

4.2.3- Ressources en eau [88]

L'hydrographie est constituée par des rivières permanentes qui arrosent la région. A l'exception du Sankarani (affluent du Sénégal), elles sont toutes des affluents du Bani.

Le Banifing : constitue une limite naturelle de 76,5 km entre les cercles de Koutiala et de Sikasso;

Le Bagoé : sert de limite naturelle entre les cercles de Sikasso et de Bougouni, avec 108 km de longueur environ;

Le Baoulé : est la plus importante rivière du cercle de Bougouni avec 52 km de longueur ;

Le Sankarani : affluent du Niger est la principale rivière du cercle de Yanfolila. Ce dernier est navigable de juillet à janvier et a reçu la construction d'un barrage hydroélectrique d'une production de 18 méga watts à Sélingué dont la mise en service a été effectuée en 1981.

4.2.4– Végétation [88]

La région se subdivise en six zones agro écologiques:

- Le haut Bani-Niger -Occidental;
- Le Ganadougou;
- Le Haut Bagoé;
- Le KénéDougou;
- Le Moyen Bani-Oriental;

- Le Falo.

La végétation est caractérisée par de très grands arbres dans la forêt, qui est constituée d'une forêt de transition entre la végétation soudano guinéenne et la savane arborée. Les côtés Ouest-sud et Est-sud abritent cette forme de végétation diversifiée, abondante et recevant de très fortes pluies. En remontant le centre de la région, la végétation s'appauvrit et caractérise le type de savane arborée.

L'incidence directe de la forte pluviométrie sur la végétation clairsemée dans les vallées se traduit par l'existence d'une savane boisée où l'on rencontre de nombreuses galeries forestières contenant des essences très variées d'arbres utiles à l'industrie locale (manguiers, karitiers, etc).

4.2.5 - Justification du choix du site

Les districts de Bougouni et Kolondièba ont été choisis pour cette étude. Tous les villages des 2 cercles sont sous traitement d'ivermectine sous directive communautaire (TDCI) et sous surveillance épidémiologique pour l'onchocercose [89].

Le trachome maladie est fortement endémique dans la région de Sikasso. Selon les résultats préliminaires de l'enquête de prévalence réalisée par ITI (International Trachoma Initiative) en

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

juin 2008, les prévalences du trachome actif variaient entre 2% (Koutiala) et 33% (Sikasso). Les cercles de Bougouni et Kolondièba avaient des prévalences respectives de 14,65% et 15,14%.

Selon une enquête nationale réalisée en 2004, la prévalence globale de la filariose lymphatique était de 7,07% dans les 8 régions du Mali, la région de Sikasso étant la plus touchée avec 18,6% [18].

4.3. Procédure de travail

Pour des raisons de logistique, l'OMS recommande le traitement de masse sous directive communautaire par l'administration de l'association Albendazole/Ivermectine pour la filariose lymphatique et l'azithromycine pour le trachome en fonction de la taille en utilisant les toises rotatoires (toises à 4 faces pour l'azithromycine, l'ivermectine/albendazole, praziquantel).

Notre étude s'est proposée d'évaluer la méthodologie recommandée par l'OMS (administration des médicaments selon la taille) en calculant les doses théoriques selon le poids pour l'administration des différents médicaments et de faire une comparaison des posologies pour déterminer les erreurs de dosage commises en utilisant la méthode d'administration selon la taille.

Les médicaments utilisés se présentent comme suit : Ivermectine : comprimé de 3 mg utilisé à la dose de 150-200 µg /kg en prise unique annuelle.

Albendazole : comprimé de 400 mg administrer à la dose de 400 mg en prise unique pour tout sujet ayant un poids >15kg (> 90cm).

Azithromycine : comprimé de 250 mg administré à la dose de 20 mg/kg en prise unique.

Le nombre de comprimés à recevoir selon la taille et le poids pour chaque médicament est donné dans les tableaux ci dessous :

Tableau V: Azithromycine

Taille du patient (cm)	Poids (kg)	Nombre de comprimé
------------------------	------------	--------------------

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

90 – 94	12,5-24,99	1
95 – 123	25-37,49	2
124 – 143	37,5-49,99	3
≥ 144	≥ 50	4

Cm=centimètre

kg=kilogramme

Tableau VI: Ivermectine +Albendazole

Taille du patient (cm)	Poids (kg)	Ivermectine 3mg/ Cp	Albendazole 400mg/ Cp
≥ 159	≥ 65	4	1
141-158	45-64	3	1
120-140	26-44	2	1
90-119	15-25	1	1
< 90	< 15	Aucun	Aucun

cp=comprimés

kg=kilogramme

cm=centimètre

4.3.1 - Contrôle des prises médicamenteuses

- Voie d'administration des médicaments: La voie d'administration était orale
- Posologie des médicaments administrés selon la taille: Les doses étaient administrées selon la taille des sujets de l'étude pour l'ivermectine, l'albendazole et l'azithromycine et elles ont été déterminées respectivement par une des facettes de la toise conçue à cet effet.

Un comprimé d'albendazole (400 mg) était la dose standard quelque soit la taille du sujet inclus dans l'étude (taille > 90 cm).

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

La prise des médicaments était directement observée par l'agent de distribution qui assistait le volontaire dans la prise des médicaments.

- Posologie des médicaments administrés selon le poids: Nous avons répertorié les poids des sujets inclus dans l'étude, puis nous avons calculé les doses que chacun devait recevoir selon son poids et nous avons comparé cela aux doses qu'ils ont reçus selon leur taille.

- Les erreurs de posologie liées à l'utilisation de la taille étaient déterminées comme suit :

* Pour l'ivermectine, la dose minimale à recevoir selon le poids était $150\mu\text{g}$ multiplié par le poids du sujet et la dose maximale était égale à $200\mu\text{g}$ multiplié par le poids du sujet.

Le sous-dosage était déterminé en faisant la différence entre la dose réellement reçue selon la taille et la dose minimale à administrer selon le poids (différence inférieure à 0).

Le surdosage était déterminé en faisant la différence entre la dose réellement reçue selon la taille et la dose maximale à administrer selon le poids (différence supérieure à 0).

* Pour l'azithromycine, la dose à recevoir selon le poids était 20 mg multiplié par le poids du sujet et si la différence entre la dose reçue selon la taille et la dose à administrer selon le poids était inférieure à 0, on parlait de sous dosage et de surdosage si elle était supérieure à 0.

Si la différence entre la dose réellement reçue sur terrain selon la taille et la dose à recevoir selon le poids était égale à 0, la dose était dite normale pour l'azithromycine tandis que pour l'ivermectine, on a pris l'intersession entre peut être normale des surdosages et sous-dosages.

4.3.2- Mécanisme de mobilisation des volontaires

L'étude a été réalisée dans les cercles de Bougouni (Bougoula, Tienkougoba) et Kolondieba (Mena, Kebila) dans la région de Sikasso. Dans les deux groupes de villages (Bougoula, Tienkougoba) et (Mena, Kebila), les investigateurs étaient installés dans le centre de santé du village ou à défaut à un lieu de convenance choisi en commun accord avec les villageois. Les sujets s'y rendaient pour participer à l'étude. Des relais volontaires choisis par les villageois appuyaient les investigateurs et ensemble veillaient au suivi correct de tous les volontaires inclus.

4.3.3- Echantillonnage

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur Epi Info 6 selon la technique des proportions comparées à effectif égal pour une étude de cohorte, avec un risque α de 5% et une puissance de 80%. Les calculs statistiques avec Epi-Info ont donné une taille d'échantillon minimal de 1125 sujets pour chacun des 2 groupes d'étude (A et B), soit un échantillon total de 2250 sujets.

En admettant un taux de refus de 18%, on pouvait porter l'effectif de chaque groupe de 1125 à 1328 sujets que nous avons porté à 1500 afin d'obtenir un échantillon de 3000 sujets. Ainsi, environ 750 sujets par village ont été inclus, soit un total de 3011 sujets.

4.3.4- Critères de randomisation

Pour cette étude, deux villages ont été affectés au traitement standard et deux autres villages à la triple co administration. Cette sélection a été faite par les investigateurs du groupe scientifique appuyés des autorités sanitaires régionales et celles du district sanitaire au cours du lancement de l'étude aux niveaux régional et local. La randomisation s'est effectuée d'une part dans le choix du village qui allait recevoir la triple co administration et ceci à l'aide d'une pièce de monnaie où le côté face a été attribué au groupe A et pile au groupe B. D'autre part, tous les sujets éligibles ont été sollicités dans l'étude de façon exhaustive et soumis aux critères d'inclusion et non inclusion.

4.3.5- critères d'inclusion

- Avoir séjourné au moins trois mois avant le début de l'étude au village;
- Avoir une taille ≥ 90 cm;
- Avoir un âge ≥ 5 et ≤ 65 ans;
-

4.3.6- Critères de non inclusion

- Avoir résidé au village depuis moins de 3 mois;
- Femme enceinte ou allaitante;
- Malade grabataire;
- Les sujets d'âge < 5 ans (taille < 90 cm);
- Les sujets d'âge > 65 ans.

4.3.7- Déroulement de l'étude

Au cours de cette phase, trois postes ou stands d'enquêteurs ont collaboré étroitement aussi bien dans les villages du groupe A que ceux du groupe B.

* Le poste de ceux qui ont recueilli le consentement éclairé et l'assentiment des volontaires : A ce poste étaient livrées les cartes d'inclusion et de non inclusion. La carte d'inclusion était de couleur verte et celle de non inclusion de couleur bleue. Les cartes ont été conçues avec souche pour faciliter l'identification et la traçabilité des personnes consentantes. La carte et la souche remplies étaient signées et la carte était remise à l'intéressé pour la suite de l'enquête et les avantages qui y sont liés. Les souches restaient avec les investigateurs. A ce poste, les cliniciens interrogeaient, examinaient et procédaient à l'inclusion définitive des volontaires après un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

* Le poste de ceux qui manipulaient la toise et administraient les médicaments spécifiques : La toise était faite de deux facettes graduées différemment (une facette pour l'azithromycine, l'autre pour l'ivermectine). Ces facettes portaient des mentions et images qui les différençaient facilement.

* Le poste de ceux qui se sont occupés des soins, des références-évacuations et la tenue à jour du registre de soins.

Les sujets non inclus ont été aussi concernés par les soins et par le traitement de masse selon le schéma habituel si ceci était indiqué. Ces personnes ont reçu en différé de 7 jours le traitement de masse standard donné aux sujets dans les villages A.

4.3.8- Méthodes de collecte des données

Toutes les plaintes relatives à la santé déclarées par les sujets volontaires inclus dans l'étude étaient enregistrées sans discrimination sur le formulaire d'enquête avant l'administration des médicaments.

L'agent de santé appréciait la possibilité de les inclure ou non dans l'échantillon. Les affections courantes rencontrées au cours de l'examen clinique étaient traitées.

La notification des manifestations indésirables était systématique avec utilisation des directives pour éviter les biais possibles liés à la façon de poser les questions et de faire une recherche active des manifestations indésirables. Les manifestations indésirables étaient recueillies sur le questionnaire et répertoriées sur un registre de consultation qui était disponible avec l'équipe de permanence afin de répertorier tous les cas de manifestations indésirables et l'évolution des plaintes ayant précédé la triple co administration pour y apporter des soins ou des conseils nécessaires.

Les manifestations indésirables notifiées étaient classées selon leur degré d'intensité (aucune, mineure, modérée ou majeure).

L'évolution des plaintes anciennes (avant administration des médicaments de l'étude) était classée comme: exacerbée, constante, améliorée ou aucune après administration des médicaments de l'étude.

Le lien de causalité entre les manifestations indésirables et les traitements de l'étude était évalué avec trois modalités : pas lié, peu probable, probable.

Pour évaluer les erreurs de surdosage ou de sous dosage, cette étude a pris en compte la taille des sujets et le poids et extrapoler à ceci la dose réelle administrée pour pouvoir identifier d'une part les erreurs liées à la taille et d'autres part les erreurs liées au poids.

4.4- Définitions opérationnelles

Région : c'est la circonscription administrative qui regroupe plusieurs cercles. Elle est dirigée par un Gouverneur de région. La région abrite la Direction régionale de la santé (DRS) qui est l'autorité en charge de la santé.

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Cercle : c'est la circonscription administrative qui regroupe plusieurs communes. Elle est dirigée par un Préfet de cercle.

District sanitaire : c'est le découpage sanitaire en zones qui correspondent au cercle. Il regroupe plusieurs aires de santé. La structure médicale du niveau district sanitaire s'appelle centre de santé de référence (CSRéf). Elle est dirigée par un médecin chef.

Aire de santé : c'est une zone géographique de 5 à 15 km de rayon en moyenne et de 5 000 à 10 000 habitants regroupant plusieurs villages (en milieu rural) ou quartiers (en milieu urbain ou péri-urbain) partageant une structure de santé communautaire appelée : centre de santé communautaire (CSCOM) qui est dirigé par un technicien /une technicienne de santé ou un médecin. Une commune peut comprendre une ou plusieurs aires de santé.

Traitement standard : C'est la prise des médicaments de l'étude, de la manière suivante :

-Le premier jour, les sujets inclus dans l'étude ont reçu en même temps, l'ivermectine (maximum 4 comprimés dosés à 3mg) à la dose indiquée selon la taille et l'albendazole un (1) comprimé à 400 mg quelque soit la taille.

-Le huitième jour, ils ont reçu l'azithromycine en comprimé de 250mg à la dose indiquée selon la taille (maximum 4 comprimés de 250 mg) après un nouveau examen clinique.

Triple co administration : c'est la prise au même instant des trois médicaments : azithromycine+ ivermectine+ albendazole par un sujet consentant pour cette étude. Elle est faite sous l'observation directe d'un agent de santé chargé de la coadministration.

Effet indésirable : c'est une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage (surdosage ou sous-dosage) du médicament ou produit. Par contre, certaines erreurs posologiques peuvent ne pas avoir de retentissement tant sur le plan thérapeutique que sur l'état clinique du patient.

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint [91].

La pharmacocinétique étude de l'évolution dans le temps des concentrations des médicaments dans les liquides biologiques de l'organisme.

Erreur de dosage ou dose erronée : administration chez un individu d'un médicament de façon excessive ou moindre.

Le surdosage : * Correspond à la prise (ou l'administration) de substances à une dose supérieure à celle pouvant être tolérée par l'organisme [90].

Cette définition implique donc que le terme se réfère à des substances habituellement administrées à l'homme pour produire des effets souhaités, c'est-à-dire aux médicaments ou encore à l'alcool.

Ainsi, la définition ne s'applique pas aux effets résultant de l'administration d'un poison, toujours toxique pour l'homme, et pour lequel il n'existe pas de dose pharmacologique. Le surdosage, qu'il soit accidentel ou volontaire, entraînera donc des effets exacerbés ou des effets toxiques [90].

Prise d'une quantité excessive d'un médicament pouvant entraîner des effets toxiques intervenant après la prise unique d'un médicament ou après un certain nombre de prises. Dans ce dernier cas, c'est l'accumulation du médicament dans l'organisme qui provoque la réaction [91].

Sous-dosage: La consommation d'un médicament ne contenant pas la dose de principe actif attendu et donc absence d'effets thérapeutiques pouvant entraîner des résistances.

Toise: c'est un instrument de mensuration utilisé pour mesurer la taille d'un individu soit horizontalement (taille < 85 cm) ou soit verticalement (taille > 85 cm) sur une surface plane tout en respectant la procédure à suivre dans chaque cas. Exemple : toise de shorr [94].

Balance: un instrument de mensuration utilisé pour la prise de poids d'un individu sur une surface plane et bien éclairée. Exemple : balance électronique [94].

L'opérateur: c'est toute personne désignée pour administrer les médicaments aux sujets de l'étude.

4.4. Analyse des données

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

La saisie et le nettoyage de la base de données ont été faits par : sur Excel (Microsoft 2000)

Les données ont été analysées avec les logiciels de statistiques SPSS version 12 et Epi Info 2000 et Graph Pad Prism 5.

Les proportions ont été comparées par le test de Chi²

Le seuil de significativité pour un test statistique $p < 0,05$

4.5. Considérations éthiques

Avant le début de l'étude, le protocole a été soumis à l'approbation des comités institutionnels d'éthique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

L'approbation du Ministère de la santé à travers la DPLM (Division Prévention et Lutte contre la Maladie) a été obtenue.

5- Diagramme de GANTT

Dates							
activités	Novembre 2010-mai 2011	juin-aout 2011	septembre -octobre 2011	Novembre décembre- 2011	Décembre 2011-avril 2012	Avril 2012	Avril 2012
Recherche bibliographique du protocole	✓						
Elaboration du protocole et correction par le directeur		✓					
Début de l'étude			✓				
Collecte et analyse des données				✓			
Correction du document par le directeur					✓		
Correction par le jury						✓	

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

soutenance							x
------------	--	--	--	--	--	--	---

5. Résultats

5.1. Description de la population d'étude

Tableau VII: Description de la population d'étude par groupes d'âge et par sexe

Groupes d'âge en années	Traitement standard				Triple co administration				Total N (%)
	Total N (%)	Femmes N (%)	Hommes N (%)	Sex ratio	Total N (%)	Femmes N (%)	Hommes N (%)	Sex ratio	
<10 ans	490 (32,45)	226 (30,83)	264 (33,98)	1,17	474 (31,58)	212 (28,77)	262 (34,29)	1,24	964 (32,02)
10-19 ans	572 (37,88)	247 (33,70)	325 (41,83)	1,32	560 (37,31)	260 (35,28)	300 (39,27)	1,15	1132 (37,60)
20-29 ans	86 (5,70)	39 (5,32)	47 (6,05)	1,21	78 (5,20)	42 (5,70)	36 (4,71)	1,17	164 (5,45)
30-39 ans	69 (4,57)	38 (5,18)	31 (3,99)	1,23	100 (6,66)	47 (6,38)	53 (6,94)	1,13	169 (5,61)
40-49 ans	122 (8,08)	72 (9,82)	50 (6,44)	1,44	134 (8,93)	79 (10,72)	55 (7,20)	1,44	256 (8,50)
≥ 50	171 (11,32)	111 (15,14)	60 (7,72)	1,85	155 (10,33)	97 (13,16)	58 (7,59)	1,67	326 (10,83)
Total (%)	1510 (100)	733 (100)	777 (100)	1,06	1501 (100)	737 (100)	764 (100)	1,04	3011 (100)

N=nombre de sujets

Les sujets de moins de 10 ans et ceux ayant un âge compris entre 10-19 ans étaient les plus fréquents dans l'étude avec respectivement 32,02% et 37,6% de la population d'étude.

Dans les deux groupes de traitement, le sex ratio était en faveur des hommes (1,06 dans le groupe du traitement standard et 1,04 dans celui de la triple co administration).

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

3cp [124-143]	384 (25,43)	336 (22,39)	720 (23,91)	0,05 ; 3,84 ; 1
4cp \geq 144]	685 (45,36)	734 (48,90)	1419 (47,13)	0,05 ; 3,78 ; 1
Total N (%)	1510 (100,00)	1501 (100,00)	3011 (100,00)	

N=nombre de sujets cp= comprimé

Les sujets devant recevoir 4 comprimés d'azithromycine (≥ 144 cm) étaient plus fréquents avec 47,13%. Les fréquences des sujets d'étude dans les différents groupes d'intervalles de taille étaient comparables entre les deux groupes de traitement ($p \geq 0,05$).

Les fréquences des sujets d'étude dans les différents groupes d'intervalles de taille étaient statistiquement différentes dans les 2 groupes de traitement ($\text{Chi}^2=833,26$; $p < 10^{-6}$; ddl=3 pour le traitement standard et $\text{Chi}^2=938,42$; $p < 10^{-6}$; ddl=3 pour la triple co administration).

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Tableau X: Variation de la fréquence des plaintes avant le début du traitement selon les deux régimes thérapeutiques

Signes/symptômes avant traitement	Traitement standard N (%)	Triple co administration N (%)	p	Chi²
Céphalées	162 (10,73)	186 (12,39)	0,15 ;	2,04
Douleurs abdominales	118 (7,82)	121 (8,06)	0,80 ;	0,06
Douleurs musculaires/articulaires	71 (4,70)	67 (4,46)	0,76 ;	0,10
Constipation	31 (2,05)	12 (0,80)	0,004 ;	8,40
Hématurie	28 (1,85)	0	*p<10 ⁻⁴	
Gonflement des paupières	24 (1,59)	12 (0,80)	0,046 ;	3,98
Fièvre	20 (1,33)	18 (1,20)	0,76 ;	0,09 ;
Flatulence/dyspepsie	18 (1,19)	20 (1,33)	0,73 ;	0,12 ;
Nausée	16 (1,06)	0	*p<10 ⁻⁴	
Ejection de vers	0	27 (1,80)	*p<10 ⁻⁴	
Fatigue	0	23 (1,53)	*p<10 ⁻⁴	
+Autres signes	1022 (67,68)	1015 (67,62)	1 ;	1,19*10 ⁻⁵
Total N (%)	1510 (100)	1501 (100)		3011 (100)

N= nombre de sujets ayant une plainte avant le traitement ; + = signes et symptômes aigus moins fréquents et non attendus selon la littérature ; *=Test exact de Fisher

Parmi les 9 plaintes les plus couramment évoquées par les sujets d'étude avant le traitement, les céphalées étaient les plus fréquentes avec une prévalence comparable entre le groupe de la triple co administration (12,39%) et celui du traitement standard (10,73%) (Chi²=2,04 ; p=0,15).

Les autres plaintes des sujets d'étude avant le traitement telles que les douleurs abdominales, les douleurs musculaires, la fièvre et la flatulence avaient des fréquences comparables entre les deux groupes de traitement (toutes les valeurs de p>0,70; ddl=1).

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

. La fréquence des autres signes (ictère, surdité, vomissement, diarrhée, ...) a été comparable entre le groupe du traitement standard (67,68%) et celui de la triple co administration (67,62%) ($\text{Chi}^2=1,19*10^{-5}$; $p=1$).

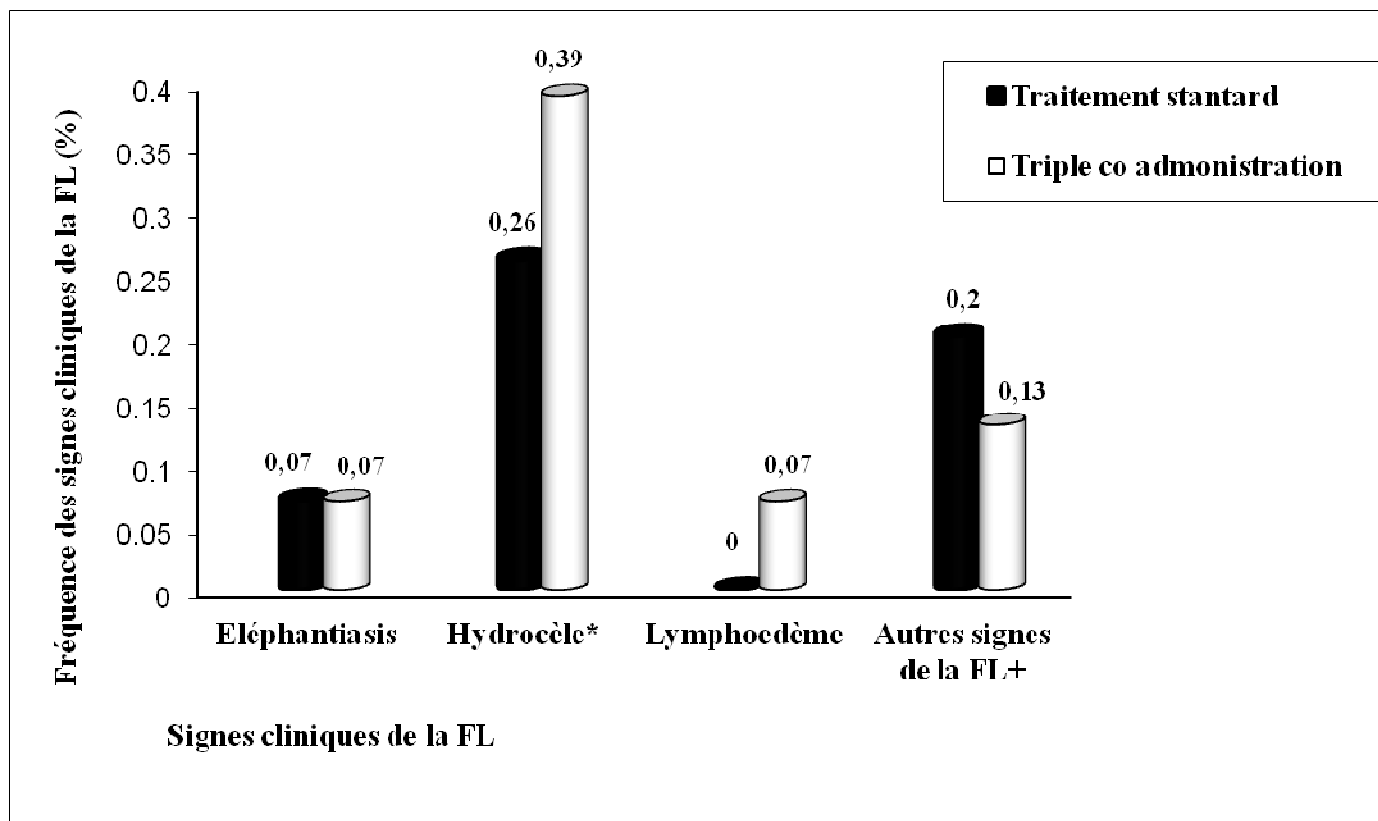
Le phénomène contraire a été retrouvé chez les sujets se plaignant de constipation, d'hématurie, du gonflement des paupières, de nausée, d'éjection de vers et de fatigue avec des fréquences statistiquement différentes entre les deux groupes de traitement (toutes les valeurs de $p<0,004$; $ddl=1$)

Tableau XI: Fréquence des signes cliniques de la filariose lymphatique dans les deux groupes de traitement

Examens cliniques de la FL	Traitement standard N (%)	Triple co administration N (%)	p ; Chi^2 ; ddl
Absence de signe de FL	1504 (99, 60%)	1494 (99, 53%)	
Présence de signe de la FL	6 (0,40)	7 (0,47)	0,99 ; $11,67*10^{-5}$; 1
Total N (%)	1510 (100,00)	1501 (100,00)	

N=nombre de sujets examinés

La fréquence des sujets porteurs de signes de la FL était comparable entre le groupe de la triple co administration (0,47%) (7/1501) et celui du traitement standard (0,40%) (6/1510) ($\text{Chi}^2=11,67*10^{-5}$; $p=0,99$; $ddl=1$).



