

**Approche expérimentale de la chimiopro-
phylaxie de l'onchocercose de savane
par l'ivermectine (MK - 933).**

Effet d'une dose annuelle de 200 mcg/kg sur la
transmission et l'état de santé des onchocerquiens
traités

THESE

Présentée et soutenue publiquement le _____ 1985 devant l'École Nationale de Médecine
et de Pharmacie du Mali.

Par Doucye Dembélé

pour obtenir le grade de **Docteur en Médecine**
(Diplôme d'Etat)

Examineurs :

PRESIDENT :	Professeur	A. BA
MEMBRES :	{	Docteur P. VINGTAIN
		Docteur Y. BISSAN
		Professeur P. RANQUE
INVITE	Docteur	B. PHILIPPON

Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du MALI

Année Académique 1984 - 1985

Directeur Général.....Professeur ALIOU BA
Directeur Général Adjoint.....Professeur BOCAR SALL
Conseiller Technique.....Professeur Philippe RANQUE
Secrétaire Général.....Monsieur DEMBA DOUKOURE
Econome.....Monsieur Philippe SAYE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES :

Docteur MILLET.....O.R.L.
Professeur Francis MIRANDA.....Biochimie
Professeur Alain GERAULT.....Biochimie
Professeur Michel QUILICI.....Immunologie
Docteur François ROUX.....Biophysique
Professeur Humbert GIONO-BARBER.....Pharmacodynamie
Professeur OUMAR SYLLA.....Pharmacie Chimique
Docteur Jean REYNIER.....Pharmacie Galénique
Docteur Melle Marie-Hélène ROCHAT.....Pharmacie Galénique
Docteur Guy BECHIS.....Biochimie
Docteur Mme GIONO Paulette BARBER.....Anatomie et Physiologie humaine
Monsieur EL HADJ MAKTAR WADE.....Bibliographie

PROFESSEURS RESIDANT A BAMAKO :

Professeur Aliou BA.....Ophtalmologie
Professeur Bocar SALL.....Orthopédie-Traumatologie
Professeur Philippe RANQUE.....Parasitologie
Professeur Mamadou DEMBELE.....Chirurgie Générale
Professeur Souleymane SANGARE.....Pneumo-Phtisiologie
Professeur Ag. RHALY.....Médecine Générale
Professeur ALY GUINDO.....Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou Lamine TRAORE.....Chirurgie Générale -
Médecine Légale

AVANT PROPOS

Nombreux sont ceux qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à la réalisation de cette thèse. Rendre hommage aux personnes dont l'aide matérielle et morale m'ont permis d'entreprendre et de mener à bien ce travail est pour moi un plaisir que j'aimerai exprimer toujours plus fort. Ainsi c'est pour moi un agréable devoir, une gloire, un honneur de dédier cette thèse à :

mon Père

Pour tous les efforts déployés pour faire de nous des hommes au service de ceux qui souffrent et de ceux qui luttent pour l'amélioration de leur vie. Grâce à l'éducation rigoureuse que tu nous a donnée, nous avons vite pu différencier le bien du mal. Tu resteras pour nous le modèle admirable de courage, de persévérance et de conscience professionnelle.

ma Mère

Toujours soucieuse de notre bien être et de notre réussite. Ton affection et ton encouragement ne m'ont jamais manqué. Les mots me manquent pour ma reconnaissance.

la mémoire de mon tuteur Mamadou Sow

Tu as toujours entretenu cet arbre pour qu'il te soit utile un jour mais hélas "l'homme propose, Dieu dispose". Aujourd'hui la mort t'a arraché. Que ton âme repose en paix.

mes Frères et Soeurs

Mon affection est pour vous sans limite, sachons mériter l'amour que nous ont porté nos parents, les sacrifices qu'ils ont consentis jusque là pour nous, rendons-les fiers en travaillant en restant solidaires.

mon Oncle Mamadou Traoré

Tu m'as toujours encouragé et soutenu moralement durant mes études de médecine.

Trouves ici ma reconnaissance.

Messieurs

Kaourou Doucouré, Madama Bouaré, Abdoulaye Dabo, Oumar Sankaré, Aligui Djiteye, Tiéfolo Koné, Soungalo Dembéle tous Entomologistes à l'ISFRA, le Docteur Ogobara Doumbo Médecin-Chef de Sélingué, Aboudou Coulibaly notre excellent cuisinier avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler et qui par leurs observations et leurs amicales discussions m'ont apporté un soutien dont je leur suis reconnaissant.

A notre Président du Jury.

Monsieur le Professeur Aliou Ba
Directeur et Doyen de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie
du Mali

Ophtalmologiste à l'IOTA
Chevalier de l'Ordre National
Pionnier du progrès médical au Mali.

Nous avons admiré le dévouement et l'attention que vous accordé à notre formation. Malgré vos multiples préoccupations, vous avez accepté d'assurer la présidence de ce jury.

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

Monsieur le Docteur Pierre Vingtain

Directeur de l'IOTA
Docteur en Ophtalmologie

Vous nous avez bien accueilli avec plaisir à l'IOTA tout en acceptant de collaborer avec nous et de mettre à notre disposition le matériel nécessaire et le personnel compétent pour le déroulement de ce travail. Je tiens à vous exprimer mon dévouement et ma profonde gratitude. Veuillez bien transmettre mes remerciements à tout le personnel de l'IOTA pour l'excellente collaboration.

Monsieur le Docteur Bernard Philippon

Chef V.C.U. - Programme O.C.P.

Soyez le bien venu à Bamako.

C'est pour nous un grand plaisir de vous inviter à siéger dans ce jury. Votre présence ici parmi nous honore toute l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur Yiriba Bissan

Docteur en entomologie

J'ai eu l'honneur et le grand plaisir de vous avoir comme professeur au Lycée et comme encadreur sur le terrain.

Vous m'avez toujours généreusement prodigué votre assistance morale, scientifique et matérielle lors de tous ces contacts.

Je n'oublierai jamais l'atmosphère très amical dans laquelle vous m'avez entretenu durant cette collaboration.

SOMMAIRE

Pages

AVANT PROPOS

INTRODUCTION

1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

1.1. Définition.....	1
1.2. Rappel parasitologique.....	1
1.2.1. Description du parasite.....	1
1.2.1.1. Les vers adultes.....	1
1.2.1.2. Les microfilaires.....	1
1.2.1.3. Les stades larvaires chez le vecteur.....	2
1.2.1.4. Latence parasitaire.....	2
1.2.2. Cycle de développement d' <u>O. volvulus</u>	3
1.2.3. Données récentes sur le parasite.....	4
1.3. Rappel entomologique.....	5
1.3.1. Description des simuliés.....	5
1.3.1.1. Les Imagos.....	5
1.3.1.2. Les stades préimaginaux.....	6
1.3.2. Données récentes sur le vecteur.....	7
1.3.2.1. Etudes cytotaxonomiques.....	7
1.3.2.2. Morphologie des simuliés du complexe <u>S. damnosum</u> ..	8
1.3.2.3. Identification biochimique.....	8
1.4. Rappel épidémiologique.....	9
1.5. Symptomatologie.....	11
1.6. Diagnostic biologique.....	13
1.7. Moyens de lutte.....	16

2. INVENTAIRE DES COMPOSES UTILISES EN CHIMIOETHERAPIE DE L'ONCHOCERCOSE

2.1. Rappel sur la physiologie et la biochimie des filaires et parasites voisins (OCP/OCT/83.1).....	17
2.2. Classification des différents composés selon leur mode d'action.....	20
2.3. Description des composés actuellement utilisés.....	25
2.4. Description des nouveaux composés.....	31

3. TRAVAIL PERSONNEL

3.1. Objectif.....	38
3.2. Choix des patients.....	38
3.2.1. Nombre.....	38
3.2.2. Critères d'acceptation.....	38
3.2.3. Critères d'exclusion.....	38
3.3. Type d'étude et définition du traitement.....	39
3.3.1. Identification des patients.....	39
3.3.2. Conditionnement du médicament.....	39
3.4. Modalités pratiques.....	39
3.4.1. Choix de la zone d'expérimentation.....	39
3.4.2. Choix des patients.....	40
3.4.3. Mission de dépistage.....	40
3.4.4. Hospitalisations à l'IOTA.....	43
3.4.5. Etude de l'influence de l'Ivermectine sur la transmission.....	44

	Pages
4.4.2.3. Capacité des microfilaires à franchir la membrane péritrophique.....	95
4.4.2.4. Evolution des microfilaires ectopéritrophiques chez les simulies en survie.....	99
A. Résultat des survies avant traitement en J7, J60 et J365.....	101
B. Localisation des différents stades larvaires observés chez les simulies mortes et disséquées avant traitement en J7 ; J60 ; J365.....	106
5. COMMENTAIRES	
6. CONCLUSION	
BIBLIOGRAPHIE	
NOS ABREVIATIONS .	

10
A

Ce travail a été effectué dans le cadre du Projet de Chimiothérapie
de l'Onchocercose (FAO/UNDP/World Bank/WHO onchocerciasis Control Pro-
gramme in the Volta River Basin Area) Projet OCT n°84020.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

En Afrique de l'Ouest, l'onchocercose humaine représente une endémie majeure car elle touche entre 2 et 2,5 millions de sujets. Maladie essentiellement rurale, éminemment débiliteuse et invalidante, elle est due au cumul de nombreuses infections. La précocité des signes oculaires graves est fonction de l'intensité de la transmission.

L'onchocercose de savane, forme qui sévit au Mali, est beaucoup plus grave que l'onchocercose de forêt. Caractérisée par une saison de transmission courte mais intense, elle détermine un taux de lésions oculaires graves, dramatiquement élevés dans les villages près des cours d'eau où les cécités peuvent toucher jusqu'à 10 p. cent de la population.

Du fait de la localisation des gîtes préimaginaux du vecteur, la distribution de l'endémie se superpose aux réseaux hydrographiques d'où son appellation de "cécité des rivières". Cette répartition est particulièrement catastrophique en savane soudanienne, car elle intéresse des territoires bien irrigués et fertiles, propices aux activités agricoles.

Aussi, du fait de son impact socio-économique, la lutte contre l'onchocercose représente une priorité des responsables de la Santé et du développement rural.

Après des études préliminaires remarquables menées sur la bioécologie du vecteur Simulium damnosum s.l. par des chercheurs de l'ORSTOM tels que R. Le Berre, B. Philippon et D. Quillévéré, il a été déterminé que le vecteur était particulièrement vulnérable au stade larvaire. En effet, les larves de simulies ne se développent que dans des biotopes aquatiques caractérisés par une vitesse du courant bien déterminée, la présence de substances nutritives en suspension et de supports permettant la fixation. Ces gîtes larvaires peuvent être localisés sur les réseaux hydrographiques avec une extrême précision.

Aussi, en l'absence d'un arsenal thérapeutique extrêmement indigent et ne permettant pas le traitement de masse des onchocerquiens, la lutte contre le vecteur s'est elle avérée la seule réalisable.

Commencé en 1974, le Programme de lutte contre l'Onchocercose dans la région du bassin de la Volta (OCP/OMS) est fondé sur la destruction du vecteur à son stade larvaire.

Les traitements répétitifs des biefs à courant rapide par un composé organophosphoré, le téméphos (Abate) sont très actifs contre les larves de similie et peu nocifs pour la faune non cible.

Les résultats obtenus représentent un magnifique succès car, 10 ans après le début des opérations, on note une interruption totale de la transmission au centre de l'aire du programme et la mise en valeur agricole de grandes superficies particulièrement fertiles.

CHAPITRE I
EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

1 - EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

1.1. Définition

L'onchocercose est une filariose cutanéodermique, atteignant environ 30 millions de sujets, due à Onchocerca volvulus, Leuckart 1893. Elle est grave par ses complications oculaires cécitantes et constitue surtout en Afrique Tropicale, un important obstacle au développement des zones rurales fertiles. Dans la Classification Internationale des Maladies adoptée par l'O.M.S., l'onchocercose est identifiée sous le code : CIM 125.3.

La maladie est le résultat de l'interaction de 3 composants :

- le parasite ;
- le vecteur : diptère hématophage du genre Simulium ;
- l'hôte définitif réservoir : l'Homme.

1.2. Rappel parasitologique

1.2.1. Description du parasite

1.2.1.1. Les adultes de Onchocerca volvulus (Nematoda, Onchocercidae) sont caractérisés par un grand dimorphisme sexuel ; les mâles mesurent 2 à 4 cm de long et possèdent à l'extrémité postérieure, deux spicules de taille inégale ; les femelles peuvent atteindre 60 cm de long sur 400 microns de large.

Les filaires vivent dans le derme de l'Homme, soit libres, soit emprisonnées dans des nodules fibreux : les kystes onchocerquiens ou onchocercomes.

Les femelles gravides émettent, par ovoviviparité (éclosion des oeufs à l'intérieur de l'utérus), des quantités massives d'embryons (500.000 à 1 million par an), que l'on désigne sous le nom de microfilaires.

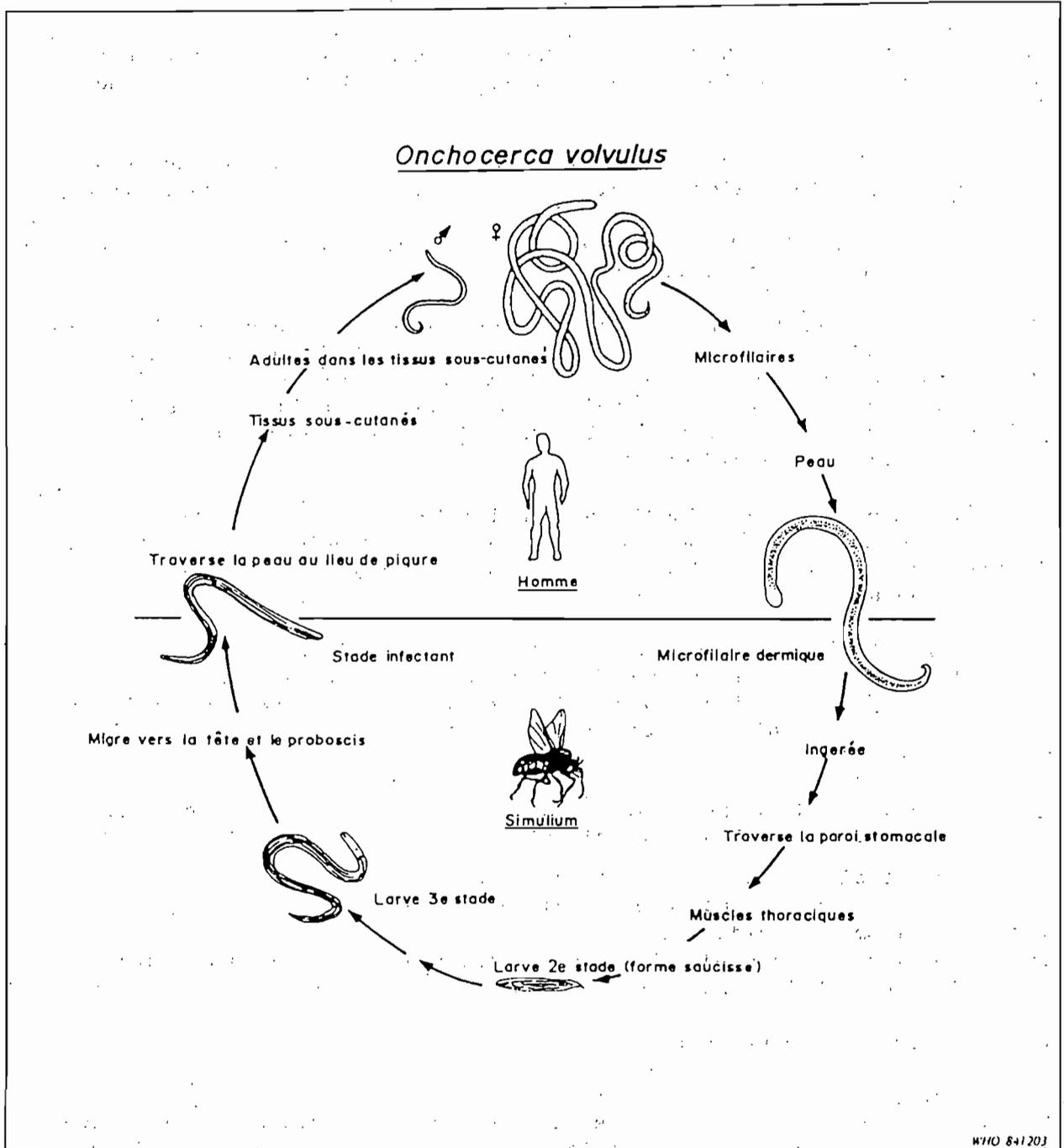
Les femelles restent sexuellement actives pendant 8 à 12 ans (OCP//84-3 p. 94).

1.2.1.2. Les microfilaires d'onchocerque mesurent un peu moins de 300 microns sur 5 à 8 microns de large, elles sont dépourvues de gaine, la partie antérieure est légèrement renflée et il existe un large espace libre (environ 10 microns) entre l'extrémité antérieure et la première rangée de noyaux somatiques. La partie postérieure est souvent recourbée en "hameçon" et occupée jusqu'à son extrémité par des noyaux somatiques.

Les microfilaires sont essentiellement localisées dans le derme mais on les rencontre également dans tous les segments de l'oeil, dans les organes profonds, plus rarement dans le sang et les urines.

Contrairement à d'autres espèces de microfilaires (W. bancrofti), les microfilaires d'onchocerque sont apériodiques ; il est à noter cependant que leur concentration dermique est plus importante chez les sujets qui ont été exposés au soleil que chez ceux maintenus dans un endroit frais.

1.2.2. CYCLE DE DÉVELOPPEMENT D'ONCHOCERCA VOLVULUS



d'après O.C.P./84-3

particulièrement abondantes.

- les cellules nerveuses,
- les cellules indifférenciées.

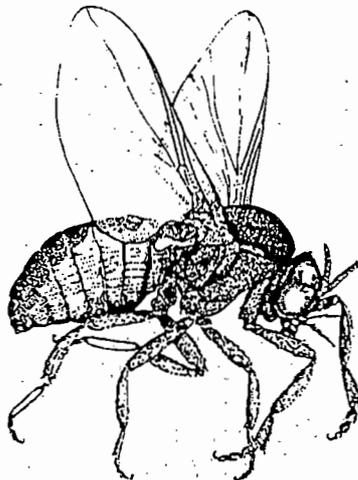
Tous ces caractères sont d'une grande importance lorsqu'on veut apprécier les lésions provoquées par l'administration de composés filaricides.

1.3. Rappel entomologique

1.3.1. Description des simulies

1.3.1.1. Les imagos

Les simulies sont de petits diptères de quelques millimètres, de couleur sombre (black flies des auteurs anglosaxons), d'aspect vouté avec des pièces buccales piqueuses massives et courtes, des ailes membraneuses très développées, des pattes courtes, des antennes courtes composées de nombreux articles (nématocère).



d'après O.C.P./84.3
WHO 841204

Les femelles de S. damnosum s.l. sont exophiles et diurnes. Malgré leur petite taille, elles sont d'excellents voiliers, capables de se déplacer activement sur une dizaine de kilomètres, (dispersion radiaire) et d'accomplir des migrations de plusieurs centaines de kilomètres, entraînées par les vents de mousson. Leur longévité maximale est estimée à 1 mois.

En Afrique de l'Ouest, S. damnosum s.l. colonise tous les types de cours d'eau, naturels ou artificiels, jusqu'au 15^e parallèle N., pourvu que les conditions hydrologiques soient favorables. Les rivières de savane

Les larves respirent l'oxygène dissous dans l'eau à l'aide de branchies en forme de bouquet, situées à l'extrémité postérieure de l'abdomen.

Fixées à un support par une couronne de crochets postérieurs ancrés dans une goutte de soie, les larves captent avec leurs soies prémandibulaires les éléments figurés entraînés par le courant et les ingèrent. Ce mode de nutrition est de type "filtreur passif". L'ingurgitation ininterrompue de particules fait progresser le bol alimentaire, le transit est très rapide car il dure de 2 à 40 mn selon la taille de la larve. Au cours de ce transit la larve absorbe les matières nutritives et, éventuellement, les insecticides particuliers ou adsorbés sur des particules d'argile.

Les larves sont mobiles, elles peuvent se déplacer soit passivement, en se laissant dériver avec le courant, soit activement, à la manière des "chenilles arpeuteuses" à l'aide de la couronne de crochets postérieurs et du pédoncule thoracique lui-même terminé par une couronne de crochets, la fixation se faisant toujours dans une goutte de soie sécrétée par les glandes séricigènes.

Au cours de sa vie larvaire, la simule subit 7 mues avant de se transformer en nymphe.

Les nymphes, immobiles, sont logées dans un cocon en forme de "babouche" la pointe orientée dans le sens du courant. La respiration est assurée par des filaments branchiaux qui flottent librement hors du cocon. Les nymphes ne s'alimentent pas.

La durée du cycle préimaginal varie selon la température de l'eau, les saisons, les régions et les espèces.

Les simules de savane peuvent avoir un cycle très court de 6 jours à 9 jours lorsque la température de l'eau est à 31°C. Au Niger, en saison fraîche, il peut atteindre 14 à 15 jours.

1.3.2. Données récentes sur le vecteur

1.3.2.1. Etudes cytotaxonomiques

En Afrique de l'Ouest, l'onchocercose humaine est transmise par Simulium damnosum sensu lato. Il s'agit, en fait d'un complexe d'espèces peu ou pas différenciables morphologiquement, mais séparables après examens des chromosomes polytènes des glandes séricigènes des larves, Dunbar et Vajime (1972).

Quillévéré (1979) a ainsi établi la répartition géographique des principales espèces du complexe S. damnosum en Afrique de l'Ouest.

- S. sirbanum prédomine en zone de savane soudanienne où S. damnosum s.s. n'existe qu'en faible proportion,

- en savane guinéenne et dans le secteur préforestier, S. damnosum est l'espèce prédominante avec de petites populations de S. sirbanum et S. soubrense.

S. damnosum, plusieurs méthodes biochimiques sont actuellement expérimentées

- L'analyse électrophorétique des enzymes appliquée aux simules adultes ne permet de différencier que S. squamosum de S. yahense, encore faut-il que les spécimens soient conservés en azote liquide Meredith (1984).
- L'étude des hydrocarbures de la cuticule par chromatographie en phase gazeuse utilisée par Calson et Service (1979) pour différencier les adultes du complexe Anopheles gambiae a été reprise pour tenter d'identifier les simules du complexe S. damnosum.
- Carlson et Walsh (1981) arrivent à séparer ainsi des femelles de S. sirbanum et S. squamosum.
- Phillips (1984) distingue S. sirbanum de S. damnosum s.s. et S. yahense de S. sanctipauli.

Cette méthode est intéressante car les spécimens récoltés sur le terrain sont conservés, séchés, sans précaution particulière ; elle demande cependant un équipement de laboratoire sophistiqué.

- Peut être, les travaux en cours de Post (1984) sur les hybridations de DNA (méthode de la sonde génétique) permettront de différencier les adultes du complexe S. damnosum.

Des résultats encourageants permettent déjà de séparer S. soubrense de S. damnosum s.s.

1.4. Rappel épidémiologique (OCP/84.3)

L'onchocercose humaine sévit en Afrique entre le quinzième parallèle Nord et le dixième parallèle Sud. Elle existe également en Amérique (Mexique, Guatemala, Colombie, Venezuela, Nord du Brésil, Equateur) et au Sud-Ouest de la péninsule arabe (Yémen).

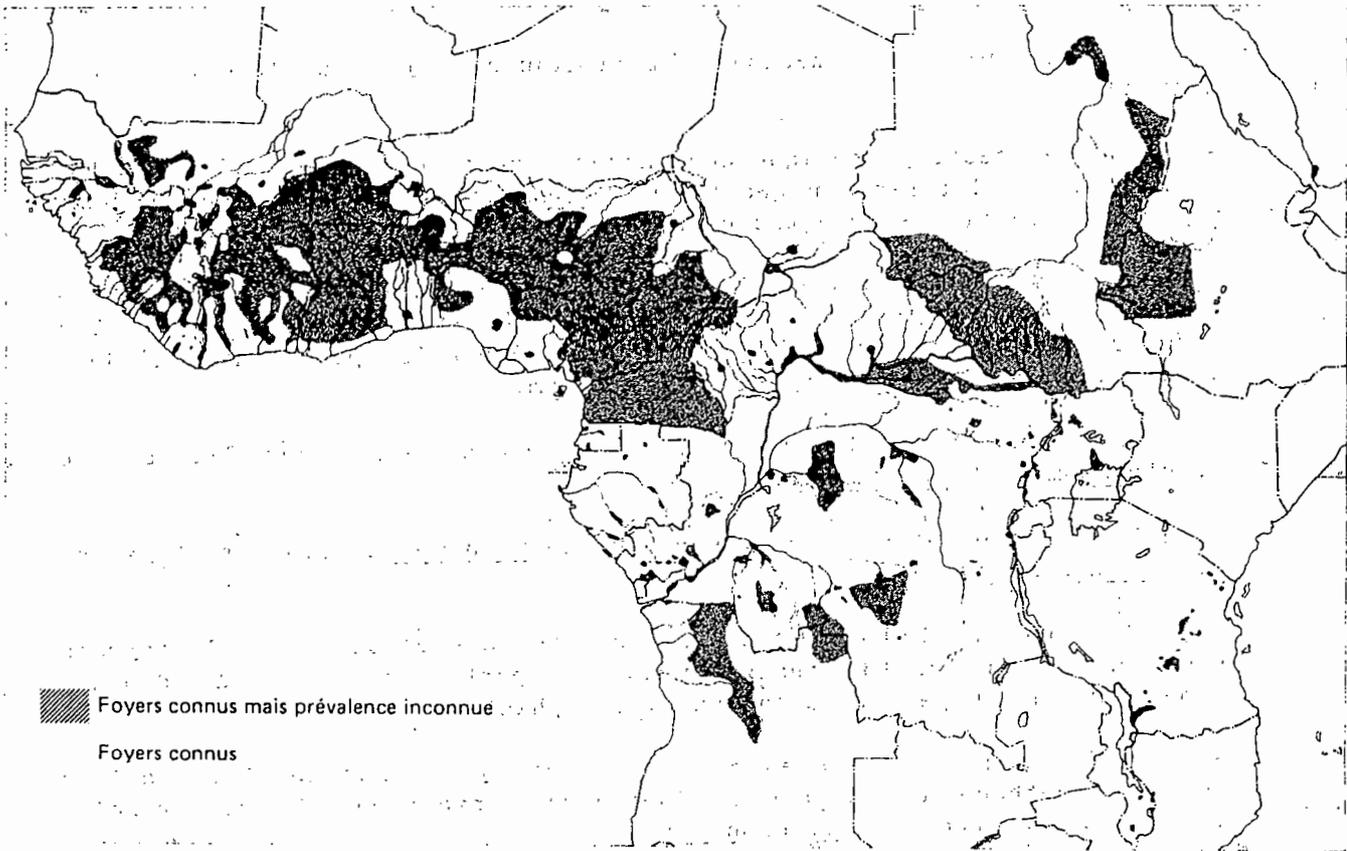
Les foyers africains représentent environ 99 p.cent des quelques trente millions d'onchocerquiens estimés dans le monde. En Afrique de l'Ouest, leur nombre se situait en 1973 dans une fourchette de 2 à 2,5 millions, dont 1 million pour la seule Aire du Programme O.C.P.