%=pourcentage ; *=Fréquence calculée sur le nombre d'hommes dans chaque groupe soit 777 et 764 respectivement pour le traitement standard et la triple co administration ; +=lymphangites; adénites

Figure 17: Variation de la fréquence des signes cliniques de la FL dans les deux groupes de traitement

La fréquence des signes cliniques observés était comparable entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; toutes les valeurs de $p > 0,05$).

Les autres signes (aigus) de la FL ont été plus fréquemment observés dans le groupe de traitement standard 0,20% (3/1510) que dans celui de la triple co administration 0,13% (2/1501). Leurs fréquences étaient comparables entre les deux groupes de traitement ($\text{Chi}^2=4,48 \cdot 10^{-5}$; $p=0,99$; ddl=1).

L'hydrocèle avait une fréquence comparable entre le groupe de la triple co administration 0,39% (3/764) et celui du traitement standard 0,26% (2/777) ($\text{Chi}^2=4,48 \cdot 10^{-5}$; $p=0,98$; ddl=1).

D'une manière générale, les signes cliniques de la FL étaient peu fréquents dans l'échantillon d'étude.

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Tableau XII: Fréquence des signes cliniques du trachome dans les deux groupes de traitement

Examens cliniques du Trachome	Traitement standard N (%)	Triple co administration N (%)	p ; Chi² ; ddl
Absence de trachome	1434 (94,97%)	1434 (95, 54%)	
Présence de trachome	76 (5, 03%)	67 (4, 46%)	0,52 ; 0,42 ; 1
Total N (%)	1510 (100)	1501 (100)	

N= nombre de sujets examinés

La fréquence des sujets chez qui ont été retrouvés les signes du trachome était comparable entre le groupe du traitement standard (5,03%) (76/1510) et celui de la triple co administration (4,46%) (67/1501) (Chi²=0,42; p=0,52; ddl=1).

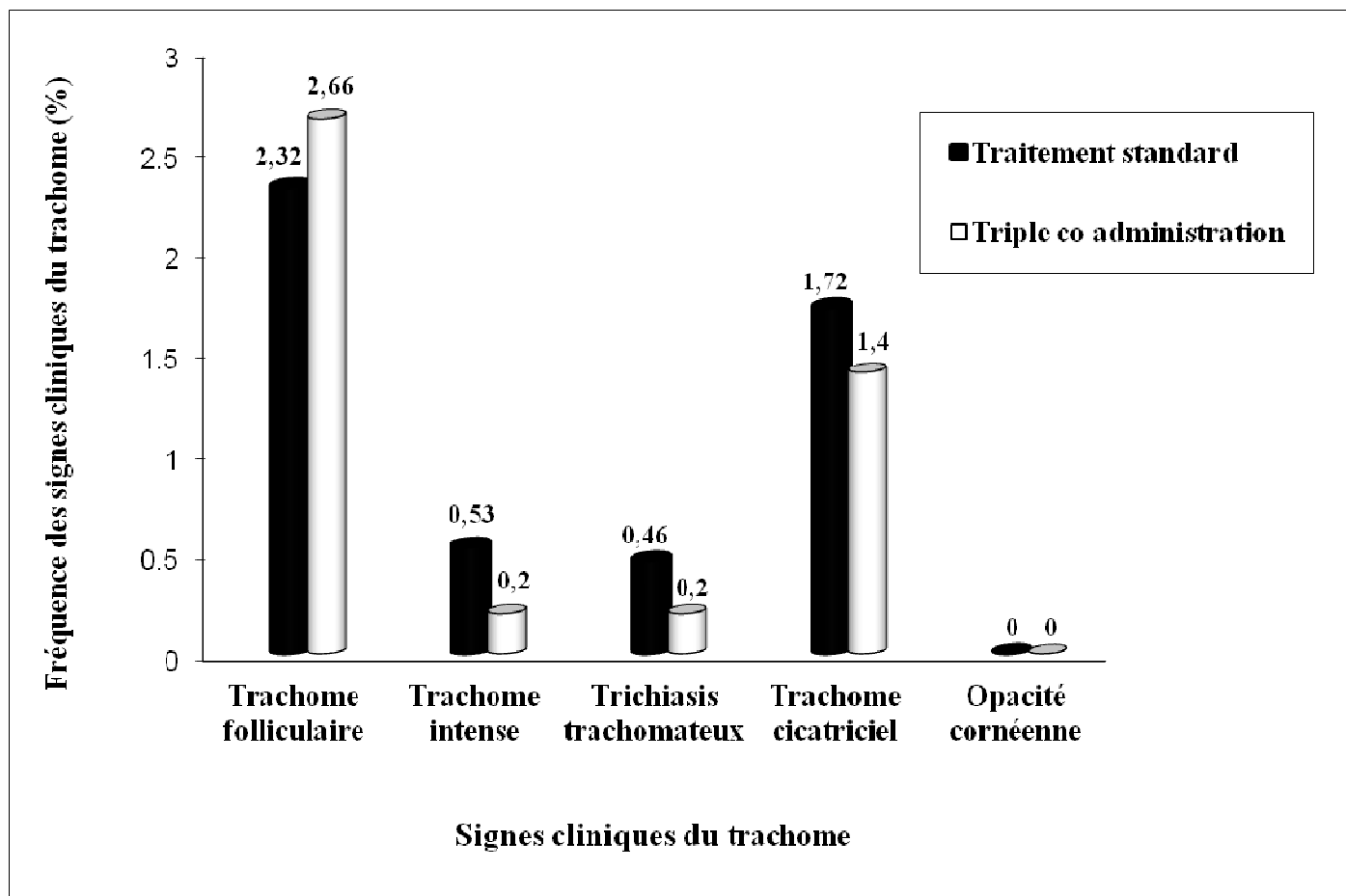


Figure 18: Variation de la fréquence des signes cliniques du trachome dans les deux groupes de traitement

Le trachome folliculaire était plus fréquent dans le groupe de la triple co administration (2,66%) que dans celui du traitement standard (2,32%). Ces fréquences étaient comparables entre les deux groupes de traitement ($\text{Chi}^2=0,37$; $p=0,54$; $\text{ddl}=1$).

Il n'y a eu aucun cas d'opacité cornéenne dans les deux groupes de traitement.

5.2. Déterminer la fréquence et l'importance des erreurs sur les estimations de la dose administrée selon la taille dans le cadre du traitement de masse sous directive communautaire pour l'élimination de la filariose lymphatique et du trachome.

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Tableau XIII : Fréquence des erreurs de dosage d'ivermectine après administration selon la taille dans les deux groupes de traitement

Dosage de l'ivermectine en comprimé	Traitement standard N (%)	Triple co administration N (%)	Total N (%)
Dose normale	797 (52,78)	896 (59,69)	1693 (56,23)
Doses erronées	713 (47,22)	605 (40,31)	1318 (43,77)
Total N (%)	1510 (100)	1501 (100)	3011 (100)
p	Chi²	ddl	
	0,002 ; 9,35 ; 1		<10 ⁻⁶ ; 112,83 ; 1

N = nombre de sujets

La fréquence d'administration d'une dose erronée d'ivermectine était significativement plus fréquente dans le groupe de traitement standard (47,22%) que dans celui de la triple co administration (40,31%) (Chi²=14,33; p < 2*10⁻⁴).

La fréquence d'administration d'une dose normale d'ivermectine était significativement plus élevée que celle d'une dose erronée dans les 2 groupes de traitement (Chi²=9,35; p =0,002 pour le traitement standard et Chi²=112,83; p < 10⁻⁶ pour la triple co administration).

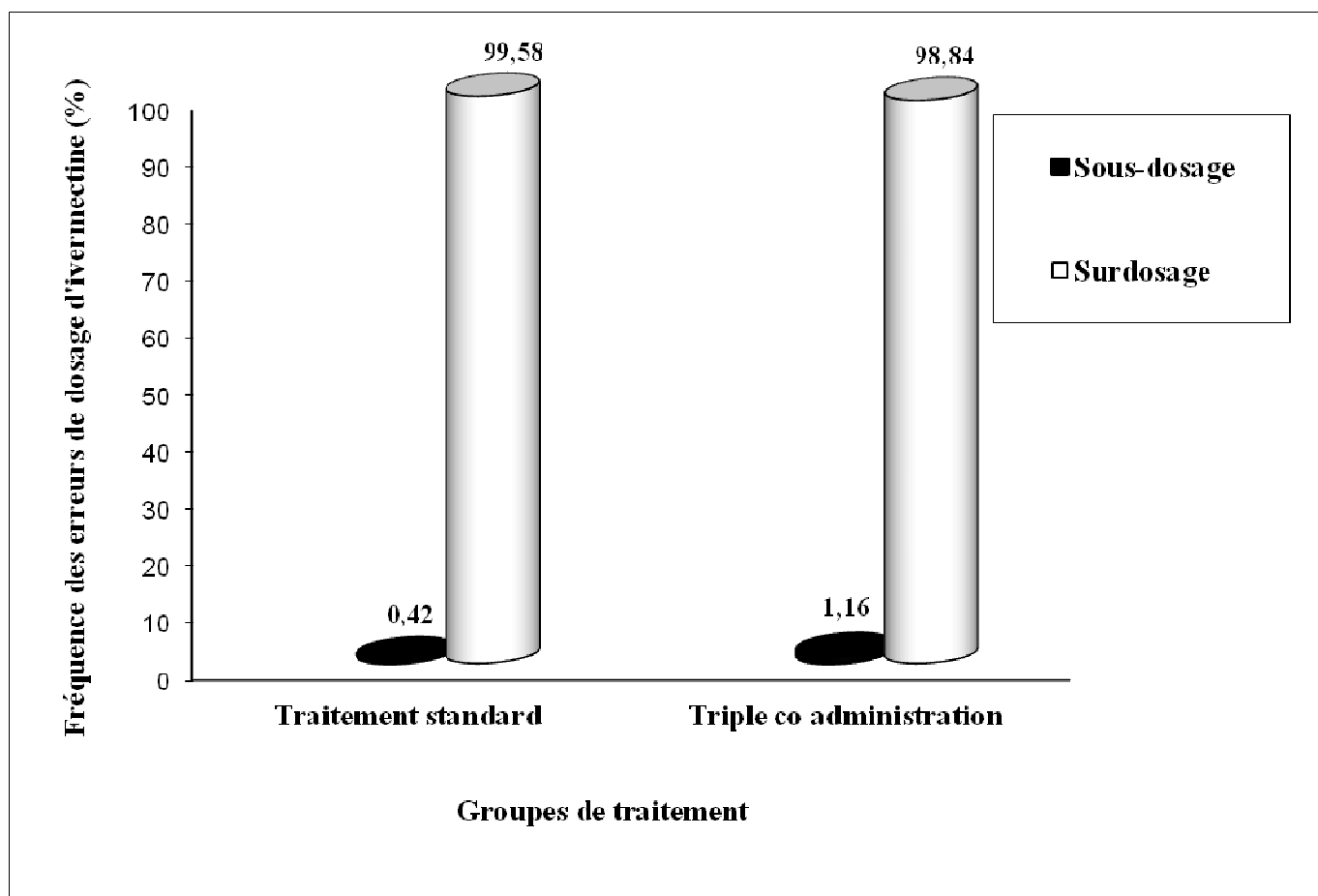


Figure 19: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'ivermectine selon les deux groupes de traitement

La fréquence des erreurs de surdosage avec l'ivermectine était comparable entre le groupe de traitement standard (710/713) et celui de la triple co administration (798/605) (Test exact de Fisher; $p=0,20$).

La fréquence du surdosage avec l'ivermectine (710/713) était significativement plus élevée que celle du sous-dosage (3/713) dans le groupe de traitement standard ($\text{Chi}^2=1402,10$; $p<10^{-6}$).

Le même constat a été fait dans le groupe de la triple co administration avec une fréquence du surdosage (798/605) plus élevée par rapport à celle du sous-dosage (7/605) ($\text{Chi}^2=1154,65$; $p<10^{-6}$).

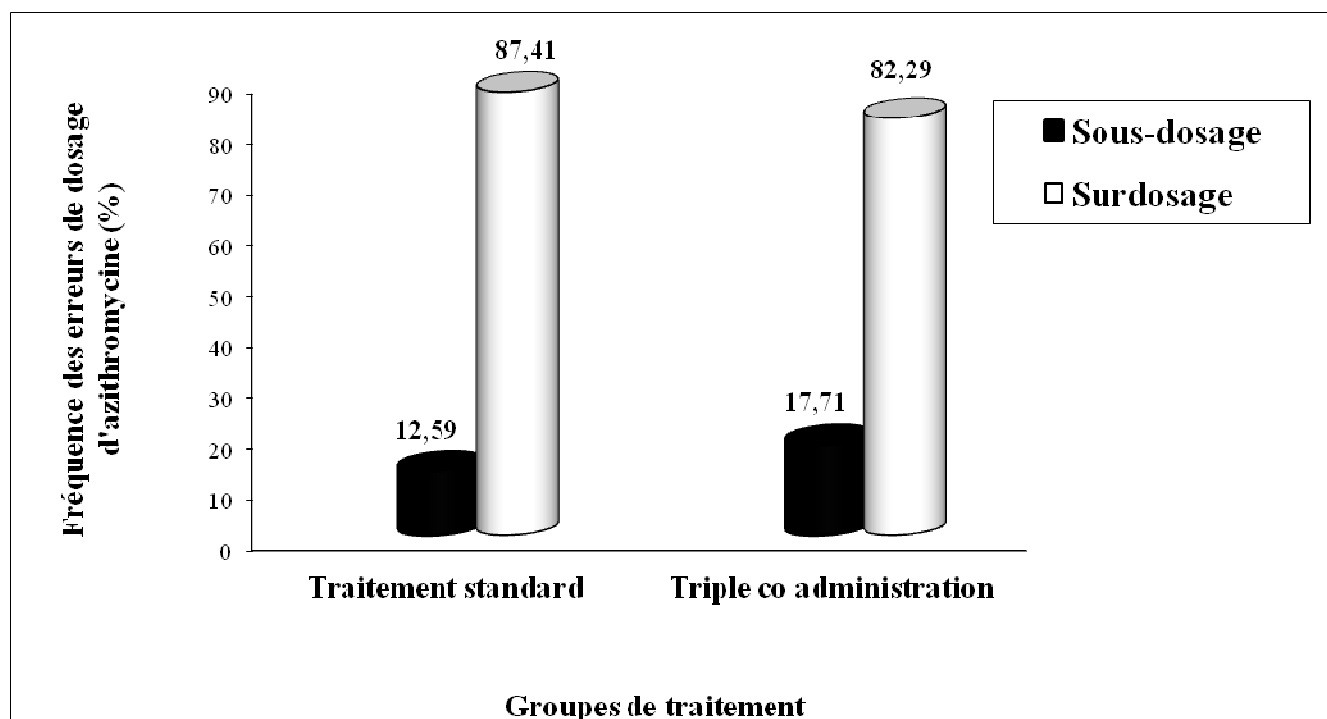


Figure 20: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine selon les deux groupes de traitement

La fréquence du surdosage d'azithromycine était significativement plus élevée dans le groupe de traitement standard (1048/1199) que dans celui de la triple co administration (934/1135) ($\text{Chi}^2=11,91$; $p<10^{-3}$).

La fréquence du sous-dosage d'azithromycine a été significativement plus élevée dans le groupe de la triple co administration (201/1135) que dans celui du traitement standard (151/1199) ($\text{Chi}^2=11,91$ $p<10^{-3}$).

La fréquence du surdosage d'azithromycine (1048/1199) était plus élevée par rapport à celle du sous-dosage (151/1199) dans le groupe de traitement standard ($\text{Chi}^2=1342,13$ $p<10^{-6}$).

Le même constat a été fait dans le groupe de la triple co administration avec une fréquence du surdosage (934/1135) plus élevée que celle du sous-dosage (201/1135) ($\text{Chi}^2=946,76$; $p<10^{-6}$).

Tableau XV: Fréquence des erreurs de dosage d'ivermectine après administration selon la taille par groupes d'âge dans les deux groupes de traitement

Tranches d'âge en années	Administration d'ivermectine dans le groupe du traitement standard				Administration d'ivermectine dans le groupe de la triple co administration				Sous-dosage	Surdosage
	Total N (%)	Dose normale N (%)	Sous-dosage N (%)	Surdosage N (%)	Total N (%)	Dose normale N (%)	Sous-dosage N (%)	Surdosage N (%)		
<10	490(100)	296(60,41)	2(0,41)	192(39,18)	474(100)	318(67,09)	3(0,63)	153(32,28)	*p=0,68	0,03 ; 5
10-19	572(100)	193(33,74)	0	379(66,26)	560(100)	246(43,93)	3(0,54)	311(55,54)	*p=0,12	<10 ⁻³ ; 13,67
20-29	86(100)	56(65,12)	1(1,16)	29(33,72)	78(100)	48(61,54)	0	30(38,46)	*p=1	0,53 ; 0,4
30-39	69(100)	50(72,46)	0	19(27,54)	100(100)	84(84)	0	16(16)	-	-
40-49	122(100)	85(69,67)	0	37(30,33)	134(100)	95(70,90)	1(0,75)	38(28,36)	*p=1	0,73 ; 0,12
≥ 50	171(100)	117(68,42)	0	54(31,58)	155(100)	105(67,74)	0	50(32,26)	-	0,90 ; 0,02
Total	1510(100)	797(52,78)	3(0,20)	710(47,02)	1501(100)	896(59,69)	7(0,47)	598(39,84)	*p=0,22	*p=0,22

N=nombre de sujets

*=Test exact de Fisher

- = non applicable

La fréquence du surdosage chez les sujets ayant un âge compris entre 10-19 ans était significativement plus élevée dans le groupe de traitement standard (66,26%) que dans celui de la triple co administration (55,54%) (Test exact de Fisher; $p=3*10^{-4}$).

Le nombre de sujets ayant eu un sous-dosage était deux fois plus élevé dans le groupe de la triple co administration que dans celui du traitement standard mais les fréquences étaient comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; $p=0,22$).

Les sujets de 30 ans et plus n'avaient pas de sous-dosage dans le groupe du traitement standard (0%) et un seul cas dans le groupe de la triple co administration (0,75%).

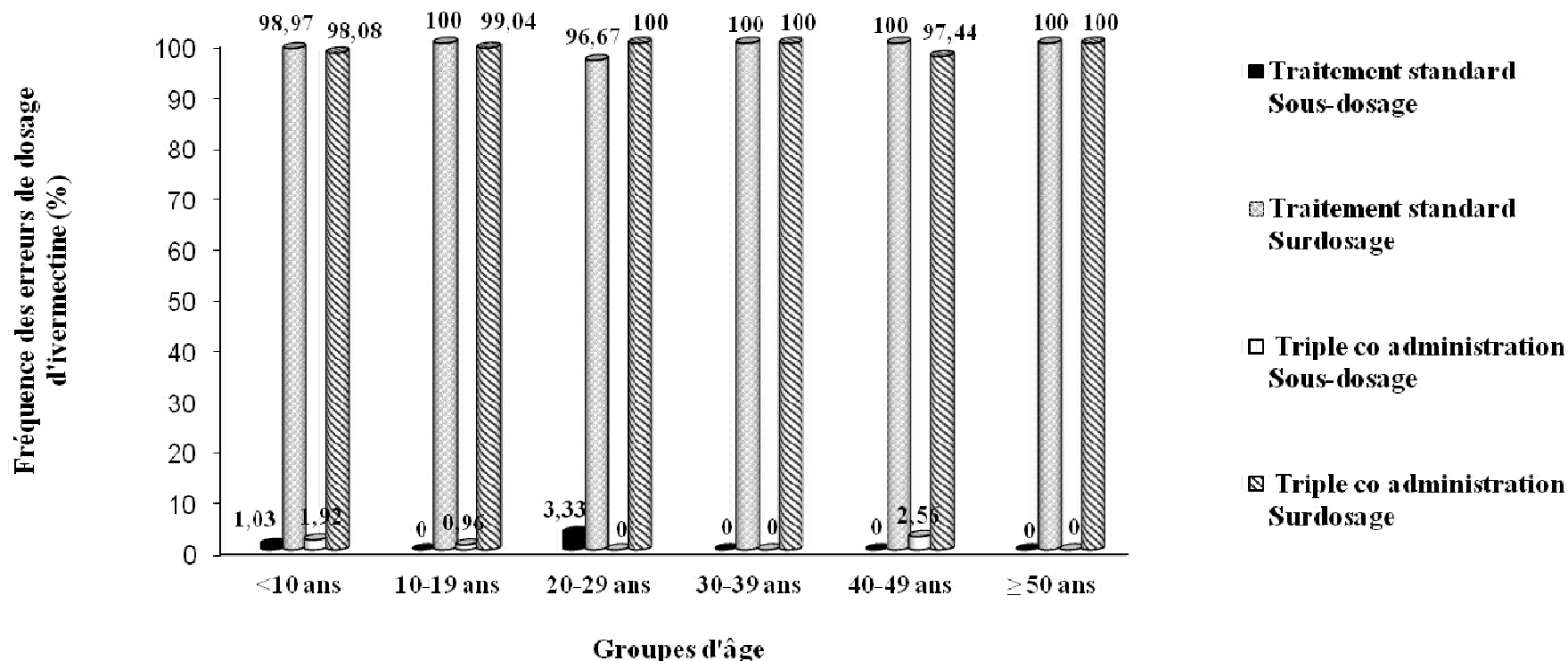


Figure 21: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'ivermectine après administration selon la taille par groupes d'âge dans les deux groupes de traitement

Dans le groupe du traitement standard, il a été observé des erreurs de sous-dosage d'ivermectine seulement chez les sujets âgés de 20-29 ans (1/30) et ceux âgés de moins de 10 ans (2/194) tandis que celles de surdosage ont été observées au sein de toutes les tranches d'âge.

Dans le groupe de la triple co administration, toutes les erreurs de dosage d'ivermectine étaient des surdosages et furent rencontrées chez tous les sujets de 20-39 ans et ceux de 50 ans et plus.

Les fréquences des erreurs de dosage étaient comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; $p=0,20$).

Tableau XVI: Fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine après administration selon la taille par groupes d'âge dans les deux groupes de traitement

Tranches d'âge en années	Administration d'azithromycine dans le groupe du traitement standard				Administration d'azithromycine dans le groupe de la triple co administration				Sous-dosage	Surdosage
	Total N (%)	Dose normale N (%)	Sous-dosage N (%)	Surdosage N (%)	Total N (%)	Dose normale N (%)	Sous-dosage N (%)	Surdosage N (%)		
<10	490 (100)	33(6,73)	3(0,61)	454(92,65)	474(100)	43(9,07)	3(0,63)	428(90,29)	* $p=1$	0,19 ; 1,72
10-19	572(100)	67(11,71)	9(1,57)	496(86,71)	560(100)	104(18,57)	16(2,86)	440(78,57)	0,14; 2,16	<10 ⁻⁴ ; 13,1
20-29	86(100)	36(41,85)	26(30,23)	24(27,91)	78(100)	42(53,85)	27(34,61)	9(11,54)	0,55 ; 0,36	0,009; 6,82
30-39	69(100)	35(50,72)	21(30,43)	13(18,84)	100(100)	35(35)	54(54)	11(11)	0,002 ; 9,19	0,15; 2,06
40-49	122(100)	57(46,72)	39(31,97)	26(21,31)	134(100)	62(46,27)	49(36,57)	23(17,16)	0,44 ; 0,6	0,4 ; 0,71
≥ 50	171(100)	83(48,54)	53(30,99)	35(20,48)	155(100)	80(51,61)	52(33,55)	23(14,84)	0,62 ; 0,24	0,18; 1,76
Total N (%)	1510(100)	311(20,60)	151(10)	1048(69,40)	1501(100)	366(24,38)	201(13,39)	934(62,22)		

N=nombre de sujets

cm=centimètre

*=Test exact de Fisher

Les fréquences les plus élevées de surdosage ont été observées chez les sujets ayant un âge <10 ans dans le groupe de traitement standard (92,65%) en comparaison au groupe ayant reçu la triple co administration (90,29 %). Ces deux fréquences étaient comparables ($\text{Chi}^2=1,72$; $p=0,19$).

La fréquence la plus élevée de sous-dosage a été observée chez les sujets ayant un âge ≥ 50 ans (30,99%) dans le traitement standard tandis que dans la triple co administration, elle a été observée chez les sujets ayant un âge compris entre 30-39 ans (54%).

Il faut noter que les fréquences de sous-dosage dans les différents groupes d'âge étaient comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; toutes les valeurs de $p \geq 0,16$) sauf le groupe d'âge 30-39 ans où une fréquence significativement plus élevée a été observée chez ceux ayant reçu la triple co administration (Test exact de Fisher; $p=0,002$).

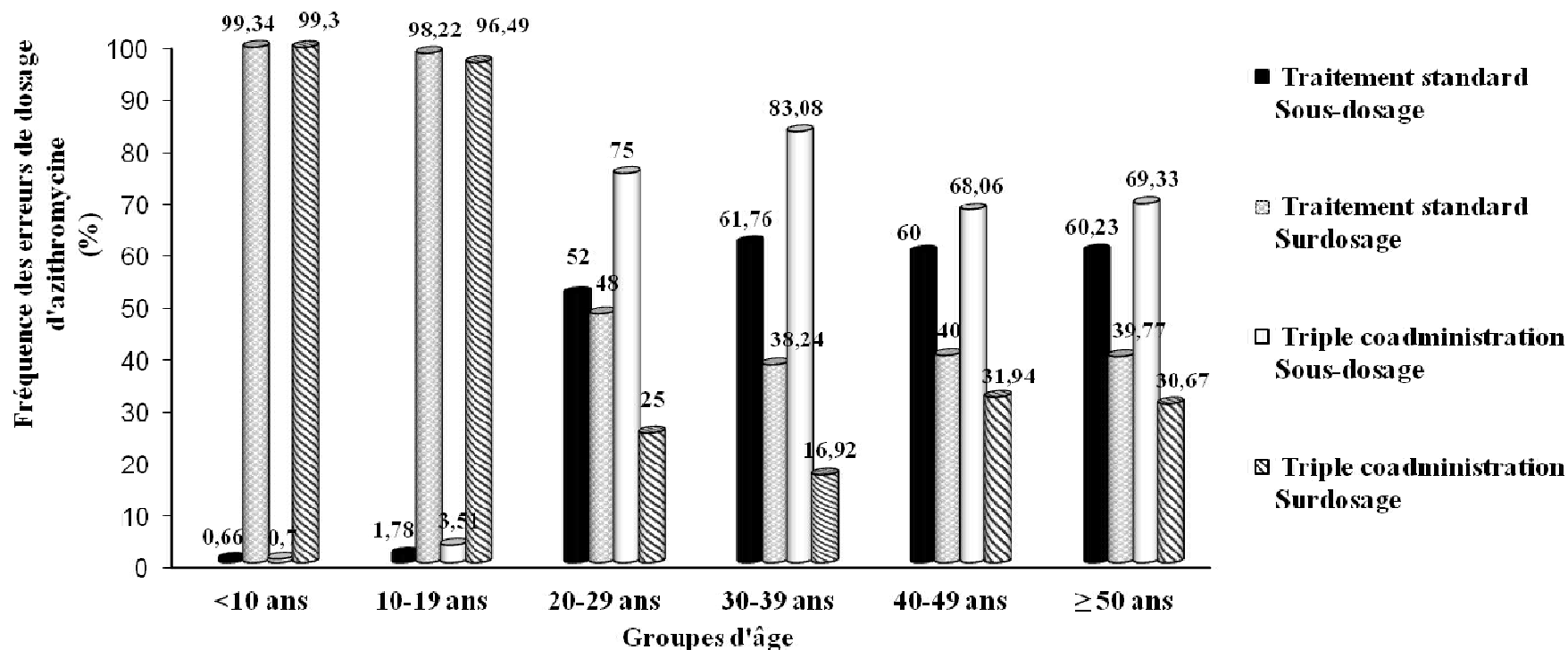


Figure 22: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine après administration selon la taille par groupes d'âge dans les deux groupes de traitement

Les fréquences du surdosage d'azithromycine chez les sujets d'âge <10ans et ceux âgés de 10-19 ans ont été les plus élevées dans les deux groupes de traitement. Les fréquences du surdosage d'azithromycine chez les sujets d'âge <10ans ont été comparables entre le groupe du traitement standard (454/457) et celui de la triple co administration (428/431) (Test exact de Fisher; $p=1,00$). Le même scénario a été observé chez les sujets âgés de 10-19 ans ($\text{Chi}^2=2,82$; $p=0,09$).

La fréquence du sous-dosage d'azithromycine chez les sujets âgés de 30-39 ans a été significativement plus élevée dans le groupe de la triple co administration (54/65) que dans celui du traitement standard (21/34) ($\text{Chi}^2=5,52$; $p=0,02$).

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Tableau XVII: Fréquence des erreurs de dosage liée à la méthode de distribution de l'ivermectine selon la taille par village

Distribution de l'ivermectine en cp	Villages				Total N (%)
	Bougoula N (%)	Tienkougoba N (%)	Kebila N (%)	Mena N (%)	
Dose normale	351 (46,49)	418 (55,36)	449 (59,79)	475 (63,33)	1693 (56,23)
Doses erronées	404 (53,51)	337 (44,64)	302 (40,21)	275 (36,67)	1318 (43,77)
Total N (%)	755 (100)	755 (100)	751 (100)	750 (100)	3011 (100)
p ; Chi² ; ddl	0,006;7,44;	17,38 ; 3,1*10 ⁻⁵ ; 1	57,55;10 ⁻⁶ ; 1	106,67;10 ⁻⁶ ;1	

N=nombre de sujets ; cp=comprimé

Les fréquences d'administration de doses erronées dans les 4 villages étaient significativement différentes (Chi²=48,57; p=10⁻⁶; ddl=3). Bougoula a été le village d'étude ayant observé le plus l'administration de doses erronées d'ivermectine (53,51%).

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

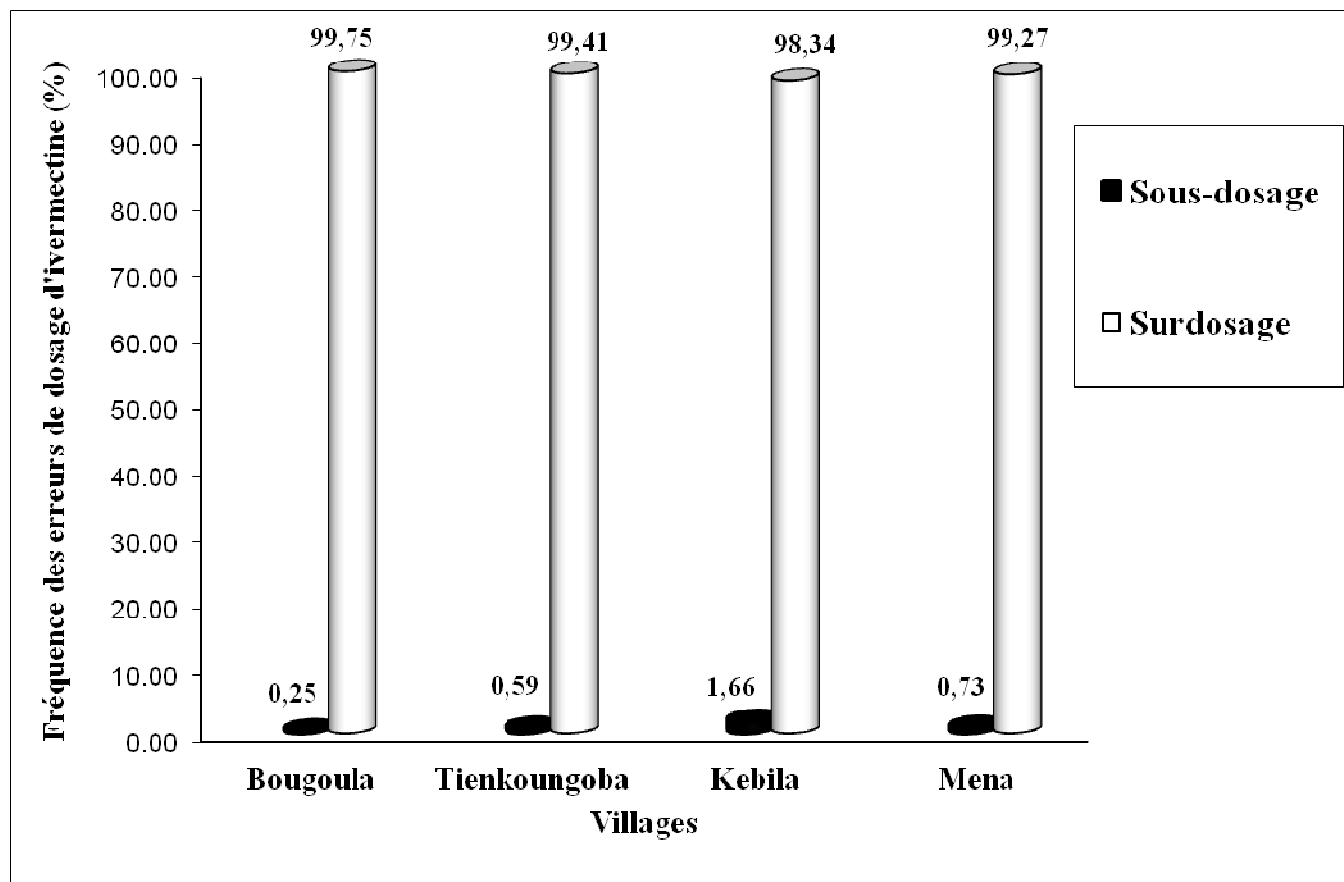


Figure 23: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'ivermectine selon la taille dans les quatre villages d'étude

Le surdosage a été plus fréquent dans le village de Bougoula avec 99,75% (403/404)

Le surdosage d'ivermectine a été plus fréquent (99,24%) que le sous dosage (0,76%).

Les fréquences du surdosage d'ivermectine observées ont été comparables entre les villages d'étude ($\text{Chi}^2=4,75$; $p=0,19$; $\text{ddl}=3$).

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Tableau XVIII: Fréquence des erreurs de dosage liée à la méthode de distribution de l'azithromycine selon la taille par village

Distribution de l'azithromycine en cp	Villages				Total N (%)
	Bougoula N (%)	Tienkougoba N (%)	Kebila N (%)	Mena N (%)	
Dose normale	132 (17,48)	180 (23,84)	186 (24,77)	179 (23,87)	677 (22,48)
Doses erronées	623 (82,52)	575 (76,16)	565 (75,23)	571 (76,13)	2334 (77,52)
Total N (%)	755 (100)	755 (100)	751 (100)	750 (100)	3011 (100)
p ; Chi² ; ddl	638,63; 10 ⁻⁶	413,31; 10 ⁻⁶	382,53; 10 ⁻⁶	409,77; 10 ⁻⁶	

N=nombre de sujets ; cp=comprimé

L'administration d'une dose erronée d'azithromycine a été plus fréquente dans le village de Bougoula (82,52%).

Les fréquences d'administration de doses erronées étaient statistiquement différentes entre les 4 villages d'étude (Chi²=14,70; p=0,002; ddl=3).

Dans chaque village, au moins 75% des sujets traités avaient reçu une dose erronée avec une moyenne de 77,52% dans les 4 villages réunis.

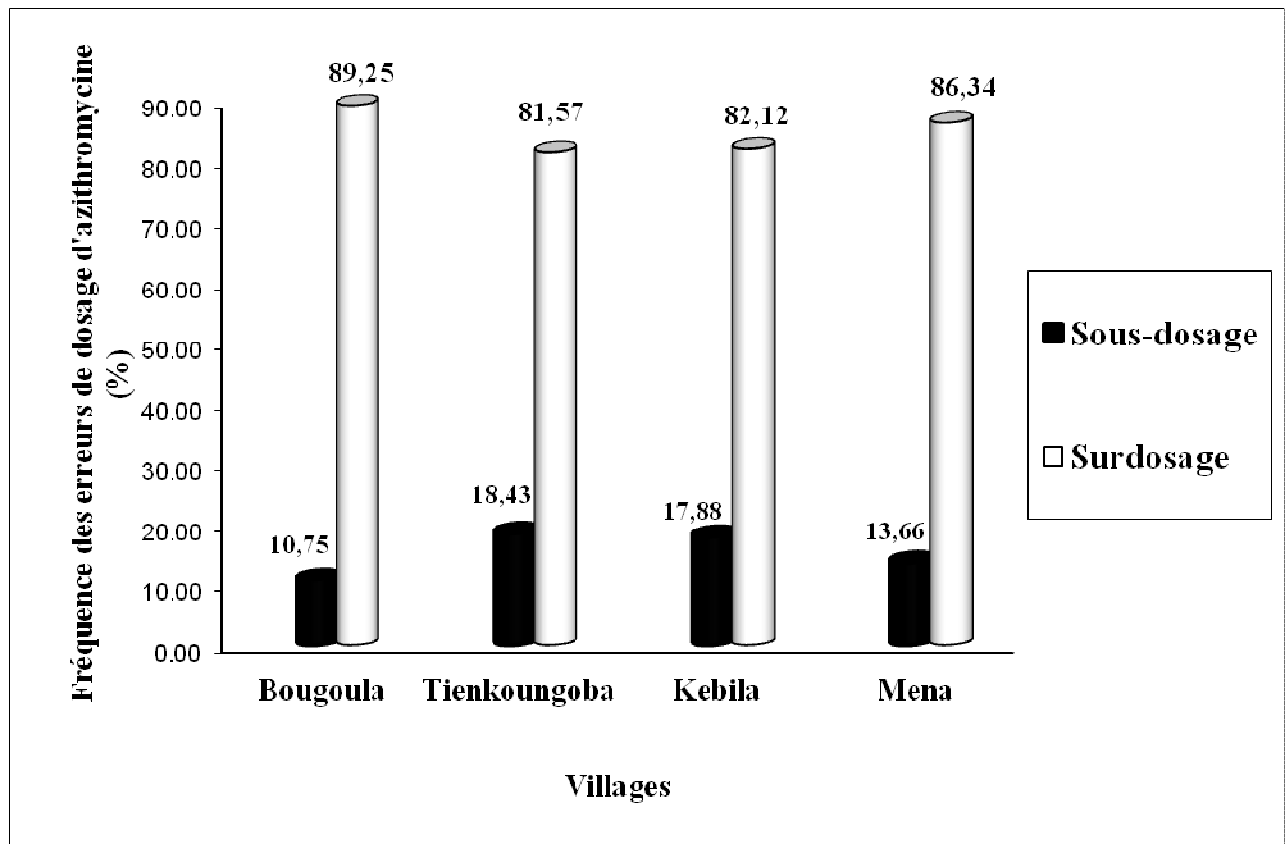


Figure 24: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine selon la taille dans les quatre villages d'étude

Le surdosage a été plus fréquent dans le village de Bougoula avec 89,25% (556/623).

Les fréquences d'administration du surdosage étaient statistiquement différentes entre les 4 villages d'étude ($\text{Chi}^2=18,50$; $p=3*10^{-4}$; $\text{ddl}=3$).

Le sous-dosage a été plus fréquent dans le village de Tienkougoba avec 18,43% (106/575).

Les fréquences d'administration du sous-dosage étaient statistiquement différentes entre les 4 villages d'étude ($\text{Chi}^2=18,50$; $p=3,46*10^{-4}$; $\text{ddl}=3$).

5.3. Déterminer la fréquence et l'importance des erreurs commises par l'opérateur lors de l'administration des médicaments selon la taille pour les deux types de traitement.

Tableau XIX: Variation de la fréquence des erreurs de posologie avec l'ivermectine commises par l'opérateur dans la population d'étude

Dose d'ivermectine en cp [intervalles de taille en cm]	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour surdosage N (%)	Nombre de sujets pour sous-dosage N (%)	Total N (%)
1cp [90-119]	683 (99,71)	2 (0,29)	0	685 (100)
2cp [120-140]	792 (99,12)	3 (0,25)	4 (0,50)	799(100)
3cp [141-158]	709 (99,30)	4 (0,56)	1 (0,14)	714(100)
4cp [≥ 159]	811 (99,75)	0	2 (0,25)	813 (100)
Total N (%)	2995 (99,47)	9 (0,30)	7 (0,23)	3011 (100)

N=nombre de sujets cp=comprimé cm=centimètre

Il y a eu 16 cas d'erreurs de dosage dues à l'opérateur chez les 3011 sujets traités avec l'ivermectine dont 9 cas de surdosage (0,30%) et 7 cas de sous-dosage (0,23%).

Il a été observé l'absence de surdosage et de sous-dosage respectivement chez les sujets les plus grands (≥ 159 cm) et les plus courts (90-119 cm).

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Tableau XX: Variation de la fréquence des erreurs de posologie d'azithromycine commises par l'opérateur dans la population d'étude

Doses d'azithromycine en cp [intervalles de taille]	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour surdosage N (%)	Nombre de sujets pour sous-dosage N (%)	Total N (%)
1cp [90-94]	17 (94,44)	1 (5,56)	0	18 (100)
2cp [95-123]	839 (98,24)	10 (1,17)	5 (0,59)	854 (100)
3cp [124-143]	707 (98,19)	4 (0,56)	9 (1,25)	720 (100)
4cp [≥ 144]	1409 (99,30)	10 (0,70)	0	1419 (100)
Total N (%)	2972 (98,70)	25 (0,83)	14 (0,46)	3011 (100)

N=nombre de sujets cp=comprimé cm=centimètre

Il y a eu 39 cas d'erreurs de dosage dues à l'opérateur chez les 3011 sujets traités avec l'azithromycine dont 25 cas de surdosage (0,83%) et 14 cas de sous-dosage (0,46%).

Il a été observé l'absence de surdosage et de sous-dosage respectivement chez les sujets les plus grands (≥144 cm) et les plus courts (90-94 cm).

Tableau XXI: Variation de la fréquence des erreurs de posologie avec l'ivermectine commises par l'opérateur selon la taille dans les deux groupes de traitement

Doses d'IVM en cp [intervalles de taille en cm]	Doses d'ivermectine reçues en cp dans le groupe de traitement standard			Doses d'ivermectine reçues en cp dans le groupe de la triple co administration			p	Chi ²
	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)		
1cp [90-119]	348 (100)	348 (100)	0	337 (100)	335 (99,41)	2 (0,59)		*P=0,24
2cp [120-140]	411 (100)	411 (100)	0	388 (100)	381 (98,20)	7 (1,80)		*P=0,006
3cp [141-158]	370 (100)	369 (99,73)	1 (0,27)	344 (100)	340 (98,84)	4 (1,16)		*P=0,20
4cp [≥ 159]	381 (100)	379 (99,48)	2 (0,53)	432 (100)	432 (100)	0		*P=0,22
Total N (%)	1510 (100)	1507 (99,80)	3 (0,20)	1501 (100)	1488 (99,13)	13 (0,87)		0,02 ; 5,14

IVM=ivermectine N=nombre de sujets cm=centimètre cp=comprimé *Test exact de Fisher = non applicable

Il n'a été observé aucun cas d'erreur de dosage liée à l'opérateur chez les sujets les plus grands (≥ 159 cm) dans le groupe de la triple co administration et les plus petits (90-140 cm) dans celui du traitement standard.

Seul l'intervalle de taille de 120-140 cm (recevant 2 comprimés) avait une fréquence des doses erronées liée à l'opérateur significativement différente entre le groupe du traitement standard (0%) et celui de la triple co administration (1,8%) (Test exact de Fisher; p=0,006).

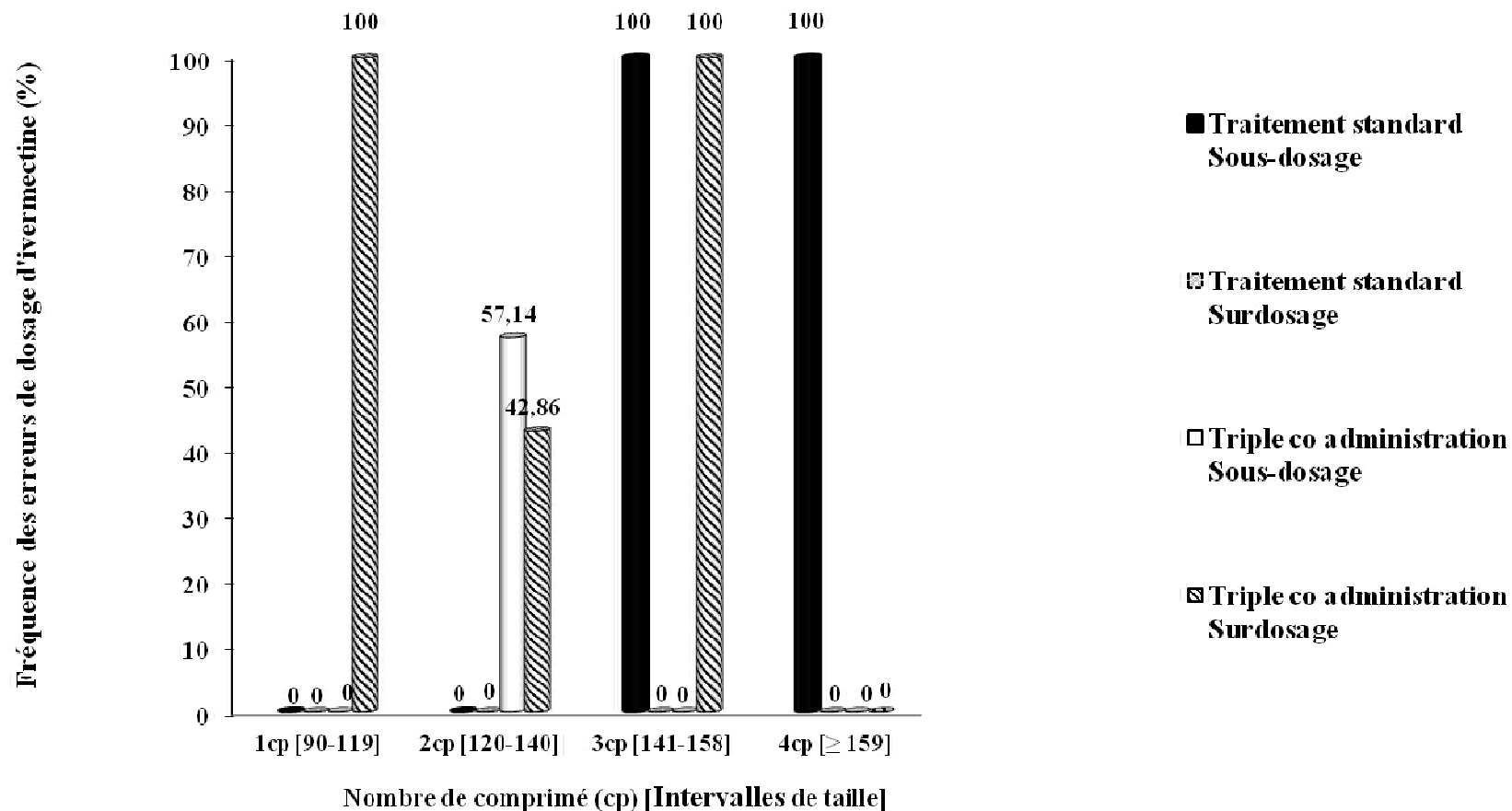


Figure 25: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'ivermectine commises par l'opérateur selon la taille dans les deux groupes de traitement

Le surdosage a été observé chez 9 sujets qui étaient tous du groupe de la triple co administration mais aucun cas n'a été retrouvé dans le groupe de traitement standard.