Dans la même région, le nombre des aveugles était évalué à 120 000 dont 35 000 à 40 000 au Burkina Faso.

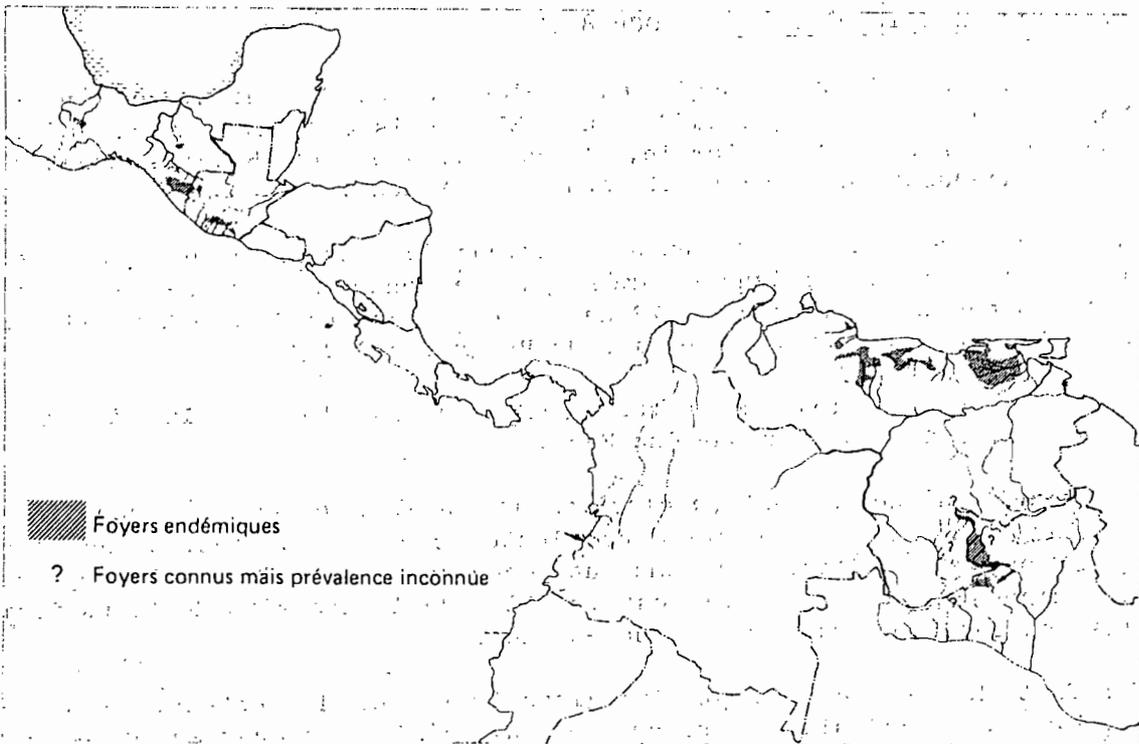
Il s'agit d'une maladie exclusivement rurale, éminemment débilitante et invalidante. Son évolution est lente, car les manifestations cliniques sont le résultat du cumul de nombreuses infections ; la précocité des signes oculaires graves est fonction de l'intensité de transmission ; ils peuvent apparaître dès l'adolescence.

Du fait de la localisation des gîtes larvaires du vecteur, la distribution de l'endémie se superpose aux réseaux hydrographiques, d'où son appellation de "cécité des rivières". Etant donné le mode de disper-

L'ONCHOCERCOSE EN AFRIQUE ET EN AMÉRIQUE



Répartition de l'onchocercose en Afrique (d'après l'OMS, 1975)



Répartition de l'onchocercose en Amérique Centrale et du Sud (d'après l'OMS) OCP 84/3

WHO 84/205

- en forêt, S. soubrense et S. sanctipauli sont caractéristiques des grandes rivières alors que S. yanhense se rencontre le long des petits cours d'eau.

- S. squamosum, d'origine forestière, peut également coloniser les savanes humides.

En fait, les études cytotaxonomiques récentes ont montré que la situation est en réalité beaucoup plus complexe (OCP/84.3) :

- S. sanctipauli et S. soubrense sont actuellement considérées comme deux formes d'une espèce variable qui, selon les biotopes, peuvent être interfécondes et donner des hybrides.

- S. squamosum occupe des habitats très divers qui se traduisent par un polymorphisme des inversions chromosomiques ; l'unicité de cette espèce est fortement mise en doute.

- La dualité de S. damnosum s.s. et S. sirbanum est admise par tous les auteurs. S. sirbanum étant l'espèce dominante des cours d'eau temporaires du Nord.

Les caractéristiques génétiques des populations fluctuent sous l'influence de différents facteurs telles les modifications du climat, les variations saisonnières, la pression insecticide.

Les méthodes cytotaxonomiques ne s'appliquent jusqu'à présent qu'aux stades larvaires et demandent une longue et minutieuse formation ce qui réduit le nombre de cytotaxonomistes.

Aussi, a-t-on cherché à développer des méthodes d'identifications annexes basées sur la recherche des caractères morphologiques et l'utilisation de techniques biochimiques.

1.3.2.2. Morphologie des simulies du complexe S. damnosum

Aucun bon caractère différentiel n'a pu être trouvé sur les oeufs et sur les nymphes.

- Pour les larves, trois paires d'espèces peuvent être séparées d'après les écailles du dernier segment abdominal ainsi que d'après la taille des tubercules dorsaux Quillévére (1979), il s'agit de :

S. damnosum s.s. / S. sirbanum,
S. soubrense / S. sanctipauli,
S. squamosum / S. yanhense.

- La couleur des touffes alaires chez les femelles adultes permet aisément de séparer les simulies de savane S. damnosum s.s. et S. sirbanum (touffes claires) des simulies de forêt (touffes sombres).

1.3.2.3. Identifications biochimiques

Devant la difficulté d'identifier les différents cytotypes du complexe

qui s'assèchent une partie de l'année sont repeuplées au début de chaque saison des pluies par des femelles migratrices provenant des gîtes permanents plus méridionaux.

Seules les femelles sont hémato-phages, le sang ne présente cependant pas un aliment énergétique mais une substance indispensable à la maturation des ovocytes.

L'étude des préférences trophiques montre que les simuliés sont souvent amphophiles, piquant indifféremment l'Homme ou les animaux. Certaines espèces ont des préférences plus marquées (ornithophilie par exemple).

Le cycle gonotrophique est le processus physiologique et comportemental qui débute après la prise du repas sanguin, par la maturation des ovocytes, se poursuit par la recherche du site d'oviposition et la ponte, puis se termine par la quête d'un nouvel hôte. Ce cycle dure 4 à 6 jours selon les espèces, les saisons et les zones climatiques. La femelle de S. damnosum s.l. accomplit plusieurs cycles gonotrophiques successifs dans sa vie imaginale, jusqu'à 5 et peut être davantage. Chaque ponte, et en particulier la première, laisse des traces dans l'organisme de l'insecte ; il est donc possible de déterminer si celui-ci a pondu, c'est à dire s'il est pare.

Compte tenu de la durée de l'évolution du parasite chez le vecteur et du rythme des repas, la femelle de S. damnosum s.l. n'est en mesure de transmettre le parasite qu'à son troisième repas sanguin, soit au 12ième jour environ de sa vie imaginale.

La durée d'évolution du parasite, l'effet réductionnel considérable que représente la barrière péritrophique font que les charges parasitaires moyennes sont légèrement supérieures à 2, tant chez les femelles infectées (hébergeant des larves d'onchocerce quelque soit le stade) que pour les femelles infectieuses (L3 dans la tête) Bissan (1985).

Les taux d'infestation moyens observés par Bissan (1985) à Missira sont de 20,6 p.cent de femelles infectées et 8,17 p.cent de femelles infectieuses. Ces taux varient dans le temps et dans l'espace. Il faut noter que les valeurs avancées par Bissan proviennent d'espèces savaniques ; les observations effectuées chez les espèces forestières sont différentes.

1.3 .1.2. Les stades préimaginaux

Les pontes sont déposées par la femelle de S. damnosum s.l. sur des végétaux en plein courant, elles se présentent sous l'aspect d'amas couleur rouille.

Les larves vivent préférentiellement sur des supports végétaux ou des rochers immergés sous 40 cm d'eau, mais on peut en découvrir jusqu'à 4 mètres de profondeur. La vitesse optimale du courant est de 0,70 à 2,00m/sec. avec pour limites inférieure et supérieure 0,10m/sc. et 2,50m/sec.

1.2.3. Données récentes sur le parasite

Récemment, les différences de gravité des syndromes oculaires dans des zones bioécologiques diverses (savane et forêt) ont pu être expliquées par une hétérogénéité observée au niveau du parasite :

- Duke et Anderson dès 1972 montrent des lésions de gravité différentes provoquées par des microfilaires de forêt et savane injectées à des cornées de lapin.
- Omar (1978) à l'aide de colorations histochimiques détermine des activités enzymatiques diverses selon l'origine géographique des microfilaires.
- Bryceson et al. (1976) mettent en évidence des antigènes différents entre les onchocerques de savane et de forêt.
- Bullini et al. (1984), par détermination électrophorétique de 25 isoenzymes provenant de vers adultes de savane (Mali), forêt (Côte d'Ivoire) et forêt dégradée (Zaire) montrent qu'il existe une remarquable hétérogénéité génétique chez O. volvulus selon les biotopes considérés. Ces hétérogénéités génétiques feraient de O. volvulus un complexe d'espèces aux potentialités pathogènes différentes.
- Dans un autre domaine, l'amélioration des techniques histologiques en microscopie optique et surtout en microscopie électronique, a permis une meilleure connaissance de l'organisation des structures du parasite soit adulte soit au stade microfilaire.

En microscopie optique, la cuticule des microfilaires d'O. volvulus présente des stries transversales caractéristiques. Ces stries sont présentes sur tout le corps de la microfilaire, à l'exception des extrémités céphaliques et caudales. La distance entre les stries est d'environ 1 nm., Martinez-Palomo (1977).

En microscopie électronique, la cuticule est composée de cinq couches qui ont été décrites par Gibson et al. (1976)

- couche superficielle dense, épaisse d'environ 11 nm ;
- zone claire électrotransparente d'environ 1,5 nm ;
- membrane trilamellaire de 7 nm ;
- couche corticale externe de 15 nm, qui s'interrompt au niveau des stries ;
- couche interne fibrillaire de 40 à 50 nm.

Sous la cuticule se trouvent :

- l'hypoderme,
- les cellules musculaires, les faisceaux de fibres musculaires sont disposés dans le grand axe de la microfilaire, sans aucune traverse ou oblique, Martinez-Palomo (1977).

Les cellules musculaires sont rattachées à la couche interne de la cuticule par des hémidesmosomes. Dans ces cellules, les mitochondries sont

La durée de vie pourrait être supérieure à 3 ans (OCP/84.3 p 94). Les manifestations pathologiques de l'onchocercose sont dues à la présence des microfilaires.

1.2.1.3. Les stades larvaires chez le vecteur

Les microfilaires sont asexuées et, pour poursuivre leur cycle, elles doivent obligatoirement passer chez un hôte intermédiaire vecteur : la simulie.

Lorsque la simulie femelle prend un repas de sang, elle ingère en même temps des microfilaires (souvent plusieurs centaines). La plupart de ces microfilaires vont être détruites.

En effet, lors de la réplétion sanguine, on note une desquamation des cellules épithéliales du tube digestif. Rapidement, ces cellules vont s'organiser en une membrane péritrophique. Les éléments figurés (cellules sanguines et microfilaires) emprisonnés dans cette enceinte sont lysés et excrétés. Seules quelques rares microfilaires (en moyenne 1 p.cent chez les simulies de savane) arrivent à franchir la membrane, avant sa formation définitive et se retrouvent dans l'espace ectopéritrophique.

Rapidement les microfilaires ectopéritrophiques se transforment en larves de stade 1 ou L1.

Celles-ci traversent la paroi stomacale, gagnent l'hémocèle et pénètrent dans les muscles thoraciques.

Elles subissent une mue qui les transforme en éléments trapus : les corps en saucisse ou larve de 2^e stade (L2).

Une nouvelle mue donne des larves de stade 3 plus longues, plus effilées et plus mobiles.

Les L3 quittent les muscles thoraciques envahissent l'hémocèle et se concentrent au niveau de la tête.

Lors d'un nouveau repas sanguin, les L3 infectantes effrangent le proboscis, gagnent la peau de l'hôte définitif (Homme) et pénètrent activement par la plaie de piqûre.

Le cycle chez la simulie dure environ 7 jours.

1.2.1.4. Latence parasitaire

La latence parasitaire, c'est à dire le temps qui sépare la pénétration des larves infectantes L3 dans l'organisme humain et l'apparition de microfilaires dermiques est estimée de 1 à 3 ans.

sion des similies, les foyers d'onchocercose montrent une stratification parallèle aux cours d'eau, la prévalence, le degré de gravité et la précocité d'apparition des signes cliniques augmentant avec la proximité des rivières colonisées par le vecteur.

En Afrique de l'Ouest, la maladie est beaucoup plus grave en savane qu'en forêt où les cécités sont peu fréquentes. Dans les foyers de savane, au contraire, le taux des lésions oculaires graves est dramatiquement élevé dans les villages près des cours d'eau où les cécités peuvent toucher 10 p.cent de la population.

1.5. Symptomatologie Gentilini et Duflo -(1977)

L'onchocercose, souvent cliniquement muette, s'exprime surtout par trois syndromes :

- le syndrome cutané : les onchodermites,
- le syndrome kystique : les onchocercomes,
- le syndrome oculaire : les kératites, iritis et chorioretinites.

1.5.1. Forme asymptomatique

La pratique systématique de la biopsie cutanée exsangue a révélé la fréquence en zone d'endémie des sujets porteurs de microfilaires sans manifestations cliniques ; apparemment sains, ils constituent un réservoir de parasites dont le rôle épidémiologique est conséquent.

1.5.2. Syndrome cutané

Le prurit peut être isolé, provoquer d'intenses lésions de grattage, s'associer à d'autres lésions cutanées ; précoce, quasi constant, il évolue souvent par poussées.

En Afrique, les lésions cutanées prédominent au niveau de la partie basse du tronc, des fesses, des cuisses, des régions pré-tibiales. Au début, ce sont des zones hyperpigmentées difficiles à voir chez les Noirs. La gale filarienne ou "craw-craw", très prurigineuse se caractérise par des papules, variables en taille comme en nombre, parfois surmontées d'une vésicule ou d'une pustule. Un lymphocèle localisé ou non en "peau d'orange" peut s'y associer. Certains patients présentent des zones cutanées épaissies, sèches, squameuses, lichénifiées évoquant une "peau de lézard". A un stade tardif, on constate souvent des zones dépigmentées au niveau des membres inférieurs, des organes génitaux, réalisant l'aspect de la "peau de lézard". Enfin, la peau peut devenir atrophique, sèche, fragile, ridée, sans élasticité.

Au Yémen, le Sowda (de l'arabe : noir) se localise habituellement à l'un des membres inférieurs ; la peau est prurigineuse, sombre; épaissie, couverte de papules.

En Amérique latine, les lésions cutanées intéressent la partie haute du corps. "L'érysipèle de la côte" des sujets jeunes réalise un placard érysipélateoïde, douloureux, prurigineux du visage. Le "mal morado"

masqué par le pigment limbique), les exsudats de la chambre antérieure (pouvant réaliser un pseudo-hypopion blanchâtre déclive ou se pigmenter et se vasculariser), des anomalies pupillaires (déformation piriforme et surtout synéchies, sources de glaucome secondaire).

L'atrophie irienne parfois constatée n'est pas spécifique.

Choriorétinites. Visibles par l'examen du fond d'oeil, elles débutent habituellement sur le côté temporal de la macula et autour de la papille ; elles forment ensuite une vaste lésion du pôle postérieur qui respecte longtemps la macula. La rétine est d'abord simplement oedématisée ; puis son épithélium pigmentaire se rompt, devient irrégulier ; enfin, apparaissent des plaques totalement dépigmentées à bords nets, entourées d'amas de pigments noirs ou brun-rouge. La choroïde, bien visible là où le pigment rétinien a disparu, est d'aspect granuleux ; ses vaisseaux sont altérés, jaunes ou blancs.

Au maximum, est réalisé l'aspect de boue desséchée et craquelée de la choriorétinite du type Hissette-Ridley.

Atrophie optique post-névritique. Elle s'associe habituellement à d'autres lésions oculaires. La papille est pâle, cireuse, ses bords sont déformés et pigmentés ; les vaisseaux rétinien sont engainés dans un manchon dense.

1.5.5. Autres manifestations cliniques

Atteinte lymphatique. On constate souvent de volumineuses adénopathies indolores, au niveau des aires ganglionnaires drainant les zones de dermatite onchocerquienne. En Afrique, l'atteinte des ganglions inguinaux et fémoraux, fréquente, aboutit parfois au tableau de "l'aine pendante". Histologiquement, les ganglions inflammatoires puis fibreux renferment des microfilaries cernées par un granulo-épithélio-gigantocellulaire riche en éosinophiles. Quant aux éléphantiasis onchocerquiens des organes génitaux, ils sont discutés.

Onchocercose généralisée. On a signalé la présence occasionnelle de microfilaries d'O. volvulus dans le sang, les vaisseaux, le foie, la rate, les reins, les poumons, le liquide céphalo-rachidien, les expectorations, les frottis vaginaux... La fréquence et la signification clinique de ces atteintes reste à déterminer.

1.6. Diagnostic biologique

1.6.1. Arguments directs de certitude

Ils reposent sur la mise en évidence du parasite chez l'Homme soit sous forme de microfilaries dermiques soit sous forme de filaires adultes incluses dans un nodule onchocerquien.

Mise en évidence des microfilaries, plusieurs techniques peuvent être utilisées :

- Récolte de "suc dermique" après scarification exsanguie. A l'aide d'une pince de Kocher pincer un bourrelet de peau au niveau des crêtes iliaques. Avec une microlance, scarifier le bourrelet et recueillir sur une lame porte objet la lymphe ou "suc dermique" exsudant. L'examen à la loupe binoculaire ou au microscope au faible grossissement (10 x 4) permet d'identifier les microfilières vivantes. Ce procédé est actuellement très peu utilisé.

- Biopsie cutanée exsanguie ; elle peut s'effectuer à l'aide de ciseaux courbes fins, d'une lame de rasoir ou mieux de pinces à sclérotomie (instruments de microchirurgie ophtalmologique).

Deux modèles de pinces sont utilisées, la pince de Walser et la pince de Holth n°2 ; cette dernière est plus robuste et plus facile d'emploi surtout s'il s'agit d'effectuer des biopsies sur un derme très infiltré.

Le fragment biopsique (skin-snip) peut être prélevé aux chevilles, mollets, cuisses, fesses, crêtes iliaques, grill costal ou deltoïdes (les zones de prédilection des piqûres de simules, chevilles et faces externes des mollets sont également les plus riches en microfilières). Le snip est déposé dans une goutte de liquide ;

soit eau distillée, soit eau physiologique à 8 p. mille de ClNa. La lecture microscopique se fait soit après 30 minutes en eau distillée (Méthode OCP) soit après 3 à 12 h en eau physiologique.

Les filaires adultes sont faciles à identifier après nodulectomie, section du nodule et extirpation des vers adultes enchevêtrés. Si l'on veut obtenir des vers vivants entiers, il est nécessaire, d'effectuer une digestion du kyste à la collagénase selon la technique mise au point par Schulz-Key et al. (1980a).

1.6.2. Arguments indirects de présomption.

L'hyperéosinophilie sanguine, parfois modérée, dépasse habituellement 20 p. cent même à distance de l'infestation, elle s'accroît encore lors du traitement par la diéthylcarbazine.

Les réactions immunologiques sont les mêmes que dans les autres filarioses : immunofluorescence indirecte, réactions de précipitation en gélose (l'analyse immunoelectrophorétique à l'aide d'antigènes solubles extraits d'O. volvulus ou de D. viteae met en évidence des arcs spécifiques). ascaris suum peut également être utilisé.

Le test de Mazzotti a surtout été utilisé dans l'onchocercose : l'administration de 25 à 50 mg de diéthylcarbazine (un quart à un demi comprimé de Notézine) provoque une réaction allergique intense secondaire à la lyse massive et brutale des microfilières : recrudescence du prurit, flambée d'urticaire, poussée fébrile pouvant atteindre 40°C pendant 2 à 3 jours, injection conjonctivale et parfois oedème au niveau du bassin. Cette réaction d'une grande valeur sémiologique est atténuée par les corticoïdes et les antihistaminiques.

CHAPITRE II
INVENTAIRE DES COMPOSES

2 - INVENTAIRE DES COMPOSES UTILISES EN CHIMIOTHERAPIE DE L'ONCHOCERCOSE

2.1. Rappel sur la physiologie et la biochimie des filaires et parasites voisins

Avant d'aborder l'étude des divers composés utilisés en chimiothérapie de l'onchocercose, il nous paraît indispensable de reprendre les conclusions d'un groupe d'experts sur l'état actuel des connaissances en physiologie et biochimie des filaires OCP/OCT/83.1.

La première constatation qui s'impose est le peu d'intérêt que l'on a porté jusqu'à présent sur la régulation des divers métabolismes des Nématodes. Des recherches fondamentales sur des modèles expérimentaux devront être entreprises pendant plusieurs années afin de découvrir ou de déterminer avec plus d'exactitude, les mécanismes de la physiologie et de la biochimie de ces helminthes.

2.1.1. Métabolisme des glucides

Les glucides représentent la seule source d'énergie des Nématodes parasites, cependant, les diverses voies métaboliques demeurent inconnues.

En étudiant le contrôle du métabolisme du glycogène et du glucose dans les muscles de Ascaris suum, Harris (OCP/OCT/83.1 p.3), avance l'idée que le blocage des enzymes contrôlant ce métabolisme serait déterminant et entraînerait la mort du parasite. Il estime que le processus doit être comparable chez les autres Nématodes et peut être chez d'autres helminthes parasites.

Il a été récemment prouvé que le Lévamisole, anti-ascaridien utilisé depuis plus de vingt ans, agissait sur le métabolisme glucidique en bloquant le médiateur de la sérotonine.

Le contrôle du métabolisme des glucides, seule source énergétique de O. volvulus, représente l'axe de recherche le plus prometteur pour la mise au point de composés macrofilaricides (actifs contre les vers adultes).

2.1.2. Transmission nerveuse et neuromusculaire

Le blocage de la transmission nerveuse et neuromusculaire entraînerait une perte de la mobilité et une interruption de la nutrition et de reproduction.

La physiologie neuromusculaire des Nématodes est encore très mal connue et il est difficile de prévoir quelles seront les retombées thérapeutiques de son exploration.

Les composés à action neuromusculaire sont rares. Le plus connu reste le Praziquantel, actif sur les schistosomes, Trématodes parasites du

miothérapie.

Cependant, on observe souvent que les modes de biosynthèse chez l'hôte et le parasite sont très voisins. Afin d'éviter une toxicité pour l'hôte, il est nécessaire d'identifier des enzymes spécifiques du parasite, par exemple enzymes intervenant dans la synthèse du collagène cuticulaire ou de la chitine de la membrane de l'oeuf.

2.1.8. Appareil reproducteur

Les cellules souches de l'extrémité distale des ovaires et testicules étudiées chez Caenorhabditis elegans, nématode libre, montrent que ces cellules sont très sensibles à une chimiostérilisation. Ces recherches devraient être reprises chez les Nématodes parasites et en particulier chez O. volvulus.

2.1.9. Remarques générales

L'approche expérimentale de la mise au point d'un nouveau composé anti-parasitaire implique une bonne connaissance de la physiologie et de la biochimie du parasite contre lequel on veut agir. Cela demande de longues et minutieuses recherches fondamentales. Le comité d'expert, réuni en 1983, a estimé de 5 à 10 ans, le temps nécessaire pour identifier les mécanismes vitaux d'O. volvulus et d'un Nématode apparenté et proposer des axes de recherche en chimiothérapie.

Cependant, il serait regrettable de négliger l'approche empirique de la découverte d'un nouveau composé. Citons à ce sujet le Praziquantel (Biltricide R), molécule primitivement expérimentée comme drogue à effet tranquilisant. Des essais ont montré que ce produit avait des propriétés anti-helminthiques nouvelles contre les Cestodes et les Trématodes. A l'heure actuelle le Praziquantel a révolutionné la chimiothérapie de masse de la schistosomiase.

Il faut souligner qu'un médicament, appartenant à une nouvelle classe chimique, doit subir toute une série d'expérimentation avant d'être utilisé à grande échelle. Le schéma mis en place par TDR, en ce qui concerne les nouveaux filaricides, comporte une première expérimentation in vitro et sur des modèles animaux, puis les produits prometteurs sont testés sur l'Homme en respectant les règles d'éthique de l'O.M.S.

* Expérimentation in vitro et sur l'animal

Stade I - in vitro sur larves L4 de Brugia pahangi sur filaires de Rongeurs.

Stade II - sur Dipetalonema viteae chez Mastomys ou d'autres Rongeurs.

Stade III - sur Onchocercagibsoni chez les bovins.

* Essais sur l'Homme

vasculaire, dont l'intensité ne correspond pas au nombre de microfilaires présentes.

Ces infiltrats contiennent des macrophages et des lymphocytes. Les polynucléaires neutrophiles n'y participent en principe pas. Des éosinophiles peuvent exister, mais ne semblent pas y être habituellement présents.

Lors du traitement par la DEC, on note une migration des microfilaires vers et au travers de l'épiderme accompagnée d'une réaction tissulaire autour des parasites en voie de dégénérescence, Connor et al. (1970), Rougemont et al. (1974) :

- infiltrat composé d'histiocytes, plasmocytes et éosinophiles. Ces derniers n'ont pas été retrouvés par Rougemont et al.,
- dégénérescence plus ou moins marquée des fibres de collagène,
- apparition de matériel fibrinoïde et de matériel granulaire,
- formation de micro abcès.

Chez les microfilaires, on note à un stade précoce, un remaniement de la cuticule avec un agrandissement régulier de la zone claire électrotransparente qui peut dépasser 20 nm. (c.f. 1.2.3.)

Pour Gibson et al. (1976), le traitement par la DEC n'a pas d'effet notable sur les couches corticales et fibrillaire de la cuticule. Cependant Rougemont et al. (1974), observent à un stade plus avancé de la dégénérescence, un début d'homogénéisation de la cuticule, suivi d'une modification de toutes les couches moyennes avec condensation en deux, puis en une seule couche dense.

Ce phénomène est accompagné d'un élargissement considérable de la couche interne fibrillaire.

Gibson et al. (1976) constatent d'autre part :

- le gonflement et la rupture des mitochondries des cellules musculaires,
- un épaissement des hémidesmosomes qui rattachent les fibres musculaires à la couche interne de la cuticule,
- la désorganisation des myofilaments fins.

Ces résultats concordent avec ceux de Rougemont et al. (1974).

A un stade plus tardif, existe une désorganisation profonde de toutes les structures de la microfilarie : dégénérescence du matériel nucléaire, éclatement des mitochondries, modification du contour extérieur de la microfilarie.

2.2.2. Destruction des onchocerques adultes avec une action nulle ou très réduite sur les microfilaries

. Mélarsonyl potassique (Mel W. , Trimelarsan) .

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

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

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

2.2.3. Destruction simultanée des onchocerques adultes et des microfilaries

. Suramine sodique (Moranyl , Antrypol)

C'est un uréide complexe synthétisé vers 1916 par les laboratoires Bayer. Utilisé dans le traitement préventif et curatif de la trypanosomiase africaine, son action contre l'onchocercose a été découverte par Van Hoof en 1948 dans l'ex-Congo Belge (in Rolland et al. 1982).

La suramine se combine aux protéines plasmatiques et inhibe les enzymes régulant le métabolisme énergétique, le transport du calcium et les réactions de phosphorylation. Walter et Schulz-Key (1980) ont montré son action contre la protéine kinase 1 chez O. volvulus.

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

Du fait de sa très mauvaise absorption digestive, la suramine doit être administrée par voie parentérale. La voie intramusculaire est proscrite à cause des phénomènes nécrotiques et abcès profonds qu'elle détermine. Seules les intraveineuses lentes, hebdomadaires, pendant 6 semaines sont recommandées. Ce mode et ce rythme d'administration, associés à une forte toxicité du produit et aux réactions dues à la lyse du parasite limitent son utilisation en campagne de traitement de masse de l'onchocercose.

2.2.4. Blocage temporaire de l'embryogénèse ou stérilisation définitive des onchocerques femelles adultes

. Benzimidazoles

. Mébendazole (Vermox.)

Cet anthelminthique à large spectre est très actif contre les vers intestinaux, en particulier les ascaris et les ankylostomes. Très mal absorbé par l'intestin, son utilisation en chimiothérapie de l'onchocercose demande des doses élevées qui peuvent se révéler toxiques

2.3. Description des composés actuellement utilisés

2.3.1. La Diéthylcarbamazine (DEC)

La DEC à jusqu'à ces dernières années représenté le seul microfilaricide actif contre O. volvulus. Pratiquement dénuée de toxicité aux doses thérapeutiques chez le sujet sain, la DEC provoque chez les filariens et en particulier les onchocerquiens, toute une série de manifestations que l'on groupe sous le terme de "réaction de Mazzotti" :

- prurit, souvent atroce, provoquant l'insomnie ;
 - nausées et vomissements ;
 - céphalées, vertiges ;
 - douleurs articulaires et musculaires ;
 - lymphadénopathies douloureuses ;
 - oedèmes cutanés ;
- accompagnés de :
- fièvre ;
 - hypotension artérielle ;
 - accélération du pouls avec tachycardie ;
 - augmentation du rythme respiratoire.

Des réactions dramatiques ont également été décrites :

- décès, chez des sujets en très mauvais état général et présentant des maladies intercurrentes graves, Oomen (1969) ;
- collapsus ; survenus dans un intervalle d'une demi-heure à douze heures ;
- complications nerveuses (vertiges sévères) expliquées, d'après Duke et al. (1976), par l'augmentation significative des microfilaires dans le liquide céphalorachidien.

Pour éviter la réaction de Mazzotti on a proposé :

- des antihistaminiques, sans grand succès sauf la Cyproheptadine (Pé-riactine R) qui agit électivement sur le prurit. Awadzi et al. (1982) ;
- des corticostéroïdes dont la Prednisone à la dose de 20 mg/jour, Awadzi et al. (1982) qui permet de réduire les différentes manifestations à l'exception du prurit et du rash cutané. De nouveaux composés telle la Lodoxamide ne semblent pas avoir une action déterminante dans la suppression de la réaction de Mazzotti.
- La meilleure attitude, pour réduire la réaction de Mazzotti, semble être d'utiliser des doses progressives très faibles de DEC.

Le traitement classique codifié par Rolland et Thylefors (1982) peut être schématisé pour un adulte moyen à :

- 1er jour..... 25 mg
- 2è jour..... 50 Mg (25 mg matin et soir)

lisable en zone d'hyperendémie à cause des réactions. Ces auteurs recommandent d'éviter les traitements de masse à la DEC sauf peut être dans des collectivités limitées et faciles à surveiller sur le plan médical.

En 1985, les inconvénients de la DEC

- traitement nécessitant des prises multiples étalées sur plusieurs semaines,
- réactions générales de type "Mazzotti",
- aggravation des lésions oculaires préexistantes dues à la lyse brutale des microfilaries, font que ce composé doit être formellement déconseillé dans le traitement de l'onchocercose.

2.3.2. La Suramine

la Suramine a été, jusqu'à ces dernières années, le microfilaricide de référence dans l'onchocercose. A côté de son action macrofilaricide, la Suramine a également un effet microfilaricide.

La Suramine est un produit toxique pouvant provoquer trois types de réactions :

- immédiates - Bénignes - nausées, vomissements,
 - Graves - collapsus avec état de choc, hypotension artérielle, perte de connaissance.
- Précoces - hyperthermie,
 - hyperesthésie de la plante de pieds et de la paume des mains pouvant persister 1 semaine Rolland et Thylefors (1982).
- Tardives - irritations rénales : protéinurie associée ou non à une polyurie et une aminoacidurie,
 - dermatite exfoliatrice : desquamation de l'arbre aérien et digestif supérieur, affection rare mais dangereuse,
 - ictère,
 - diarrhée chronique,
 - asthénie profonde.

Ces accidents peuvent se compliquer d'exitus.

. Pour diminuer la fréquence des accidents immédiats il est recommandé de commencer par de petites doses (0,1 à 0,2 g) et d'effectuer des intraveineuses lentes.

. Avec des doses totales de 10 g, la mortalité est très forte. Satti et Kirk (1957) rapportent 4 décès sur 20 sujets ; avec des doses de 10 g en 19 jours.

Leveuf (1961), au Mali, observe 70 décès sur 592 onchocerquiens traités, en 1955, par 10 g de Suramine associée à la DEC.

des thioarsénites de mélaminyle (rapport OCT Niamey 3-6 Déc. 1984).

2.3.5. Le Métrifonate

Le Métrifonate est un organophosphoré utilisé en agriculture comme insecticide et en médecine vétérinaire comme antihelminthique. En médecine humaine, ce composé a été employé dans le traitement de Schistosoma haematobium sous le nom de Bilharcil R.

Il agit par blocage de la cholinestérase au niveau de la jonction neuromusculaire.

C'est Salazar-Mallen et al. qui, en 1968 et 1971, ont signalé son utilisation dans le traitement de l'onchocercose, en lui découvrant une action à la fois micro et macrofilaricide.

D'après Awadzi (1980) la posologie conseillée est de 10 mg/Kg/j donnée à 3 reprises, à 10 jours d'intervalle.

Cette posologie permet d'obtenir une action microfilaricide efficace à 75 p.cent tout en évitant les accidents secondaires classiques des organo-phosphorés (parésie neuromusculaire = type nicotinique et troubles digestifs = type muscarinique).

Pour Rolland et Thylefors (1982), l'action du Métrifonate sur l'onchocercose oculaire semble très limitée. Son action microfilaricide partielle est inférieure à celle de la DEC.

Ces auteurs concluent que ce composé ne peut être prescrit qu'à titre exceptionnel.

2.3.6. Le Lévamisolé

Cet antihelminthique, surtout utilisé dans le traitement de l'ascariodiose (Solaskil R), agit par blocage de la succino-déshydrogénase qui entraîne la paralysie du vers et son expulsion.

Gentilini et al. (1970) ont été les premiers à essayer le Lévamisolé contre O. volvulus.

Le médicament, administré per os, est bien toléré aux doses usuelles. Aucune action macrofilaricide n'a été observée. L'action microfilaricide est insignifiante aux faibles doses, partielle et transitoire aux doses plus élevées.

Employé en collyre, il entraîne une concentration et une lyse des microfilaires dans la cornée et la chambre antérieure. Son emploi est donc formellement contre indiqué Rolland et Thylefors (1982).

Afin de potentialiser son action filaricide plusieurs auteurs ont tenté d'associer le Lévamisolé à d'autres drogues parasitocides.

Des essais sont en cours pour mettre au point d'autres dérivés des Benzimidazoles non tératogènes ; nous analyserons dans le chapitre suivant les propriétés du Fluoromé bendazole.

2.3.8. Le Nifurtimox

Utilisé depuis 1967 sous la dénomination de Lampit R, contre la Maladie de Chagas en Amérique du Sud. Il a été expérimenté dans l'onchocercose par Fuglsang et Anderson (1978) à la dose de 15 mg à 20 mg/Kg/j/5j.

Ce traitement a été bien toléré et a provoqué, dans la moitié des cas, une diminution de la charge microfilarienne. Les essais ne semblent pas avoir été poursuivis.

2.3.9. Les Nitrofuranes

Le Furazolidone et la Nitrofurantoïne ont été utilisés chez l'Homme par Awadzi (1980).

Seule la Nitrofurantoïne, à la dose de 400 mg/j/10 chez l'adulte, pourrait avoir un effet macrofilaricide ou chimiostérilisant.

2.4. Description des nouveaux composés

2.4.1. Le Fluoromé bendazole

Commercialisé sous le nom de Flubendazole R, c'est un dérivé fluoré du Mé bendazole très actif contre de nombreux helminthes intestinaux. Son grand avantage, par rapport au Mé bendazole, est son absence de tératogénicité.

Ce composé est très mal absorbé par voie digestive et nécessite une administration par voie intramusculaire.

Un essai, unique et limité, contre O. volvulus au Mexique, a donné des résultats prometteurs, mais la formulation utilisée, a provoqué trop de douleur et d'inflammation au point d'injection pour que l'on puisse continuer à l'employer chez l'Homme. Plusieurs formulations voisines sont actuellement à l'essai (Rapport OCP/OCT Niamey 3-6 Déc. 1984).

2.4.2. Le Ciba-Geigy 6140

Ce composé, dont nous n'avons pas pu connaître la formule, s'est révélé avoir une action macrofilaricide contre Onchocerca gibsoni chez les bovins. Actuellement ce produit est expérimenté en phase clinique I/IIA au centre de recherche sur la chimiothérapie de l'onchocercose à Tamalé au Ghana.

Ces auteurs pensent que la réduction du potentiel d'excitation post-synaptique après l'administration d'ivermectine est due à une modification de la résistance membranaire par l'ouverture des "canaux à chlore" probablement induite par le GABA au niveau de la synapse inhibitrice.

L'action paralysante de l'Avermectine Bia a été confirmée chez les helminthes par Kass et al. (1980) chez Ascaris et par Terada et al. (1984) chez Angiostrongylus cantonensis.

- Une autre action de l'Avermectine Bia a été mise en évidence ; il s'agit d'une inhibition de la reproduction.

Des études, conduites par Lofgren et Wialliams (1982) sur la fourmi rouge Solinopsis invicta (Hymenoptera Formicidae), ont montré que de très faibles doses d'Avermectine Bia stérilisant les reines de fourmi. Sur ce même modèle animal, Glancey et al. (1982) décrivent les lésions irréversibles causées par l'Avermectine Bia sur les cellules et tissus des ovaires des reines de fourmi : il s'agit d'une hypertrophie de l'épithélium enveloppant les ovarioles et d'une pycnose des noyaux des cellules nourricières ; il en résulte une réduction du nombre et de la taille des oeufs entraînant une stérilité totale.

L'effet embryostatique de l'Ivermectine sur les filaires est connu depuis les travaux de Anataphruti et al. (1982) qui rapportent une diminution de la charge microfilarienne à Dirofilaria immitis chez les chiens traités et une inhibition du développement des embryons chez les vers adultes femelles. Les effets sont plus prononcés chez les chiens qui reçoivent un second traitement après la dose initiale de 200 mcg/Kg.

Le mécanisme d'action de l'Ivermectine sur Onchocerca volvulus chez l'Homme est encore mal connu. On a pu cependant faire les observations suivantes :

- Action microfilaricide

Très rapidement après la prise de 200 mcg/Kg d'Ivermectine, on note une chute considérable de la charge microfilarienne dermique. L'étude histopathologique en microscopie électronique des microfilaires dermiques, réalisée pendant les jours qui suivent le traitement, ne montre pas d'altérations pathologiques décelables Subilia et al. (1985).

Certains auteurs (Larivière, Vingtain et al., 1984, Rougemont comm. orale 1985) avancent l'hypothèse que les microfilaires paralysées sont captées par le système réticulo hytiocytaire du patient sans que de grandes quantités de toxines soient répandues dans la circulation.

La lente destruction des microfilaires dermiques, après action de l'Ivermectine, entraînerait la libéralisation d'une faible quantité de substances antigéniques et une réponse moins violente de l'hôte que celle que l'on observe après administration de DEC.

Sur le plan ophtalmologique, la concentration des microfilaires cornéen-

de 48 h après la prise du médicament. On peut concevoir, dans l'avenir, une nouvelle formulation, à diffusion lente, qui aurait le grand avantage, en détruisant le vecteur, de rompre à coup sûr le cycle de transmission.

2.4.3.2. Pharmacologie

L'expérience des avermectines chez l'Homme est limitée, cependant les données pharmacologiques que l'on a obtenues à partir d'études réalisées chez des animaux de laboratoire montrent que :

- chez le chien, l'Ivermectine injectée par voie intraveineuse en deux minutes à la posologie de 0,5 mg/Kg n'entraîne aucune modification de la pression sanguine ou de la fréquence cardiaque, bien que l'on ait observé une certaine tendance à l'augmentation des réponses de la pression sanguine à l'adrénaline et au diméthyl phénylpipérazinium (DMPP), Aziz et Porta (1982)

- chez des souris ayant reçu des doses uniques d'Ivermectine de 6 à 150 mcg/Kg, des bilans pharmacologiques d'ensemble ont montré que le médicament est dépourvu d'effets sur le système nerveux central à l'exception de ceux résultant d'une légère activité anticonvulsivante, Aziz et Porta (1982)

- chez le rat, une concentration de 1 mmol entraîne une augmentation significative de 32 p.cent de la liaison 3H diazepam aux membranes P2 cérébrales (méthode de Mohler-Okada). La signification de cet effet et sa relation avec l'activité anticonvulsivante de l'Ivermectine n'a pas été élucidée à ce jour, Aziz et Porta (1982).

2.4.3.3. Toxicologie - Sécurité d'emploi

La sécurité d'utilisation des avermectines a été étudiée sur plusieurs animaux de laboratoire (Protocole Expérimental MSD. 517).

Les études de toxicité aiguë chez la souris, l'espèce testée la plus sensible, ont permis de déterminer que la DL 50 orale de l'Ivermectine est de 27 mg/Kg.

Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé chez la souris après des doses orales inférieures ou égales à 100 mcg/Kg/j pendant 10 j; chez la lapine à des doses inférieures ou égales à 300 mcg/Kg/j administrée du 6^e au 18^e jour de la gestation ; chez le chien après 14 semaines de traitement à 500 mcg/Kg/j ; chez le mouton et le veau à une dose unique inférieure ou égale à 4 mg/Kg.

Des anomalies mineures ont été relevées dans les tests de fonction hépatique et de chimie sanguine chez quelques espèces pour des posologies non toxiques les plus élevées.

Les études tératologiques ont montré que l'Ivermectine n'était tératogène chez la souris, la rate et la lapine qu'à des doses entraînant une toxicité maternelle.

restées en dessous de 10 p.cent du taux initial chez la plupart des patients du groupe Ivermectine, alors que chez les patients traités par DEC, ce taux s'est élevé de 40 à 107 p.cent du taux initial.

Des effets secondaires cliniques ont été observés chez la plupart des patients dans les 3 groupes traités.

La plupart de ces "réactions cliniques" étaient de la céphalée, des myalgies, un rash, de la fièvre, du prurit, des arthralgies ou des adénopathies.

La plupart étaient considérés comme étant d'intensité faible ou modéré et sans relation avec le traitement.

En réalité toutes ces relations cliniques sont des symptômes de l'onchocercose et sont considérées comme des réactions d'hypersensibilité aux microfilaires mortes.

La tolérance des 3 médicaments étudiés doit prendre en compte la comparaison du nombre de malades qui présentent des réactions cliniques, du nombre avec des réactions cliniques (RC) sévères et du nombre de ceux qui ont reçu un traitement stéroïdien destiné à combattre les réactions d'hypersensibilité.

RC = réaction clinique.

	Nbr de Patients	Patients avec RC	RC par patients	Patients avec sévères RC	Patients avec traitement stéroïdien
Placebo	47	33	1.45	0	0
MK 933	48	39	2.67	1	2
DEC	50	49	3.78	13	13

On n'a pas observé de modification significative au cours des examens oculaires successifs après traitement par l'Ivermectine.

Des prélèvements de plasma ont été réalisés chez la plupart des patients au cours des études initiales dans lesquelles on a dosé l'Ivermectine; le pic plasmatique moyen était tel qu'il apparaît dans le tableau suivant :

DOSE (mcg/Kg)	HEURES DU PRELEVEMENT APRES TRAITEMENT	TAUX D'IVERMECTINE (Nanogramme/ml)
50	2 à 4	7.5
100	2 à 4	21.2
200	4	29.4

CHAPITRE III
TRAVAIL PERSONNEL

. Sujet aveugle (ne pouvant compter les doigts à 3 m, les deux yeux ouverts) ou présentant de sévères lésions oculaires.

3.3. Type d'étude et définition du traitement

Cette étude, en simple aveugle, compare deux groupes de traitement constitué de 8 et 4 sujets masculins présentant une infection modérée ou sévère avec une souche de O. volvulus de savane Ouest africaine. Ces sujets ont des lésions oculaires modérées et sont en bon état général.

Les patients sont hospitalisés à l'Institut d'Ophtalmologie Tropicale d'Afrique (IOTA).

- Avant la prise du médicament, ils subissent les examens cliniques, parasitologiques, ophtalmologiques et biologiques qui définiront s'ils répondent aux critères d'acceptation.

- Les 12 sujets sélectionnés sont traités et suivis pendant 1 an.

3.3.1. Identification des patients

Une pré-sélection sur le terrain nous a permis d'identifier 15 sujets. Parmi ces 15 sujets, après hospitalisation, 12 patients sont sélectionnés et reçoivent un numéro de 1 à 12 dans l'ordre où ils ont été retenus pour cette étude.

Après tirage au sort, 8 sont traités par 12 mg d'Ivermectine, 4 reçoivent un placebo.

Seul le chercheur principal (Professeur P. RANQUE) est au courant des sujets sous Ivermectine ou sous placebo. Cette information n'est divulguée à aucun autre expérimentateur (ophtalmologiste, biologiste ou entomologiste).

3.3.2. Conditionnement du médicament

Les laboratoires Merck Sharp et Dohme nous fournissent l'Ivermectine conditionnée en capsules de 6 mg. Le placebo est conditionné dans des capsules identiques mais dans des flacons différents. Seul l'expérimentateur principal procède à l'administration du médicament et du placebo.

La dose est de 12 mg, soit 2 capsules, en une seule prise per os.

12 mg correspondent à une dose de 200 mcg/Kg chez un individu de 60 Kg. Le poids des sujets traités variant entre 50 et 62 Kg, la dose reçue est de 240 à 194 mg/Kg.

3.4. Modalités pratiques

3.4.1. Choix de la zone d'expérimentation

Notre choix s'est fixé sur la zone de Missira pour les raisons suivantes :

dont les 2 premiers correspondent au village, les 2 suivants à la famille et les 2 derniers à l'individu.

L'âge et le prénom du père sont également notés. Chaque sujet est inscrit sur un registre et reçoit une fiche d'identification qu'il présentera aux postes suivants.

Poste 2 : Interrogatoire et examen clinique sont effectués par le médecin-chef du Centre de Santé de Kolokani, le Dr. M.F. Kéita secondé d'un infirmier, une attention particulière est portée pour identifier les sujets ayant pris la Notézine depuis moins de 2 ans.

Poste 3 : Parasitologie comporte de 2 biopsies cutanées exsangues (snip Q) pratiquées au niveau des trochanter D et G. Cet examen est réalisé par nous même et la lecture des snips, après incubation en eau distillée pendant 30 mn. (technique OCP), est effectuée par A. Dolo Technicien de laboratoire à l'IOTA.

Poste 4 : Ophtalmologie est le poste le plus lourd. Dans un premier temps, un infirmier ophtalmologiste procède à la mesure de l'acuité visuelle.

Les sujets sélectionnés subissent ensuite un examen ophtalmologique complet, réalisé par le Dr. P. Vingtain, Directeur de l'IOTA, assisté d'un infirmier ophtalmologiste. Ces investigations ont lieu dans un camion spécialement équipé et comportent :

- un examen des annexes,
- un examen du segment antérieur,
- un examen du segment postérieur.

Poste 5 : Soins, ils portent sur l'ensemble de la population du village et non pas seulement sur l'échantillon participant au dépistage. Ils comportent :

- des soins spécialisés (opération du trichiasis),
- des soins généraux avec traitement sur place ou évacuation sur le Centre de Santé de Kolokani selon le degré de gravité. Ce poste fonctionne après la séance de dépistage, sous la responsabilité du Dr. M.F. Kéita.

Au terme de cette mission, 15 onchocerquiens sont retenus pour être hospitalisés à l'IOTA.

3.4.4. Hospitalisations à l'IOTA

3.4.4.1. - L'hospitalisation avant traitement s'est déroulée du 10 au 13 Juillet 1984, les 15 patients ont subi :

- un examen physique complet avec une recherche très précise des signes dermatologiques d'onchocercose

- un examen ophtalmologique comprenant :

- . une mesure de l'acuité visuelle,
- . une mesure du champ visuel (méthodes de Goldmann et Friedmann),
- . une recherche du réflexe pupillaire,
- . un examen externe concernant les paupières, la conjonctive, l'iris, la pupille, les mouvements du globe oculaire,
- . un examen au biomicroscope (lampe à fente) avec recherche des microfilières cornéennes (MFC) et de la chambre antérieure (MFCA),
- . un examen du fond d'oeil,
- . une angiofluorographie,
- . un examen de la vision des couleurs

- un examen parasitologique portant sur :

. l'établissement de la charge microfilarienne moyenne (CMFM) à partir de 6 snips étagés après digestion à la collagénase (c.f. 3.5.1.).

. La recherche de microfilières dans le sang et les urines

- des analyses biologiques avec

- . dosage pondéral de l'hémoglobine,
- . formule et numération leucocytaire,
- . dosage, dans le sang, de l'urée, de la bilirubine totale, des transaminases (SGOT et SGPT), de la phosphatase alcaline
- . recherche, dans les urines, d'une protéinurie, glycosurie. Détermination du pH., recherche et numération des leucocytes, hématies, cellules épithéliales, cristaux. Recherche d'oeufs de schistosomes. (c.f. 3.5.2.)

Au terme de cette hospitalisation, 12 onchocerquiens sont définitivement sélectionnés pour participer à l'expérimentation.

3.4.4.2. - Les 12 onchocerquiens ont ensuite été réhospitalisés :

- du 1er 08 au 7.08.84

. Le 1er.08, après tirage au sort, 8 patients reçoivent 2 gélules dosées à 6 mg d'Ivermectine et 4 patients 2 gélules d'aspect identique contenant un placebo.

. Le 2.08. et le 7.08 soient le 2^e et 7^e jours après traitement les patients subissent des examens physiques, ophtalmologiques et biologiques identiques à ceux d'avant le traitement.

. L'examen parasitologique est effectué au 7^e jour.

3.5. Techniques utilisées

3.5.1. Examens parasitologiques

3.5.1.1. Mise en évidence et numération des microfilaries de *O. volvulus*

Nous avons utilisé plusieurs méthodes :

- . Dépistage des onchocerciens sur le terrain.

La méthode que nous avons employée lors de la mission de dépistage (c.f. 3.4.3.) est celle préconisée par O.C.P.:

Matériel :

- Pince à sclérotomie de Holth de 2 mm. (Rougemont et al. 1975)
- Plaques cerclées pour microfluoculation (ceramic ring slide ref. 6690-R 10 Arthur Thomas Pa. USA) (Prost et al. 1978).
- Flacon compte goutte contenant de l'eau distillée.
- Marqueur indélébile.
- Bac avec couvercle servant de chambre humide.
- Microscope binoculaire Wild M 11 à éclairage transmis oculaire X 10 objectif X 10.

Méthode

- Les biopsies sont prélevées au niveau des trochanters droit et gauche.
- Chaque biopsie de peau est déposée dans une goutte d'eau, à l'intérieur d'un cercle de la plaque de microfluoculation.
- Le numéro d'identification et l'heure de la biopsie sont notés sur la plaque.
- La plaque est déposée dans une chambre humide pendant 30 mn.
- Le comptage des microfilaries effectué, la charge microfilarienne par individu est calculée en faisant la moyenne arithmétique des 2 snips.

Remarque

- Cette méthode est rapide, le résultat est obtenu après un peu plus d'une demi-heure.
- Cette méthode a une précision suffisante s'il s'agit d'évaluer la charge microfilarienne d'un grand nombre de sujets.

Pour le suivi des charges parasitaires après traitement on recommande la méthode suivante.

- . Etablissement des charges microfilariennes moyennes par individu (WHO/OCT/83.02).

Matériel

- Pinces de Holth de 2 mm.

Filtration des urines et coloration

Cette technique, préconisée par Prost et al. (1978), a l'avantage de fixer et colorer les microfilaires.

Matériel :

- Chambre de filtration "Swinnex" de Millipore
- Préfiltres de 25 mm.
- Filtres de porosité 5 ou 7 microns, de 25 mm de diamètre, Millipore.
- Seringue de 50 ml en verre
- Pinces brucelles
- Plateau en inox servant de bac à coloration
- Ballon de 250 ml
- Bec bunsen
- Colorant, Hémalun de Mayer
- Eau déminéralisée
- Milieu de montage Rhénohistol
- Xylol
- Lames porte objet et lamelles de 25 X 25.