Dans le groupe de traitement standard, le sous-dosage a été retrouvé chez les sujets recevant 3 et 4 comprimés à l'exception de ceux recevant tout au plus 2 comprimés. Tandis que dans celui de la triple co administration, tous les sujets n'ont pas reçu de sous-dosage à l'exception de 4.

Dans le groupe de la triple co administration, la fréquence des doses erronées d'ivermectine a été plus fréquente chez les sujets ayant reçu 2 comprimés avec 4 cas de sous-dosage (57,14%) (4/7) et 3 cas de surdosage (42,86%) (3/7).

La fréquence des doses erronées (surdosage et sous-dosage) était comparable entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; $p=0,06$).

Tableau XXII: Fréquence des erreurs de posologie avec l'azithromycine commises par l'opérateur selon la taille dans les deux groupes de traitement

Doses d'azithromycine en cp [intervalles de taille en cm]	Doses d'azithromycine reçues en cp dans le groupe de traitement standard			Doses d'azithromycine reçues en cp dans le groupe de la triple co administration			p	Chi ²
	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)		
1cp [90-94]	6 (100)	6 (100)	0 (0)	12 (100)	11 (91,67)	1 (8,33)		*p=1
2cp [95-123]	435 (100)	433 (99,54)	2 (0,46)	419 (100)	406 (96,90)	13 (3,10)		*p=0,003
3cp [124-143]	384 (100)	379 (98,70)	5 (1,30)	336 (100)	328 (97,62)	8 (2,38)		*p=0,40
4cp [≥ 144]	685 (100)	680 (99,27)	5 (0,73)	734 (100)	729 (99,32)	5 (0,68)		*p=1
Total N (%)	1510 (100)	1498 (99,21)	12 (0,79)	1501 (100)	1474 (98,20)	27 (1,80)		0,02 ; 5,18

N=nombre de sujets

cp=comprimé

cm=centimètre

*=Test exact de Fisher

- = non applicable

Il y a eu deux fois plus de doses erronées d'azithromycine liées à l'opérateur dans le groupe de la triple co administration (1,80%) que dans celui du traitement standard (0,79%). Les fréquences ces doses erronées ont été statistiquement différentes entre les deux groupes de traitement (Chi²=5,18; p=0,02; ddl=1).

Il n'y a eu aucun cas d'erreur de dosage d'azithromycine chez les sujets les plus petits (90-94 cm) dans le groupe du traitement standard et un seul cas dans celui de la triple co administration. Ces fréquences ont été comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher ; p=1).

La fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine chez les sujets les plus grands (≥ 144 cm), de même que ceux ayant une taille comprise entre 124-143 cm ont été comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; toutes les valeurs de p > 0,40).

Tandis que celle chez ceux ayant une taille comprise entre 95-123 cm avaient des fréquences statistiquement différentes (Test exact de Fisher; $p=0,003$).

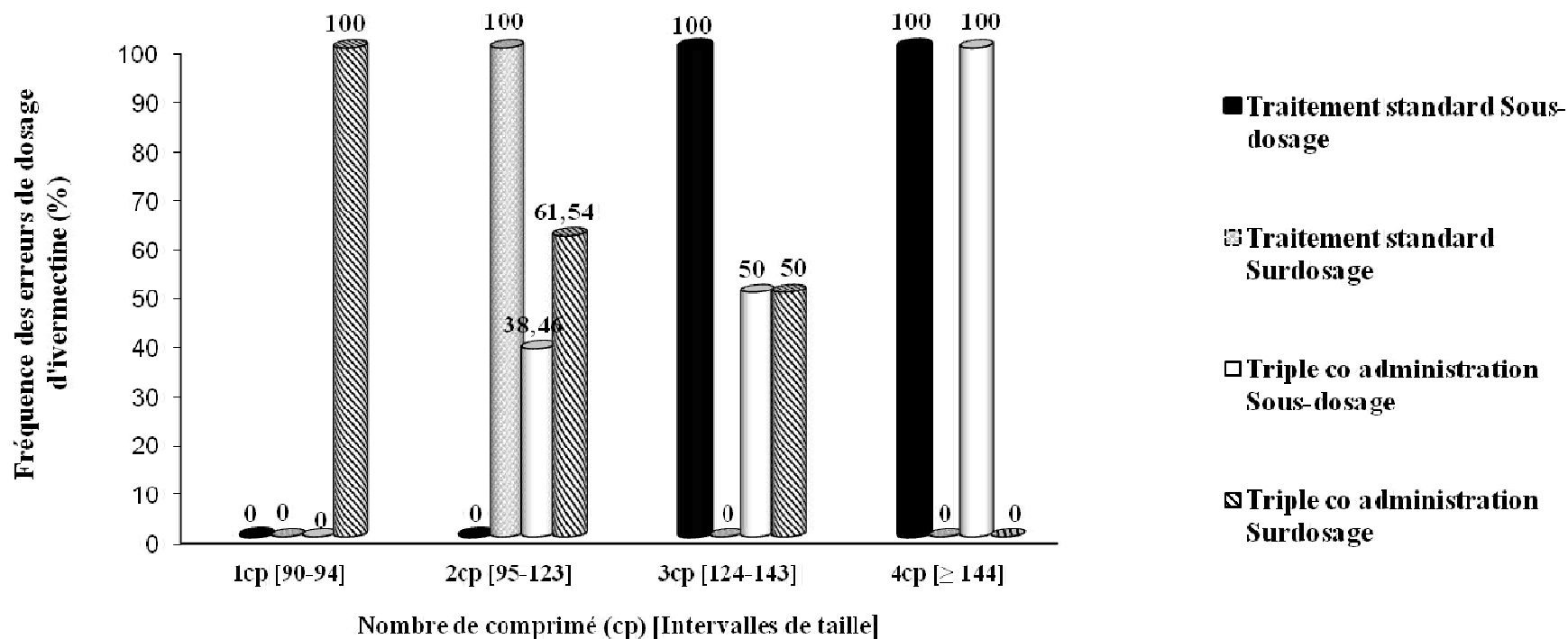


Figure 26: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine commises par l'opérateur selon la taille dans les deux groupes de traitement

Chez les sujets ayant reçu 2 comprimés, la fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine a été plus élevée dans le groupe de la triple co administration avec 8 cas de surdosage (61,54%) (8/13) et 5 cas de sous-dosage (38,46%) (5/13), tandis que dans celui du

traitement standard, il a été observé 2 cas de surdosage et aucun cas de sous-dosage. Leurs fréquences ont été comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; $p=0,52$).

La fréquence des doses erronées (sous-dosage et surdosage) était comparable entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; $p=0,08$).

Dans le groupe du traitement standard, il n'a été observé aucune erreur de dosage d'azithromycine liée à l'opérateur chez les sujets les plus petits (recevant 1 comprimé), aucun sous-dosage chez ceux recevant 2 comprimés et aucun surdosage chez ceux recevant 3 ou 4 comprimés.

Dans le groupe de la triple co administration, le sous-dosage a été absent chez les plus petits (recevant 1 comprimé) et le surdosage chez les plus grands (recevant 4 comprimés).

5.3. Déterminer la fréquence des événements indésirables en fonction de la dose administrée selon la taille.

Tableau XXIII: Fréquence des erreurs de dosage avec l'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable après administration selon la taille dans les deux groupes de traitement

Intervalles de taille en cm	Distribution d'ivermectine en cp dans le groupe de traitement standard quand EI présent			Distribution d'ivermectine en cp dans le groupe de la triple co administration quand EI présent			p	Chi ²
	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)		
1cp [90-119]	30 (100)	28 (93,33)	2 (6,67)	32 (100)	29 (90,63)	3 (9,38)		*p=1
2cp [120-140]	51 (100)	18 (35,29)	33 (64,71)	66 (100)	29 (43,94)	37 (56,06)		*p=0,45
3cp [141-158]	64 (100)	33 (51,56)	31 (48,44)	81 (100)	36 (44,44)	45 (55,56)		*p=0,41
4cp [≥ 159]	94 (100)	52 (55,32)	42 (44,68)	102 (100)	61 (59,80)	41 (40,20)		*p=0,56
Total N (%)	239 (100)	131 (54,81)	108 (45,19)	281 (100)	155 (55,16)	126 (44,84)		*p=1

N=nombre de sujets cp=comprimé cm=centimètre *=Test exact de Fisher EI=Evènement indésirable - = non applicable

La fréquence des doses erronées chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable a été comparable entre le groupe du traitement standard (45,19%) et celui de la triple co administration (44,84%) (Test exact de Fisher; p=1).

La fréquence des doses erronées chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable et ayant reçu deux comprimés étaient plus fréquents dans le groupe du traitement standard (64,71%) que dans celui de la triple co administration (56,06%). Cette fréquence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; p=0,45).

Parmi les sujets du groupe du traitement standard, les fréquences des doses erronées chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable ont été statistiquement différentes entre tous les intervalles de taille (Chi²=26,10; p=9*10⁻⁶; ddl=3).

Le même constat a été fait dans le groupe de la triple co administration (Chi²=24,28; p=2,2*10⁻⁶; ddl=3).

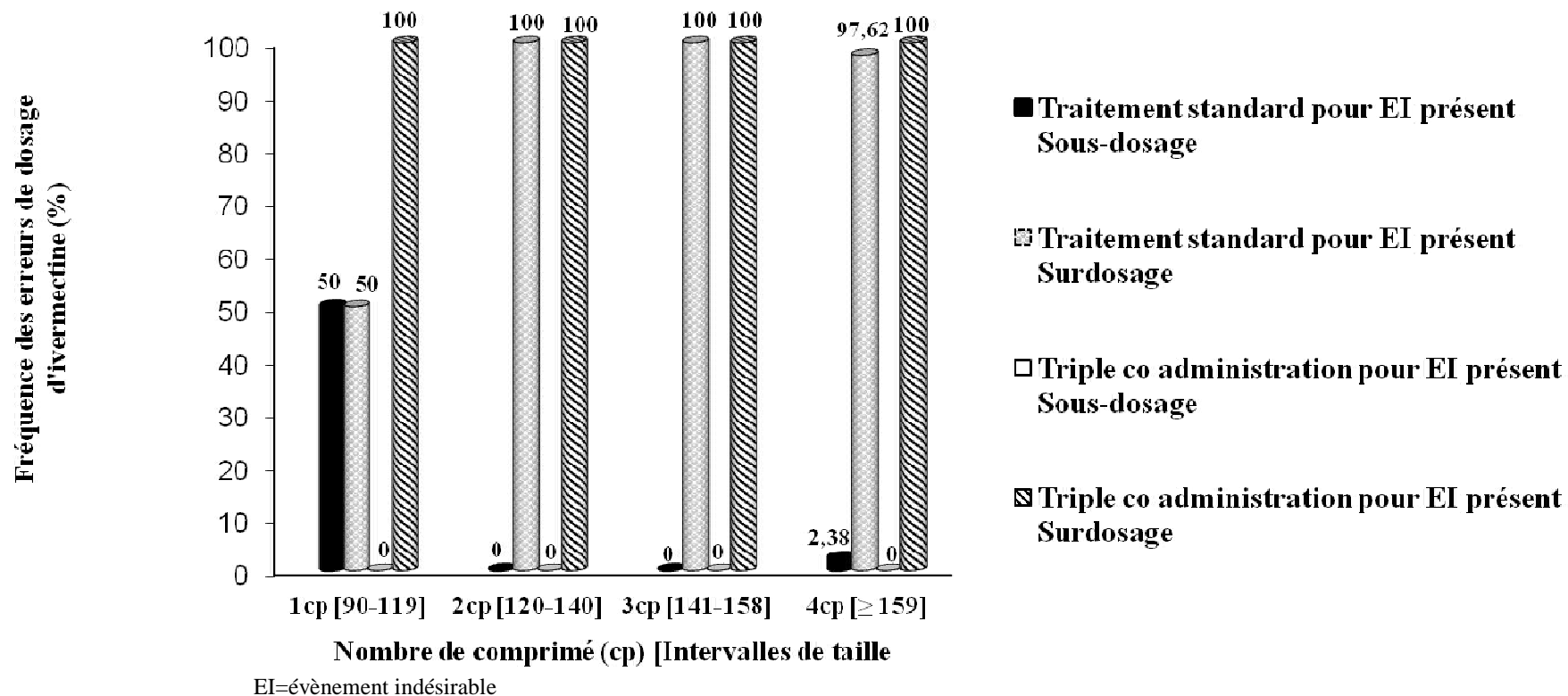


Figure 27: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable après administration selon la taille dans les deux groupes de traitement

La fréquence des sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable parmi les sujets ayant reçu une dose erronée d'ivermectine (sous-dosage et surdosage) a été comparable entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; $p=0,21$).

Il n'a été retrouvé aucun cas de sous-dosage chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable dans le groupe de la triple co administration de même que dans le groupe du traitement standard à l'exception des sujets les plus petits (devant recevoir un comprimé) (1/2) et les plus grands (devant recevoir quatre comprimés) (1/42) qui avaient des fréquences comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; toutes les valeurs de $p > 0,40$).

Tableau XXIV: Fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable après administration selon la taille dans les deux groupes de traitement

Intervalles de taille en cm	Distribution d'azithromycine en cp dans le groupe de traitement standard quand EI présent			Distribution d'azithromycine en cp dans le groupe de la triple co administration quand EI présent			p	Chi ²	ddl
	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)			
1cp [90-94]	0	0	0	1 (100)	1 (100)	0	-		
2cp [95-123]	38 (100)	6 (15,79)	32 (84,21)	44 (100)	3 (6,82)	41 (93,18)	*p=0,29		
3cp [124-143]	53 (100)	1 (1,89)	52 (98,11)	62 (100)	4 (6,45)	58 (93,55)	*p=0,37		
4cp [≥ 144]	148 (100)	61 (41,22)	87 (58,78)	174 (100)	60 (34,48)	114 (65,52)	*p=0,25		
Total N (%)	239 (100)	68 (28,45)	171 (71,55)	281 (100)	68 (24,20)	213 (75,80)	*p=0,27		

N=nombre de sujets cp=comprimé cm=centimètre *=Test exact de Fisher EI=Evènement indésirable - = non applicable

Chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable, la fréquence des doses erronées d'azithromycine a été comparable entre le groupe de la triple co administration (75,80%) et celui du traitement standard (71,55%) (Test exact de Fisher; $p=0,27$).

Parmi les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable, aucune erreur de dosage d'azithromycine n'a été observée chez les sujets qui avaient pris un 1 comprimé dans les deux groupes de traitement.

L'administration d'une dose erronée d'azithromycine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable était plus fréquente chez les sujets qui avaient pris 3 comprimés que chez les autres. Leurs fréquences ont été comparables entre le groupe du traitement standard (98,11%) et celui de la triple co administration (93,55%) (Test exact de Fisher; $p=0,37$).

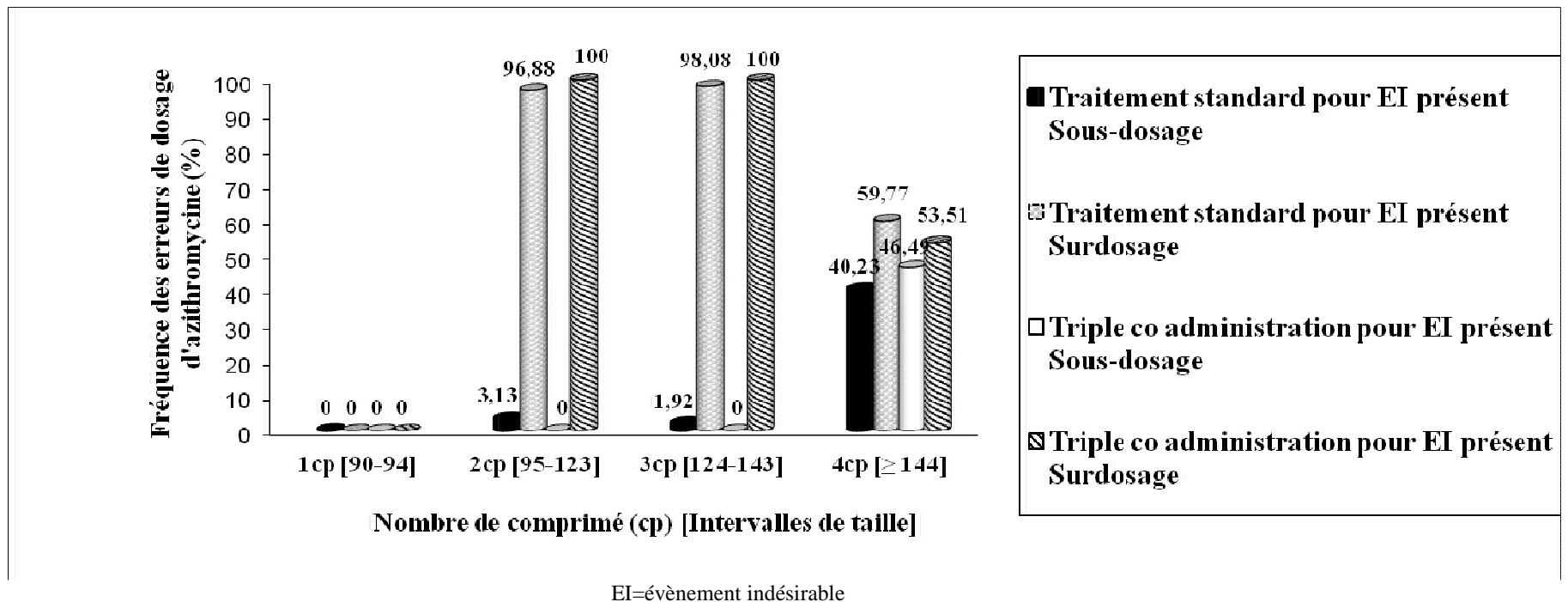


Figure 28: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable après administration selon la taille dans les deux groupes de traitement

Parmi les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable, la fréquence du surdosage d'azithromycine était comparable entre le groupe du traitement standard (134/171) et celui de la triple co administration (160/213) ($\chi^2=0,56$; $p=0,46$).

Le surdosage était plus fréquent chez les sujets devant recevoir trois comprimés avec des fréquences comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; $p=0,47$), mais absent chez ceux recevant 1 comprimé.

Le sous-dosage a été retrouvé chez les sujets devant recevoir 4 comprimés d'azithromycine dans le groupe de la triple coadministration (53/114) et dans celui du traitement standard (35/87). Leurs fréquences ont été comparables entre les deux groupes de traitement ($\text{Chi}^2=0,79$; $p=0,38$).

Parmi ceux devant recevoir 1, 2 ou 3 comprimés, aucun sous-dosage d'azithromycine n'a été retrouvé dans le groupe de la triple coadministration et un seul dans celui du traitement standard devant recevoir 4 comprimés.

Tableau XXV: Variation de la fréquence des erreurs de dosage avec l'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable en fonction des doses reçues selon la taille dans les deux groupes de traitement

Dose d'ivermectine en cp [intervalles de taille en cm]	Doses d'ivermectine reçues en cp dans le groupe de traitement standard quand EI présent			Doses d'ivermectine reçues en cp dans le groupe de la triple co administration quand EI présent			p	Chi ²	ddl
	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)			
1cp [90-119]	30 (100)	30 (100)	0	32 (100)	31 (96,88)	1 (3,13)		*p=1	
2cp[120-140]	51 (100)	51 (100)	0	66 (100)	66 (100)	0		-	
3cp[141-158]	64 (100)	64 (100)	0	81(100)	80 (98,77)	1 (1,23)		*p=1	
4cp [≥ 159]	94 (100)	93 (98,94)	1 (1,06)	102 (100)	102 (100)	0		*p=0,48	
Total N (%)	239 (100)	238 (99,58)	1 (0,42)	281 (100)	279 (99,29)	2 (0,71)		*p=1	

N=nombre de sujets cp=comprimé cm=centimètre *=Test exact de Fisher EI=Evènement indésirable - = non applicable

Dans le groupe du traitement standard, aucune dose erronée n'a été retrouvée chez les sujets ayant reçu 1, 2 et 3 comprimés à l'exception de ceux ayant reçu 4 comprimés.

Dans le groupe de la triple co administration, les doses erronées ont été retrouvées chez les sujets ayant reçu 1 et 3 comprimés à l'exception de ceux ayant reçu 2 et 4 comprimés. La fréquence d'une dose erronée avec l'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable a été comparable entre le groupe de la triple co administration (0,71%) et celui du traitement standard (0,42%) (Test exact de Fisher; p=1).

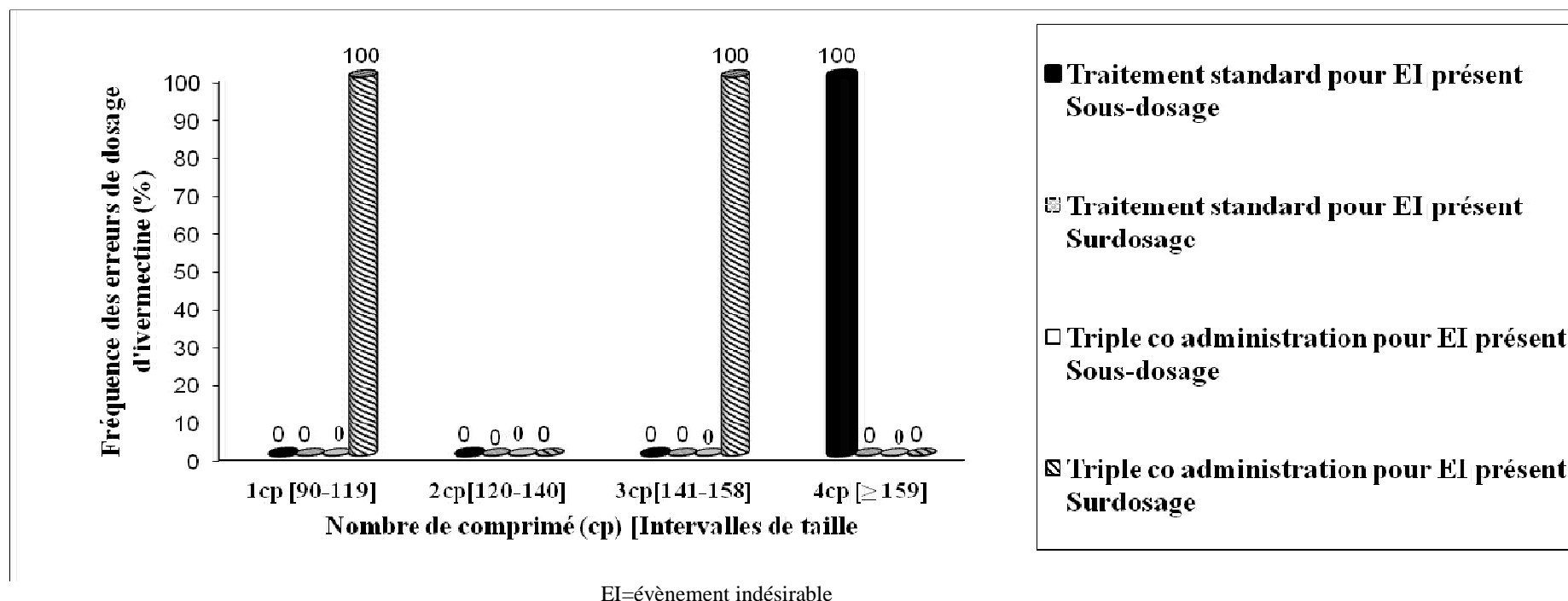


Figure 29: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable en fonction des doses reçues selon la taille dans les deux groupes de traitement

Chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable, le surdosage n'a été observé que chez deux sujets ayant reçu respectivement 1 et 3 comprimés dans le groupe de la triple co administration tandis qu'un cas de sous-dosage a été observé dans le groupe de traitement standard chez ceux ayant reçu 4 comprimés.