Technique

- Le numéro d'identification du patient est inscrit sur la face de filtration du filtre avec un stylo à bille
- Le préfiltre est disposé contre la grille de la chambre de filtration puis recouvert du filtre numéroté (montage inverse de celui que l'on préconise pour effectuer une filtration bactériologique). La chambre de filtration est soigneusement fermée.
- Après avoir été agitée, l'urine est aspirée dans la seringue (20 ml)
- Le dispositif de filtration est adapté à la seringue. L'ensemble est maintenu bien verticalement. Les 20 ml d'urines passent à travers le filtre. Les 30 ml d'air résiduel contenu dans la seringue servent à essorer le filtre en chassant toute trace d'urine.
- Le disque de filtration est rincé en faisant passer 40 ml d'eau déminéralisée dans le dispositif
- Le disque est recueilli et déposé dans le bac de coloration contenant l'hémalun de Mayer, pur, chauffé à 50°C. Le temps de coloration varie de 5 à 15 mn. selon la fraîcheur du produit
- Après rinçage rapide à l'eau déminéralisée, les disques sont séchés
- Pour une lecture extemporanée, le disque de filtration est disposé (face numérotée vers le haut) entre lame et lamelle dans une goutte de xylol et rhénohistol à volume égal
- Si la préparation doit être conservée, le rhénohistol sera utilisé pur et un temps de séchage à l'étuve à 60°C d'au moins une semaine sera nécessaire.

Centrifugation des urines

Il s'agit d'une simple centrifugation à faible vitesse (2.000 t.min.)

. Phosphatases alcalines : kit optimisé réf. 61641 de Bio Mérieux.

Les valeurs normales sont comprises entre 15 et 67 U.I./l.

3.5.2.3. Analyses d'urines

Elles comportent :

- une mesure du pH,
- un dépistage semi quantitatif des protéines et du glucose ; ces examens sont réalisés à l'aide de bandelettes réactives N-Multistix des laboratoires Miles-Ames
- un examen microscopique du culot urinaire avec numération des hématies, leucocytes, cellules épithéliales et cristaux.

3.5.3. Etude entomologique

Ce travail est réalisé à Missira où nous avons pu bénéficier des locaux mis à notre disposition par le Service des Eaux et Forêts.

Grâce à un groupe électrogène diesel de 5 KVA, nous avons pu alimenter un conditionneur d'air de 1 Ch. et plusieurs lignes. Ceci nous a permis de travailler dans un laboratoire climatisé, avec un éclairage fourni par des tubes fluorescents. De plus nous avons utilisé un matériel optique d'excellente qualité dont :

- 4 Stéréomicroscopes Wild M8
- 2 Microscopes Laborlux 12.

L'équipe complète, dirigée par Y. Bissan, loge sur place. Les 12 patients sont répartis dans les cases du campement et prennent leur repas avec nous.

Pour le travail sur le terrain nous disposons de 2 Land Cruiser Diesel Toyota BJ 45.

L'accès aux gîtes simuliens situés à une dizaine de Km de Missira présente des passages très bourbeux après les pluies. Nous avons empierré plusieurs dizaines de mètres de piste avec des dalles de schiste. Ce travail a été exécuté en commun par notre équipe et les patients. Nous avons ainsi rendu accessible tous les lieux d'exposition aux piqûres de simule.

3.5.3.1. Etablissement du taux d'infection naturelle des simulies

Devant l'impossibilité d'obtenir des simulies d'élevage, nous devons faire piquer nos patients par des simulies sauvages. A chaque séance (avant traitement, et à partir du 7^e jour, du 21^e mois, du 12^e mois après traitement) il est indispensable de déterminer :

- les taux de femelles nullipares et pares,
- les taux d'infection naturelle chez les femelles pares. (Les femelles

La durée de survie espérée devait être de 7 jours, temps nécessaire à l'évolution des microfilaries ectopéritrophiques en larves L3.

Au cours de la saison de transmission 1984, nous avons noté une très forte mortalité des simuliés en survie dès les premiers jours.

De ce fait, nous n'avons pu observer l'évolution des microfilaries ingérées.

En suivant scrupuleusement le protocole de Duke et al. (1966) et en changeant nos modèles de tube de survie, nous obtenons de bien meilleurs résultats pendant la saison 1985. Lorsque les femelles gorgées sont en majorité nullipares les taux de survie au 7^e jour varient entre 40 et 60 p.cent ; par contre, s'il s'agit de vieilles pares, les taux chutent à 10 à 20 p.cent.

3.6. Organisation du travail

3.6.1. Sur le terrain à Missira

3.6.1.1. Composition de l'équipe

Chef d'équipe	: Dr. Y. BISSAN	Entomologiste
Dissection/Microscopie	: Dr. A. DJITEYE	"
	Dr. T. KONE	"
	M. K. DOUCOURE	"
	" M. BOUARE	"
	" A. DABO	"
Recueil des données	M. O. SANKARE	"
Elevage	Moi-même	
Suivi médical	Dr. O. DOUMBO	Médecin

Personnel :

- 1 Chauffeur
- 1 Cuisinier

Patients : 12 onchocerquiens

3.6.1.2. Emploi du temps

6h Lever petit déjeuner

6h 30 Départ des 12 patients accompagnés d'un membre de l'équipe (par rotation)

Trajet en Land Cruiser jusqu'aux lieux de piqûre (soit gîte de Yirikouroun à 12 Km soit champs à 1 Km en pleine saison de transmission).

7h à 12h Séance de capture divisée en 5 tranches horaires

12h à 14h 30 Repas détente à Missira

CHAPITRE IV
RESULTATS

4. RESULTATS

4.1. Données générales avant traitement

Les 12 sujets ont été tirés au sort en 2 groupes de 4 et 8.
Les caractéristiques des 8 onchocerquiens qui recevront l'Ivermectine et des 4 onchocerquiens qui recevront le placebo sont exposés ci-dessous

4.1.1. Examen général

Tableau n°1	8-Ivermectine	4-Placebo	t (ddl = 10)
Age (années)	25,9 E.T. 6,7	31,7 E.T 5,7	1,47 NS
Poids (Kg.)	53,6 E.T 3,5	58,0 E.T 4,1	1,94 NS
Taille (cm)	173,2 E.T. 5,9	177,2 E.T 4,9	1,16 NS
T.A. systol.	11,6 E.T. 1,6	10,4 E.T 1,5	1,31 NS
T.A. diast.	6,4 E.T. 0,9	6,7 E.T 0,5	0,61 NS
Température	36,8 E.T. 0,2	37 E.T 0,1	0,83 NS

NS : $p > 0,05$

Dans l'ensemble, les 12 patients sont en assez bon état général bien qu'on note une maigreur chez la plupart. Cette maigreur est due à une sous alimentation consécutive à une période de disette. La zone de Missira était particulièrement touchée par la sécheresse en Juin-Juillet 1984, date du début de nos investigations. Les tensions artérielles, prises le sujet assis, sont assez basses pour des hommes adultes, un sujet présentait une hypotension à 10/5.
Les températures (buccales) sont normales.

4.1.2. Atteintes dermatologiques

Tableau n°2	8. Ivermectine	4. Placebo
Dermatites oncho.	3/8	2/4
CMFM dermique	35,4 ± 14,47	54,6 ± 33,22
Porteurs de nodules	7/8	3/4
nombre de nodules	5,25 ± 3,64	5,00 ± 4,90
Lèpres tuberculoides	2/8	0

Les atteintes dermatologiques onchocerquiennes sont importantes. 5 sujets présentent une dermatite caractéristique avec lichénification,

4.2. Réactions adverses observées pendant le traitement

4.2.1. Examen clinique

Un examen clinique, complété par une mesure des signes vitaux, est effectué avant et pendant les 7 jours suivant la prise médicamenteuse. Afin de pouvoir quantifier l'intensité des réactions, nous avons adopté la classification proposée dans le protocole 517 MSD "A4-Physical signs and symptoms : Intensity scores".

Type d'Eruption

- 0
- 1 - oedème
- 2 - papulaire
- 3 - pustulaire ou urticarienne

Extension de l'Eruption

- 0
- 1 - moins 1/3 du corps
- 2 - plus 1/3 du corps
- 3 - généralisée

Lymphadénopathie

- 0
- 1 - légère
- 2 - modérée
- 3 - sévère

Sensibilité ganglionnaire

- 0
- 1 - légère
- 2 - marquée
- 3 - douloureuse

Prurit

- 0
- 1 - léger
- 2 - fort
- 3 - fort avec excoriations

Arthralgie/Synovite

- 0
- 1 - douleur simple
- 2 - douleur + incapacité
- 3 - épanchement

Fièvre

- 0
- 1 - 38°-38,4°
- 2 - 38,5°-39°
- 3 - plus 39°

4.2.1.1. Analyse cas par cas des effets secondaires

Groupe placebo

D.D. 40 ans n°01

Avant traitement : aucune manifestation.....

J1 à J7 : aucune réaction notée.....

Cotation

0 - 0

0 - 0

D.Z. 30 ans n°02

Avant traitement : aucune manifestation.....

J1 à J7 : aucune réaction notée.....

0 - 0

0 - 0

D.B. 27 ans n°11

Avant traitement : aucune manifestation.....

J1 à J7 : aucune réaction notée.....

0 - 0

0 - 0

J3 - idem + éruption papulaire sur tout le corps.....	13 - 13
J4 - Diminution de l'éruption, des arthralgies, plus de fièvre.....	7 - 7
J5 - Persistance de l'adénopathie.....	2 - 2
J6 - idem.....	2 - 2
J7 - idem.....	2 - 2

Réactions adverses sérieuses mais sans gravité a nécessité un traitement par anti histaminique (Poloramine 6 mg/j de J2 à J9) et aspirine 500 mg en J2.

D.F. 18 ans n°06

Avant traitement : prurit léger avec lésions de grattage.....	1 - 1
J1 - Exagération du prurit préexistant.....	2)
Arthralgies diffuses modérées.....	1)
J2 - Diminution du prurit.....	1)
Arthralgies plus intenses exagérées par les mouvements.....	2)
J3 - Léger prurit persistant.....	1)
Disparition des arthralgies.....	0)
J4 - Disparition du prurit sans traitement.....	0 - 0

D.K. 33 ans n°07

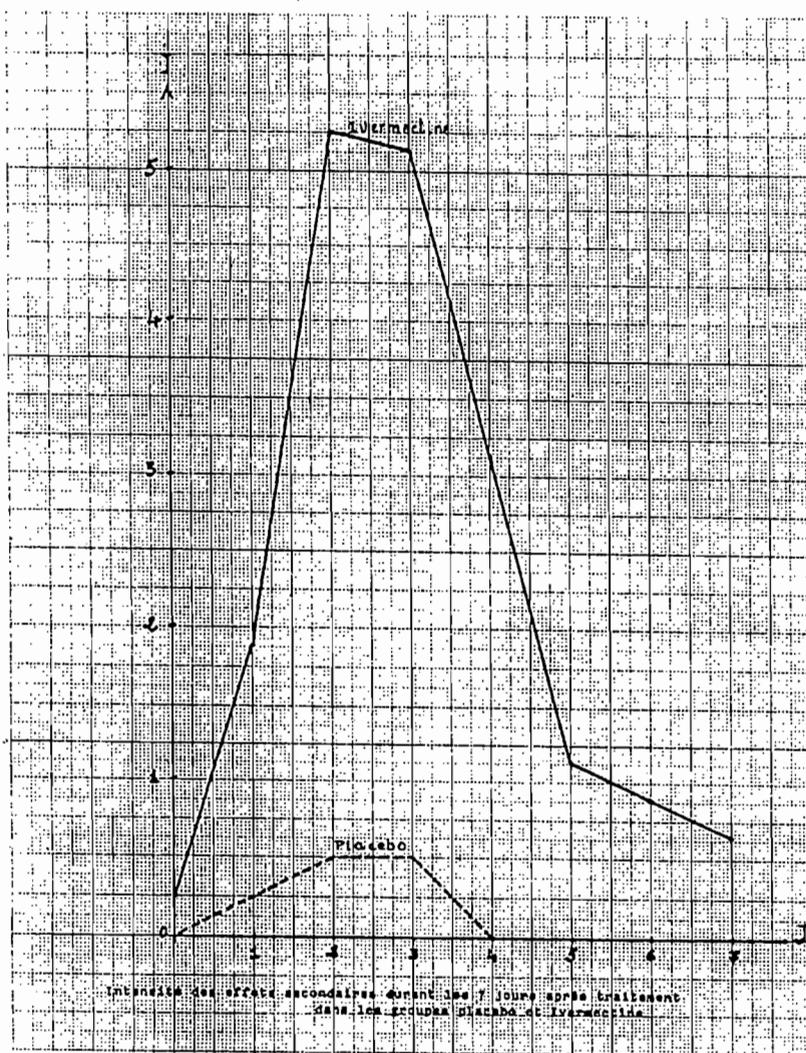
Avant traitement : aucune manifestation.....	0 - 0
J1 - idem.....	0 - 0
J2 - Léger oedème du visage.....	1)
prurit modéré.....	1)
Arthralgie peu douloureuse des membres supérieurs	1)
J3 - Oedème disparaît.....	0)
Prurit.....	1)
Arthralgies.....	1)
J4 - idem.....	2 - 2
J5 - Retour à la normale sans traitement.....	0 - 0

D.Z. 22 ans n°8

Avant traitement : lèpre tuberculoïde stade 1.....	0 - 0
J1 - Prurit 15 min. après la prise du médicament.....	2)
Eruption papuleuse région abdominale.....	4)
J2 - Atténuation du prurit.....	1)
Eruption généralisée.....	5)
Adénopathie inguinale bilatérale modérée.....	2)
Douleurs thoraciques et lombaires diffuses.....	1)

J4 -	Persistance des adénopathies.....	5}	8
	Fièvre à 39° le matin et 39,3° le soir.....	3}	
J5 -	Diminution des adénopathies.....	2}	2
	Baisse de la température.....	0}	
J6 -	idem.....	1 -	1
J7 -	idem.....	1 -	1

Forte réaction fébrile avec aggravation des adénopathies préexistantes. Aucun traitement administré. L'adénopathie inguinale n'a pas été retrouvée aux contrôles des 2^e, 6^e et 12^e mois.



- Dans 3 cas le prurit est apparu le premier jour et a persisté jusqu'en J3,
- dans 1 cas il n'a persisté que jusqu'en J2,
- dans 1 cas il n'est apparu qu'en J2 et a persisté jusqu'en J4,
- après J4 aucun prurit n'a été signalé,
- dans le groupe placebo le prurit a été signalé chez un patient, il est apparu en J1 et a persisté jusqu'en J3, il était accompagné d'arthralgies diffuses en J2 et J3.

. Les éruptions

- Nous avons observé de simples oedèmes, 2 cas, 1 apparu en J1 et persistant en J2 ; 1 apparu en J2.
- Nous avons également noté des éruptions de type papuleuses envahissant la totalité du corps ou seulement une partie, 1 éruption est apparue en J1 et a persisté jusqu'en J3, 1 éruption est apparue en J3 et a persisté jusqu'en J4.
- Dans le groupe placebo, aucune éruption n'est notée.

. Les lymphadénopathies

- Un sujet présentait une lymphadénopathie inguinale bilatérale avant traitement en J2, après Ivermectine, cette adénopathie a augmenté et a gagné les ganglions axillaires cette adénopathie a au moins persisté 9 jours ; elle n'a pas été retrouvée au contrôle du 60è jour
- L'ensemble des adénopathies apparaissent en J2 (4 sur 4), 1 disparaît en J4, 1 persiste jusqu'en J6 et 2 jusqu'en J7.

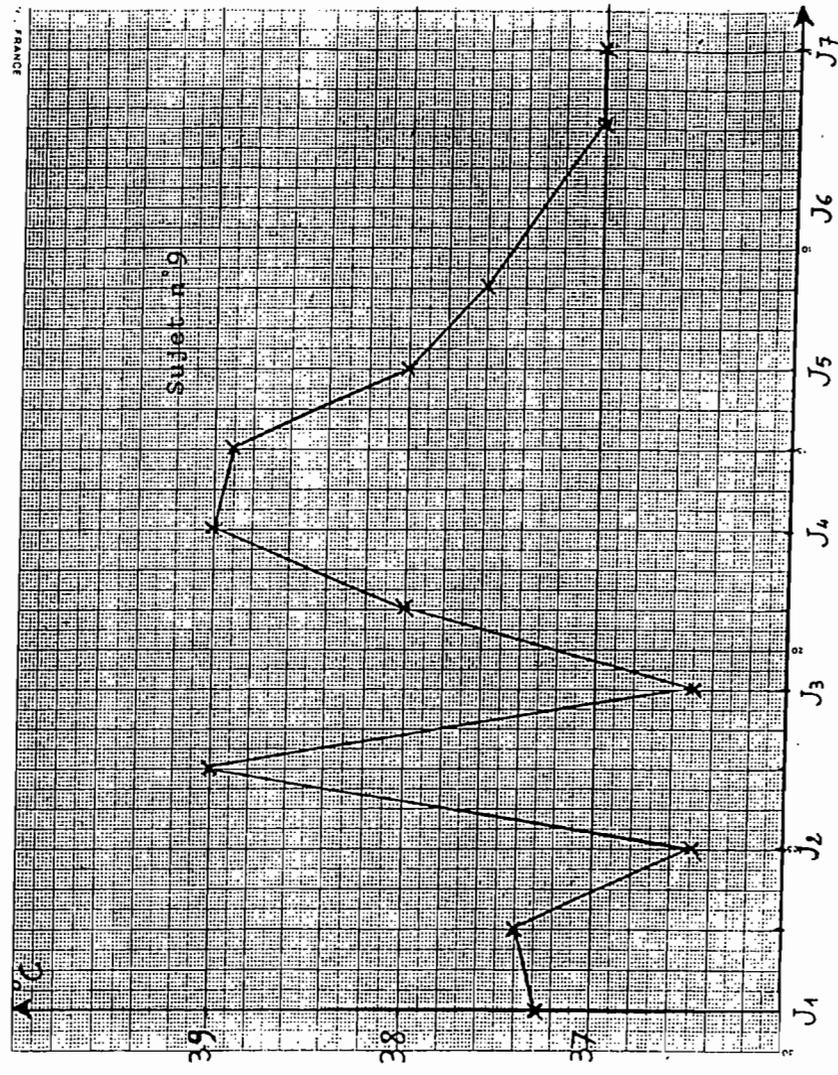
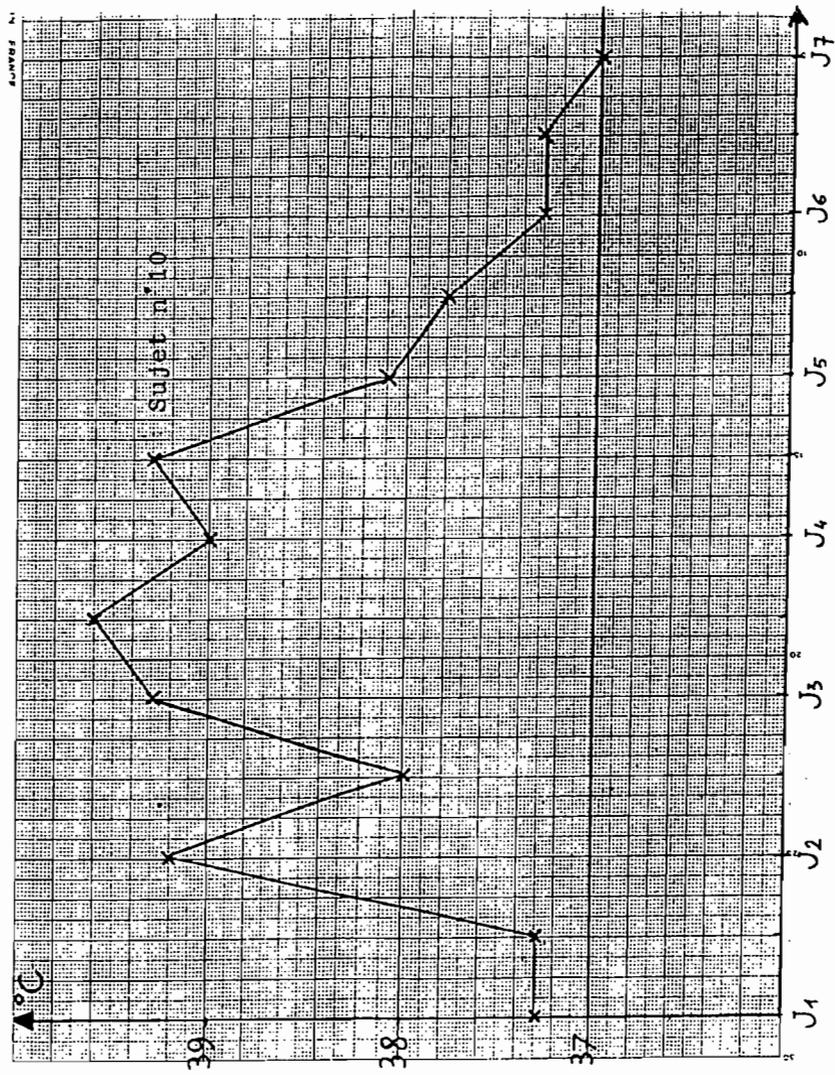
Les adénopathies sont donc d'apparition tardive mais elles régressent lentement, nous n'en avons pas observé dans le groupe placebo.

. Les arthralgies

- Elles sont surtout localisées aux membres mais peuvent intéresser les régions thoracique et lombaire (1 cas)
- En J1, 2 sujets traités ont souffert d'arthralgies, l'une a disparu en J2, l'autre a persisté jusqu'en J4
- En J2, 4 sujets dont 3 traités et 1 placebo ont vu apparaître des arthralgies, chez 2 sujets traités et le placebo ces arthralgies ont disparu en J3, chez 1 sujet traité elles ont persisté jusqu'en J4
- Aucune arthralgie n'a été notée après J4.

. La fièvre

- Nous n'avons considéré comme fièvre que les températures supérieures ou égales à 38°C. (Température orale).



courbes de température

. Avec 10 degrés de liberté, pour un risque d'erreur inférieur ou égal à 0,05, la valeur de t doit être supérieure ou égale à 2,228 (voir annexe).

. Le détail des moyennes et écarts-type est donné sous forme de tableaux (n°7 à 12).

Commentaires

Avant traitement, nous n'observons aucune différence statistiquement significative (au seuil de 0,05) de la numération leucocytaire et de la formule différentielle entre les groupes placebo et Ivermectine.

En J2, nous notons, dans le groupe placebo comparé au groupe Ivermectine, une augmentation significative :

- des polynucléaires éosinophiles ($t = 2,79$ pour $ddl = 10$; $\alpha < 0,02$)
- des polynucléaires basophiles ($t = 5$ pour $ddl = 10$; $\alpha < 0,001$).

En J7, nous observons une augmentation significative des polynucléaires neutrophiles dans le groupe Ivermectine par rapport au groupe placebo ($t = 2,42$ pour $ddl = 10$; $\alpha < 0,05$).

Tableau n°7

Leucocytes par mm ³	AVANT				J2			J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	4950,0	695,22	0,025	9100,0	1000,32	1,63	10.000,0	1402,37	0,40
Ivermectine	8	4937,5	734,72		7775,0	1298,07		9425,0	2420,59	
Total	12	4941,66	689,47		8216,6	1331,32		9616,66	2084,50	

Tableau n°8

Poly. Neutro. par mm ³	AVANT				J2			J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	1564,0	264,79	0,38	2534,75	696,61	1,41	2477,0	883,58	2,42
Ivermectine	8	1475,50	381,03		4183,87	2063,65		3871,75	845,85	
Total	12	1505,0	336,76		3634,16	1871,28		3406,83	1067,62	

Dosage de l'urée sanguine en m.mole/l, comparaison entre les groupes placebo et Ivermectine, avant, 2 jours et 7 jours après traitement.

Tableau n° 13

	AVANT				J2			J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	0,85	0,19	0,75	3,67	0,47	0,25	4,57	1,57	1,47
Ivermectine	8	0,75	0,20	N.S.	3,75	0,46	N.S.	6,00	1,38	N.S.
Total	12	0,78	0,19		3,72	0,47		5,52	1,54	

Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes, avant, en J2 et J7.

. Dosage de la bilirubine totale en m.mole/l, comparaison entre les groupes placebo et Ivermectine, avant, 2 jours et 7 jours après traitement.

Tableau n° 14

	AVANT				J2			J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	11,90	0,97	0,60	6,15	0,83	1,24	6,30	3,47	0,81
Ivermectine	8	13,51	4,77	N.S.	8,56	3,49	N.S.	7,92	2,68	N.S.
Total	12	12,97	3,92		7,75	3,06		7,38	2,92	

Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes avant, en J2 et J7.

. Dosage des phosphatases alcalines en UI/l, comparaison entre les groupes placebo et Ivermectine, avant, 2 jours et 7 jours après traitement.

Le contrôle des transaminases SGPT avant traitement n'a pas été effectué.

Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes en J2 et J7.

. Dosage pondéral de l'hémoglobine en g/l.

Comparaison entre les groupes placebo et ivermectine, avant, 2 jours et 7 jours après traitement.

Tableau n° 17

	N	AVANT			J2			J7		
		M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	13,97	1,04	1,0	14,37	0,38	0,96	12,4	0,52	0,87
Ivermectine	8	13,40	0,87		13,85	1,02		12,35	0,60	
Total	12	13,59	0,93		14,02	0,87		12,36	0,55	

Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes, avant, en J2 et J7.

Tableaux n° 18 et 18 bis

. Numération leucocytaire et formule différentielle à l'intérieur des groupes placebo et Ivermectine : moyenne des différences avant - J2 et avant - J7.

Groupe Placebo

	Moyennes différences AV - J2				Moyennes différences AV - J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t
Leucocytes	4	-4150,00	387,29	21,40	-5050,00	1369,91	7,37
P. Neutrophiles	4	-970,75	744,73	2,60	-913,00	912,30	2,00
Lymphocytes	4	-1524,75	1211,20	2,51	-1868,75	1194,92	3,12
Monocytes	4	199,25	189,60	2,10	-20,75	285,44	0,14
P. Eosinophiles	4	-1731,00	1259,88	2,74	-2301,75	1258,55	3,65
P. Basophiles	4	-147,75	74,54	3,96	54,25	64,84	1,67

Groupe Ivermectine

	Moyennes différences AV - J2				Moyennes différences AV - J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t
Leucocytes	8	-2837,50	1404,01	5,71	-4525,00	2418,23	5,29
P. Neutrophiles	8	-2708,37	2286,10	3,35	-2396,25	1028,67	6,58
Lymphocytes	8	-365,75	1570,86	0,65	-798,12	1698,47	1,32
Monocytes	8	212,87	263,36	2,28	119,87	260,16	1,30
P. Eosinophiles	8	226,12	858,05	0,74	-1234,25	1024,23	3,40
P. Basophiles	8	47,62	80,91	1,66	70,62	91,29	2,18

On note également une diminution non significative des monocytes en J2 dans le groupe placebo ($\alpha > 0,1$).

Polynucléaires éosinophiles

Les variations observées en J2 ; augmentation dans le groupe placebo ($0,10 > \alpha > 0,05$) et diminution dans le groupe Ivermectine ($\alpha > 0,30$) ne sont pas significatives.

Cependant, la comparaison du nombre des P. éosinophiles dans les 2 groupes en J2 montre une augmentation significative dans le groupe placebo ($\alpha < 0,001$; cf. tableau n°6).

En J7 on note une augmentation significative des P. éosinophiles dans les groupes Ivermectine ($\alpha < 0,001$) et placebo ($\alpha < 0,05$).