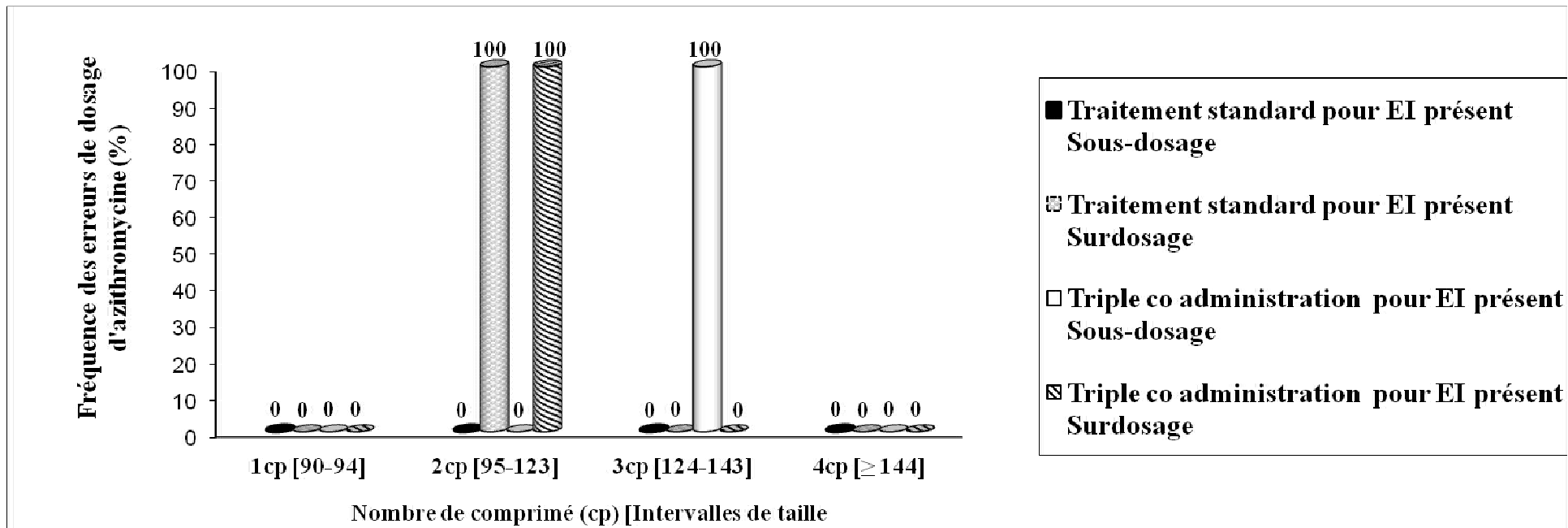
Tableau XXVI: Variation de la fréquence des erreurs de dosage avec l'azithromycine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable en fonction des doses reçues selon la taille dans les deux groupes de traitement

Dose azithromycine en cp [intervalles de taille en cm]	Doses d'azithromycine en cp reçues dans le groupe de traitement standard quand EI présent			Doses d'azithromycine en cp reçues dans le groupe de la triple co administration quand EI présent			p Chi ² ddl
	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	
1cp [90-94]	0	0	0	1 (100)	1 (100)	0	-
2cp [95-123]	39 (100)	38 (97,44)	1 (2,56)	43 (100)	41 (95,35)	2 (4,65)	*p=1
3cp [124-143]	53 (100)	53 (100)	0	63 (100)	60 (95,24)	3 (4,76)	*p=0,25
4cp [≥ 144]	147 (100)	147 (100)	0	174 (100)	174 (100)	0	-
Total N (%)	239 (100)	238 (99,58)	1 (0,42)	281 (100)	276 (98,22)	5 (1,78)	*p=0,23

N=nombre de sujets cp=comprimé cm=centimètre *=Test exact de Fisher EI=Evènement indésirable - = non applicable

La fréquence des doses erronées d'azithromycine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable a été comparable entre le groupe de la triple co administration (1,78%) et celui du traitement standard (0,42%) (Test exact de Fisher; p=0,23).

Dans les deux groupes de traitement, aucune erreur de dosage n'a été observée chez les sujets les plus courts (90-94 cm) et les plus grands (≥ 144cm).



EI=évènement indésirable

Figure 30: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine chez les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable en fonction des doses reçues selon la taille dans les deux groupes de traitement

Parmi les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable dans le groupe du traitement standard, un seul cas de surdosage dans l'intervalle de taille 95-123 cm et aucun cas de sous-dosage.

Parmi les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable dans le groupe de la triple co administration, deux cas de surdosage dans l'intervalle de taille 95-123 cm et trois cas de sous-dosage dans l'intervalle 124-143 cm. Par contre, aucun cas d'erreurs de dosage n'a été retrouvé dans les autres intervalles de taille.

La fréquence des erreurs de dosage était comparable entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; p=1).

5.4. Déterminer la fréquence des événements indésirables chez les sujets ayant reçu des doses erronées selon la posologie prévue en cas d'administration en fonction du poids.

Tableau XXVII: Variation de la fréquence des erreurs de dosage avec l'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable après administration selon l'intervalle de poids dans les deux groupes de traitement

Intervalles de poids en kg	Distribution d'ivermectine en cp dans le groupe de traitement standard quand EI présent			Distribution d'ivermectine en cp dans le groupe de la triple co administration quand EI présent			P	Chi ²
	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)		
1cp [15-25]	43 (100)	28 (65,11)	14 (34,89)	52 (100)	28 (53,85)	22 (46,15)	*p=0,37	
2cp [26-44]	71 (100)	18 (25,35)	53 (74,65)	97 (100)	36 (37,11)	61 (62,89)	*p=0,13	
3cp [45-64]	97 (100)	57 (58,76)	40 (41,24)	91 (100)	50 (54,95)	41 (45,05)	*p=0,66	
5cp [≥ 65]	28 (100)	28 (100)	0	41 (100)	41 (100)	0	-	
Total N (%)	239 (100)	131 (54,81)	108 (45,19)	281 (100)	155 (55,16)	126 (44,84)	*p=1	

N=nombre de sujets cp=comprimé kg=kilogramme EI=Evènement indésirable - = non applicable

Parmi les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable dans les deux groupes de traitement, aucun sujet ayant un poids ≥ 65 kg n'a reçu de dose erronée dans les deux groupes de traitement.

La fréquence des doses erronées d'ivermectine observée chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable selon le poids a été comparable entre le groupe du traitement standard (45,19%) et celui de la triple co administration (44,84%) (Test exact de Fisher; p=1).

L'intervalle de poids 26-44 kg était plus fréquent dans les deux groupes de traitement. Les fréquences observées dans cet intervalle a été comparable entre le groupe du traitement standard (74,65%) et celui de la triple co administration (62,89%) (Test exact de Fisher; p=0,13).

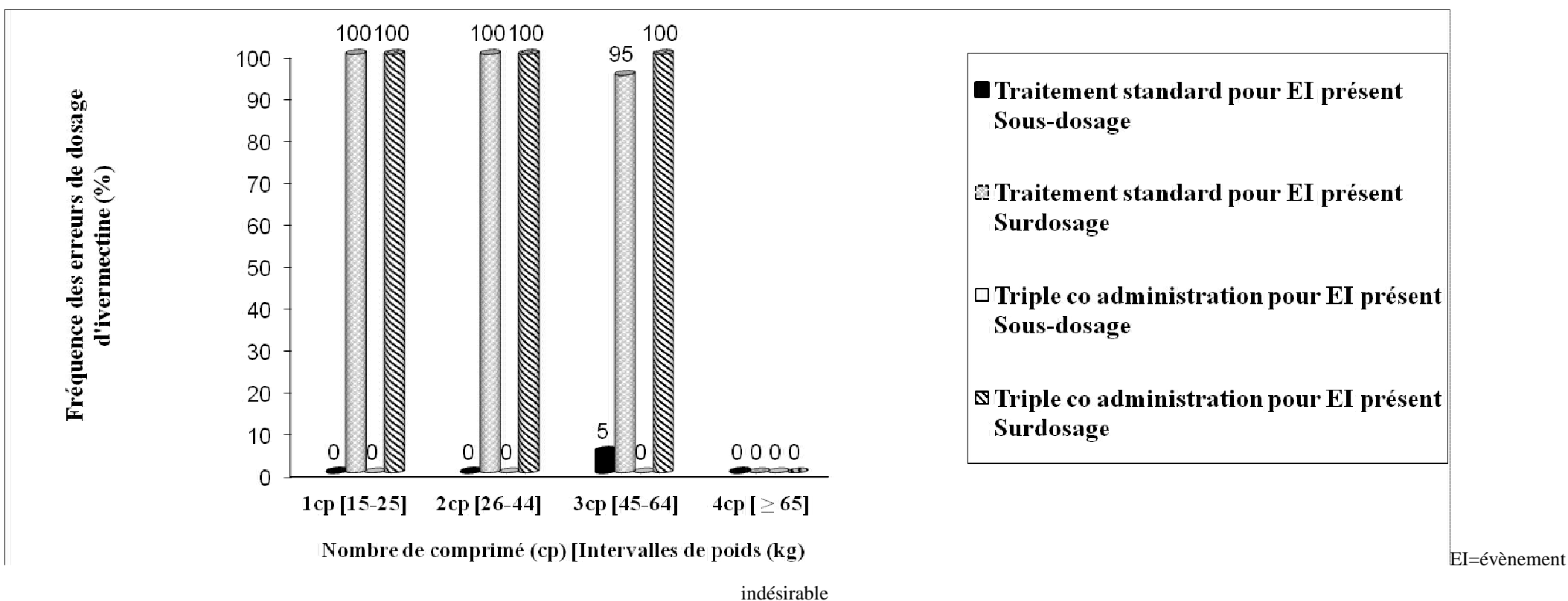


Figure 31: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable après administration selon l'intervalle de poids dans les deux groupes de traitement

Parmi les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable, aucun sous-dosage n'a été observé dans les deux groupes de traitement à l'exception de ceux de l'intervalle de poids 45-64 kg dans le groupe du traitement standard. La fréquence du sous-dosage chez ces sujets a été comparable entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; $p=0,24$).

La fréquence du surdosage chez les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable était comparable entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; $p=0,21$).

Tableau XXVIII: Variation de la fréquence des erreurs de dosage avec l'azithromycine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable après administration selon l'intervalle de poids dans les deux groupes de traitement

Intervalles de poids en kg	Distribution d'azithromycine en cp dans le groupe de traitement standard quand EI présent			Distribution d'azithromycine en cp dans le groupe de la triple co administration quand EI présent			p Chi ²
	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	
1cp [12,5 - 24,99]	36 (100)	0	36 (100)	48 (100)	1 (2,08)	47 (97,92)	*p=1
2cp [25 - 37,49]	63 (100)	6 (9,52)	57 (90,48)	71 (100)	4 (5,63)	67 (94,37)	*p=0,52
3cp [37,5 - 49,99]	42 (100)	1 (2,38)	41 (97,62)	49 (100)	3 (6,12)	46 (93,88)	*p=0,62
4cp [≥ 50]	98 (100)	61 (62,24)	37 (37,76)	113 (100)	60 (53,13)	53 (46,90)	*p=0,21
Total N (%)	239 (100)	68 (28,45)	171 (71,55)	281 (100)	68 (24,20)	213 (75,80)	*p=0,27

N=nombre de sujets kg=kilogramme cp=comprimé EI=événement indésirable

Parmi les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable dans les deux groupes de traitement, tous ceux qui avaient un poids compris entre 12,5 - 24,99 kg ont reçu des doses erronées avec l'azithromycine dans le groupe du traitement standard contre 97,92% dans celui de la triple co administration. Cet intervalle de poids a été le plus représenté et ses fréquences ont été comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; p=1).

L'administration d'une dose erronée a été plus fréquente entre le groupe de la triple co administration (75,80%) que celui du traitement standard (71,55%). Leurs fréquences ont été comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; p=0,27).

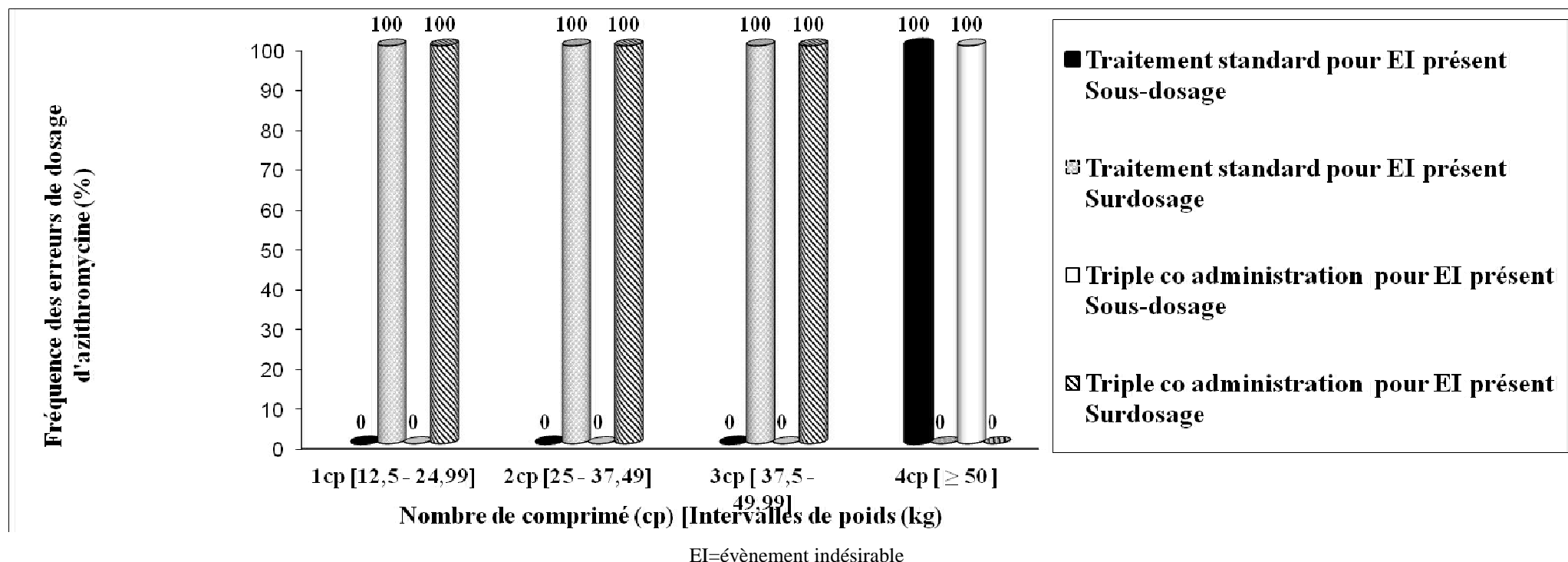


Figure 32: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable après administration selon l'intervalle de poids dans les deux groupes de traitement

Aucun cas de sous-dosage n'a été observé chez les sujets dans les différents intervalles de poids dans les deux groupes de traitement à l'exception des plus lourds (≥ 50 kg) chez qui le surdosage n'a pas été retrouvé.

La fréquence des doses erronées parmi les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable a été comparable entre les deux groupes de traitement ($\text{Chi}^2=0,56$; $p=0,46$).

Tableau XXIX: Variation de la fréquence des erreurs de dosage avec l'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable en fonction des doses reçues selon l'intervalle de poids dans les deux groupes de traitement

nombre de cp [Intervalles de poids en kg]	Distribution d'ivermectine en cp dans le traitement standard pour EI présent			Distribution d'ivermectine en cp dans la triple co administration pour EI présent			p Chi ²
	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour erreur de dosage N (%)	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour erreur de dosage N (%)	
1cp [15-25]	43 (100)	28 (66,67)	14 (33,33)	50 (100)	28 (56)	22 (44)	*p=0,39
2cp [26-44]	71 (100)	36 (50,70)	35 (49,30)	97 (100)	44 (45,36)	52 (53,61)	*p=0,64
3cp [45-64]	97 (100)	30 (30,93)	67 (69,07)	91 (100)	25 (27,47)	66 (72,53)	*p=0,63
4cp [≥ 65]	28 (100)	26 (92,86)	2 (7,14)	41 (100)	37 (90,24)	4 (9,76)	*p=1
total N (%)	239 (100)	121 (50,63)	118 (49,37)	281 (100)	137 (48,75)	144 (51,25)	*p=0,72

N=nombre de sujets

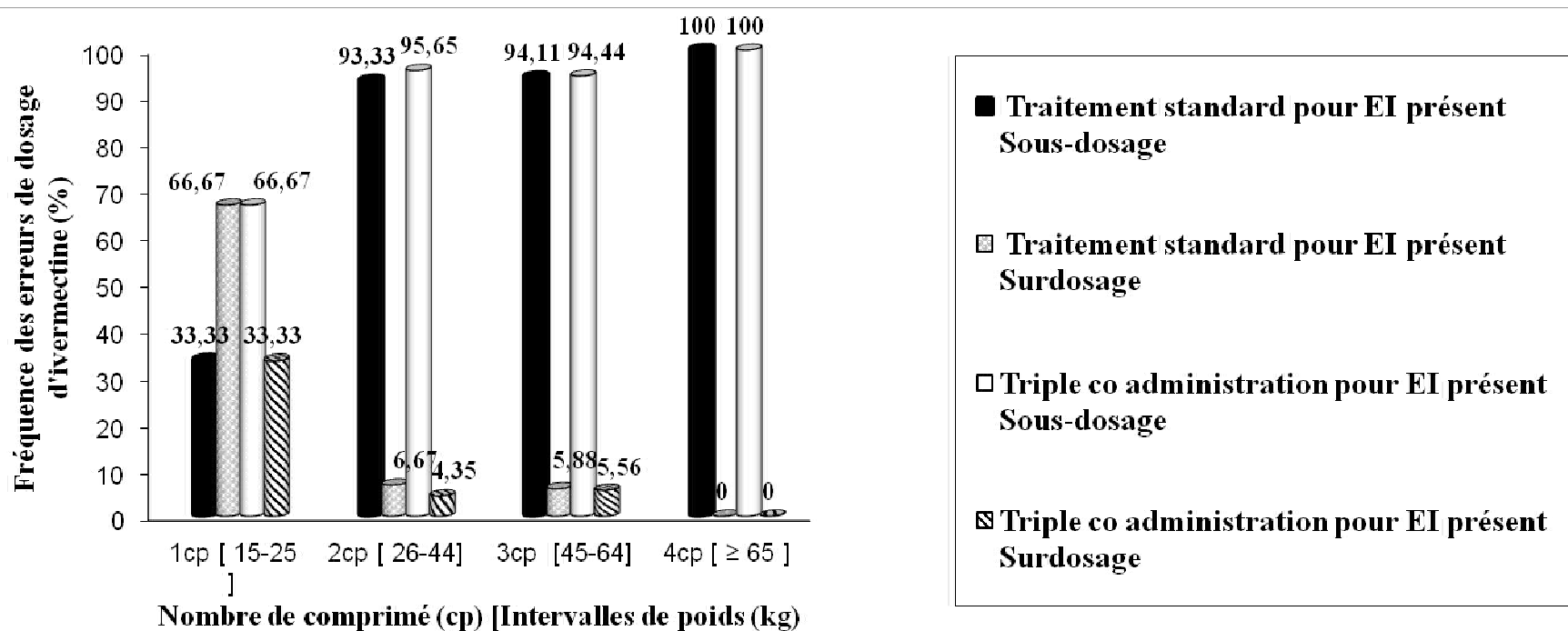
kg=kilogramme

cp=comprimé

EI=événement indésirable

L'administration d'une dose erronée d'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable était plus fréquente dans le groupe de la triple co administration (51,25%) que dans celui du traitement standard (49,37%). Leurs fréquences ont été comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; p=0,72).

L'administration d'une dose erronée d'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable était le plus fréquent dans l'intervalle de poids 45-64 kg avec 72,53% dans le groupe de la triple co administration et 69,07% dans celui du traitement standard. Leurs fréquences ont été comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; p=0,63).



EI=évènement indésirable

Figure 33: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable en fonction des doses reçues selon l'intervalle de poids dans les deux groupes de traitement

Les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable et inclus dans l'intervalle de poids ≥ 65 kg n'ont pas reçu de surdosage dans les deux groupes de traitement mais tous ont été sous-dosés.

Parmi les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable, le sous-dosage a été plus fréquent ($> 90\%$) dans les deux groupes de traitement. La fréquence du sous-dosage chez ces sujets a été comparable entre les deux groupes de traitement ($\text{Chi}^2=0,02$; $p=0,89$).

Tableau XXX : Variation de la fréquence des erreurs de dosage avec l'azithromycine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable en fonction des doses reçues selon l'intervalle de poids dans les deux groupes de traitement

nombre de cp [Intervalles de poids en kg]	Distribution d'azithromycine en cp dans le groupe de traitement standard quand EI présent			Distribution d'azithromycine en cp dans le groupe de la triple co administration quand EI présent			p Chi ²
	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	Total N (%)	Nombre de sujets pour dose normale N (%)	Nombre de sujets pour doses erronées N (%)	
1cp [12,5 - 24,99]	36 (100)	0	36 (100)	48 (100)	1 (2,08)	47 (97,92)	*p=1
2cp [25 - 37,49]	63 (100)	6 (9,52)	57 (90,48)	71 (100)	4 (5,63)	67 (94,37)	*p=0,52
3cp [37,5 - 49,99]	42 (100)	1 (2,38)	41 (97,62)	49 (100)	3 (6,12)	46 (93,88)	*p=0,62
4cp [≥ 50]	98 (100)	95 (96,94)	3 (3,06)	113 (100)	113 (100)	0	*p=0,10
Total N (%)	239 (100)	102 (42,68)	137 (57,32)	281 (100)	121 (43,06)	160 (56,94)	*p=1

N=nombre de sujets kg=kilogramme cp=comprimé EI=évènement indésirable

L'administration d'une dose erronée d'azithromycine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable a été plus fréquente avec 57,32% dans le groupe traitement standard contre 56,94% dans celui de la triple co administration. Leurs fréquences ont été comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; p=1).

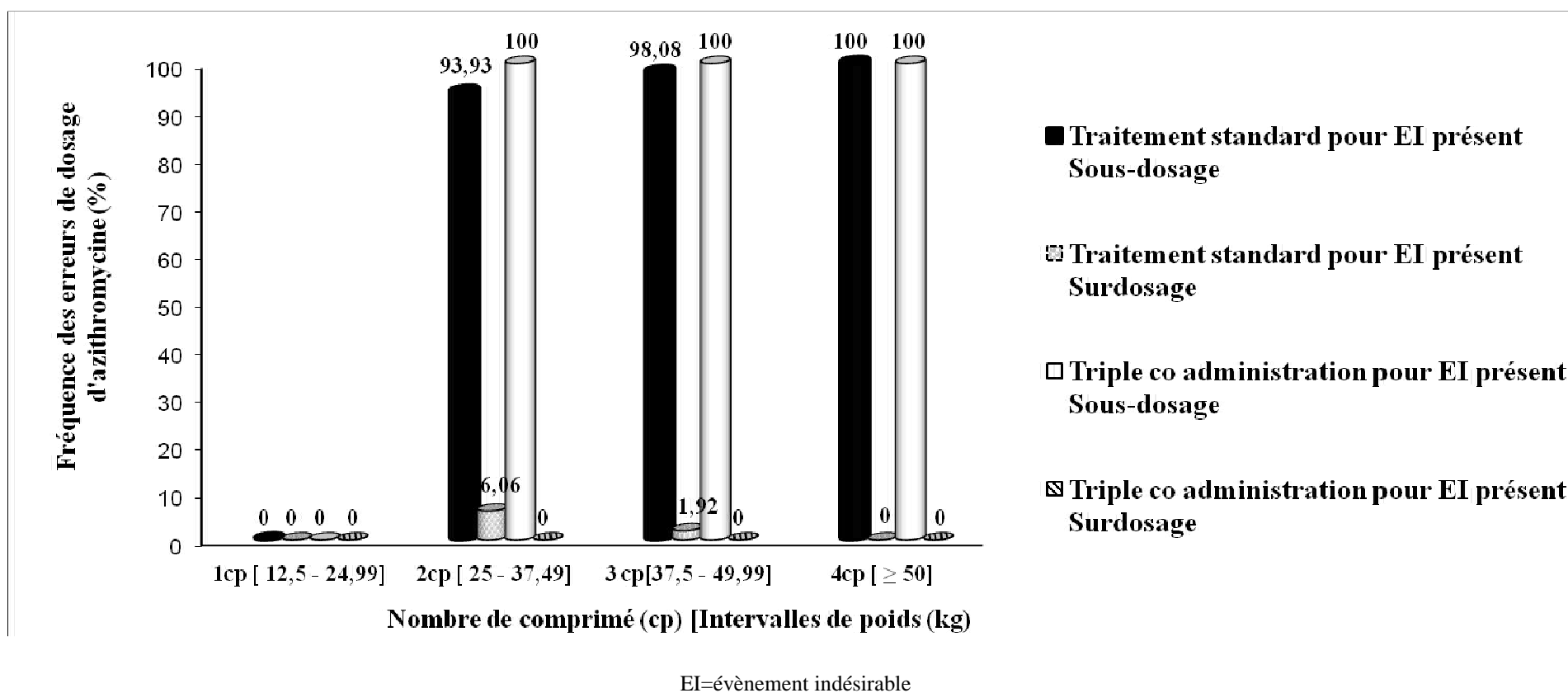


Figure 34: Variation de la fréquence des erreurs de dosage d'azithromycine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable en fonction des doses reçues selon l'intervalle de poids dans les deux groupes de traitement

Les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable ont eu des erreurs de dosage liées comparables entre les deux groupes de traitement (Test exact de Fisher; toutes les valeurs de $p=0,10$).