Par contre la comparaison entre les deux groupes en J7 ne montre plus de différence significative ($\alpha < 0,30$; cf tableau n°6).

Nous avons noté une hyperleucocytose éosinophile chez tous les patients et à tous les examens. Cette hyperéosinophilie est directement liée à la présence d'onchocercques.

L'interprétation des fluctuations de cette hyperéosinophilie après traitement est délicate ; elle ne semble pas liée à l'action de l'Ivermectine, tout au moins au cours des contrôles que nous avons effectués.

Polynucléaires basophiles

Nous observons une augmentation significative des polynucléaires dans le groupe placebo en J2 ($\alpha < 0,05$).

Au cours de la comparaison des groupes placebo et Ivermectine (cf. tableau n°6) nous avons trouvé une plus forte proportion de P. basophiles dans le groupe placebo ($\alpha < 0,001$) que dans le groupe Ivermectine.

Nous ne pourrions donner une explication à cette constatation.

En résumé

Seule la polynucléose neutrophile, observée au 7^e jour après prise d'Ivermectine, pourrait être en relation directe ou indirecte (lyse microfilarienne) avec le traitement.

Les fluctuations des taux de polynucléaires éosinophiles et basophiles observées aux trois contrôles ne peuvent, à notre avis, pas être en relation avec la prise du médicament.

Dans le groupe Ivermectine il existe une diminution significative de la bilirubine au contrôle du 7^e jour ($t = 2,78$ pour $ddl = 7, \alpha < 0,05$); cette diminution n'est pas significative au 2^e jour ($t = 2,32$, $ddl=7$, $\alpha > 0,05$).

Il est bien difficile d'expliquer une baisse de la bilirubinémie ; une hémolyse ou un dysfonctionnement hépatique se traduisant par une augmentation de la bilirubine au delà de 17,1 micro moles/l.

. Phosphatasés alcalines en UI/l selon les groupes placebo et Ivermectine. Moyenne des différences avant - J2 et avant - J7.

Tableau n° 21

	Moyennes des différences AV - J2				Moyennes des différences AV - J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	11,00	10,67	2,06	24,75	44,54	1,11
Ivermectine	8	-19,50	30,91	1,77	12,87	12,40	2,93

Dans le groupe placebo, il n'existe aucune variation significative entre les contrôles avant et les 2^e et 7^e jours après traitement ($t = 2,06$ et $t = 1,11$ pour $ddl = 3 ; \alpha > 0,10$)

Dans le groupe Ivermectine on note une diminution significative au 7^e jour ($t = 2,93$ pour $ddl = 7 ; \alpha < 0,05$). Cette diminution valeur moyenne = 22,12 UI/l (cf. tableau n° 15) reste cependant dans les limites des valeurs normales (cf. 3.5.2.2.).

. Transaminases SGOT en UI/l selon les groupes placebo et Ivermectine. Moyenne des différences avant - J2 et avant - J7.

Tableau n° 22

	Moyennes des différences AV - J2				Moyennes des différences AV - J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	-2,75	4,03	1,36	-1,50	1,73	1,74
Ivermectine	8	-1,93	2,00	2,72	-2,56	2,06	3,50

Au contrôle en J2, par rapport au contrôle initial, on note une légère augmentation du taux d'hémoglobine dans les deux groupes ($t=0,65$ pour $ddl=3$; $\alpha > 0,90$ et $t=0,90$ pour $ddl=7$; $\alpha > 0,50$.) Cette différence n'est pas significative.

En contrôle en J7, on observe une diminution de l'hémoglobine dans les deux groupes. La différence observée dans le groupe placebo n'est pas significative ($t=2,13$ pour $ddl=3$; $\alpha > 0,10$). Par contre, la différence observée dans le groupe ivermectine est significative ($t=2,61$ pour $ddl=7$; $\alpha < 0,05$).

Etant donné que nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les groupes placebo et traités en J7 (cf. tableau n°17), que les taux d'hémoglobine observés en J7 restent dans la limite des valeurs normales et qu'on ne note pas d'augmentation de la bilirubine totale, nous pensons que cette légère baisse de l'hémoglobine observée en J7 ne peut être attribuée à une hémolyse due à l'ivermectine.

Conclusions

A part une polynucléose neutrophile du groupe ivermectine en J2 et J7 qui pourrait être en relation directe ou indirecte (lyse microfilarienne) avec le traitement, nous estimons que dans l'échantillon étudié, l'administration d'ivermectine n'a entraîné aucune modification biologique notable des fonctions hématologiques, hépatiques et rénales.

Tableau n° 25

CMFM dermiques du groupe placebo
Moyenne des différences Avant - J7 ; Avant - J60 ;
Avant - J180 et Avant - J365.

N = 4	AV-J7	AV-J60	AV-J180	AV-J365
M	3,31	-34,58	11,50	12,12
ET	19,25	36,56	16,94	16,42
t	0,34	1,89	1,36	1,44

La valeur t la plus élevée correspond à 1,89 ce qui, pour un ddl = 3 donne une probabilité α comprise entre 0,20 et 0,10. Le seuil significatif étant 0,05, aucune des variations observées dans le groupe placebo n'est statistiquement significative.

. Analyse de l'évolution des CMFM dermique chez les 12 patients. Etablissement du taux de réduction parasitaire.

Nous considérons successivement le groupe traité par l'Ivermectine et le groupe placebo.

Le taux de réduction de la charge parasitaire en Ja s'établit comme suit :

$$\frac{\text{CMFM avant} - \text{CMFM en Ja}}{\text{CMFM avant}} \times 100$$

Tableau n° 26 : CMFM par mg de peau avant et en J7 ; J60 ; J180 et J365 après traitement. Taux de réduction des charges parasitaires en J7, J60, J180 et J365.

Groupe Ivermectine

n° ident.	CMFM					Taux de réduction %			
	Avant	J7	J60	J180	J365	AV/J7	AV/J60	AV/J180	AV/J365
3	23,93	1,12	0,00	1,04	0,59	86	100	96	98
4	82,02	11,24	6,02	2,32	4,78	86	93	98	94
5	44,39	4,86	1,72	1,96	10,29	89	96	96	77
6	12,09	1,95	0,05	0,10	2,74	84	99	99	77
7	32,03	0,87	0,00	0,00	0,12	97	100	100	99
8	23,90	0,52	0,00	A	0,59	98	100	A	98
9	33,06	4,40	0,60	0,44	0,96	87	98	99	97
10	30,81	1,50	0,00	0,08	0,31	95	100	99	99

(11,50) qui n'est pas significative ($\alpha > 0,50$).

En J365 Dans le groupe Ivermectine on assiste à une remontée de la CMFM par rapport aux contrôles de J60 et J180. La moyenne des CMFM des 8 sujets est de $2,55 \pm 2,43$; elle reste inférieure à celle observée en J7. Les microfilaires dermiques réapparaissent chez tous les sujets.

Les taux de réduction sont compris entre 99 et 77 p.cent.

Dans le groupe placebo, par rapport aux CMFM initiales, une évolution assez semblable à celle observée en J180. La moyenne des différences Avant/J365 montre une diminution (12,12) qui n'est pas significative ($\alpha > 0,50$).

Tableau n° 28

Groupe Ivermectine MFCA, Moyennes, Ecart type
et intervalles de confiance

N = 8*	Avant	J2	J7	J60	J180*	J365
M	24,62	28,62	26,12	1,75	1,00	1,87
ET	21,54	25,66	22,43	3,80	2,64	3,72
1	$\pm 14,92$	$\pm 17,78$	$\pm 15,54$	$\pm 2,63$	$\pm 1,95$	$\pm 2,58$

Tableau n° 28 bis

Groupe Ivermectine MFC, Moyennes, Ecart type
et intervalles de confiance

N = 8*	Avant	J2	J7	J60	J180	J365
M	1,25	0,75	0,75	0,87	0,28	0,00
ET	1,64	1,75	1,75	2,10	0,75	0,00
1	$\pm 1,14$	$\pm 1,21$	$\pm 1,21$	$\pm 1,45$	$\pm 0,55$	0

* N = 7 en J180

Tableau n° 29

Groupe placebo MFCA, Moyennes, Ecart type
et intervalles de confiance

N = 4	Avant	J2	J7	J60	J180	J365
M	40,00	47,75	43,75	45,75	34,25	23,75
ET	10,58	15,00	12,50	39,48	31,92	15,47
1	$\pm 10,36$	$\pm 14,70$	$\pm 12,25$	$\pm 38,69$	$\pm 31,28$	$\pm 15,16$

Tableau n° 29 bis

Groupe placebo MFC, Moyennes, Ecart type
et intervalles de confiance

N = 4	Avant	J2	J7	J60	J180	J365
M	0,25	0,00	0,25	0,25	0,75	0,75
ET	0,49	0,00	0,50	0,50	0,50	0,95
1	$\pm 0,48$	0	$\pm 0,49$	$\pm 0,49$	$\pm 0,49$	$\pm 0,93$

4.3.3. Evolution de la microfilarurie

Avant traitement aucune microfilarurie n'a été dépistée ni dans le groupe placebo, ni dans le groupe traité et ceci par les 2 méthodes décrites au paragraphe 3.5.1.2.

Tableau n° 30

Evolution de la microfilarurie (n de mf/20 ml urines)
Groupe Ivermectine

N°	AV	J2	J7	J60	J180	J365
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	1	1	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0
7	0	0	1	0	0	0
8	0	0	0	0	A	0
9	0	0	1	0	0	0
10	0	3	0	1*	0	0

Après traitement

- Dans le groupe placebo : un seul sujet élimine 1 seule mf en J60 (n°12).

- Dans le groupe traité :

En J2, 2 sujets éliminent respectivement 1 (n°5) et 3 (n°10) mf par 20 ml d'urines.

En J7 3 sujets éliminent chacun 1 mf/20ml d'urines il s'agit des n°5; 7 et 9.

En J60 le sujet n°10 élimine 1 mf/20ml d'urines alors qu'au même jour* une recherche de microfilaires dermiques est négative.

En J180 et J365 aucune microfilarurie n'est dépistée sur l'ensemble des 12 sujets.

Commentaires

Il semble que l'administration de l'Ivermectine ait une influence sur l'élimination des mf de O. volvulus par les urines. Cette élimination

4.4. Effet du traitement sur la transmission

4.4.1. Age physiologique et taux d'infection naturelle des populations simulidiennes au moment des expérimentations

Comme nous l'avons vu au paragraphe 3.5.3.1., devant l'impossibilité d'utiliser des simules d'élevage, il est nécessaire d'apprécier l'âge physiologique moyen et le taux d'infection naturelle d'un échantillon représentatif de la population de simules sauvages chez lesquelles nous allons étudier l'évolution des mf ingérées sur chacun de nos patients.

Pour ce faire, pendant chaque séance, nous capturons une centaine de simules, juste au moment où elles se posent pour piquer, avant réplétion sanguine. Une dissection extemporanée permet de déterminer s'il s'agit de jeunes femelles nullipares ou de femelles pares.

Les femelles nullipares, n'ayant jamais pris de repas sanguin avant leur capture, sont obligatoirement indemnes de tout parasitisme par O. volvulus.

Les femelles pares peuvent héberger les 3 stades larvaires (L1 ; L2 et L3) d'onchocerce.

Au cours d'un examen direct, il est impossible de différencier O. volvulus des onchocerques parasites d'ongulés (O. ochengui, bovidés et O. railletti, ânes). Les résultats obtenus pèchent donc par excès..

Tableau n° 31

Age physiologique moyen et taux d'infection naturelle de la population simulidienne avant, en J2, J7, J60 et J365

<u>simules</u> séquences	n. disséquées	n. pares	n. parasitées	n. larves	Infection naturelle
Avant	100	78	17	47	17%
J7	100	60	9	23	9%
J60	100	49	3	5	3%
J365	100	55	5	19	5%

chez les patients une semaine auparavant.

En résumé

- Les infections naturelles ne constituent pas un biais important pour évaluer le développement des stades larvaires de O. volvulus chez des simulies sauvages infestées expérimentalement.
- Par contre, les femelles paires, donc âgées, ont un taux de survie beaucoup plus faible, dans nos conditions expérimentales, que les jeunes femelles nullipares.
- Le succès de nos expérimentations dépend de l'âge des populations de simulies mises en survie et du maintien d'une température modérée et d'une hygrométrie élevée.

4.4.2. Appréciation du pouvoir infectieux des onchocerquiens vis à vis des simulies

Pour chaque contrôle (avant traitement, puis 7 jours, 1 mois et 1 an après traitement), au moins 300 simulies gorgées jusqu'à réplétion sont capturées sur chacun des 12 patients :

- 100 simulies sont disséquées dans les heures qui suivent le repas de sang afin d'établir le nombre total de microfilaires ingérées et de déterminer le nombre de microfilaires ayant réussi à franchir la membrane péritrophique.
- 200 simulies sont maintenues en survie en tube individuel jusqu'au 7^e jour ; les simulies mortes avant ce délai sont disséquées et examinées en vue d'observer l'évolution des microfilaires ingérées (nombre et stades larvaires d'O. volvulus).

Commentaires

Avant traitement, nous constatons que pour chaque échantillon de 100 simules gorgées par patient, les taux d'ingestion de microfilaries varient entre 63 et 98 p.cent (tableau n°32 et 32 bis). Lorsqu'on compare les pourcentages de simules infectées dans le groupe Ivermectine (85 p.cent) et le groupe placebo (94,5 p.cent) (tableau n°33) on note une différence qui est significative : chi carré = 56,8 pour ddl = 1; $\alpha < 0,001$. Cette différence constitue un biais expérimental.

Après traitement

Chez les simules gorgées sur les patients sous placebo, on note des variations dans le pourcentage des simules infectées (tableau n°33). Les différences observées entre ces pourcentages sont globalement significatives (chi carré = 44,93 pour ddl = 3 ; $\alpha < 0,001$).

Les différences observées entre les taux d'infection avant traitement et en J7 et J60 sont respectivement significatives (chi carré = 19,62 pour ddl = 1 ; $\alpha < 0,001$ et chi carré = 35,84 pour ddl = 1 ; $\alpha < 0,001$).

Par contre, la différence observée entre les taux d'infection avant traitement et ceux en J365 n'est plus significative. (chi carré = 2,76 pour ddl = 1 ; $\alpha > 0,05$).

Les différences observées entre les taux d'infection avant/J7 et avant/J60 constituent un biais expérimental.

Ce biais représente les fluctuations naturelles de la potentialité d'infection des simules pendant la période de transmission.

Comparées à la chute brutale des taux de prévalence observés après traitement le groupe Ivermectine, ces fluctuations peuvent être considérées comme négligeables.

Chez les simules gorgées sur les sujets traités par l'Ivermectine, on note une diminution remarquable du taux de prévalence des simules infectées (4 p.cent en J7 et 5 p.cent en J60 contre 85 p.cent avant traitement).

En J365, on observe une augmentation très nette du taux des simules infectées (61 p.cent par rapport aux taux observés en J7 et J60).

Ce taux d'infection reste cependant très inférieur à celui observé avant traitement (chi carré = 52,41 pour ddl = 1 ; $\alpha < 0,001$).

Tableau n° 34 bis

(Groupe placebo)

n° ident.	Avant	J7	J60	J365
1	2.385 (10,07)*	1.656 (5,33)	1.535 (2,97)	1.253 (5,36)
2	11.512 (33,31)	8.769 (19,80)	9.418 (20,46)	8.547 (33,69)
11	19.060 (96,97)	14.971 (52,54)	18.666 (95,47)	7.912 (33,49)
12	3.448 (16,37)	3.664 (16,59)	3.083 (9,17)	5.381 (24,62)

* Les valeurs entre parenthèses représentent la moyenne géométrique des microfilaires des 100 simulies.

Commentaires

Les résultats exposés aux tableaux n°34 et 34 bis proviennent de 4.800 dissections de simulies selon la technique exposée en tête de ce paragraphe.

A chaque contrôle, avant, en J7, J60 et J365, nous prenons au hasard, parmi les 300 simulies gorgées jusqu'à réplétion sur chaque patient, 100 simulies qui seront disséquées dans les heures qui suivent la capture.

A chaque contrôle, nous disséquons donc 1200 simulies dont 400 se sont gorgées sur les patients du groupe placebo et 800 sur les sujets du groupe traité par l'Ivermectine.

Dans un but de simplification, nous nommerons CMFM ingérées les moyennes géométriques des microfilaires ingérées par les simulies.

L'analyse statistique des résultats exposés dans les tableaux 34 et 34 bis n'a pu être entreprise. Cependant les résultats bruts parlent d'eux mêmes.

Après traitement

- Parmi les simulies gorgées sur les patients du groupe placebo on observe des fluctuations de CMFM ingérée dont les valeurs restent proche de celles observées avant traitement. Ces fluctuations varient approximativement dans le même sens que les CMFM dermiques des patients sur lesquels se gorgent les simulies.

4.4.2.3. Capacité des microfilaires à franchir la membrane péritrophique

Une dissection très minutieuse de l'abdomen des simules gorgées permet d'extraire le contenu stomacal sans déchirer la membrane péritrophique. Il est possible, dans un premier temps, de compter le nombre de microfilaires ectopéritrophiques. Dans un deuxième temps, après dilacération de la membrane, nous pouvons compter les microfilaires endopéritrophiques.

Tableau n° 35

Moyennes géométriques des microfilaires endo et ectopéritrophiques (100 simules par patient et par séance) simules gorgées sur 8 patients du groupe Ivermectine

n°	mf.	avant	J7	J60	J365
3	endo	11,86	0,00	0,006	1,07
	ecto	1,11	0,00	0,00	0,05
4	endo	33,51	0,18	0,36	10,34
	ecto	1,15	0,006	0,02	0,59
5	endo	28,24	0,14	0,08	6,19
	ecto	2,33	0,01	0,01	0,44
6	endo	4,57	0,02	0,00	2,36
	ecto	0,44	0,00	0,00	0,26
7	endo	2,27	0,00	0,02	0,20
	ecto	0,10	0,00	0,01	0,04
8	endo	1,99	0,00	0,01	1,67
	ecto	0,29	0,00	0,00	0,17
9	endo	26,10	0,01	0,04	4,22
	ecto	0,80	0,00	0,006	0,48
10	endo	13,00	0,006	0,00	1,22
	ecto	2,47	0,00	0,01	0,25

Commentaires

L'analyse des résultats obtenus montre que la proportion des microfilaries aptes à traverser naturellement la membrane péritrophique est très faible. Ceci confirme les travaux de Philippon (1977) et Bissan (1985) réalisés sur les simules de savane.

Avant traitement, les CMFM ectopéritrophiques calculées chez les simules gorgées sur les 12 patients se situent entre 0,1 et 3,21.

Après traitement

En J7. 6 onchocerquiens sur 8 n'infectent aucune simule, les 2 autres assurent une infestation très faible avec des CMFM ectopéritrophiques égales à 0,01 et 0,006.

Chez les simules gorgées sur le groupe placebo, les CMFM ectopéritrophiques varient entre 0,35 et 3,28.

En J60 Les CMFM ectopéritrophiques des simules gorgées sur les sujets sous Ivermectine restent nulles ou très basses.

3 onchocerquiens n'infectent aucune simule, les autres assurent une infestation variant entre 0,02 et 0,006. On note 1 phénomène aberrant chez le sujet n°10 où l'on ne trouve aucune microfilaire endopéritrophique alors que la CMFM ectopéritrophique est égale à 0,01.

Les CMFM ectopéritrophiques des simules gorgées sur les patients du groupe placebo varient de 0,26 à 3,80.

En J365, on note une nette remontée des CMFM ectopéritrophiques des simules gorgées sur les sujets traités par l'Ivermectine. L'ensemble des 8 sujets infecte les simules avec des CMFM ectopéritrophiques variant de 0,04 à 0,59. Ces valeurs restent cependant toujours inférieures à celles observées avant traitement.

Chez les simules gorgées sur les sujets du groupe placebo, les CMFM ectopéritrophiques varient de 1,00 à 0,66.

4.4.2.4. Evolution des microfilaries ectopéritrophiques chez les simu- lies en survie

Comme nous l'avons exposé au paragraphe 3.5.3.2., nous avons obtenu une très mauvaise survie des simulies gorgées jusqu'à réplétion, durant l'année 1984, avant traitement, en J7 et J60.

Nous avons tenté d'analyser les causes de cette forte mortalité précoce. Nous pouvons estimer que trois facteurs sont responsables :

- 1 - la forte proportion de femelles pares, donc âgées (surtout valable durant la survie avant traitement cf. paragraphe 4.4.1),
- 2 - les trop grandes variations de température et d'hygrométrie, les élevages étaient réalisés à l'intérieur d'un laboratoire de terrain irrégulièrement climatisé ; de plus on a observé une sécheresse et un réchauffement exceptionnel en Août et Octobre 1984 époque de nos contrôles en J7 et J60,
- 3 - le modèle de tube de survie que nous utilisions favorisait la condensation et ne permettait pas l'absorption du liquide coxal excrété par la simulie ; ce liquide coxal est extrêmement visqueux et, de ce fait, de très nombreuses simulies s'y engluent et meurent rapidement.

Nous avons considérablement amélioré nos résultats en 1985, en suivant scrupuleusement les recommandations de Duke et al. (1966).

- 1 - En faisant piquer nos patients l'après-midi et dans les champs les plus éloignés des gîtes pré-imaginaux, nous capturons, en général, une forte proportion de jeunes femelles nullipares.
- 2 - Les tubes de survie, recommandés par B.O.L. Duke, sont de petite taille (50 mm de long sur 12 mm de diamètre), bien aérés par un bouchon percé garni de tulle. Tubes et bouchons sont en matière plastique.

Le fond plat est recouvert d'une rondelle de papier filtre.

Un support incliné comportant une large encoche à la base est disposé à l'intérieur du tube. Ce support permet à la simulie de se poser et de circuler librement sur les 2 faces. Rondelles et supports, constitués du même papier filtre épais (Whatman n°3), permettent une bonne absorption du liquide coxal, limitent la condensation et, de ce fait, évitent que les simulies ne se collent les ailes et meurent.

- 3 - Nous avons disposé les tubes de survie dans des glacières portatives humidifiées et rafraîchies par des serpillères. Ces glacières sont placées sur un support bien ombragé, sous un arbre, à l'air libre. Les températures sont plus basses et l'hygrométrie plus élevées et surtout les fluctuations sont de plus faible amplitude que ce que nous observions l'an dernier.

A - Résultat des survies avant traitement, en J7 ; J60 et J365Avant traitement

Tableau n°36 : Simulies en survie. Nombre de simulies mortes et disséquées par tranches de 24 heures (simulies gorgées sur les patients du groupe Ivermectine).

<u>Survie</u> <u>lot*</u>	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
3	29	74	85	6	5	0	2	201
4	49	103	39	10	4	.	.	205
5	57	125	81	2	1	.	.	266
6	35	128	52	10	1	2	.	228
7	20	98	92	15	2	0	1	228
8	25	115	99	13	2	.	.	254
9	55	101	52	2	1	.	.	211
10	56	89	52	4	1	.	.	202
Total	326	833	552	62	17	2	3	1795

Tableau n°36 bis

Simulies gorgées sur les patients du groupe placebo

<u>Survie</u> <u>lot*</u>	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
1	16	119	58	12	.	.	.	205
2	33	92	56	18	3	.	.	202
11	59	93	51	5	1	.	.	209
12	57	89	59	4	.	.	.	209
Total	165	393	224	39	4	0	0	825

Tableau n°36 ter

Taux de mortalité chez les simulies gorgées sur les patients des groupes Ivermectine et placebo

<u>Survie</u> <u>lot*</u>	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Iver. %	18,16	46,40	30,75	3,45	0,94	0,11	0,16
Plac. %	20,00	47,63	27,15	4,72	0,48	0	0

* lot correspondant au numéro du patient chez lequel les simulies se sont gorgées.

Les points noirs représentent l'absence de simulie.

Tableau n°38

Simulies en survie. Nombre de simulies mortes et disséquées par tranches de 24 heures (simulies gorgées sur les patients du groupe Ivermectine au J60 après traitement)

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
3	27	107	67	10	3	1	.	215
4	94	88	28	2	.	.	.	212
5	38	114	56	11	.	.	.	219
6	49	119	50	6	0	0	1	225
7	41	102	55	6	2	.	.	206
8	46	120	37	3	1	.	.	207
9	56	100	50	7	1	.	.	214
10	46	97	61	6	1	.	.	211
Total	397	847	404	51	8	1	1	1709

Tableau n°38 bis

Simulies gorgées sur les patients du groupe placebo

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
1	39	88	73	12	3	.	.	215
2	75	100	22	2	1	.	.	200
11	71	80	48	10	.	.	.	209
12	61	105	45	1	1	1	.	214
Total	246	373	188	25	5	1	.	838

Tableau n°38 ter

Taux de mortalité chez les simulies gorgées sur les patients des groupes Ivermectine et placebo au J60 après traitement

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Iver. %	23,22	49,56	23,63	2,98	0,46	0,05	0,05
Plac. %	29,35	44,51	22,43	2,98	0,59	0,11	0

B - Localisation des différents stades larvaires observés chez les simu-
lies mortes et disséquées avant traitement, en J7 ; J60 et J365

Avant traitement

Tableau n°40

Infestation expérimentale des simulies gorgées sur les
4 patients du groupe placebo (avant traitement)

N°	Simulies gorgées 4 placebo avant traitement												
	Survie	1			2			11			12		
		L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃
J ₁	T	0	0	442	0	0	338	0	0	308	0	0	319
	Tx	0	442	0	429	0	557	0	0	430	144	246	194
	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J ₂	T	0	0	0	0	75	0	0	0	0	0	0	608
	Tx	1169	92	117	1932	241	196	707	74	226	1617	156	560
	A	0	0	176	0	75	0	0	0	150	0	0	283
J ₃	T	0	0	420	0	378	0	0	0	275	0	0	308
	Tx	936	241	711	5965	250	250	936	136	430	2404	0	0
	A	0	0	120	0	0	0	0	0	136	0	0	0
J ₄	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	0	3348	0	2882	392	0	0	2457	0	0	0
	A	0	0	0	0	392	0	0	0	1486	0	0	0
J ₅	T	●	●	●	0	0	0	0	0	0	●	●	●
	Tx	●	●	●	0	0	0	0	0	40000	●	●	●
	A	●	●	●	0	0	0	0	0	0	●	●	●
J ₆	T	●	●	●	0	0	0	0	0	0	●	●	●
	Tx	●	●	●	0	0	16207	0	0	0	●	●	●
	A	●	●	●	0	0	0	0	0	0	●	●	●
J ₇	T	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Tx	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	A	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Remarques

- Les valeurs exprimées sont des moyennes géométriques à multiplier par 10^{-4}
- Les points noirs représentent l'absence de simolie.

N°		Infestation expérimentale des simules gorgées sur les 8 patients (Ivermectine) - avant traitement																							
		3			4			5			6			7			8			9			10		
Survie		L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3
J1	T	0	0	0	0	0	0	0	0	122	0	0	525	0	0	1021	0	0	0	0	0	637	0	0	507
	Tx	894	0	1048	0	142	582	319	246	648	525	0	200	0	0	1095	0	0	743	385	201	808	196	196	849
	A	0	0	0	0	0	286	0	0	319	0	0	0	0	0	352	0	0	281	0	0	331	0	0	453
J2	T	0	0	284	0	0	313	0	0	200	0	0	54	0	0	329	0	0	305	0	0	516	0	0	78
	Tx	2481	341	736	2817	67	203	1582	111	648	3990	196	773	1262	112	359	531	0	280	1523	68	319	1181	156	560
	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	108	0	0	142	0	0	60	0	0	390	0	0	156
J3	T	0	0	516	0	0	0	0	0	0	0	0	547	0	0	429	0	0	471	0	0	407	0	0	134
	Tx	1570	516	652	1523	0	179	1019	85	172	2336	270	489	2032	273	228	0	0	429	2063	0	489	1696	134	134
	A	0	0	81	0	0	0	0	0	85	0	0	270	0	0	0	0	0	0	0	0	270	0	0	0
J4	T	0	0	0	0	0	0	0	0	4142	0	0	0	0	0	0	0	0	547	0	0	0	0	0	1892
	Tx	0	4142	1224	0	1486	0	0	4142	0	0	0	2820	0	0	3556	759	0	4656	0	0	4142	0	0	1892
	A	0	0	0	0	0	1486	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J5	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	0	14595	0	0	3160	0	0	30000	0	0	0	0	4142	21622	0	0	0	0	0	20000	0	0	0
	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J6	T	0	0	0	●	●	●	●	●	●	0	0	0	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Tx	0	0	0	●	●	●	●	●	●	0	0	12560	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	A	0	0	0	●	●	●	●	●	●	0	0	0	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●
J7	T	0	0	7320	●	●	●	●	●	●	●	●	●	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Tx	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●	0	0	20000	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	A	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Tableau n° 40 bis
Infestation expérimentale des simules gorgées sur les 8 patients du groupe Ivermectine (avant traitement)

N°		Infestation expérimentale des similies gorgées sur les 8 patients (Ivermectine) J365 après traitement																							
		3			4			5			6			7			8			9			10		
Survie		L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃
J ₁	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J ₂	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	0	1050	882	0	0	4184	0	0	5804	0	667	0	0	0	650	0	650	0	0	0	1268	0	0
	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J ₃	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	759	0	1801	0	0	1195	1923	0	1868	218	0	0	392	0	2451	0	0	0	0	0	0	0	0
	A	0	0	0	0	0	0	0	0	320	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J ₄	T	0	0	442	0	0	547	0	0	547	0	0	0	0	0	0	0	0	564	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	0	442	0	0	547	0	547	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	717	0	0	0	0	0
	A	0	0	905	0	0	1477	0	0	547	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	717	0	0	0
J ₅	T	0	0	0	0	0	547	0	0	0	0	0	0	0	0	218	0	0	0	0	0	0	335	0	0
	Tx	0	0	1249	0	3402	3281	0	360	457	0	0	650	0	0	349	0	0	0	0	0	335	0	0	0
	A	0	0	0	0	0	547	0	0	0	0	0	0	0	0	218	0	0	667	0	0	0	0	0	0
J ₆	T	0	0	526	0	0	797	0	0	270	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	0	526	0	615	3445	0	270	1002	0	526	526	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2827	0	0
	A	0	0	0	0	0	372	0	0	0	0	0	686	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J ₇	T	0	0	317	0	0	3315	0	0	4432	0	0	1213	0	0	498	0	0	121	0	0	4921	0	0	1458
	Tx	0	0	655	0	0	6374	0	0	4020	0	241	3462	0	64	326	60	95	2372	0	156	5061	0	0	1789
	A	0	0	0	0	0	1009	0	0	668	0	0	463	0	0	64	0	0	280	0	0	881	0	0	360

Infestation expérimentale des similies gorgées sur les 8 patients du groupe Ivermectine (J365 après traitement)

Tableau n° 43 bis

Tableau n°44

Parasitisme des simuliés 7 jours après le repas infectant
(résultats par lots individuels)

Ivermectine N°	% de ♀ parasitées	% de ♀ avec L1.	% de ♀ avec L2	% de ♀ avec L3		
				Abdomen	Thorax	Tête
3	10,81	0,00	0,00	0,00	8,10	4,50
4	64,8	0,00	0,00	9,60	47,20	34,40
5	54,34	0,00	0,00	8,69	39,13	33,69
6	42,24	0,00	3,44	6,03	31,03	15,51
7	8,41	0,00	0,92	0,92	3,70	5,55
8	24,34	0,86	0,86	2,60	21,73	1,73
9	62,68	0,00	2,23	8,95	39,55	38,05
10	29,45	0,00	0,00	3,87	17,82	15,50

Tableau n°44 bis

Placebo N°	% de ♀ parasitées	% de ♀ avec L1	% de ♀ avec L2	% de ♀ avec L3		
				Abdomen	Thorax	Tête
1	62,76	0,00	0,00	10,63	44,68	35,10
2	71,05	0,00	3,50	14,03	59,64	31,57
11	73,58	0,00	0,94	16,03	50,94	47,16
12	80,86	0,00	6,08	13,04	67,82	33,04

Tableau n°44 ter

Parasitisme des simuliés 7 jours après le repas infestant
(résultats par groupes)

Groupe	% de ♀ parasitées	% de ♀ avec L1	% de ♀ avec L2	% de ♀ avec L3		
				Abdomen	Thorax	Tête
Placebo	72,49	0,00	2,79	13,51	56,41	36,59
Ivermectine	37,74	0,10	0,96	5,16	26,34	18,92

Tableau n°46

Moyennes géométriques des larves classées L2 + L3 et L3 recensées
chez les simuliés après 7 jours de survie
(Groupe Ivermectine classement par lots)

Ivermectine n°	L2 + L3	L3
3	993	993
4	14.004	14.004
5	11.676	11.676
6	6.178	5.796
7	981	911
8	2.996	2.872
9	14.838	14.456
10	3.995	3.995

Tableau n°46 bis

(Groupe placebo classement par
lots individuels)

Placebo n°	L2 + L3	L3
1	15.094	15.094
2	21.142	20.209
11	23.401	23.183
12	24.985	23.157

Tableau n°46 ter

Moyennes géométriques des larves L2 + L3 et L3
recensées chez les simuliés après 7 jours
de survie (Groupes Ivermectine et placebo)

Groupe	L2 + L3	L3
Placebo	21.179	20.437
Ivermectine	6.266	6.150

- Les plus jeunes L3 se trouvent dans le thorax et proviennent de la transformation directe des L2.

- Les L3 plus âgées quittent les muscles thoraciques pour migrer dans la tête et dans l'abdomen.

Pour certains auteurs, seules les L3 de la tête sont considérées comme larves métacycliques infectantes ; pour d'autres, les L3 de la tête et de l'abdomen peuvent être confondues car, les L3 étant extrêmement mobiles, ils considèrent que le passage de la tête à l'abdomen se fait très aisément et dans les 2 sens.

Dans notre expérimentation, les stades L3 sont, de loin, les plus abondamment retrouvés dans les 2 groupes de simulie. Ceci est conforme à la logique car, il est estimé que le cycle de transformation des microfilaires ectopéritrophiques en L3 dure 6 à 8 jours.

La proportion de L2 par rapport aux L3 est très faible.

Chez les simulies gorgées sur le groupe placebo, la charge filarienne confondue L2 + L3 = 2,1179 alors que la charge filarienne seule L3=2,0437.

Chez les simulies gorgées sur le groupe traité par l'Ivermectine nous avons L2 + L3 = 0,6266 et L3 seule = 0,6150.

Lorsque nous évaluons les proportions de L3 dans l'abdomen, le thorax et la tête, nous constatons que les L3 thoraciques sont les plus abondantes (56,41 p.cent avec une charge parasitaire de 0,8190 pour les simulies gorgées sur le groupe placebo), (26,34 p.cent avec une charge parasitaire de 0,2920 pour les simulies gorgées sur le groupe Ivermectine). Il est vraisemblable que si l'on avait gardé nos simulies en survie jusqu'au 8è-10è jour, nous aurions obtenu une plus forte proportion de L3 dans la tête et l'abdomen.

Le point le plus important de cette analyse est de considérer le pouvoir infectieux des simulies en J7.

- Si nous adoptons la nomenclature OCP ne considérant comme infectieuses que les simulies hébergeant des L3 dans la tête, nous avons :

<p>. Simulies gorgées sur le <u>groupe placebo</u> ; 36,59 p.cent de L3 céphaliques avec une charge de 0,4955. . Simulies gorgées sur le <u>groupe Ivermectine</u> ; 18,92 p.cent de L3 céphaliques avec une charge 0,1935.</p>
--

- Si nous considérons que les simulies hébergeant des L3, quelle que soit leur localisation, comme potentiellement infectieuses nous obtenons:

<p>. Simulies gorgées sur le <u>groupe placebo</u> ; 72,49 p.cent de L3 avec une charge de 2,0437 . Simulies gorgées sur le <u>groupe Ivermectine</u> ; 37,74 p.cent de L3 avec une charge de 0,6150.</p>
--

CHAPITRE V
COMMENTAIRES

5. COMMENTAIRES

L'approche expérimentale d'un nouveau composé destiné à la lutte contre l'onchocercose nécessite une bonne identification de tous les facteurs intervenant dans la dynamique de la transmission.

Aussi, notre premier objectif a été de nous informer des récentes découvertes concernant le parasite et le vecteur.

5.1. Données récentes sur Onchocerca volvulus

Dès 1972, Duke et Anderson suspectent une disparité entre les onchocercques de forêt et de savane, ces auteurs, déterminent expérimentalement des lésions plus importantes de la cornée de lapin avec les onchocercques de savane par rapport aux onchocercques de forêt.

Cette tendance est vérifiée par des études histochimiques (Omar - 1978), immunologiques (Bryceson et al. - 1976) et surtout par la détermination électrophorétique d'isoenzymes (Bullini 1984) ; cet auteur considère actuellement que Onchocerca volvulus est un complexe d'espèces dont les potentialités pathogènes sont différentes.

Au plan morphologique, la microscopie électronique a permis d'identifier l'ultrastructure des microfilaries, notamment, de la cuticule, cible privilégiée de substances microfilaricides telles que la D.E.C.

Des recherches fondamentales sont entreprises dans le domaine de la physiologie et de la biochimie :

- métabolisme des glucides,
- transmission nerveuse et neuromusculaire,
- régulation de la croissance et des mues,
- mécanisme d'absorption des nutriments,
- biosynthèse des protéines, lipides et phospholipides,
- mécanisme de l'appareil reproducteur.

Toutes ces études sont effectuées dans le but d'identifier des "cibles" possibles pour des drogues afin de mettre au point de nouvelles générations de composés filaricides.

Cette démarche scientifique n'exclut pas l'approche empirique consistant à expérimenter la toxicité de toutes nouvelles molécules produites par l'industrie pharmaceutique, sur des modèles helminthologiques.

5.2. Données récentes sur Simulium damnosum s.l.

En 1972, Dunbar et Vagime, par des études cytotoxonomiques des chromosomes polytènes des glandes séricigènes des larves, font éclater l'entité S. damnosum en un complexe d'espèces.

Quillévéré (1979), par la même méthode, établit la répartition géographique des principales espèces du complexe S. damnosum en Afrique de l'Ouest.

5.4. Ayant situé notre travail dans le contexte actuel, nous définissons l'objectif principal de notre expérimentation :

Comparer, par une étude en simple aveugle réalisée chez 12 onchocerciens dont 4 sous placebo et 8 traités par l'Ivermectine, les effets de ce composé sur :

- l'absorption des microfilaires par Simulium sirbanum,
- le devenir des microfilaires ingérées.

Cette étude sur la transmission est complétée par des objectifs secondaires, observations :

- parasitologiques,
- cliniques,
- ophtalmologiques,
- biologiques.

Les résultats obtenus sont classés en 4 parties :

5.4.1. Données générales avant traitement, où nous décrivons l'état de santé des 12 patients ainsi que les atteintes dermatologiques et ophtalmologiques en rapport avec l'onchocercose.

5.4.2. Réactions adverses observées pendant le traitement

Nous avons mis en évidence, dans le groupe des patients traités :

- Des prurits (5 cas sur 8), d'apparition souvent très précoce mais ne persistant pas au delà de J4.

- Des éruptions (3 cas sur 8) allant du simple oedème localisé au rash papuleux envahissant la totalité du corps.

Ces manifestations peuvent apparaître dès J1 et disparaissent toutes en J4.

- Des lymphadénopathies (5 cas sur 8) siégeant de préférence à l'aîne mais pouvant toucher les creux axillaires. Ces lésions, parfois invalidantes, sont d'apparition plus tardive (J2) et peuvent persister au delà de J7.

- Des arthralgies (5 cas sur 8) surtout localisées aux membres mais pouvant intéresser les régions lombaire et thoracique (1 cas). Ces douleurs peuvent survenir dès J1 et ne persistent pas au delà de J4.

- Des poussées fébriles (5 cas sur 8) avec des accès supérieurs à 39°C (3 cas). La fièvre n'apparaît pas avant J2 et peut persister jusqu'en J5.

Une courbe montrant l'intensité des réactions adverses est établi (cf.p. 59).

L'Ivermectine déclenche l'apparition d'effets secondaires, cependant, ces manifestations sont plus tardives et moins violentes que la "réaction de Mazzoti" observée après administration de D.E.C. Nous avons prescrit

Ces dissections ont porté sur des simules gorgées jusqu'à réplétion sur les patients et ont permis de compter le nombre de microfilaries ingérées en précisant s'il s'agissait de microfilaries emprisonnées à l'intérieur de la membrane péritrophique où de microfilaries libres ayant réussi à franchir cette membrane (seules les microfilaries ectopéritrophiques sont aptes à poursuivre leur développement, les microfilaries endopéritrophiques sont lysées).

Contraints de faire piquer nos patients par des simules sauvages (l'élevage de ces diptères étant très difficilement réalisable), nous avons apprécié, à chaque séance, l'âge physiologique et le taux d'infection naturelle d'un échantillon de simules témoins. Ces simules sont capturées avant d'avoir eu le temps de se gorger. Ce contrôle nous a permis de constater que :

- plus la proportion de femelles pares était élevée, moins les chances de survie étaient grandes (ce qui semble logique car les femelles pares sont plus âgées que les nullipares)
- les taux d'infection naturelle pouvaient être considérés comme négligeables dans l'appréciation des infections expérimentales sur les patients.

L'action de l'Ivermectine sur le pouvoir infectieux des onchocerquiens traités est :

- très rapide, car, dès J7, 3 patients sur 8 n'infectent aucune simule et les 5 autres infectent très faiblement (les taux d'infection chutent de 85 p.cent avant traitement à 4 p.cent en J7)
- Durable : en J60 le nombre de microfilaries ingérées reste très faible, le taux d'infection des simules est de 5 p.cent.

En J365, bien que le nombre de microfilaries ingérées augmente par rapport à J7 et J60, les valeurs obtenues restent très inférieures à celles observées avant traitement, le taux d'infection des simules est de 61 p.cent.

Si nous avons noté que l'Ivermectine diminue considérablement le nombre de microfilaries ingérées et ceci paraît en relation directe avec la chute des CMPM dermiques, il semble que ce produit n'ait pas d'action sur la potentialité des microfilaries ingérées à franchir la membrane péritrophique.

En effet, dès J60 et bien que les CMPM dermiques des sujets soient plus faibles que celles observées en J7 et que les microfilaries ingérées par les simules soient encore très rares, il semble que le nombre de microfilaries ectopéritrophiques augmente par rapport à ce que l'on observe en J7.

Ce phénomène semble se préciser en J365 où l'on peut observer de forts pourcentages de microfilaries ectopéritrophiques par rapport aux microfilaries endopéritrophiques.

. simules gorgées sur le groupe Ivermectine ; 37,74 p.cent de L3 avec une charge de 0,6150.

Dans les 2 cas, nous notons une action très nette de l'Ivermectine (un an après traitement) sur la baisse du pouvoir infectieux des onchocerquiens traités vis à vis des simules et, à fortiori, une baisse du pouvoir infectieux des simules gorgées chez les onchocerquiens traités.

CONCLUSION

4.4.2.1. Evolution des taux d'infection des simuliées gorgées sur les 12 patients, avant en J7, J60 et J365

Tableau n° 32

Pourcentage de simuliées infectées par individus avant traitement, en J7 ; J60 et J365 après traitement (Ivermectine)

n° ident.	Avant %	J7 %	J60 %	J365 %
3	86	0	1	48
4	97	14	22	85
5	98	12	12	86
6	80	2	0	64
7	63	0	2	17
8	68	0	1	48
9	94	2	2	83
10	95	1	1	58

Tableau n° 32 bis

Placebo

n° ident.	Avant %	J7 %	J60 %	J365 %
1	86	75	59	82
2	97	85	83	93
11	97	92	99	94
12	98	88	81	97

Tableau n° 33

Pourcentage des simuliées infectées dans les groupes Ivermectine et placebo avant, en J7, J60 et J365

	n	Avant %	J7 %	J60 %	J365 %
Ivermectine	800	85	4	5	61
Placebo	400	94,5	85	80,5	91,5

Tableau n° 31 bis

Différents stades larvaires identifiés
chez les simulies naturellement parasitées

Larves séquence	n. larves	stade L1	stade L2	stade L3		
				Tête	Thorax	Abdomen
Avant	47	13	11	13	7	3
J7	23	3	3	5	10	2
J60	5	0	1	1	3	0
J365	19	4	2	4	8	1

Commentaires

L'analyse du tableau n°31 nous montre que le pourcentage des femelles pères est presque toujours plus élevé que celui des jeunes femelles nullipares (de 78 p.cent avant traitement à 49 p.cent en J60). Ceci constitue un grave biais pour notre expérimentation, en effet :

- les femelles pères peuvent être naturellement infectées (17 p.cent à 3 p.cent) et ceci risque de fausser, par excès, les résultats de nos infestations expérimentales,

- les femelles pères ont, dans les conditions d'élevage, un taux de survie beaucoup plus faible que les jeunes nullipares.

La mortalité est élevée dès les premiers jours. Ceci a rendu très difficile le suivi de l'évolution des microfilaries ectopéritrophiques (cf. 4.4.3.).

L'analyse du tableau n°31 bis indique la proportion et la localisation des différents stades larvaires identifiés chez les simulies naturellement parasitées. On remarque que la majorité des larves se trouve au stade L3. Ceci est une constatation qui semble favorable pour notre expérimentation. On peut estimer en effet que la majorité des larves L3 ne persistera pas chez la simulie jusqu'au 7^e jour de survie. Ces larves seront probablement éliminées :

- soit au cours du repas sanguin jusqu'à réplétion (au moment de l'infestation expérimentale chez le patient),

- soit sur le coton imbibé de jus sucré, au moment des repas que prend régulièrement la simulie pendant les 7 jours de survie.

Cette hypothèse semble confirmée par le fait qu'il est assez rare d'observer des stades L3 chez les simulies examinées durant les premiers jours de survie. Il semble donc que les larves L3 observées au 7^e jour de survie proviennent en grande majorité des microfilaries absorbées

est discrète. Des recherches portant sur la totalité des urines émises en 24 h avec un rythme d'examens rapprochés pendant le premier mois après traitement mériteraient d'être entreprises.

Commentaires

- L'analyse des tableaux n°27 et 27 bis nous montre très clairement que dans le groupe Ivermectine, les MFCA individuelles décroissent ou se négativent entièrement à partir J60. Une seule exception le n°3 qui présente une MFCA à 7 en J180 alors que tous les autres contrôles sont négatifs.

En J365, nous avons une réapparition de 2 MFCA à 5 et 10 microfilaires, les 6 autres sujets demeurent négatifs.

La diminution des MFC semble plus lente à s'amorcer, elle interviendrait en J180, par contre, en J365 aucune MFC n'était dépistée chez les 8 sujets traités.

Dans le groupe placebo nous assistons à une fluctuation habituelle des MFCA et MFC. Lorsque nous analysons ces variations après traitement par rapport aux données avant traitement (test t de Student) nous ne trouvons aucune différence statistiquement significative. Notons simplement qu'avant traitement 1 seul sujet sur 4 hébergeait 1 seule MFC alors qu'en J180, 3 sujets avaient 1 MFC et en J365 1 sujet avait 2 MFC et 1 sujet 1 seule MFC.

Les tableaux n°28 ; 28 Bis et 29 nous donnent une image représentative des variations observées dans les deux groupes aux différents temps de l'expérimentation.

Au plan ophtalmologique, l'Ivermectine a une action lente mais durable aussi bien sur les MFCA que sur les MFC.

Après traitement, certaines kératites sont exacerbées de nouvelles kératites peuvent apparaître mais elles vont rapidement régresser pour disparaître totalement entre la 2^e et la 4^e semaine.

Les atteintes du fond oeil n'ont pas évolué durant toute la durée du suivi post thérapeutique et aucune lésion nouvelle n'est apparue. Ceci a été confirmé par l'analyse des champs visuels et des angiographies rétiniennes.

4.3.2. Evolution des microfilaires cornéennes et intracamérulaires

Une numération des microfilaires cornéennes (MFC) et de la chambre antérieure (MPCA) est effectuée, à l'IOTA, par le Dr. P. Vingtain et son équipe avant traitement, puis en J2, J7, J60, J180 et J365.

Tableau n° 27

Groupe Ivermectine MPCA et MFC individuelles avant, en J2, J7, J60, J180 et J365

n° ident.	Avant		J2		J7		J60		J180		J365	
	MPCA	MFC	MPCA	MFC	MPCA	MFC	MPCA	MFC	MPCA	MFC	MPCA	MFC
3	0	0	0	0	0	0	0	0	7	2	0	0
4	40	0	45	0	50	0	11	0	0	0	0	0
5	32	0	23	0	35	0	0	0	0	0	0	0
6	5	0	6	0	5	0	0	0	0	0	0	0
7	0	6	5	0	2	0	0	0	0	0	0	0
8	45	0	70	0	60	0	1	6	-	-	5	0
9	55	0	55	1	27	1	0	0	0	0	0	0
10	20	4	25	5	30	5	2	1	0	0	10	0
T	197	10	229	6	209	6	14	7	7	2	15	0

Tableau n° 27 bis

Groupe placebo MPCA et MFC individuelles avant, en J2, J7, J60, J180 et J365

n° ident.	Avant		J2		J7		J60		J180		J365	
	MPCA	MFC	MPCA	MFC	MPCA	MFC	MPCA	MFC	MPCA	MFC	MPCA	MFC
1	40	0	30	0	40	0	50	20	20	0	15	2
2	45	0	60	0	45	0	100	0	80	1	45	0
11	25	1	60	0	60	1	18	1	30	1	25	1
12	50	0	40	0	30	0	15	0	7	1	10	0
T	160	1	190	0	175	1	183	1	137	3	95	3

Tableau n° 26 bis
Groupe placebo

n° ident.	C M F M					Taux de réduction %			
	Avant	J7	J60	J180	J365	AV/J7	AV/J60	AV/J180	AV/J365
1	28,16	41,81	11,81	11,50	18,71	-35	58	61	34
2	86,72	55,89	119,22	55,72	69,85	36	-27	36	19
11	81,02	85,29	140,18	73,77	50,22	-0,05	-42	9	38
12	22,14	21,76	85,14	31,63	30,77	0,02	-74	-43	-28

Commentaires

Avant traitement, les CMFM individuelles varient de 12,09 à 86,72.

En J7, nous assistons à une chute rapide des CMFM dans le groupe Ivermectine. Les charges individuelles varient entre 0,52 et 11,24, les taux de réduction sont compris entre 84 et 98 p.cent. Cette diminution des CMFM est tellement évidente qu'elle ne nécessite pas d'analyse statistique.

Dans le groupe placebo, les CMFM varient entre 21,76 et 86,29 ; elles restent voisines des valeurs observées avant traitement. Les fluctuations donnant des valeurs par excès (n°1) ou par défaut (n°2) peuvent être attribuées aux variations naturelles des CMFM dermiques que l'on observe chez des onchocerciens non traités.

En J60 les CMFM des 8 sujets du groupe Ivermectine sont encore plus basses qu'en J7 ; elles varient de 0 à 6,02 avec une moyenne de $2,09 \pm 1,45$. On note un taux de réduction de 100 p.cent chez 4 sujets (n°3 ; 7 ; 8 et 10), les 4 autres taux varient entre 93 et 99 p.cent.

Dans le groupe placebo, on observe une élévation des CMFM chez les sujets n°2 ; 11 et 12 et une diminution chez le sujet n°1. La moyenne des différences Avant/J60 montre une augmentation (-34,58), cette augmentation de la CMFM n'est pas significative ($0,20 < \alpha < 0,10$).

En J180 la moyenne des CMFM des 7 sujets traités (1 absent) continue à baisser $0,85 \pm 0,66$. 2CMFM individualisées n°3 et 10 passent respectivement de 0 à 1,04 et 0,08. Les taux de régression varient entre 96 et 99 p.cent.

Dans le groupe placebo, on note, par rapport aux CMFM initiales, une diminution chez les sujets n°1 ; 2 ; 11 et une augmentation chez le sujet n°12. La moyenne des différences Avant/J180 montre une diminution

4.3. Effet du traitement sur les microfilaires

4.3.1. Evolution des CMFM dermiques

Une évaluation des charges microfilariennes dermiques (CMFM) est effectuée avant traitement puis une semaine (J7), 2 mois (J60), 6 mois (180) et un an (J365) après traitement. La technique utilisée est détaillée au paragraphe 3.5.1.1.

. Evolution des CMFM dermiques dans les groupes placebo et Ivermectine.

Tableau n° 24

Groupe placebo

	Avant	J7	J60	J180	J365
M	54,51	51,19	89,09	43,15	43,39
ET	34,07	26,70	56,29	27,26	22,44
i	±33,39	±26,17	±55,16	±26,71	±21,99

Tableau n° 24 bis

Groupe Ivermectine

	Avant	J7	J60	J180	J365
M	35,28	3,31	1,48	0,85	2,55
ET	21,04	3,59	2,09	0,95	3,51
i	±14,57	±2,49	±1,45	±0,66	±2,43

M = moyenne ; ET = écart type ; i = intervalle de confiance
N = 4 (placebo) ; N = 8 (Ivermectine) sauf pour J180 où N = 7.

L'analyse des deux tableaux nous montre qu'il existe des variations entre les CMFM observées au cours des différents examens, ceci aussi bien dans le groupe placebo que dans le groupe Ivermectine.

Avant traitement, la différence observée entre la CMFM du groupe Ivermectine (35,28 ± 14,57) et celle du groupe placebo (54,51 ± 33,39) n'est pas significative (t = 1,22 pour ddl = 10 ; $\alpha > 0,20$).

Dans le groupe Ivermectine, les différences de CMFM observées entre le contrôle avant traitement et les contrôles successifs en J7 ; J60 ; J180 et J365 sont si évidentes qu'elles ne méritent pas une analyse statistique.