6. Discussion

Méthodologie

Il s'agissait d'un essai communautaire randomisé en ouvert sur la sûreté de la co administration d'albendazole, d'ivermectine et d'azithromycine dans le cadre du traitement intégré du trachome et de la filariose lymphatique en comparaison au régime de traitement standard de l'OMS utilisé actuellement au Mali. Elle visait à évaluer les possibles erreurs de dosage (surdosage et sous-dosage) de ces médicaments administrés selon la taille et les évènements indésirables associés en comparaison au régime de traitement standard de l'OMS; cela en vue de réduire les coûts engendrés par les actions indépendantes du programme national d'élimination de la FL et celui du trachome. Elle s'est déroulée en février 2010 sur une période de 15 jours.

Cette étude a été menée dans deux districts sanitaires co-endémiques à la filariose et au trachome dans la région de Sikasso au Mali. Ces districts avaient bénéficié à cette période de quatre séances de TDM avec l'albendazole et l'ivermectine et de deux TDM avec l'azithromycine.

Population d'étude

Les sujets de moins de 10 ans et ceux ayant un âge compris entre 10-19 ans étaient les plus fréquents dans l'étude avec respectivement 32,02% et 37,60% de la population d'étude.

Dans les deux groupes de traitement, le sex ratio était en faveur du sexe masculin avec 1,06 dans le groupe du traitement standard et 1,04 dans celui de la triple co administration. Ceci pourrait s'expliquer par l'engouement des hommes pour les activités de loisirs et leur proportion dans les villages d'étude par rapport au sexe féminin. Dicko I en 2012 retrouvait que les hommes avait représenté 51,2% de la population d'étude avec un sex ratio=1,05.

Les sujets devant recevoir 4 comprimés (≥ 159 cm) d'ivermectine étaient les plus fréquents (27%). Ils étaient significativement plus fréquents dans le groupe de la triple co administration (28,78%) que dans celui du traitement standard (25,23%).

Les sujets devant recevoir 4 comprimés (≥ 144 cm) d'azithromycine étaient les plus fréquents (47,13%) dans la population d'étude.

Les fréquences des sujets d'étude dans les différents intervalles de taille étaient statistiquement différentes dans les deux groupes de traitement.

Aspects cliniques

Avant le début du traitement, les sujets se plaignant de constipation, d'hématurie, de gonflement des paupières et de nausée étaient plus fréquents dans le groupe du traitement standard, tandis que les sujets se plaignant de céphalées, d'éjection de vers et de fatigue l'étaient plutôt dans celui de la triple co administration. Ces sujets avaient des fréquences statistiquement différentes entre les deux groupes de traitement. Les signes cliniques de la FL étaient peu fréquents dans l'échantillon d'étude.

Le trachome folliculaire a été le plus fréquent des signes cliniques du trachome (4,98%) suivi du trachome cicatriciel (3,12%), du trichiasis trachomateux (0,73) et enfin du trachome intense (0,66%). Une tendance similaire a été observée au cours d'une étude réalisée au Mali en 2009 qui a rapporté une prédominance du trachome folliculaire avec 7,26% à Kayes et 8,19% à Koulikoro avec 29 179 sujets d'étude [95].

Erreurs de dosage liées à la méthode de distribution

Dans le cadre de cette étude, une dose erronée ou erreur de dosage correspond à l'administration d'un médicament selon la taille chez un sujet de façon excessive (surdosage) ou moindre (sous-dosage) en comparaison à la dose recommandée par kilogramme de poids par le fabricant.

Un surdosage correspond à une dose supérieure à celle pouvant être tolérée par l'organisme qu'il soit accidentel ou volontaire, cela entraînera des effets exacerbés ou des effets toxiques.

Un sous-dosage correspond à une dose inférieure à celle attendue par l'organisme et donc susceptible d'entraîner une diminution des effets thérapeutiques et quelques fois le développement des résistances).

Concernant la méthode de distribution de l'ivermectine, la fréquence d'une dose erronée était significativement plus fréquente dans le groupe de traitement standard (47,22%) que dans celui de la triple co administration (40,31%). Parmi les doses erronées la fréquence du surdosage avec l'ivermectine (99,58%) était significativement plus élevée par rapport à celle du sous-dosage (0,42%) dans le groupe de traitement standard. Le même constat a été fait dans le groupe de la triple co administration avec une fréquence du surdosage (98,84%) plus élevée que celle du sous-dosage (1,16%).

Parmi les sujets des deux groupes de traitement, les fréquences des doses erronées d'ivermectine chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable étaient significativement différentes entre les différents intervalles de taille.

L'administration d'une dose erronée d'azithromycine en comprimé était statistiquement plus fréquente dans le groupe du traitement standard (79,40%) que dans celui de la triple co administration (75,62%) et significativement plus fréquente que celle des doses normales dans les deux groupes de traitement. La fréquence du surdosage avec l'azithromycine (87,41%) était plus élevée que celle du sous-dosage (12,59%) dans le groupe de traitement standard parmi les sujets ayant reçu une dose erronée.

La fréquence du surdosage chez les sujets ayant un âge compris entre 10-19 ans était significativement plus élevée dans le groupe de traitement standard (66,26%) que dans celui de la triple co administration (55,54%). Une étude réalisée au Soudan en 2003 utilisant la taille comme substitut du poids chez les enfants dans le programme de contrôle du trachome ne retrouvait que très peu de sous-dosage et de surdosage liés à l'administration de l'azithromycine [96]. Ceci pourrait s'expliquer par le faible échantillon des enfants de moins de 2 ans qui était d'ailleurs la tranche d'âge majoritaire de leur étude. Dans les deux groupes de traitement, il n'y avait pas de sous-dosage chez les sujets d'âge supérieur à 30 ans à l'exception d'un sujet dans le groupe de la triple co administration.

Dans le groupe du traitement standard, la fréquence des erreurs de dosage dans les différents groupes d'âge a montré d'importantes variations. Les caractéristiques biologiques des sujets selon l'âge pourraient avoir joué un rôle malgré le fait que beaucoup d'autres facteurs peuvent avoir joué un rôle dans cette variation.

Dans la méthode de distribution de l'azithromycine, la fréquence la plus élevée du sous-dosage a été observée chez les sujets ayant un âge ≥ 50 ans (30,99%) dans le groupe de traitement standard tandis que dans celui de la triple co administration c'est chez les sujets ayant un âge compris entre 30-39 ans que la fréquence la plus élevée a été observée (54%).

L'administration de dose erronée a été plus fréquente dans le village de Bougoula que dans les autres villages (82,52% pour l'azithromycine et 53,51% pour l'ivermectine).

Les fréquences d'administration de surdosage et de sous-dosage étaient significativement différentes entre les 4 villages d'étude. Ceci pourrait s'expliquer d'une part, par l'inégale répartition des sujets vulnérables aux erreurs de dosage dans les 4 villages d'étude (notamment les plus jeunes au surdosage et les plus vieux au sous-dosage) et d'autre part, par les appréciations des distributeurs (la mensuration de la taille avec la toise, le comptage des comprimés selon la taille obtenue).

Erreurs de dosage liées à l'opérateur

Il est à noter que les distributeurs (opérateurs) n'avaient suivie aucune formation initiale mais cependant, ils ont été choisis en fonction de certains critères tel que l'expérience dans les études semblable (essai clinique, pharmacovigilance, etc...) l'expérience des enquêtes ophtalmologique, de filariose, de conduite d'une équipe de traitement de masse des MTN, bonne pratique clinique déontologique et éthique, la disponibilité pendant toute la durée de l'enquête et être capable de travailler en équipe. Il y a eu 16 cas d'erreurs de dosage dû à l'opérateur chez les 3011 sujets traités avec l'ivermectine dont 9 cas de surdosage (0,30%) et 7 cas de sous-dosage (0,23%). Il a été observé l'absence d'erreurs de dosage chez les sujets les plus grands (≥ 159 cm) et les plus petits (90-119cm).

Il y a eu 39 cas d'erreurs de dosage dues à l'opérateur chez les 3011 sujets traités avec l'azithromycine dont 25 cas de surdosage (0,83%) et 14 cas de sous-dosage (0,46%).

Il a été observé l'absence de sous-dosage chez les sujets les plus grands (≥ 144 cm) et les plus petits (90-94 cm).

Toutefois, un sous dosage peut entraîner à long terme le développement d'une résistance des germes face aux médicaments (surtout l'azithromycine) et aussi une certaine inefficacité du médicament.

La fréquence des doses erronées d'ivermectine dû à l'opérateur était significativement plus élevée dans la triple co administration (0,87 %) que dans le traitement standard (0,20) et beaucoup plus fréquent chez les sujets de l'intervalle de taille 90-140 cm. Ce fait comporte des risques car ces sujets (les plus courts et les plus jeunes) sont une couche spéciale dans laquelle les surdosages sont plus susceptibles de causer des événements indésirables malgré le fait que des études antérieures ont démontré une bonne tolérance des adultes pour des doses d'ivermectine plusieurs fois plus élevées que les 150-200 μ g/kg de poids corporel [102].

Il y a eu deux fois plus de doses erronées d'azithromycine dû à l'opérateur dans le groupe de la triple co administration (1,80%) que dans celui du traitement standard (0,79%). Les fréquences des doses erronées retrouvées ont été statistiquement différentes entre les deux groupes de traitement.

Un seul cas d'erreur de dosage a été observé dans le groupe de la triple co administration tandis qu'aucun cas n'a été observé dans le groupe du traitement standard chez les sujets les plus petits (90-940cm). Ainsi la triple co administration pourrait augmenter significativement la fréquence des erreurs de dosage.

.Evénements indésirables

Le sous-dosage avec l'ivermectine n'a pas été observé chez les sujets ayant manifesté un événement indésirable dans le groupe de la triple co administration de même que dans le groupe du traitement standard à l'exception des sujets les plus petits (devant recevoir un comprimé) et les plus grands (devant recevoir quatre comprimés). En 2003, Keiser *et al* ont rapporté à Kolokani (Mali), une fréquence d'évènements indésirables de 35,7% chez 28 personnes ayant reçu l'ivermectine et l'albendazole aux doses recommandées par l'OMS [97]. Cette différence pourrait être dû au fait que les enfants de moins de 2ans, plus vulnérables aux évènements indésirables étaient moins fréquents dans l'étude. Tandis que la survenue d'évènement indésirable chez les adultes pourrait ne pas avoir de grands impacts, la survenue chez les enfants pourrait sérieusement réduire l'engouement des populations rurales pour la prise des médicaments donnés gratuitement contre plusieurs MTN (FL, trachome, schistosomiasis).

Parmi les sujets ayant manifesté au moins un évènement indésirable, la fréquence du surdosage avec l'azithromycine était plus élevée dans le groupe du traitement standard (78,36%) que dans celui de la triple co administration (75,12%). L'azithromycine est rapidement distribuée aux tissus et a une longue demi-vie justifiant ainsi la forte probabilité des évènements indésirables en cas de surdosage [96]. Le sous-dosage a été retrouvé chez les sujets devant recevoir 4 comprimés d'azithromycine dans le groupe de la triple co administration avec 46,49% contre 40,23% dans celui du traitement standard.

Dans le groupe du traitement standard, aucune dose erronée d'ivermectine n'a été retrouvée chez les sujets ayant reçu 1, 2 ou 3 comprimés.

Dans le groupe de la triple co administration, les doses erronées ont été retrouvées chez les sujets ayant reçu 1 et 3 comprimés.

Chez les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable, le surdosage n'a été observé dans le groupe de la triple co administration que chez deux sujets devant recevoir 1 ou 3 comprimés. Dans le traitement standard, un cas de sous-dosage a été observé parmi ceux ayant reçu 4 comprimés d'ivermectine. Parmi les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable avec l'ivermectine dans les deux groupes de traitement, aucun sujet ayant un poids \geq 65 kg n'a reçu de dose erronée (0%). Par contre, parmi les sujets ayant manifesté au moins le sous-dosage est moins susceptible de causer des événements indésirables avec l'azithromycine.

Parmi les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable avec l'ivermectine dans les différents intervalles de poids, le surdosage a été observé dans les deux groupes de traitement à l'exception des plus lourds (\geq 65 kg) chez qui les erreurs de dosage (surdosage et sous-dosage) ont été absentes.

Aucun sujet ayant manifesté un événement indésirable avec l'azithromycine dans les différents intervalles de poids n'a reçu de sous-dosage dans les deux groupes de traitement à l'exception des plus lourds (\geq 50 kg) chez qui le surdosage a été présent chez tous les sujets (100%).

7. Conclusion et recommandations

Les doses erronées des deux produits ont été fréquemment administrées aux sujets ayant reçu le traitement standard que ceux ayant reçu la triple co administration au même moment. Pour les deux médicaments, le surdosage était plus fréquent dans le groupe du traitement standard avec plus de 87% des sujets avec des doses erronées. De même, la fréquence du sous-dosage avec l'ivermectine représentait (12,59%) contre 0,42% pour l'azithromycine. Ainsi pour la méthode de distribution, le traitement standard était associé à plus d'erreurs de dosage pouvant réduire la compliance à un TDM pour l'élimination de la FL et du trachome.

Le jeune âge semble associer à une augmentation des surdosages avec l'ivermectine tandis que l'âge avancé semble être associé à une fréquence plus élevée du sous-dosage avec l'azithromycine. En ce qui concerne les erreurs liées à l'opérateur, la triple coadministration semble augmenter la fréquence des erreurs de dosage avec comme conséquence opérationnelle, le surdosage principalement chez les sujets ayant une de taille 90-140 cm pour l'ivermectine et ceux de 95-123cm pour l'azithromycine.

Les erreurs de dosages ont significativement varié d'un village à l'autre en terme de fréquence ou de type d'erreur de dosage (sous-dosage ou surdosage).

La fréquence des événements indésirables ne semble pas être associée au sous-dosage avec l'ivermectine de même que l'augmentation du poids. Les tailles extrêmes (les plus jeunes et les plus vieux), semblent être plus fréquemment victimes des erreurs de dosage.

Parmi les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable, la fréquence du surdosage d'azithromycine était plus élevée dans le groupe du traitement standard (78,36%) que dans celui de la triple co administration (75,12%).

Le sous-dosage a été retrouvé chez les sujets devant recevoir 4 comprimés d'azithromycine.

De part ces résultats, nous recommandons :

Aux décideurs politiques:

- De mettre en œuvre de façon expérimentale la triple co administration dans une zone plus grande;
- Etudier l'impact de la triple co administration sur les erreurs de dosage dans une zone naïve n'ayant jamais été soumise au TDM avec les trois médicaments d'étude
- Entreprendre d'autres études de recherche sur les stratégies d'intégration du traitement des MTN;
- Instituer une surveillance passive utilisant les structures sanitaires en place pour mieux étudier les erreurs de dosage et leurs causes;

Aux programmes nationaux de lutte contre les MTN:

- promouvoir une formation initiale du personnel chargé de la distribution des médicaments ainsi que des formations de mise à niveau périodique pour minimiser les erreurs liées à l'opérateur.
- Attirer l'attention des distributeurs lors des formations par rapport aux erreurs de dosage chez les sujets les plus jeunes (jeunes) et les plus âgés (vieux).

8. Références bibliographiques

- 1 - Organisation Mondiale de la Santé. Les Maladies Tropicales Négligées. Succès ignorés, nouvelles opportunités. [En ligne]. «WHO/HTM/NTD/2009.2». [Consulté le 04 – 10- 2011]. Consultable à l'URL: whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_HTM_NTD_2009.1_fre.pdf. Ou http://www.who.int/neglected_diseases/en/.
- 2 - Dreyer G, Addiss D, Dreyer P, Noroes J. Guide pratique pour la prise en charge des cas de lymphoedème: Traitement et prévention des affections liées à la *filariose lymphatique*. USA, Hollis Publishing Compagny. 2003.
- 3 - World Health Organization. *Lymphatic filariasis*. Wkly Epidemiol Rec. 2001; 76 (20):149-154.
- 4 - Morawiec J. Le contrôle des maladies tropicales négligées. [Thèse de Médecine]. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques: Université de Lille2 (France); 2011.
- 5 - Organisation Mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 26 août 2011; No. 35, 86: 377–388. [En ligne]. [Consulté le 04 – 10 - 2011]. Consultable à l'URL: <http://www.who.int/wer>.
- 6 - Alliance Mondiale pour l'Élimination de la Filariose Lymphatique. Diagnostic, prévention et traitement de la FL. [En ligne]. Février 2004 [Consulté le 05 – 02 - 2006]; Consultable à l'URL: <http://www.taskforce.org/LFSC/french/overview/Diagnosis- French.pdf>.
- 7- Fattorusso V, Ritter O. *Vadémécum Clinique*. Edition Masson. 18^e Edition. p1696.
- 8 - Touze JE, Peyron F, Malvy D. Une cécité progressive. *Médecine Tropicale au quotidien*. 100 cas cliniques. Format utile, éditions Varia, mars 2001; pp 260-262.

- 9** - Resnikoff S, Quéguiner P. Trachome. *Encycl. Med. Chir* (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-037-G-10, Ophtalmologie, 21-140-A-10, 2000; 4 p.
- 10** - Saal MB, Schemann JF, Saar B, Faye M, Momo G, Mariotti S et al. Trachoma in Senegal: results of a national survey. *Med Trop (Mars)*. 2003; 63 (1): 53-9. French.
- 11**- Atik B, Thanh T T K, Luong V Q, Lagree S, Dean D. Impact of annual targeted treatment on infectious trachoma and susceptibility to réinfection. *JAMA*. 2006 Sept 27; 296 (12): 1488-1497. **12** - Melese M, Alemayehu W, Lakew T, Yi E, House J, Chidambaram JD et al. Comparison of annual and biannual mass antibiotic administration for elimination of infectious trachoma. *JAMA*. 2008 Feb 20; 299 (7): 778-84.
- 13** - Knirsch C. Trachoma: ancient scourge, disease elimination, and future research. *Curr Infect Dis Rep*. 2007 Jan; 9 (1): 21-8.
- 14** - Dembélé A. Etude de la prévalence du Trachome dans le cercle de Douentza, région de Mopti(Mali) en 2005 [Thèse de médecine N° 07-M-30]. FMPOS: Université de Bamako; 2006.
- 15** - Resnikoff S, Quéguiner P. Trachome. *Encycl. Med. Chir* (Editions infectieuses. 8-037-G 10. Ophtalmologie, 21-140-A-10, 2000; 4p.
- 16** - Aubry P. Filarioses Lymphatiques. *Médecine Tropicale*. [En ligne]. 28 – 09 - 2011. [Consulté le 28-11-2011]. Consultable à l'URL: medecinetropicale.free.fr/cours/filarioses_lymphatiques.pdf.
- 17**- Benoît D. Impact du traitement par l'association ivermectine albendazole sur l'infection et la transmission de la filariose lymphatique en zone de Savane sud soudanienne, commune rurale de Kolokoba, Sikasso (Mali) [Thèse de Médecine N° 05-M-151]. FMPOS: Université de Bamako; 2005.
- 18** - Programme National d'Elimination de la Filariose Lymphatique (PNEFL). Plan stratégique national d'élimination de la filariose lymphatique, 2007-2011, Bamako, Mali.
- 19** - International Trachoma Initiative. Le Zithromax dans l'Elimination du Trachome cécitant. Un guide pour les coordinateurs de programme. [En ligne]. Janvier 2011 [Consulté le 16- 09 - 2011]; Consultable à l'URL: http://www.trachoma.org/sites/default/files/guidesandmanuals/ITIZithromaxManagersGuide_fr.pdf.
- 20** - World Health Organization. First WHO report on Neglected Tropical Diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva: W.H.O; 2010.

- 21-** Organisation Mondiale de la Santé. Maladies Oculaires Prioritaires. [En ligne]. Octobre 2010 [Consulté le 19 -10- 2011]; Consultable à l'URL:
<http://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index2.html>.
- 22 -** Mariotti SP, Pascolini D, Rose-Nussbaumer J. Trachoma: global magnitude of a preventable cause of blindness. *British Journal of Ophthalmology*. 2009; 93 (5): 563-568.
- 23 -** Bailey R, Duong T, Carpenter R, Whittle H, Mabey D. The duration of human ocular *Chlamydia trachomatis* infection is age dependent. *Epidemiology and Infection*. 1999; 123 (3): 479-486.
- 24 -** West SK, Munoz B, Turner V M, Mmbaga B B O, Taylor H R. The Epidemiology of Trachoma in Central Tanzania. *International Journal of Epidemiology*. 1991; 20 (4): 1088-1092.
- 25-** Courtright P, Sheppard J, Schachter J, Said ME, Dawson CR. Trachoma and blindness in the Nile Delta: current patterns and projections for the future in the rural Egyptian population. *Br J Ophthalmol*. 1989 Jul; 73 (7): 536-40.
- 26 -** Premier rapport de l'OMS: Agir pour réduire l'impact mondial des Maladies Tropicales Négligées. [En ligne]. Octobre 2010 [Consulté le 03-12- 2011]; Consultable à l'URL:
http://www.who.int/neglected_diseases.
- 27-** Faris R, Hussain O, El Setouhy M, Ramzy RM, Weil GJ. Bancroftian filariasis in Egypt: visualization of adult worms and subclinical lymphatic pathology by scrotal ultrasound. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Dec; 59 (6): 864-7.
- 28 -** Moulin A-M. La lutte contre le trachome, de l'arrière-garde à l'avant-garde. [En ligne]. Décembre 2005 [Consulté le 30-11-2011]; Vol 21, No 12: [p1101-1105]. Consultable à l'URL:
<http://www.erudit.org/revue/ms/2005/v21/n12/012019ar.html>.
- 29 -** Schémann J-F. Le trachome: Une maladie de la pauvreté. Marseille: Ophtalmologie. Médecine tropicale. Ird Editions. Collection Didactiques; Novembre 2008.
- 30 -** Pichard E, Resnikoff S. Trachome. *Encycl. Med Chir. Paris, Maladies infectieuses*. 8-037 G-10, 1993; 3p.
- 31-** Aténdé A. Surveillance post endémique du trachome dans le district sanitaire de Bafoulabe (Mali: Résultats 2009) [Thèse de médecine N° en cours] FMPOS: Université de Bamako; 2011.
- 32 -** Emerson PM, Lindsay SW, Walraven GE, Faal H, Bøgh C, Lowe K et al. Effect of fly control on trachoma and diarrhoea. *Lancet*. 1999 Apr 24; 353 (9162): 1401-3.
- 33 -** Schachter J, West SK, Mabey D, Dawson CR, Bobo L, Bailey R et al. Azithromycin in control of trachoma. *Lancet*. 1999 Aug 21; 354 (9179): 630-5.