Par contre, dans le groupe placebo, nous avons utilisé le test t de Student (cf. 4.2.2.2) pour analyser les variations observées entre le contrôle avant traitement et les contrôles successifs après traitement.

Dans le groupe placebo les augmentations des transaminases SGOT observées ne sont pas significatives ($t = 1,36$ et $t = 1,74$ pour $ddl = 3, \alpha > 0,10$).

Par contre, les augmentations observées dans le groupe Ivermectine sont significatives ($t = 2,72$ et $t = 3,50$ pour $ddl = 7, \alpha < 0,05$).

Le fait que nous n'ayons trouvé aucune différence significative entre les groupes avant, en J2 et J7 (cf. tableau n° 16) et que les valeurs observées soient toujours dans la limite des valeurs normales (inférieures à 17,1 UI/l) plaident en faveur de simples variations dues à la technique.

. Transaminases SGPT en UI/l selon les groupes placebo et Ivermectine. Moyenne des différences entre J2 et J7.

Tableau n° 22bis

	Moyennes des différences J2-J7			
	N	M	ET	t
Placebo	4	-2	3,46	1,16
Ivermectine	8	-1,5	5,01	0,84

N'ayant pu obtenir les réactifs nécessaires pour le contrôle avant traitement, nous avons seulement réalisé les contrôles en J2 et J7. Contrôles dont nous faisons la comparaison.

Il n'existe aucune différence significative entre les valeurs observées en J2 et J7.

. Dosage pondéral de l'hémoglobine en g/l., selon les groupes placebo et ivermectine. Moyenne des différences entre J2 et J7.

Tableau n°23

	Moyennes des différences AV - J2				Moyennes des différences AV - J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	-0,40	1,23	0,65	1,57	1,47	2,13
Ivermectine	8	-0,45	1,41	0,90	1,05	1,13	2,61

. Urée sanguine en m.mole/l selon les groupes placebo et Ivermectine.
Moyenne des différences avant - J2 et avant - J7.

Tableau n° 19

	N	Moyennes des différences AV-J2			Moyennes des différences AV - J7		
		M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	-2,82	0,49	11,75	-3,72	1,58	4,70
Ivermectine	8	-3,00	0,44	20,00	-4,50	2,31	5,55

Commentaires : Il existe une augmentation significative de l'urée sanguine entre le contrôle avant traitement et les contrôles du 2^e et 7^e jour ; ceci aussi bien dans le groupe placebo que dans le groupe Ivermectine :

. (t = 11,75 ; $\alpha < 0,01$), (t = 4,70 ; $\alpha < 0,05$) (ddl = 3)

. (t = 20,00 ; $\alpha < 0,001$), (t = 5,50 ; $\alpha < 0,001$) (ddl = 7)

Le fait qu'il n'existe aucune différences significatives entre les deux groupes avant en J2 et J7 (cf. tableau n° 13) indique que cette augmentation de l'urée (qui reste dans les valeurs normales) n'est pas imputable au traitement.

. Bilirubine totale en micro mole/l selon les groupes placebo et Ivermectine. Moyenne des différences avant - J2 et avant - J7.

Tableau n° 20

	N	Moyennes des différences AV - J2			Moyennes des différences AV - J7		
		M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	5,75	0,85	13,69	5,60	4,16	2,69
Ivermectine	8	4,13	5,04	2,32	4,77	4,85	2,78

Dans le groupe placebo, il existe une diminution significative de la bilirubine totale au contrôle du 2^e jour (t = 13,69 pour ddl = 3, $\alpha < 0,001$) ; cette diminution n'est plus significative au contrôle du 7^e jour (t = 2,69 pour ddl = 3, $\alpha > 0,20$).

Commentaires

L'analyse des tableaux n°18 et 18 bis nous montre qu'il existe une augmentation très significative du nombre des leucocytes aux contrôles en J2 et J7 par rapport au contrôle initial.

Groupe placebo (ddl = 3)

AV - J2 ; $t = 21,40$; $\alpha < 0,001$

AV - J7 ; $t = 7,37$; $\alpha < 0,01$

Groupe Ivermectine (ddl = 7)

AV - J2 ; $t = 5,71$; $\alpha < 0,001$

AV - J7 ; $t = 5,29$; $\alpha < 0,001$

Cette augmentation globale du nombre des leucocytes en J2 et J7, aussi bien dans le groupe placebo que dans le groupe Ivermectine plaide en faveur d'une erreur d'étalonnage par excès du compte-globules électronique Coulter.

Cette erreur par excès va se répercuter sur les formules différentielles établies en J2 et J7.

Polynucléaires neutrophiles

Nous observons une augmentation significative des polynucléaires neutrophiles dans le groupe Ivermectine :

en J2 ; $t = 3,35$; $\alpha < 0,01$

en J7 ; $t = 6,58$; $\alpha < 0,001$

Lorsqu'on se rapporte au tableau n°6 on note qu'en J7, il y a une augmentation significative ($\alpha < 0,05$) des polynucléaires neutrophiles du groupe Ivermectine par rapport au groupe placebo.

Nous pouvons estimer que la polynucléose neutrophile, observée 7 jours après administration d'Ivermectine, pourrait être en relation directe ou indirecte (lyse des microfilaries) avec ce traitement.

Lymphocytes

Les augmentations du nombre des lymphocytes observées dans le groupe placebo ne sont pas significatives ($\alpha > 0,05$).

Il en est de même pour le groupe Ivermectine ($\alpha > 0,20$).

Monocytes

Les diminutions observées dans le groupe Ivermectine en J2 ($\alpha > 0,05$) et en J7 ($\alpha > 0,20$) ne sont pas significatives.

4.2.2.2. Recherche de modifications intra groupe par comparaison des valeurs moyennes des différences (valeurs avant - valeurs à J2, valeurs avant - valeurs à J7)

Cette méthode, recommandée par Schwartz (1972), consiste à comparer à la valeur zéro la moyenne des différences par le test t de Student selon la formule :

$$t = \frac{|m - 0|}{\frac{ET}{\sqrt{N}}} \quad \text{avec}$$

t = importance de l'écart selon le test t de Student,
 m = moyenne de la différence (avant - J2 et avant - J7)
 ET = écart - type de m
 N = effectif

Elle nécessite les commentaires suivants :

- l'hypothèse qui est testée est simple :
- Si le phénomène étudié (traitement) n'entraîne pas de modification, la comparaison de la moyenne des différences observées ne doit pas s'écarter de la valeur zéro.
- Si t est inférieur à la valeur lue dans la table (cf annexe) pour le nombre de degré de liberté $ddl = N - 1$ et le risque de 0,05, la moyenne des différences ne diffère pas statistiquement de zéro, donc le phénomène étudié n'a pas entraîné de modification.
- Dans le cas contraire, la moyenne diffère significativement de la valeur zéro et le risque d'erreur indiqué par la table de t fixe le degré de signification.
- Si la moyenne m a une valeur négative cela signifie que le traitement a entraîné une augmentation moyenne du paramètre étudié, et inversement, si m est de signe positif, une diminution.

Enfin, la méthode employée n'est valable que si la différence est distribuée selon la loi normale, condition à priori vérifiée pour les paramètres sanguins étudiés.

. Numération leucocytaire et formule différentielle à l'intérieur des groupes placebo et Ivermectine : moyenne des différences avant - J2 et avant - J7.

Tableau n° 15

	AVANT				J2			J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	53,00	20,89	1,50	42,00	15,38	0,53	29,50	23,69	0,70
Ivermectine	8	35,00	16,14		54,30	40,70		22,12	9,06	
Total	12	41,00	19,06		50,33	34,04		24,58	14,78	

Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes, avant, en J2 et J7.

. Dosage des transaminases SGOT en UI/l, comparaison entre les groupes placebo et Ivermectine, avant, 2 jours et 7 jours après traitement.

Tableau n° 16

	AVANT				J2			J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	4,50	1,91	0,62	7,25	4,03	0,93	6,00	0,81	0,62
Ivermectine	8	3,68	1,98		5,62	1,40		6,25	0,46	
Total	12	3,95	1,91		6,16	2,51		6,16	0,57	

Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes, avant, en J2 et J7.

. Dosage des transaminases SGPT en UI/l, comparaison entre les groupes placebo et Ivermectine, 2 jours et 7 jours après traitement.

Tableau n° 16 bis

	AVANT				J2			J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	-	-	-	4,00	1,41	0,18	6,00	2,44	0,08
Ivermectine	8	-	-		4,25	2,25		5,75	5,03	
Total	12	-	-		4,16	1,94		5,83	4,21	

Tableau n°9

Lymphocytes par mm ³	AVANT				J2			J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	2113,5	1017,39	0,14	3638,25	1268,65	1,81	3982,25	623,25	1,67
Ivermectine	8	2013,5	1027,47		2379,25	889,25		2811,62	1196,30	
Total	12	2046,83	978,2		2798,91	1151,71		3201,83	1161,40	

Tableau n°10

Monocytes par mm ³	AVANT				J2			J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	375,0	251,24	0,18	175,75	108,43	0,14	395,75	71,59	0,81
Ivermectine	8	399,37	163,34		186,50	117,08		279,50	254,86	
Total	12	391,25	185,30		182,91	152,28		318,25	214,49	

Tableau n°11

Polynucléaires éosinophiles par mm ³	AVANT				J2			J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	843,25	271,18	1,19	2574,25	1243,30	2,79	3145,00	1148,98	0,88
Ivermectine	8	1206,00	519,29		979,87	554,91		2440,25	1202,39	
Total	12	1085,08	472,82		1511,33	1110,76		2675,16	1183,41	

Tableau n°12

Poly. Basophiles par mm ³	AVANT				J2			J7		
	N	M	ET	t	M	ET	t	M	ET	t
Placebo	4	54,25	64,84	0,99	202,00	28,79	5,0	0	0	0,97
Ivermectine	8	93,12	54,50		45,50	53,35		22,50	42,00	
Total	12	80,16	58,33		97,66	89,30		15,00	35,29	

4.2.2. Suivi biologique

Le suivi biologique avant traitement, en J2 et en J7, a porté sur des analyses de sang et urines.

- Aucune protéinurie ni glycosurie n'a été notée
- L'étude comparative des modifications séro-hématologiques porte sur 7 paramètres :
 - Numération des leucocytes avec formule différentielle
 - Dosage de l'hémoglobine
 - Dosage de l'urée
 - Dosage de la bilirubine totale
 - Dosage des phosphatases alcalines
 - Dosage des transaminases SGOT
 - Dosage des transaminases SGPT.

4.2.2.1. Comparaison des valeurs moyennes observées entre le groupe placebo et le groupe Ivermectine (Avant, J2 et J7)

Nous utilisons la comparaison des moyennes des groupes placebo et Ivermectine.

Les résultats obtenus sont analysés statistiquement par le test t de Student.

. Numération leucocytaire et formule différentielle selon les groupes placebo et Ivermectine avant traitement, 2 jours et 7 jours après traitement.

Tableau n° 6

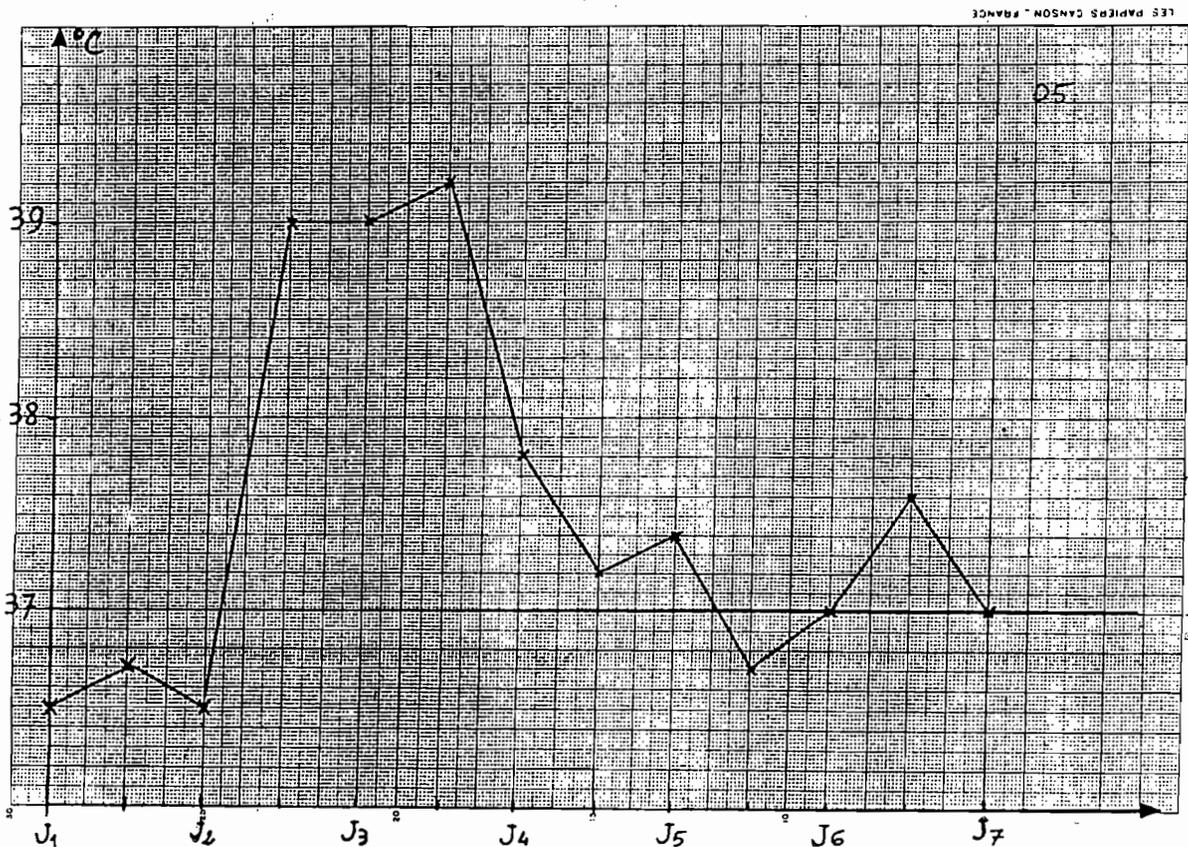
	Avant	J2	J7
Leucocytes	t = 0,02	t = 1,63	t = 0,40
Poly.Neutro.	t = 0,38	t = 1,41	t = 2,42
Lymphocytes	t = 0,14	t = 1,81	t = 1,67
Monocytes	t = 0,18	t = 0,14	t = 0,81
Poly.Eosino.	t = 1,19	t = 2,79	t = 0,88
Poly.Baso.	t = 0,99	t = 5,00	t = 0,97

- Sur 4 fièvres apparues en J2,
 - . 1 sujet a présenté deux clochers à 38° les soirs de J2 et J3
 - . 3 sujets ont eu de fortes poussées thermiques dont nous donnons ci-après les courbes de température
- 1 sujet a présenté un simple clocher à 38,2° le matin de J3.
- Aucune fièvre n'a été décelée dans le groupe placebo.

Tableau n° 5

	Av.	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Après
Prurit	1/8	4/8	5/8	4/8	1/8	0	0	0	0
Eruption	0	2/8	3/8	2/8	1/8	0	0	0	0
Adénop.	1/8	1/8	5/8	5/8	4/8	4/8	4/8	3/8	1/8
Arthral.	0	2/8	5/8	4/8	2/8	0	0	0	0
Fièvre	0	0	4/8	5/8	2/8	1/8	0	0	0

Fréquence des effets secondaires parmi les 8 patients traités par l'Ivermectine



courbe de température sujet n° 5

4.2.1.2. Commentaires

A. Calcul de l'intensité des effets secondaires

Nous pouvons calculer l'intensité des effets secondaires journaliers, dans les groupes placebo et traités par l'Ivermectine, en effectuant la moyenne des cotations telles que nous les avons établies en 4.2.1.1.

Tableau n° 4 : Intensité des effets secondaires

	Ivermectine (8)	Placebo (4)
Avant	0,25	0,00
J1	1,88	0,25
J2	5,25	0,50
J3	5,13	0,50
J4	3,13	0,00
J5	1,13	0,00
J6	0,88	0,00
J7	0,63	0,00

* Avant traitement, deux patients du groupe Ivermectine présentent l'un, un prurit léger, l'autre, une adénopathie inguinale.

* Après traitement

- L'intensité des réactions, le premier jour du traitement, est modérée. Dans 2 cas nous avons observé un prurit très précoce (un quart d'heure après la prise d'Ivermectine)

- Les réactions atteignent leur maximum d'intensité en J2 et J3 soit 24 et 48h après traitement

- Ces réactions décroissent en J4

- Seules persistent au-delà de J5 les lymphadénopathies.

B. Nature et fréquence des effets secondaires

. Le prurit

- Nous avons noté 1 sujet avec prurit accompagné de lésions de grattage avant traitement

- Dans 2 cas, le prurit a été d'apparition très précoce car il est survenu seulement un quart d'heure après la prise d'Ivermectine.

J3 - Régression de l'éruption	4)	
Persistance du prurit.....	1)	8
Persistance de l'adénopathie.....	2)	
Fièvre à 38,2° le matin.....	1)	
J4 - Disparition de tous les signes sans traitement....	0 -	0
D.D. 29 ans n°09		
Avant traitement : aucune manifestation.....		
J1 - Léger prurit 15 min. après la prise du médicament, pas d'éruption.....	1)	2
Arthralgies diffuses la nuit.....	1)	
J2 - Persistance du prurit.....	1)	
Persistance des arthralgies.....	1)	4
Céphalées et fièvre à 39° le soir.....	2)	
J3 - Disparition du prurit.....	0)	
Arthralgies diffuses plus douloureuses.....	2)	3
Céphalées et fièvre à 38° le soir.....	1)	
J4 - Arthralgies.....	2)	4
Céphalées et fièvre à 39° matin 38,9° soir.....	2)	
J5 - Céphalée et fièvre à 38° le matin.....	1 -	1
J6 - Retour à la normale.....	0 -	0
Traitement à l'aspirine 500 mg/j en J4 et J5		
Hypotension diastolique observée avant traitement		
10/5 et en J3 ; 11/5. Non significative		
D.N. 37 ans n°10		
Avant traitement : Adénopathie inguinale bilatérale mo- dérée + hernie inguinale gauche.....		
J1 - Oedème du visage.....	2)	3
Adénopathie préexistante.....	1)	
J2 - Oedème du bras droit.....	2)	
Augmentation de volume de l'adénopathie inguinale	}	10
apparition d'une adénopathie axillaire bilatérale		
Ces lésions sont chaudes et douloureuses au toucher.....		
Fièvre à 39,2° le matin.....	5)	
	3)	
J3 - Disparition des oedèmes.....	0)	
Persistance des adénopathies douloureuses.....	5)	8
Fièvre à 39,3° le matin et 39,6° le soir.....	3)	

D.D. 30 ans n°12	
Avant traitement : aucune manifestation.....	0 - 0
J1 léger prurit généralisé sans éruption.....	1 - 1
J2 Léger prurit + arthralgies diffuses.....	2 - 2
J3 idem.....	2 - 2
J4 Retour à la normale sans traitement.....	0 - 0

Groupe traité par 12 mg d'Ivermectine

Cotation

T.B. 27 ans n°03	
Avant traitement : lèpre tuberculoïde stade 1.....	0 - 0
J1 - céphalée modérée.....	0 - 0
J2 - Adénopathie inguinale modérée.....	2 } 3
Fièvre vespérale à 38°.....	1 }
J3 - idem.....	3 - 3
J4 - Adénopathie inguinale modérée.....	2 - 2
J5 - idem.....	2 - 2
J6 - idem.....	2 - 2
J7 - Disparition de l'adénopathie sans traitement...	0 - 0
D.T. 25 ans n°04	
Avant traitement : aucune manifestation.....	0 - 0
J1 - Céphalée simple la nuit.....	0 - 0
J2 - Adénopathie inguinale modérée non douloureuse..	2 - 2
J3 - idem.....	2 - 2
J4 - idem.....	2 - 2
J5 - idem.....	2 - 2
J6 - idem.....	2 - 2
J7 - idem.....	2 - 2
Persistance de l'adénopathie - Pas de traitement	
T.D. 18 ans n°05	
Avant traitement : aucune manifestation.....	0 - 0
J1 - Léger prurit sans éruption.....	1 - 1
J2 - Prurit plus intense.....	2)
Adénopathie inguinale bilatérale modérée.....	2) 8
Arthralgie des membres supérieurs.....	2)
Fièvre à 39°.....	2)

on note un cas de prurit avec lésions de grattage.

Les charges microfilarieuses dermiques sont élevées (surtout pour une onchocercose de savane).

10 patients ont des nodules onchocerquiens essentiellement situés aux sacrum, crêtes iliaques, trochanter, grill costal ; un sujet a des nodules aux articulations des deux coudes.

2 patients ont une lèpre tuberculoïde stade 1 avec simples tâches dyschromiques sur le visage, sans atteinte nerveuse ; ils sont traités par la Rifampicine à la dose mensuelle de 200 mg per os.

4.1.3. Examens ophtalmologiques

Nous n'entrerons pas dans le détail de la description et de l'interprétation des atteintes ophtalmologiques, tâche au dessus de notre compétence.

Nous nous bornerons simplement à déterminer le nombre de sujets hébergeant des microfilaires dans la cornée (MFC) et dans la chambre antérieure (MFCA).

Nous établirons les charges filariennes cornéennes et intracamerulaires.

Tableau n°3	8. Ivermectine	4. Placebo
Présence de MFC	2/8	1/4
Charge MFC	1,25 ± 1,14	0,25 ± 0,48
Présence de MFCA	6/8	4/4
Charge MFCA	24,62 ± 14,92	40,00 ± 10,36

L'évolution des charges microfilarieuses oculaires sera étudiée au paragraphe 4.3.2.

4.1.4. Examens biologiques

Les 12 patients ont été sélectionnés en tenant compte des critères d'examen et d'inclusion. Ils ne présentent donc pas d'anomalies notables hématologiques, des fonctions rénales et des fonctions hépatiques.

2

3

4

5

6

7

15h à 19h Séance de capture divisée en 4 tranches horaires
19h Repas du soir.

De 7h à 12h puis de 15h à 19h et après dîner jusqu'à une heure souvent très avancée de la nuit les 8 autres membres de l'équipe effectuent les dissections des simules soit ramenées vivantes du terrain (c.f. 3.5.3.1. et 3.5.3.2.) soit mortes en élevage ou sacrifiées après 7 jours de survie (c.f. 3.5.3.2.)

3.6.2. Hospitalisation à l'IOTA

Pendant leurs diverses hospitalisations (c.f. 3.4.4.) :

- Les examens ophtalmologiques sont réalisés par le Dr. Vingtain et son équipe
- Les examens physiques et l'observation des signes vitaux par moi-même
- Les examens parasitologiques par le technicien du laboratoire A. Dolo et moi-même
- Les examens biologiques par les Dr. I. Maïga et D.A. Diallo et Mme G. Soula.

3.6.3. Le traitement des données

Ce traitement extrêmement fastidieux, a été réalisé par le Dr. Y. Bissan, le Prof. P. Ranque et nous mêmes. Le Dr. G. Soula nous a été d'un précieux secours dans le traitement informatique de certaines données.

nullipares ne pouvant être infectées).

Pour cela, nous capturons des simuliés en train de piquer, avant réplétion, et effectuons leur dissection dans les heures qui suivent.

L'âge physiologique et la présence de stades larvaires L1, L2 dans le thorax, L3 dans la tête, le thorax et l'abdomen sont notés.

Une centaine de dissections sont ainsi effectuées à chaque séance.

3.5.3.2. Appréciation du pouvoir infectieux des onchocerquiens vis à vis des simuliés

A chaque séance et pour chaque patient, 300 simuliés sont capturés après qu'elles se soient gorgées jusqu'à réplétion.

Chaque simulié est disposée dans un tube de survie individuel. L'ensemble des tubes d'une même tranche horaire est disposé dans un sac humide de toile noire de manière à ce que les simuliés soient maintenues au frais, à l'obscurité et en atmosphère humide.

Les 12 patients sont répartis en 2 groupes A et B. Le premier jour, les 6 patients du groupe A servent d'appât, les patients du groupe B jouent le rôle de captureurs. Les rôles sont inversés le lendemain.

Les séances quotidiennes de captures durent de 7 h à 12 h et de 15 h à 19 h. La série de capture sera terminée lorsqu'on aura capturé 300 simuliés gorgés par sujet. Le temps nécessaire varie selon la densité simulidienne, l'attractivité des sujets vis à vis des simuliés et les conditions météorologiques. Ce temps peut varier de quelques jours à plus d'une semaine.

Des 300 simuliés par sujets gorgés jusqu'à réplétion :

- 100 sont disséquées dans les heures qui suivent afin d'apprécier:

. le taux de simuliés ayant absorbé des microfilaires
 . le nombre total de microfilaires par simulié en considérant : d'une part les microfilaires emprisonnées à l'intérieur de la membrane péritrophique, d'autre part les microfilaires ectopéritrophiques ayant reçu à franchir cette membrane.

- 200 tubes de survie contenant chacun une simulié sont disposés dans un portoir en contre plaqué, avec une étiquette mentionnant l'heure et le jour de capture ainsi que le numéro du sujet.

Ces portoirs comportent 100 loges, ils peuvent être empilés les uns sur les autres, recouverts d'une serpillère humide et d'une toile noire afin d'assurer une obscurité et hygrométrie constantes.

Chaque 24 h tous les tubes sont contrôlés. Les simuliés mortes sont isolées et disséquées extemporanément.

dans des tubes coniques. Le culot est examiné au microscope extemporanément.

Au cours de notre suivi des patients, la méthode de centrifugation nous a donné de meilleurs résultats. Peut être est-ce dû à la coloration par l'hémalun de Mayer, le produit que nous avons utilisé étant assez vieux.

3.5.2. Examens biologiques

L'ensemble des examens biologiques est réalisé au laboratoire d'analyses de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie sous la responsabilité des Dr. I. Maïga et D.A. Diallo et avec la collaboration de Mme G. Soula.

3.5.2.1. Hématologie

. Le dosage pondéral de l'hémoglobine : est déterminé par dosage spectrophotométrique de la cyanméthémoglobine. Les valeurs normales sont comprises entre 11 et 15 g/l.

. La numération leucocytaire : est effectuée au compte globules électronique Coulter. Les valeurs normales sont comprises entre 3.000 et 10.000 par mm³.

. La formule leucocytaire est établie après comptage de 100 leucocytes sur frottis de sang colorés au May-Grundwald Giemsa (MGG).