- 34** - Konaté D. Enquête épidémiologique sur le trachome dans le cercle de Tominian (Mali): année 2005. [Thèse de médecine N°08-M-403]. FMPOS: Université de Bamako; 2008.
- 35** - Organisation Mondiale de la Santé. Deuxième rapport du comité d'experts du trachome. Bulletin O.M.S: Genève; 1995.
- 36** - Carme B, Gentilini M. Lymphoedema and elephantiasis due to filariasis. Pathogenesis and clinical aspects (author's transl). J Mal Vasc. 1980; 5 (2): 100-4.
- 37**- Trachome. [En ligne]. 2003/2011 [Consulté le 04 décembre 2011]; Consultable à l'adresse URL : <http://www.medix.free.fr/sim/trachome.php>.
- 38** - Ahmadou O. Etude de la prévalence du trachome dans le cercle de Djenné (Mali) en 2005. [Thèse de médecine N°07-M-160]. FMPOS: Université de Bamako; 2007.
- 39** - Emerson P, Frost L, Bailey R, Mabey D. Mise en œuvre de la stratégie Chance dans la lutte contre le trachome. The Carter Centre, ITI. Ed. Février 2006; pp 1- 49.
- 40** - Doumbia S S. La coinfection *Wuchereria bancrofti* et *Mansonella perstans* dans l'aire de santé de Sabougou (Mali): Caractéristiques cliniques et biologiques [Thèse de médecine N° en cours]. FMPOS: Université de Bamako; 2010.
- 41** - Pichard E, Minta D. Maladies infectieuses. Edit CF-MAC, Bamako. 2004; pp 150-152.
- 42** - Traoré M. Etude d'un foyer de filariose en zone de savane soudanienne au Mali [Thèse de Médecine N° 78-M-23].FMPOS: Université de Bamako; 1978.
- 43** - Alliance Mondiale pour l'Élimination de la Filariose Lymphatique. Diagnostic, prévention et traitement de la FL. [En ligne]. Février 2004 [Consulté le 05 décembre 2011]; Consultable à l'URL: <http://www.taskforce.org/LFSC/french/overview/Diagnosis-French.pdf>.
- 44** - Williams SA, Laney SJ, Bierwert LA, Saunders LJ, Boakye DA, Fischer P et al. Development and standardization of a rapid, PCR-based method for the detection of *Wuchereria bancrofti* in mosquitoes, for xenomonitoring the human prevalence of bancroftian filariasis. Ann Trop Med Parasitol. 2002 Dec; 96 (2): 41- 46.
- 45** - Cedrone C, Galli MG, Cerulli L. Public health approach in trachoma control activity. Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop Sante Publique. 1987; (64): 103-14.
- 46** - Cromwell EA, Courtright P, King JD, Rotondo LA, Ngondi J, Emerson PM. The excess burden of trachomatous trichiasis in women: a systematic review and meta-analysis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009 Oct; 103 (10): 985-92.
- 47** - Keita F. Etude de la prise en charge de l'étiologie filarienne des grosses jambes non tumorales et des hydrocèles non infectieuses au Mali [Thèse de Pharmacie N° 02-P-17]. FMPOS: Université de Bamako; 2002.

- 48** - Punkosdy GA, Addiss DG, Lammie PJ. Characterization of antibody Responses to *Wolbachia Surface Protein* in Humans with lymphatic Filariasis. *Infection and Immunity*. 2003; 71 (9): 5104-5114.
- 49** - Ramaiah KD, Vanamail P, Pani SP, Yuvaraj J, Das PK. The effect of six round of single dose mass treatment with diethylcarbamazine or ivermectin on *Wuchereria* infection and implications for lymphatic filariasis elimination. *Trop Med in health*. 2002 Sep; 7 (9): 767-74.
- 50** - Hoerauf A, Mand S, Fischer K, Kruppa T, Marfo-Debrekeyi Y, Yaw Debrah A et al. Doxycycline as a novel strategy against Bancroftian filariasis-depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *Wuchereria bancrofti* and stop of microfilaria production. *Med Microbiol Immunol*. 2003; 192 (4): 211-216.
- 51** - OMS. Filariose Lymphatique. Aide-mémoire N°102. [En ligne]. Révisé de Mars 2011. [Consulté le 28-11-2011]; Consultable à l'adresse URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/fr/index.html>.
- 52** - OMS. Filariose lymphatique. Relevé épidémiologique hebdomadaire (REH) [En ligne]. 16 octobre 2009 [Consulté le 02-12-2011]; Vol 84, N° 42: [p 437- 444]. Consultable à l'URL: <http://www.who.int/wer/2009/wer8442/fr/index.html>.
- 53** - Balam S. Impact du traitement de masse sur l'infection et la transmission de la filariose lymphatique par l'association Albendazole/Ivermectine en zone de savane sud soudanienne (Mali) [Thèse de Médecine N°07-M-57]. FMPOS: Université de Bamako; 2007.
- 54** - Keiser PB, Coulibaly YI, Keita F, Traore D, Diallo A, Diallo DA et al. Clinical characteristics of post-treatment reactions to ivermectin/albendazole for *Wuchereria bancrofti* in a region co-endemic for *Mansonella perstans*. *Am J Trop Med Hyg*. 2003 Sep; 69 (3): 331-5.
- 55** - Dolo H. Etude pilote de l'efficacité de la doxycycline sur *wolbachia* dans le traitement de la filariose lymphatique au niveau de l'aire de sante de Sabougou, préfecture de Kolokani (Mali) [Thèse de Médecine N°07-M-22]. FMPOS: Université de Bamako; 2007.
- 56** - Gentilini M, Duflo B. Les maladies parasitaires. Médecine Tropicale 2^{ème} édition. Paris: Flammarion; 1977.
- 57**- Falaye K. Etude de la prise en charge de l'étiologie filarienne des grosses jambes non tumorales et des hydrocèles non infectieuses au Mali. [Thèse de Pharmacie N°02-P-22] FMPOS, Université de Bamako; 2002.
- 58** - Taylor M J, Makunde W H , McGarry H F, Turner J D, Mand S , Hoerauf A. Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *The Lancet*. 18 June 2005; 365 (9477): 2116-2121.

- 59** - Bobo L, Viscidi R, Quinn T, West S, Mkocha H, Munoz B. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* eye infection in Tanzania by polymerase chain reaction/enzyme immunoassay. *The Lancet*. 05 Oct 1991; 338 (8771): 847-850.
- 60** - Schachter J, Caldwell HD. Chlamydiae. *Annu Rev Microbiol*. 1980; 34: 285-309.
- 61**- Reacher MH, Pe'er J, Rapoza PA, Whittum-Hudson JA, Taylor HR. T cells and trachoma. Their role in cicatricial disease. *Ophthalmology*. Mar 1991; 98 (3): 334-41.
- 62**- Organisation Mondiale de la Santé. Rapport du 4^{ème} groupe scientifique OMS des recherches sur le Trachome. Genève. 1966 ; n° 330.
- 63**- Diarra B. Enquête épidémiologique sur le trachome dans le cercle de Bla (Mali) en 2005 [Thèse de Médecine N°06-M-153]. FMPOS: Université de Bamako; 2006.
- 64** - OMS: Classification simplifiée de l'OMS pour le Trachome. *Revue de Santé Oculaire Communautaire*. Août 2005; 2 (1): 1.
- 65** - Alliance Mondiale pour l'Élimination de la Filariose Lymphatique. Un bref historique. [En ligne]. Février 2004. [Consulté le 15 -11- 2011]; Consultable à l'URL : <http://www.filariasis.us/Toolkit-Fre/GAoverview-French.pdf>.
- 66** - Konaté S. Coïnfection Filariose et Paludisme en zone de savane sud soudanienne N'tessoni, Sikasso (Mali): Aspects parasito-clinique et entomologique [Thèse de Médecine]. FMPOS: Université de Bamako; 2008.
- 67**- Wamae CN, Gatika SM, Roberts JM, Lammie PJ. *Wuchereria bancrofti* in Kwale District, Coastal Kenya: patterns of focal distribution of infection, clinical manifestations and anti-filarial IgG responsiveness. *Parasitology*. 1998 Feb; 116 (2): 173-82.
- 68** - McCarthy JS, Zhong M, Gopinath R, Ottessen EA, Williams SA, Nutman TB. Evaluation of a polymerase chain reaction-based assay for diagnosis of *Wuchereria bancrofti* infection. *J Infect Dis* 1996 Jun; 173 (6): 1510-4.
- 69** - Simonsen PE, Niemann L, Meryrowitsch DW. *Wuchereria bancrofti* in Tanzania: microfilarial intensities. *Trop Med Int Health*. 1997; 2 (2): 153-8.
- 70** - International Trachoma Initiative (ITI). Résultats préliminaires de l'enquête de prévalence du trachome dans la région de Sikasso (cercles de Bougouni et Kolondièba); juin 2008.

- 71** - Williams SA, Nicolas L, Lizotte -Waniewski M, Plichart C, Luquiaud P, Ngueyen LN et al. A polymerase Chain Reaction assay for the detection of *Wuchereria bancrofti* in blood samples from French Polynesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996; 90 (4): 335- 47.
- 72** - Dreyer G, Santos A, Noroes J, Amaral F, Addiss D. Ultrasonographic detection of living adult *Wuchereria bancrofti* using a 3.5-MHz transducer. *Am J Trop Med Hyg.* 1998 Sep; 59 (3): 399-403.
- 73** - Barbeyrac B, Bébéar Ch. *Chlamydia*. *Méd. Mal Infect.* 1997; 27: 71-83.
- 74** - Addiss D. The Global Alliance to Eliminate Lymphatic Filariasis. The 6th Meeting of the Global Alliance to Eliminate Lymphatic Filariasis: A half-time review of lymphatic filariasis elimination and its integration with the control of other neglected tropical diseases. *Parasit Vectors.* 2010 Oct. 20; 3 (1): 100.
- 75** - Stromectol. [En ligne]. [Consulté le 06 -12-2011]; Consultable à l'URL: <http://sante-az.aufeminin.com/w/sante/m3523885/medicaments/stromectol/detail.html#marche>.
- 76** - Witt C, Ottesen EA. Lymphatic filariasis: an infection of childhood. *Trop Med Int Health.* 2001 Aug; 6 (8): 582-606.
- 77** - Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés en parasitologie - Deuxième édition. 1997; 160 pages. Ivermectine. [En ligne]. [Consulté le 15 -11-2011]; Consultable à l'URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2923f/3.6.1.html>.
- 78** - GlaxoSmithKline. Consumer Médecine Information, ZENTEL® (Albendazole). [En ligne]. 2003. [Consulté le 10-03- 2009]; Consultable à l'URL: http://www.gsk.com.au/resources.ashx/prescriptionmedicinesproductschilddatadownloads/527/Fil e/A7E87EACB287E55DFC66DEA3F77FC4FB/CMI_Zentel.pdf.
- 79** - Abdel-tawab A M, Bradley M, Ghazaly EA, Horton J, El-Setouhy M. Albendazole and its metabolites in the breast milk of lactating women following a single oral dose of albendazole *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2009; 68 (5): 737-742.
- 80** - Filarioses. [En ligne]. [Consulté le 15 -02-2010]; Consultable à l'URL: <http://santesanspasseport.free.fr/Fichiers/filarioses.htm>.
- 81** - Karam M, Ottesen E. La lutte contre les filarioses lymphatiques. *Revue générale de médecine tropicale.* [En ligne]. 2000 [Consulté le 05-09- 2011]; Consultable à l'URL: http://www.revuemedecinetropicale.com/291-296_-_rg_karam.pdf.

82 - ICTC : Coalition internationale pour la lutte contre le trachome. La fin est en vue. 2020 Insight. juillet 2011.

83 - Mabey D, Bailey R. Eradication of trachoma worldwide. Br. J. Ophthalmol. 1999; 83 (11): 1261-1263.

84 - Zithromax 250 mg, comprimé pelliculé boîte de 6. [En ligne]. [Consulté le 28 -09- 2011]; Consultable à l'adresse URL :

<http://santeaz.aufeminin.com/w/sante/m3517732/medicaments/zithromax/detail.html>

85 - Zmax SR^{mc} azithromycine, dihydrate d'Antibactérien. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS). Association des pharmaciens du Canada. Juillet 2010.

86 - Taylor HR, Velasco FM, Sommer A. The ecology of trachoma: an epidemiological study in southern Mexico. Bull World Health Organ. 1985; 63 (3): 559-67.

87 - Région de Sikasso. [En ligne]. [Consulté le 15-11- 2011]; Consultable à l'adresse URL : <http://instat.gov.ml/documentation/sikasso.pdf>.

88 - Projet de mobilisation des initiatives en matière de sécurité alimentaire au Mali (PROMISAM). [En ligne]. [Consulté le 15 -11- 2011]; Consultable à l'adresse URL :

Error! Hyperlink reference not valid.

89 - Direction Nationale de la Santé. Plan stratégique de lutte contre les maladies tropicales négligées, 2007-2011, Bamako, Mali.

90 – Risque des médicaments: Surdosage. 28- 07- 2010. [En ligne]. [Consulté le 21-03- 2012]; Consultable à l'adresse URL: http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_2286.html.

91 - Dictionnaire Larousse Médical. [Internet]. 6^e Edition. Paris (France): société Éditions Larousse; 2006. [Consulté le 29-03-2012]. Consultable à l'URL: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/surdosage/16342>.

92 – Albendazole: *Surdosage*. [En ligne]. Consulté le 17 -03-2012]; Consultable à l'URL: pharmacycode.com/Fr./Albendazole.html.

93 - Manifestations cliniques chroniques de la FL (Université de Rouen)

URL: <http://sites-test.uclouvain.be/stages-hygtrop//gentilini/3310%20Filarioses/jgent33.html>

94 - Eléments de base en nutrition humaine, vol1.

95 – Bamani S, King JD, Dembele M, Coulibaly F, Sankara D, Kamissoko Y et al. Where Do We Go from Here? Prevalence of Trachoma Three Years after Stopping Mass Distribution of

Antibiotics in the Regions of Kayes and Koulikoro, Mali. PLoS Negl Trop Dis. 6 July 2010; 4(7): e734.

96 - Muñoz B, Solomon AW, Zingesser J, Barwick R, Burton M, Bailey R et al. Antibiotic Dosage in Trachoma Control Programs: Height as a Surrogate for Weight in Children. Invest Ophthalmol Vis Sci. April 2003; 44 (4): (1464–1469).

97 - Keiser PB, Coulibaly YI, Keita F, Traore D, Diallo A, Diallo DA et al. Clinical characteristics of post-treatment reactions to ivermectin/albendazole for *Wuchereria bancrofti* in a region co-endemic for *Mansonella perstans*. Am J Trop Med Hyg. 2003 Sep; 69 (3): 331-5.

98 - Albendazole: *Surdosage*. [En ligne]. Consulté le 17 mars 2012]; Consultable à l'URL: pharmacocode.com/Fr./Albendazole.html

99 - Microfilière de *Wuchereria bancrofti* dans une goutte épaisse (Source: Parasitologie-Mycologie. CHU Nice Rennes. M. Gari-Toussaint).

URL: http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/filarioses/site/html/1_12_2.html

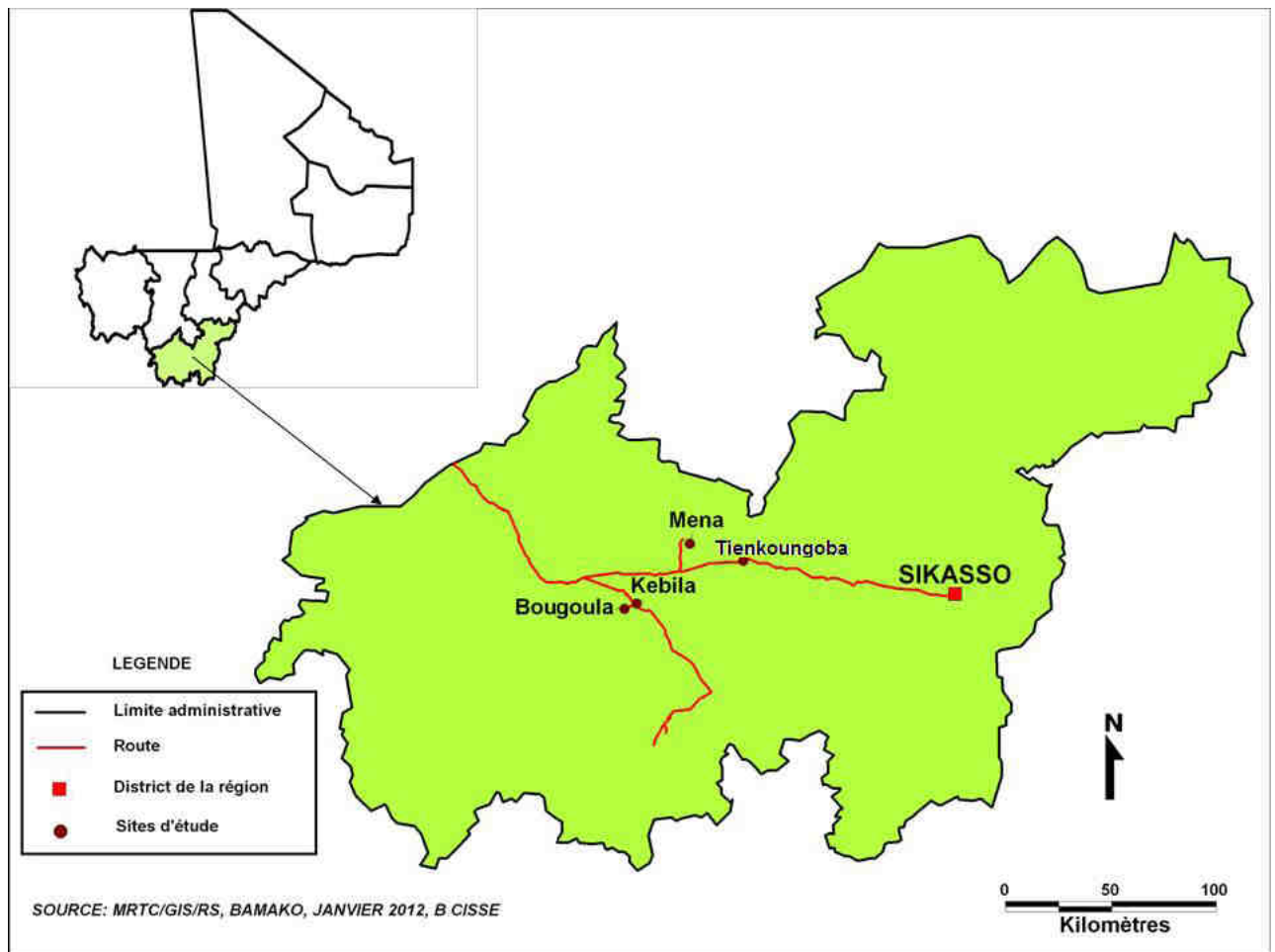
100 - Culex, hôte intermédiaire dans la filariose lymphatique. Source: Site web du cdc disponible à l'URL: http://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/gen_info/vectors.html

101 – Dicko I. Evaluation de la sûreté du traitement intégré du trachome et de la filariose lymphatique dans 4 villages co endémiques de la région de Sikasso.

[Thèse de médecine N° en cours]. FMPOS: Université de Bamako; 2012.

102 - Addiss DG, Beach MJ, Streit TG, Lutwick S, LeConte FH, Lafontant JG et al. Randomised placebo-controlled comparison of ivermectin and albendazole alone and in combination for *Wuchereria bancrofti* microfilaraemia in Haitian children. Lancet. 1997 Aug 16; 350 (9076): 480-4.

Annexe



Fiche de consentement et d'assentiment



Nom de l'enquêteur : Nom du superviseur

Identification de la personne enquêtée :

Aire de santé..... Village :code V. /.../...Commune.....

District : Numéro d'Identification: /_/_/_/_/_/_/_/

Personne enquêtée : Nom et prénomEtranger : Oui/___/ Non/___/

Pour les buts de ce consentement, « vous » se réfère à « vous ou à votre enfant ».

Nous vous invitons à participer à une étude de recherche entreprise par ITI /Pfizer, FMPOS, CVD et CNAM. Il est important que vous compreniez les principes généraux qui s'appliquent à tous ceux qui participent à cette étude: Cette étude concerne particulièrement le traitement intégré de la filariose lymphatique et du trachome.

La filariose lymphatique, le trachome, l'onchocercose et les vers intestinaux sont des maladies endémiques de votre localité. Elles peuvent atteindre toute la population sans exception. Elles sont transmises par les insectes (les moustiques ou les mouches), par le sol humide et dans un environnement insalubre. Les personnes peuvent être infectées sans le savoir.

Pour lutter efficacement contre ces maladies, International Trachoma Initiative (ITI) en collaboration avec le Centre pour le Développement des Vaccins du Mali (CVD), la faculté de Médecine de pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali demandent votre participation pour mieux connaître la situation de ces maladies et mieux les traiter à moindre coût dans votre communauté et votre village. Pour cela les chercheurs ont l'autorisation du Ministère de la santé, de la Direction Nationale de Santé (DNS), la Direction Régionale de la Santé (DRS) de Sikasso, les Centres Santé de Référence (CSREF) de Bougouni et de Kolondiéba..

En fait, dans votre région, depuis quelques années :

- *le programme national d'élimination de la filariose lymphatique a organisé des campagnes de traitement combinant l'ivermectine et l'albendazole pour lutter contre la filariose lymphatique ;*
- *le programme national de lutte contre la cécité a fait le traitement avec l'azithromycine comprimé et sirop et la pommade tétracycline 1% dans les villages pour lutter contre le trachome ;*
- *Enfin, l'albendazole (un médicament contre les vers intestinaux) a été plusieurs fois associé à la vitamine A pendant les Semaines d'Intensification Alimentaire et*

Nutritionnelle (SIAN), au praziquantel pendant les campagnes de lutte contre la bilharziose.

Pour améliorer l'efficacité des traitements au niveau mondial, des recherches ont montré que l'association de l'ivermectine à l'albendazole est sûre et efficace contre la filariose lymphatique, l'onchocercose et les vers intestinaux. Aussi, une étude a été faite en 2006 aux Etats-Unis sur les trois médicaments : azithromycine + ivermectine + albendazole ont été donnés en même temps à des sujets sains ; aucune manifestation indésirable importante n'a été observée au cours de l'essai. Notre étude a pour objet de tester la possibilité de traiter en même temps avec l'AZITHROMYCINE, l'IVERMECTINE et l'ALBENDAZOLE des personnes ayant ou à risque d'avoir ces maladies, afin de déterminer la tolérance pour ces médicaments. Nous voulons être sûrs qu'il n'y a pas de réactions adverses majeures liées au fait de les donner en même temps en traitement de masse dans la communauté. Cette information nous aidera à comprendre l'efficacité et l'innocuité du traitement. Un examen physique confidentiel sera fait par notre équipe médicale pour chercher un éventuel problème cliniquement décelable sur votre état de santé et indiquer votre éligibilité à l'étude.

Nous demandons votre adhésion à cette étude, mais auparavant vous pouvez nous poser des questions concernant l'étude. Votre participation est complètement volontaire. Vous ne payerez aucune charge si vous participeriez. Les informations de base de l'étude seront confidentielles et ne seront pas rendues publiques. Si les résultats de l'étude sont publiés, l'identité du sujet restera confidentielle. En signant une fiche de consentement éclairé écrit, vous acceptez aussi l'accès à vos antécédents médicaux et aux données de l'étude dans la limite autorisée par la loi et les règlements en vigueur.

En ce qui concerne l'impact du traitement, pour les participants sains, il n'y a pas de bénéfices directs pour votre santé ; cependant, si vous êtes atteints, votre maladie sera traitée par les médicaments. Il est possible que votre organisme réagisse en manifestant des effets que vous ressentirez et que vous devrez déclarer. Ces manifestations indésirables seront prises en charge par nos équipes. Votre participation peut nous aider à connaître l'innocuité de cette co-administration de médicaments dont la mise à échelle arrêtera la transmission de la filariose lymphatique, du trachome, de l'onchocercose et des vers intestinaux dans la région de Sikasso et dans l'ensemble du pays. Nous espérons obtenir l'adhésion de 3000 sujets pour participer à cette étude. L'information recueillie et les observations qui en résulteront seront d'une très grande valeur pour la communauté et l'humanité entière.

Vous n'êtes pas obligé de participer à cette étude, on vous le demande et vous pouvez vous retirer à tout moment. Si vous souhaitez participer, les critères de non inclusion suivants sont à vérifier:

Ne sont pas inclus dans cette étude : les enfants âgés de moins de 5 ans, les femmes enceintes ou allaitantes, les grands malades ou les personnes atteintes de maladies chroniques invalidantes, les sujets qui prennent des traitements non compatibles avec nos médicaments, les personnes allergiques à nos médicaments, les personnes non résidentes du village ou ce qui ne resteront pas au village pendant les deux semaines de l'étude.

Vous pouvez également arrêter votre participation à cette étude à tout moment par simple déclaration au responsable de l'équipe des enquêteurs et n'importe quel investigateur de cette étude.

Peu de risques sont associés au traitement proposé Leur prise conjointe peut entraîner des céphalées, des démangeaisons, des troubles gastriques et autres troubles qu'il faut déclarer sur le champ au poste médical et vous serez examiné traité si nécessaire et conseillé.