Les valeurs normales sont comprises entre :

. Polynucléaires neutrophiles	2500 à 5000
. Polynucléaires éosinophiles	>500
. Polynucléaires basophiles	15 à 50
. Lymphocytes	1200 à 3000
. Monocytes	120 à 800

3.5.2.2. Biochimie du sang

. Urée sanguine

Kit urée enzymatique color. Laboratoire Biotrol réf. A 2377

Valeurs normales inférieures ou égales à 6,64 micromoles/l

. Bilirubine totale

Méthode de Jandrossik Kit Biotrol réf. A 02 332

Valeurs normales inférieures ou égales à 17,1 micromole/l

. Transaminasés

S.G.O.T. : kit U.V. optimisé réf. 61871 de Bio Mérieux

S.G.P.T. : kit U.V. optimisé réf. 61881 de Bio Mérieux

Les valeurs normales sont respectivement

S.G.O.T. inférieures ou égales à 17,1 U.I./l (Unités internationales)

S.G.P.T. comprises entre 6 et 21 UI/l

- Balance à torsion pesant de 1 à 10 mg
- Plaque à microtitration avec couvercle
- Milieu RPMi 1640 tamponné avec HEPES à 2 p.cent et NaHCO₃ à 1 p.cent (milieu utilisé pour les cultures cellulaires)
- Collagénase
- Etuve à 35°C.

Méthode

Cette technique ne peut être pratiquée que dans un laboratoire.

- Les 6 snips sont prélevés aux cuisses, mollets et chevilles.
- Ces biopsies, après avoir été pesées sont mises à incuber 3 h à 35°C dans le milieu de survie, puis 24 h dans le même milieu additionné de 0,03 p.cent de collagénase selon la technique préconisée par H. Schulz-Key.
- La numération des microfilaries est effectuée à la 3^e et 24^e heure.
- A chaque numération, on ramène le nombre des microfilaries au mg de peau.
- La CMFM (charge microfilarienne moyenne) est exprimée par la moyenne géométrique des microfilaries par mg des 6 snips.
- Afin de standardiser nos données, nous avons calculé les moyennes géométriques en utilisant log de n + 1 ; ceci afin d'obtenir une plus grande précision lorsqu'on rencontre de nombreux snips négatifs.

3.5.1.2. Autres examens parasitologiques

- Recherche des microfilaries dans le sang

Afin de dépister d'autres espèces de filaires associées à O. volvulus nous avons pratiqué des gouttes épaisses calibrées à 20 mc1 (unopette).

Nous avons effectué 2 GE nocturnes (à partir de 22 h) pour chaque sujet.

Après déshémoglobinisation - coloration au Giemsa à 3 p.cent dans de l'eau tamponnée à pH 7,2 pendant 60 mn. ; nous avons recherché les microfilaries au grossissement 10 X 25. Pour que l'image soit bien nette nous avons déposé sur la GE une goutte d'huile à immersion et avons recouvert d'une lamelle de 25 X 25 mm.

Cet examen nous a permis de déceler des microfilaries de Mansonella perstans.

Parmi les 12 sujets examinés aucun n'hébergeait de Wuchereria bancrofti, nous n'avons pas trouvé de microfilaire de O. volvulus dans le sang.

Ces mêmes GE examinées au grossissement 10 X 100, à l'immersion, ont montré quelques rares trophozoïtes de P.falciparum chez quelques sujets.

. Recherche des microfilaries dans les urines

Deux méthodes ont été employées :

. Pendant les 7 jours succédant au traitement, une surveillance constante des signes vitaux porte la mesure de la tension artérielle systolique et diastolique, le pouls, la température. Les réactions adverses sont notées.

- Au 2^{ème} mois (du 10 au 12.10.84), au 6^{ème} mois (du 07 au 09.01.85) et au 12^{ème} mois (du 16 au 23.08.85).

Durant ces trois hospitalisations seuls les examens physiques, ophtalmologiques et parasitologiques sont effectués.

Interventions	Avant	J 1	2	3	4	5	6	7	J60	J180	J365
1-Administration du médicament ou du placebo		+									
2-Signes vitaux		+	+	+	+	+	+	+			
3-Examen physique	+		+					+	+	+	+
4-Examen ophtalmologique	+		+					+	+	+	+
5-Examens biologiques	+		+					+			
6- Etablissement CMFM	+		+					+	+	+	+
7-Séances piqûres simulées	+							+	+	+	+

Déroulement des interventions

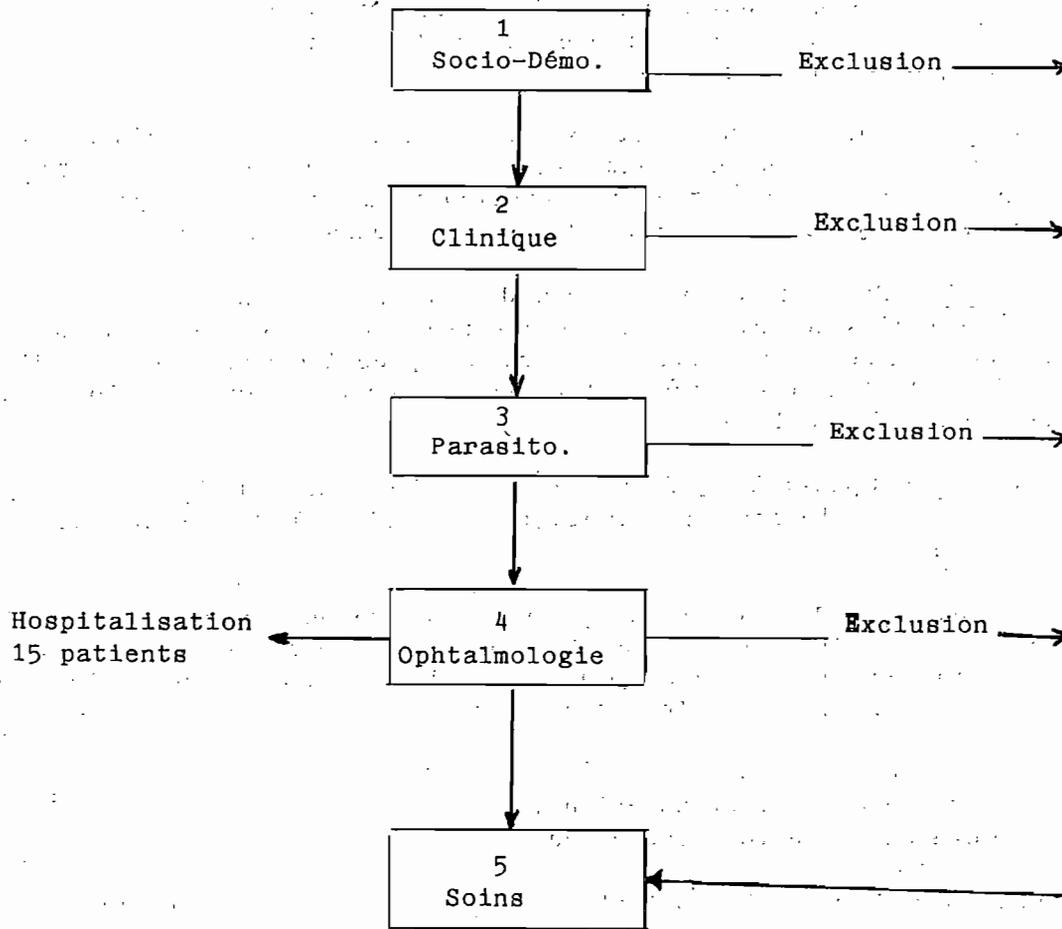
3.4.5. Etude de l'influence de l'Ivermectine sur la transmission

Cette étude représente le travail le plus lourd à réaliser. Avant traitement (du 17/07 au 29/07/84) puis au 7^{ème} jour (du 8 au 12/08/84), au 2^{ème} mois (du 1 au 5/10/84) et au 12^{ème} mois (du 1/08/85 au 15/08/85) nous avons établi :

- le taux d'infection naturelle et l'âge physiologique moyen de la population simulidienne au moment des interventions.
- Le taux de simulies infectées par malades et nombre de microfilaries ingérées par simulies.
- La proportion de microfilaries endo et ectopéritrophiques.
- Le nombre de microfilaries réussissant à évoluer jusqu'au stade L3 chez les simulies en survie.

Le détail des méthodes entomologiques est décrit au paragraphe 3.5.3.

ORGANIGRAMME



- Il s'agit d'une limite Nord du foyer d'onchocercose de savane au Mali, situé en dehors de l'aire d'intervention d'OCP.

- Cette zone a été minutieusement inventoriée par Yiriba Bissan durant deux saisons de transmission (étés 1982 et 1983) voir Bissan (1985).

- Nous avons pu installer un laboratoire avec climatisation et éclairage électrique dans les locaux qu'ont aimablement mis à notre disposition le Service des Eaux et Forêts.

- Ce laboratoire est à proximité des gîtes simuliidiens et distant de 20 Km du village de Bougoudié d'où proviennent nos patients.

3.4.2. Choix des patients

Y. Bissan, par sa présence sur le terrain depuis 1982, est très connu des villageois. Nous l'avons accompagné en Mai 1984 dans sa tournée de sensibilisation.

Nous avons procédé de la façon suivante ; nous basant sur les résultats parasitologiques obtenus par Prod'hon et al. (1976) Kéita (1979) et Traoré (1982), nous avons repéré des villages riverains du Baoulé ou de ses affluents où l'onchocercose sévit à l'état méso-hyperendémique.

. Après avoir expliqué aux chefs de village, entourés de leurs conseillers, le but de notre travail : recherche de 12 volontaires pour essayer un nouveau médicament contre l'onchocercose ; nous leur avons exposé très clairement les contraintes auxquelles les volontaires seraient assujettis :

- hospitalisations à Bamako à l'IOTA,
- séries de 6 snips étagés,
- séances de piqûre par les simulies,
- immobilisation à Missira pendant toute la saison de transmission.

Etant donné le manque à gagner que représente l'immobilisation de cultivateurs actifs en pleine saison de culture, nous avons proposé que les volontaires soient indemnisés aux mêmes taux que les captureurs d'OCP.

Nous nous sommes également engagés à soigner les volontaires et leur famille pendant toute la durée de l'expérimentation.

3.4.3. Mission de dépistage

Cette mission lourde s'est déroulée du 18 au 23 Juin 1984. Elle a porté sur une centaine de sujets masculins de 18 à 49 ans répartis dans des villages et hameaux situés au maximum à une vingtaine de Km de Missira.

L'équipe de terrain est répartie en 6 postes :

Poste 1 : Socio-Démographique est tenu par Y. Bissan secondé de K. Doucouré. Les volontaires sont identifiés par un numéro à 6 chiffres

3 - TRAVAIL PERSONNEL

3.1. Objectif

Par une étude en simple aveugle réalisée chez 12 onchocerquiens, comparer les effets de l'Ivermectine et d'un placebo sur :

- l'absorption des microfilaires de Onchocerca volvulus par Simulium sirbanum,
- le devenir des microfilaires absorbées chez des simulies gardées en survie.

3.2. Choix des patients

3.2.1. Nombre : 12

3.2.2. Critères d'acceptation

Tous les patients participant à cette étude doivent :

- . Etre de sujets masculins en apparente bonne santé à l'exception des signes cliniques et biologiques d'onchocercose.
- . Etre âgés de 18 à 49 ans.
- . Peser plus de 49 Kg.
- . Répondre à un examen physique normal, à l'exception des signes d'onchocercose.
- . Répondre à un examen ophtalmologique normal ou avec des lésions mineures d'onchocercose oculaire, sans troubles visuels importants.
- . Présenter des examens de laboratoire normaux.
- . Présenter une charge microfilarienne dermique de 20 à 100 microfilaires d'O. volvulus par mg.

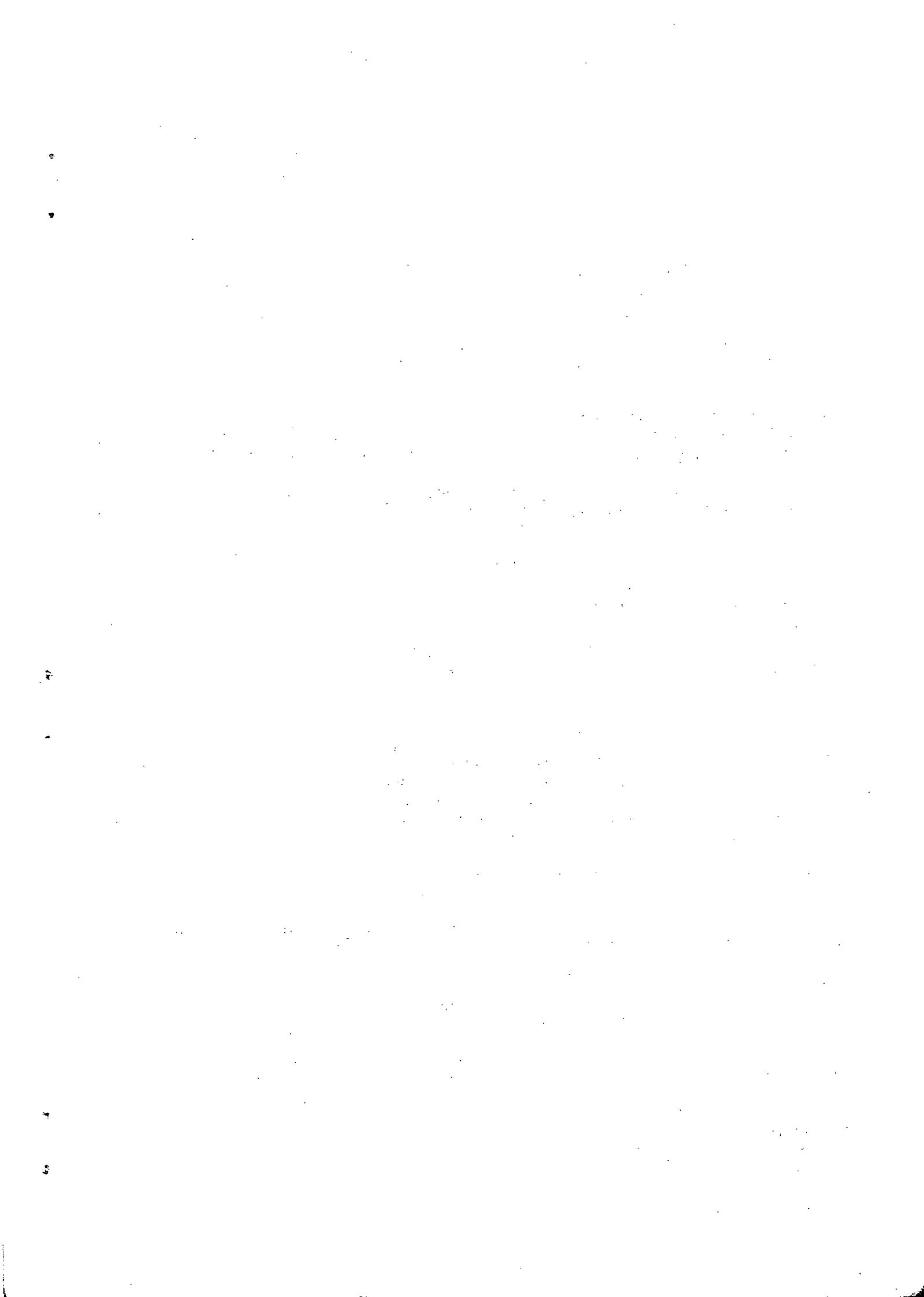
Les sujets qui auraient reçu un traitement à la DEC pourront être retenus si la dernière prise médicamenteuse remonte à moins 2 ans.

3.2.3. Critères d'exclusion

- . Poids corporel inférieur à 50 Kg
- . Antécédents d'allergie et d'intolérance médicamenteuse
- . Hémoglobine pondérale inférieur à 11g/dl ou taux d'hématocrite inférieur à 33 p.cent
- . Antécédents de maladies rénale ou hépatique
- . Convulsions ou autre atteinte du système nerveux central.

Toute situation qui pourrait empêcher une participation régulière pendant toute la durée de l'expérimentation (1 an).

- . Prise d'une médication microfilaricide (DEC) datant de moins de 2 ans.



Chez les bovins, l'Ivermectine est absorbée à environ 30 p.cent, la demi-vie plasmatique est de 3 jours, chez le cheval elle est de 4 j, chez le rat de 24 h, le mouton 12 h et chez l'Homme 10 h.

Risques d'effets toxiques (OCT/Niamey 1984)

Normalement, l'Ivermectine ne franchit pas la barrière hématoencéphalique mais, en médecine vétérinaire, ce passage a été observé dans une race de chien (le colley, qui présente une faiblesse congénitale de la barrière hématoencéphalique), entraînant une paralysie ascendante et quelque fois fatale. Cependant, ce phénomène n'a jamais été observé parmi les 26 millions de bovins et d'équins traités jusqu'à ce jour par l'Ivermectine. Le comité d'orientation du projet de chimiothérapie de l'onchocercose recommande d'étudier, sur des modèles de singes et de chiens chez lesquels on aurait au préalable déclenché une trypanosomiase en phase nerveuse ou une méningite cérébro spinale, l'effet d'une dose d'Ivermectine ; ceci dans le but de déterminer s'il existe un risque de passage de la barrière hémato méningée de l'Ivermectine chez des Hommes atteints d'une de ces deux affections.

2.4.3.4. Administration à l'Homme

L'expérience chez l'Homme avec les avermectines est limitée. Mais, les données pharmacologiques, toxicologiques et tératologiques que l'on obtenues à partir d'études effectuées sur des souris, des rats, des lapins, des chiens, des porcs, des moutons et des ovins sont de plus en plus étendues.

L'Ivermectine a été administrée pour la première fois à l'Homme en 1981. L'étude des doses croissantes chez un total de 83 patients atteints d'onchocercose a permis de constater qu'une dose orale unique d'Ivermectine de 50 à 200 mcg/Kg était bien tolérée et efficace sur les microfilaires dermiques de O. volvulus. Une étude multicentrique double aveugle comparant l'Ivermectine (200 mcg/Kg à la diéthylcarbazine et à un placebo a confirmé la bonne tolérance et l'efficacité de l'Ivermectine dans cette indication chez 50 nouveaux patients.

Une élimination presque complète et rapide des microfilaires dermiques est observée tant avec l'Ivermectine qu'avec la DEC ; cependant la densité des microfilaires dermiques chez la plupart des malades originaires de la Savane Ouest africaine (Sénégal, Mali, Ghana) a commencé à croître un mois après le traitement par DEC pour atteindre, au bout de 6 mois, 20 p.cent du taux observé avant traitement, alors que chez les patients traités par l'Ivermectine, la densité de microfilaires restait voisine de 0.

La réponse à la drogue étudiée n'était pas aussi nette chez les malades issus de zones forestières (Libéria) chez lesquels on a observé une augmentation de la densité des microfilaires dans les 2 groupes traités, 6 mois après le traitement. Quoiqu'il en soit, les microfilaires sont

nes et de la chambre antérieure de l'oeil diminue très progressivement après administration d'Ivermectine. Tout se passe comme s'il n'y avait pas d'action directe sur les microfilaries oculaires, mais un flux migratoire des microfilaries qui sortiraient du milieu oculaire sans être remplacées.

- Action sur les macrofilaires

Des études histopathologiques, conduites par Schulz-Key sur des filaires femelles adultes isolées de nodules onchocerquiens trois mois après une prise d'Ivermectine à 200 mcg/Kg ont montré que la plupart des vers hébergeaient, in utero, une quantité anormalement élevée de microfilaries dégénérées et aucun ou très peu de jeunes stades embryonnaires.

Le blocage de l'embryogénèse, suivi d'une dégénérescence des microfilaries déjà formées, semble une action transitoire ; au delà de trois mois, les femelles pourraient à nouveau produire de jeunes embryons.

L'Ivermectine agirait en provoquant une "paralysie" temporaire de la vulve sans entraîner de lésions organiques décelables.

Les mêmes investigations histopathologiques, réalisées chez des patients traités par 200 mg de DEC pendant 6 jours et dans un groupe placebo, n'ont montré aucune anomalie dans le développement des microfilaries et aucune accumulation de formes mortes ou dégénérées in utero.

- Action probable sur les larves infectieuses (L3), les larves migratrices (L4) et les jeunes adultes de filaire

Comme nous l'avons vu au paragraphe 2.2.5. des doses d'Ivermectine à 200 mcg/Kg administrée chaque 4 à 6 semaines pendant 1 an préviennent des infestations naturelles à Onchocerca gibsoni et O. gutturosa. Des études sur modèle animal (chimpanzé) sont en cours, au Libéria, pour déterminer une éventuelle action chimioprophylactique de l'Ivermectine sur les stades L3 Et L4 d'O. volvulus.

- Action sur le pouvoir infectieux, vis à vis des simulies vectrices, des onchocerquiens traités

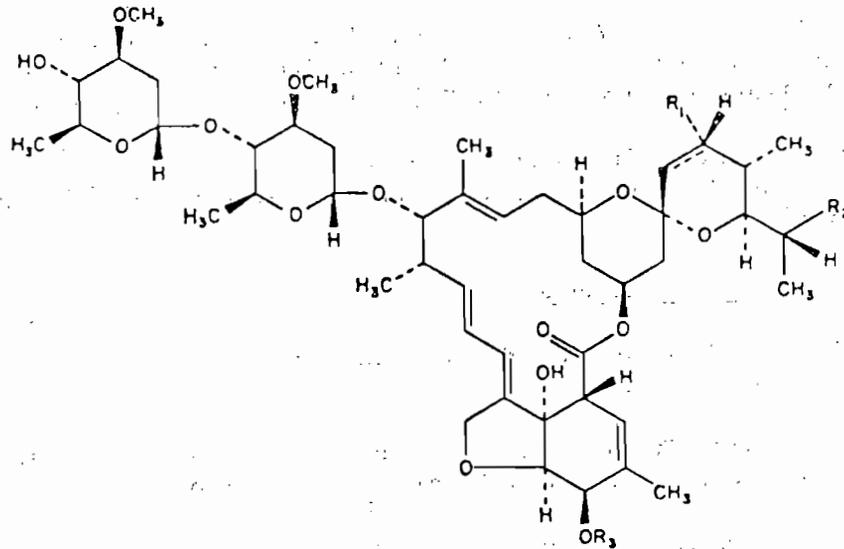
Nous développerons ce thème dans le chapitre travail personnel.

- Action insecticide de l'Ivermectine sur les arthropodes hématophages

Les avermectines se retrouvent en forte concentration dans la peau; cette propriété est utilisée en médecine vétérinaire pour traiter le bétail contre les ectoparasites (acariens, myases cutanées...) Oslind et al. (1979), James et al. (1980). Plusieurs auteurs ont pensé que l'Ivermectine pourrait également être toxique contre les vecteurs hématophages (moustiques, simulies...). Les résultats actuels sont décevants car la concentration toxique décroît très rapidement. J. Prod'hon (comm. orale) a noté que l'effet létal sur les simulies ne durait pas plus

2.4.3. L'Ivermectine (MK 933)

L'Ivermectine résulte de la modification chimique de l'une des substances naturelles connues sous le nom d'avermectines.



Avermectine	R ₁	R ₂	R ₃
A _{1a}		C ₂ H ₅	CH ₃
A _{1b}		CH ₃	CH ₃
A _{2a}	OH	C ₂ H ₅	CH ₃
A _{2b}	OH	CH ₃	CH ₃
B _{1a}		C ₂ H ₅	H
B _{1b}		CH ₃	H
B _{2a}	OH	C ₂ H ₅	H
B _{2b}	OH	CH ₃	H

Les avermectines sont des composés de type macrolides produits par un actinomycète Streptomyces avermitilis.

L'Ivermectine ou MK-933 est un composé de dihydroavermectine B1a (≥ 80 p.cent) et de dihydroavermectine B1b on la dénomme également dihydroavermectine B1 Aziz et Porta (1982), Campbell (1985).

2.4.3.1. Mécanisme d'action

- L'ivermectine B1a bloque la transmission post synaptique au niveau de la jonction neuromusculaire chez le homard, Fritz et al. (1979). Elle stimule la libération de GABA (acide gamma-amino-butyrrique) à partir des synaptosomes du cerveau du rat, Pong S.S. et al. (1980).

2.3.6.1. Lévamisole - DEC

Au Burkina Faso, Rolland et Thylefors (1982), la cure a consisté en un traitement initial de 14 j (DEC 3,4 g + Lévamisole 1500 mg) suivi par 5 cures de "réinduction" (DEC 200 mg + Lévamisole 60 mg) espacées d'un mois. Après 12 mois la charge microfilarienne était réduite considérablement mais les effets observés sur l'appareil oculaire ne différaient pas de ceux observés avec la DEC seule.

2.3.6.2. Lévamisole - Mébendazole

Les deux drogues ont été, soit utilisées simultanément soit successivement, la cure de Lévamisole précédant celle de Mébendazole.

Rivas-Alcala et al. (1981) n'a trouvé aucun avantage à cette association par rapport au Mébendazole employé seul.

Awadzi et al. (1982) constate une action microfilaricide cutanée plus marquée qu'avec le Mébendazole seul mais signale de graves réactions secondaires.

Rolland et Thylefors (1982) concluent que le Lévamisole seul ou associé avec la DEC ou avec le Mébendazole, ne paraît pas présenter de grands avantages dans le traitement de l'onchocercose, en particulier dans les complications oculaires. L'action immunostimulante du Lévamisole n'a pas été confirmée.

2.3.7. Le Mébendazole

Cet antihelminthique à large spectre, surtout utilisé sous le nom de Vermox R dans le traitement des Nématodes intestinaux, appartient à la série des Benzimidazoles.

Aux doses faibles (intestinales) c'est à dire 200 à 300 mg/j pendant 14, 21 ou 30 jours, il n'entraîne aucune activité micro- ou macrofilaricide contre O. volvulus, Duke (1974).

A forte dose et associé au Lévamisole on ne note aucun effet microfilaricide mais une action embryotoxique pouvant durer jusqu'à 6 mois Awadzi et al. (1982).

D'après Rivas-Alcala et al. (1981), l'action du Lévamisole, seul ou associé au Mébendazole, sur les microfilaires cornéennes et de la chambre antérieure, est lente à se dessiner et les réactions secondaires sont modestes.

En résumé, les propriétés embryotoxiques du Mébendazole sur les femelles adultes et la discrétion des manifestations secondaires, ferait de ce composé une arme efficace à utiliser en traitement de masse contre l'onchocercose. Malheureusement la toxicité du produit (effets tératogènes), aux doses actives contre l'onchocercose, interdisent son emploi.

Réactions cliniques par lyse des parasites

Elles sont marquées par l'urticaire, le prurit, les douleurs autour des nodules, les éruptions cutanées papuleuses, vésiculaires et desquamatives.

On observe également des abcès profonds, musculaires, localisés autour de vers morts, ou des phénomènes d'arthrites si le ver est situé dans la capsule articulaire Duke et Anderson (1972 b).

Posologie

Elle est conditionnée par la toxicité du produit. Les doses de 7 à 10 g sont à proscrire. Duke (1968 b) a montré que des doses de 5 à 7 g étaient suffisantes pour tuer les vers adultes.

- Rougemont et al. (1980) préconisent des doses progressives de 2,7 à 4,7 g pour 60 Kg.
- Picq et al. (1974) en utilisant 5,2 g obtiennent une diminution du parasitisme oculaire 34 mois après traitement
- Rolland et al