Après la prise des médicaments, la surveillance des effets durera deux semaines. On vous examinera au moins deux fois au cours de cette surveillance et vous serez amené à aller voir les agents de santé pour vous consulter et recueillir ce que vous ressentirez après le traitement, puis vous soigner si nécessaire.

Vous recevrez un morceau de savon Koulikoro pour compenser le temps que vous allez nous consacrer.

Est-ce que les explications vous ont permis de comprendre ce que nous voulons faire et ce que nous vous demandons de faire pour cette étude ? Oui /__ / Non /__ /

Avez-vous des questions au sujet de votre participation à cette étude ? Oui/ __ / Non/ __ /

Le consentement

"Acceptez-vous de participer en répondant à quelques questions ?" Oui/ __ / Non/ __ /

L'Assentiment

PARENTS /TUTEURS. " Etant donné que votre enfant est trop jeune pour décider, nous vous demandons de décider pour lui/elle. Acceptez-vous de répondre à quelques questions concernant votre enfant ?

Oui/ __ / Non / __ /

Si vous avez des questions ou des inquiétudes, vous pouvez discuter avec un membre de notre équipe ou appeler Pr Samba Sow Dr. Antandou

Telly.....Moussa Hama Sankaré.....

Dr Yaya Coulibaly..... ;

Si vous consentez à participer à cette étude, s'il vous plaît signez ou apposez votre empreinte digitale au bas de cette page.

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Signature, Empreinte digitale (adulte) *Date*
Nom _____

Signature ou Empreinte digitale (enfant âge.....) **Date**
Nom _____

Pour les parents illettrés un témoin lettré doit témoigner :

Signature du témoin **Date**
Nom _____

Signature de l'investigateur **Date** **Nom** _____

Questionnaire

Etude sur l'innocuité de la co administration d'ivermectine, d'albendazole et d'Azithromicine dans la région de Sikasso au Mali

International Trachoma Initiative(ITI) en collaboration avec DNS/ CVD/CNAM/FMPOS:

Nom de l'enquêteur :.....Nom du superviseur.....

I-IDENTIFICATION DE LA PERSONNE ENQUETEE :

Q001 Aire de santé.....Q002 Village :.....code A /.../ B/_/
.Q003 Commune..... Q004 District :.....

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Q024	Flatulences/dyspepsie			
Q025	Constipation			
Q026	Douleur Articulaire/Musculaire /Osseuse			
Q027	Gonflement des membres (sup /inf)			
Q028	Gonflement des paupières /sensation anormale dans les yeux			
Q029	Rash / plaque			
Q030	Réaction Scrotale			
Q031	Présence de nodules sous Peau			
Q032	Ejection de vers			
Q033	Sang dans l'urine			
Q034	Adénopathie			
Q035	Essoufflement/Palpitation/tachycardie			
Q036	Hypotension orthostatique			
Q037	Autres			
Q037.99	A préciser.....			

*Après le remplissage du tableau, l'enquêteur donnera une réponse à la question suivante (dès qu'une **plainte est cochée oui**, dans le tableau ci-dessus, cette question sera répondue oui):*

Q038 : Le sujet examiné se plaint-il avant le traitement ? OUI/___/ NON/___/ si oui

Q039 (Inscrire ici la principale plainte) :.....

Q040 : Comment qualifiez-vous cette plainte ? **0 = Aucune** **1 = mineure** **2 = modérée**

Q041 : la filariose lymphatique est elle recherchée ? OUI/___/ NON/___/

Tableau2 : Diagnostic des complications de la filariose lymphatique

Résultat final examen physique pour la filariose		OUI	NON
Q042	Eléphantiasis		
Q043	Hydrocèle		
Q044	Lymphoedème		
Q045	Présence d'autres signes de Filariose lymphatique (aiguë)		
Q045 .99	A préciser		

Q046 : Les paupières sont elles examinées à la recherche du trachome? : OUI/___/ NON/___/

Résultat de l'examen des yeux et paupières :

Cochez la modalité du résultat : TF : Trachome folliculaire TI : Trachome intense TS : Trachome Cicatriciel

CO : opacité cornéenne TT : trichiasis trachomateux

Q047 : OD (œil droit) : Normal/___/ TF/___/ TI/___/ TT/___/ TS/___/ CO/___/ Autres/___/

A préciser.....

Q048 : OG (œil gauche) : Normal/___/ TF/___/ TI/___/ TT/___/ TS/___/ CO/___/ Autres/___/

A préciser.....

Tableau3 : Résultat final de l'examen physique à la recherche du trachome.

	Résultat final pour le trachome
--	---------------------------------

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

		OUI	NON
Q049	TF		
Q050	TI		
Q051	TT		
Q052	TS		
Q053	CO		
Q054	Trachome		

(Remerciez le sujet de sa participation et l'accompagner au stand de traitement avec son dossier)

III-CO-ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS

Q056 Taille:.....m.....cm Q057 Poids: /_/_/_/ kg

Nombre de comp : IVM : /_/_/ AZI Cp: /_/_/ ALB : /_/_/ Date :... /.../....

Heures:.....H....mn

Q058 Le sujet a-t-il avalé les médicaments devant vous ? OUI/_/_/ NON/_/_/

Q059 Période de la prise des médicaments par rapport au repas : A jeun : /_/_/ Après un repas : /_/_/

Q060 Le sujet a-t-il vomit les médicaments dans les 15 mn ? OUI/_/_/ NON/_/_/

Q061 le traitement a-t-il été repris après vomissement: OUI/_/_/ NON/_/_/

Q062 traitement est-il validé OUI/_/_/ NON/_/_/

(Remerciez le sujet de sa participation et conservez son dossier pour la surveillance)

IV-SURVEILLANCE PASSIVE ET SURVEILLANCE ACTIVE

4-1 : La pharmaco vigilance des manifestations indésirables (pas graves) entre J0 et J8

NB : Cette partie est à remplir après le traitement : du jour 0 au jour 8

Q063 : Dates du premier remplissage pour surveillance :/...../...../

Q064 : Quel est le jour (encercler le jour): J0 J2 J3 J4 J5 J6 J7 J8

Q065 : Quelle est le lieu du premier remplissage ? : CSCOM/___/ Poste Enquête/___/
Maison/___/ autres/___/

Q065.99 à préciser.....

Q066 : Avez-vous pris les médicaments ? OUI /___/NON/___/

Q067 : Avez-vous vomi les médicaments dans les 15 minutes ? OUI/___/NON/___/

Q068: Quelle jour avez-vous pris les médicaments (encercler le jour) ? : J0 J2 J3 J4 J5 J6 J7

Q069 : Quand est-ce que avez-vous pris les médicaments par rapport au repas? A jeun/___/
Après le repas/___/ saut (pas de réponse):/___/

Q070 : Comment vous vous êtes senti depuis la prise des comprimés ?

Bien (Mieux qu'avant) /___/ Comme avant: /___/ Mal : /___/ Ne sais pas: /___/

*(Si **bien (mieux qu'avant)** passez en revue le tableau 4 (J0 à J8) des plaintes pour préciser l'évolution des plaintes après trithérapie traitement de **Q071 à Q104** et ignorer les tableaux 5.1 et 5.2 (Q105 à Q131) des manifestations indésirables et **répondre ensuite la Question Q104**).*

*(Si **Mal** préciser d'abord les manifestations indésirables **Q105 à Q131** et jours d'apparition avant de revenir aux plaintes tableau 4.1 de J0 à J8)*

(Si traitement, veuillez écrire dans le tableau traitement les médicaments reçus.)

Pour les plaintes ou événements antérieurs au traitement :

Inscrire la réponse dans chaque box en dessous, en utilisant le code suivant pour les réponses :

- 0=Aucune : la plainte n'est plus ressentie
- 1=améliorée : la plainte est nettement peu ressentie moins qu'avant le traitement
- 2= Constante : la plainte est restée la même chose qu'avant le traitement
- 3= Exacerbée : la plainte s'est aggravée après le traitement

Si sévère et exacerbée, c'est –à-dire l'effet l'empêche de travailler et la personne a besoin d'assistance médicale urgente, veuillez remplir le tableau 7 des manifestations graves et la fiche de notification des événements aduers sérieux graves :

Tableau 4.1 : Evaluation des plaintes après le traitement de J0 à J8

Bien (effet de satisfaction ou non)		Plainte	
		Du J0 à J8	
Evènements existant avant le traitement		0=Aucune, 1=améliorée 2= Constante 3= Exacerbée	Code
	Symptômes/Signes	Après le traitement du J0 à J8	
Q071	Céphalées		
Q072	Fièvre		
Q073	Acouphènes		
Q074	Surdité		
Q075	Ictère		
Q076	Faiblesse /Asthénie		
Q077	Fatigue		
Q078	Nausée		
Q079	Vomissements		
Q080	Diarrhée		
Q081	Douleur Abdominale		
Q082	Flatulences/dyspepsie		

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Q083	Constipation		
Q084	Douleur articulaire/musculaire		
Q085	Gonflement des membres (sup /inf)		
Q086	Gonflement des paupières /sensation anormale dans les yeux		
Q087	Rash /exanthème/ plaque		
Q088	Réaction Scrotale		
Q089	Présence de nodules sous la Peau		
Q090	Ejection de vers		

Q091	Sang dans l'urine		
Q096	Adénopathie		
Q097	Essoufflement/Palpitation/tachycardie		
Q098	Hypotension orthostatique		
Q099	Autres à préciser.....		
Q100b			
Q101c			

*Après le remplissage du tableau 4.1, l'enquêteur donnera une réponse à la question suivante (dès qu'une plainte est cochée 3= **exacerbée** dans le tableau ci-dessus, cette question sera répondue oui):*

Q102 Le sujet interrogé/examiné a-t-il une ou des plaintes exacerbées après la prise des médicaments ? OUI/___/ NON/___/ SI OUI :

Q103 les quelles.....

Q104 Comment ressentez-vous votre principale plainte..... après la prise des médicaments de la thérapie/___/ **0=Aucune 1=amélioré 2= Constante 3= Exacerbée**

Pour les manifestations indésirables: Incrire la réponse dans chaque box en dessous, en utilisant le code suivant pour les réponses :

- **0=ne se plaint pas:** aucune manifestation indésirable
- **1=mineure:** facilement tolérée, n'interférant pas avec les activités journalières;
- **2=modérée:** suffisamment inconfortable pour interférer avec les activités journalières;
- **3=majeure :** empêche de faire les activités journalières normales

Tableau 5 .1: Manifestations indésirables ressenties après le traitement de J0 à J8.

	Manifestations indésirables	MAL (effet de malaise)										Code
		Jours d'apparitions manifestations indésirables du jour0 au 7 ^{ème} jour du traitement 0 = ne se plaint pas , 1 = mineure, 2 = modérée, 3 = majeure										
		J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	Evaluation	
Q105	Céphalées											
Q106	Fièvre											
Q107	Acouphènes											
Q108	Surdité											
Q109	Ictère											

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Q110	Faiblesse																		
Q111	Fatigue																		
Q112	Nausée																		
Q113	Vomissements																		
Q114	Diarrhée																		
Q115	Douleur Abdominale																		
Q116	Flatulences/dyspepsie																		
Q117	Constipation																		
Q118	Douleur Articulaire/Musculaire																		
Q119	Gonflement des membres (sup /inf)																		
Q120	Gonflement des paupières /sensation anormale dans les yeux																		
Q121	Rash /exanthème / plaque																		
Q122	Réaction Scrotale																		

Q123	Présence de nodules sous la Peau																		
Q124	Ejection de vers																		
Q125	Sang dans l'urine																		
Q126	Adénopathie																		

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Q127	Essoufflement/Palpitation/tachy cardiaque											
Q128	Hypotension orthostatique											
Q129	Autres.....											
Q130												
Q131												

Le tableau 5.2 suivant sera rempli à la deuxième semaine de l'étude.

(Administration de l'azithromycine au niveau des villages du groupe A le 8^{ème} jour).

Nombre de comp : AZI Cp: /__ / Date : ... / ... / ... Heures:H....mn

Q132 Le sujet a-t-il avalé les médicaments devant vous ? OUI/__/ NON/__/

Q133 Période de la prise des médicaments par rapport au repas : A jeun : /__/ Après un repas : /__/

Q134 Le sujet a-t-il vomit les médicaments dans les 15 mn ? OUI/__/ NON/__/

Q135 le traitement a-t-il été repris après vomissement: OUI/__/ NON/__/

Q136 traitement est-il validé OUI/__/ NON/__/ Q82.99Autres

(Remerciez le sujet pour avoir effectué le déplacement, l'encourager à continuer l'étude et déclarer les manifestations s'elles surviennent puis à revenir le 15^{ème} jour plus tard pour une autre visite médicale même s'il se sent bien)

4-2 : La pharmaco vigilance des manifestations indésirables (pas graves) entre J8 et J15

(Le sujet revu entre le J8 et le Jour 15 sera interrogé et examiné : (passez en revue les manifestations du tableau 5.2 sans les lire en cas de nouvelle manifestation déclarée et remplir les box, puis passer au contrôle la deuxième partie du tableau 4(j8 à Jou15) en vérifiant les plaintes notifiées au début de l'étude).

Tableau 4.2: Evaluation des plaintes après le traitement de J8 puis à j15

Bien (effet de satisfaction ou non)		Plainte du J8 au J15	
Evènements existant avant le traitement		0=Aucune, 1=améliorée 2= Constante 3= Exacerbée	Code
	Symptômes/Signes	Après le traitement et/ou après évaluation du J8	
Q071(bis)	Céphalées		
Q072(bis)	Fièvre		
Q073(bis)	Acouphènes		
Q074(bis)	Surdité		
Q075(bis)	Ictère		
Q076(bis)	Faiblesse /Asthénie		
Q077(bis)	Fatigue		
Q078(bis)	Nausée		
Q079(bis)	Vomissements		
Q080(bis)	Diarrhée		
Q081(bis)	Douleur Abdominale		
Q082(bis)	Flatulences/dyspepsie		

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Q083(bis)	Constipation		
Q084(bis)	Douleur articulaire/musculaire		
Q085(bis)	Gonflement des membres (sup /inf)		
Q086(bis)	Gonflement des paupières /sensation anormale dans les yeux		
Q087(bis)	Rash /exanthème/ plaque		
Q088(bis)	Réaction Scrotale		
Q089(bis)	Présence de nodules sous la Peau		
Q090(bis)	Ejection de vers		
Q091(bis)	Sang dans l'urine		
Q096(bis)	Adénopathie		

Q097(bis)	Essoufflement/Palpitation/tachycardie		
Q098(bis)	Hypotension orthostatique		
Q099(bis)	Autres à préciser.....		
Q100b(bis)			
Q101c(bis)			

Q102 (Bis) Le sujet interrogé/examiné a-t-il une ou des plaintes exacerbées après la prise des médicaments ? OUI/___/ NON/___/ SI OUI :

Q103 (bis) les quelles.....

Q104 (Bis) Comment ressentez-vous votre principale plainte..... après la prise des médicaments de la thérapie/___/ **0=Aucune 1=amélioré 2= Constante 3= Exacerbée**

Tableau 5.2 : Manifestations indésirables ressentie après le traitement de J8 à J15

	Manifestations indésirables	MAL (effet de malaise)								Code
		Jours d'apparition des manifestations indésirables J8 au 15 ^{ème} jour du traitement 2								
		0 = ne s'est pas senti malade, 1 = mineure, 2 = modérée, 3 = majeure								Evaluation
		J8	J9	J10	J1 1	J1 2	J1 3	J1 4	J15	
Q105(bis)	Céphalées									
Q106(bis)	Fièvre									
Q107(bis)	Acouphènes									
Q108(bis)	Surdité									
Q109(bis)	Ictère									
Q110(bis)	Faiblesse									
Q111(bis)	Fatigue									
Q112(bis)	Nausée									
Q113(bis)	Vomissements									
Q114(bis)	Diarrhée									
Q115(bis)	Douleur Abdominale									
Q116(bis)	Flatulences/dyspepsie									
Q117(bis)	Constipation									

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Q118(bis)	Douleur Articulaire/Musculaire										
Q119(bis)	Gonflement des membres (sup /inf)										
Q120(bis)	Gonflement des paupières /sensation anormale dans les yeux										
Q121(bis)	Rash /exanthème/ plaque										

Q122(bis)	Réaction Scrotale										
Q123(bis)	Présence de nodules sous la Peau										
Q124(bis)	Ejection de vers										
Q125(bis)	Sang dans l'urine										
Q126(bis)	Adénopathie										
Q127(bis)	Essoufflement/Palpitation/ tachycardie										
Q128(bis)	Hypotension orthostatique										
Q129(bis)	Autres..... ...										
Q130(bis)											
Q131(bis)											

Après le remplissage des tableaux 5.1 et 5.2, l'enquêteur donnera une réponse à la question suivante (dès qu'une manifestation indésirable : **mineure, modérée ou majeure** apparaît dans le tableau ci-dessus, cette question sera répondue oui):

Q151 : Le sujet interrogé/examiné a-t-il une manifestation indésirable après le traitement ?
OUI/___/ NON/___/

Q137 : Comment qualifiez-vous les manifestations indésirables ressenties par le sujet interrogé/examiné? /___/ **0 = ne se plaint pas 1 = mineure, 2 = modérée, 3 = majeure**

Q138 : Votre malaise a-t-il été pris en charge ? OUI /___/ NON/___/

4.3 : La Pharmacovigilance des manifestations indésirables graves entre J0 et J8:

Tableau 6.1 : Cas Graves survenus entre premier jour et le jour d'évaluation (j8), 1^{ère} 2^evaluation

		CAS DES MANIFESTATIONS INDESIRABLES GRAVES										
	Effets sévères	Jours d'apparition des manifestations graves 1^{er} jour au 7^{ème} jour du traitement										Code
		J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8		
Q139	Œdème de Quincke /choc anaphylactique											
Q140	Anurie											
Q141	Convulsions											
Q142	Erythème polymorphe											
Q143	Nécrolyse épidermique											
Q144	Symptômes récurrents											

Q145	Synd. Stevens Johnson											
Q146	Autres à préciser.....											

4.4 : La Pharmacovigilance des manifestations indésirables graves entre J8 et J15

Tableau 6.2 : Cas graves survenus entre le jour 8 après la visite et le jour 15 de nouvelle évaluation

		CAS DES MANIFESTATIONS INDESIRABLES GRAVES									
	Effets sévères	Jours d'apparition des manifestations graves 1^{er} jour au 7^{ème} jour du traitement									Code
		0 = Aucune , 1 = grave, 2=très grave									
		J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	
Q139 (bis)	Œdème de Quincke /choc anaphylactique										

Etude des erreurs de posologie d'azithromycine, d'ivermectine et d'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique au Mali.

Q140(bis)	Anurie									
Q141(bis)	Convulsions									
Q142(bis)	Erythème polymorphe									
Q143(bis)	Nécrolyse épidermique									
Q144(bis)	Symptômes récurrents									
Q145(bis)	Synd. Stevens Johnson									
Q146(bis)	Autres à préciser.....									

Après le remplissage des tableaux 6.1 et 6.2 ;, l'enquêteur donnera une réponse à la question suivante (dès qu'une manifestation grave apparaît dans le tableau ci-dessus, cette question sera répondue oui):

Q147 Le sujet interrogé/examiné a-t-il fait un effet indésirable grave /sévère après la prise des médicaments ? OUI/___/ NON/___/

Q148 : si oui Laquelle.....

Critère d'évaluation de causalité par rapport à l'étude : (Appréciez : la postériorité de la manifestation par rapport au traitement, la cohérence de l'association)

Q149 La manifestation grave est –elle en rapport avec la thérapie ? Pas de lien/___/ Probable/___/ Peu Probable/___/

Arguments) :.....

Q150 : Commentaires/Observations sur la conduite devant le cas grave:

(NB : Les cas de manifestations graves seront traités et observés pendant 24H (maximum) par les Médecins sur le terrain. Si aucune amélioration n'est constatée, le sujet sera évacué au Centre de Référence ou à l'Hôpital le plus approprié).

.....

Merci de votre collaboration

Français

Nom: Kwissu

Prénom: Rosine

Section: Médecine

Titre: Etudes des erreurs de posologie commises lors du traitement de masse intégré utilisant l'azithromycine, l'ivermectine, et l'albendazole contre le trachome et la filariose lymphatique selon deux régimes thérapeutiques à Bougouni et à Kolondieba au Mali

Année : 2011-2012

Pays: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie (FMPOS).

E-mail: rkwissu@yahoo.fr ; rosine@icermali.org

Secteur d'intérêt: Epidémiologie ; Santé publique.

Résumé

En raison de la co endémicité du trachome et de la filariose lymphatique, de leur élimination prévue à travers la distribution des médicaments sous directive communautaire et du coût associé à cela, les

chercheurs dans le souci d'améliorer la prise en charge et à moindre coût ont voulu tester d'autres méthodes de distribution, l'intégration des traitements de masse (TDM). Ainsi, la triple co administration d'albendazole, d'ivermectine et d'azithromycine qui est une intégration des stratégies d'élimination du trachome et de la filariose lymphatique a été initiée dans la région de Sikasso au Mali dans le cadre d'un essai communautaire. Les districts sanitaires de Bougouni et de Kolondieba (2 villages de chacun des 2 districts) ont été choisis pour cette étude. Ces districts avaient fait 4 séances de TDM avec l'association ivermectine+albendazole et 2 TDM avec l'azithromycine avant le début de l'étude.

L'étude visait à évaluer les possibles erreurs de dosage (surdosage et sous-dosage) de ces médicaments administrés selon la taille et les événements indésirables associés en comparaison au régime de traitement standard de l'OMS.

La fréquence d'une dose erronée pour les deux médicaments était plus élevée dans le groupe de traitement standard que dans celui de la triple co administration et le surdosage était plus fréquent dans le groupe du traitement standard avec 99,58 % pour l'azithromycine et 87,41% pour l'ivermectine. Ainsi, Pour la méthode de distribution des médicaments, le traitement standard comporterait plus de risque d'erreurs de dosage. Le jeune âge avait une influence sur la méthode de distribution de l'ivermectine dans le groupe de traitement standard (risque de surdosage) de même que l'âge avancé sur la méthode de distribution de l'azithromycine dans les deux groupes de traitement (risque de sous-dosage).

La triple co administration pourrait augmenter significativement la fréquence des erreurs de dosage avec comme conséquence opérationnelle, le surdosage. Parmi les sujets ayant manifesté au moins un événement indésirable, la fréquence du surdosage d'azithromycine était plus élevée dans le groupe du traitement standard (78,36%) que dans celui de la triple co administration (75,12%). Le sous-dosage a été retrouvé chez les sujets devant recevoir 4 comprimés d'azithromycine.

English

Name: KWISSU

First name: Rosine

Section: Medicine

Title: Study of dosage errors made using the integrated mass drug administration of azithromycin, ivermectin and albendazole against trachoma and lymphatic filariasis in two therapeutic regimens in Bougouni and Kolondieba in Mali

Year: 2011-2012

Country: Mali

Discharge point: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry

E-mail: rkwissu@yahoo.fr ; rosine@icermali.org

Sector of interest: Epidemiology; Public health

Summary

Because of the co endemicity of the trachoma and lymphatic filariasis, the elimination provided through the community directed intervention strategy, researchers in order to improve the management and the cost wanted to test other methods of distribution, the integration of the mass drug administration. Thus, the

triple co administration of albendazole, ivermectin and azithromycin, which is an integration of strategies to eliminate trachoma and lymphatic filariasis, has been initiated in the Sikasso region in Mali as part of a community trial. Health districts Bougouni and Kolondièba (2 villages in each districts) were chosen for this study. These districts had just receive four round of TDM with the combination of ivermectin and albendazole + two round of TDM with azithromycin before beginning of the study.

The study aimed to evaluate the possible dosing errors (overdose and underdose) of these drugs administered by size and the associated adverse events compared to standard treatment regimen of WHO. The frequency of an incorrect dose for both drugs was higher in the standard treatment group than in the triple co administration and overdose was more common in the group of standard treatment with 99.58% for azithromycin and 87.41% for ivermectin. So the method for drug distribution, the standard treatment would involve greater risk of dosing errors. Young age had an influence on the method of ivermectin distribution in the standard treatment group (risk of overdose) as well as advanced age on the method of distribution of azithromycin in both treatment groups (risk of under-dosing).

The triple co-administration could significantly increase the frequency of dosing errors with consequent operational overdose. Among subjects who experienced at least one adverse event, the frequency of overdose of azithromycin was higher in the standard treatment group (78.36%) than in the triple co administration (75.12%). The underdosing was found in patients who must received four tablets of azithromycin.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

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

Admis à l'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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure.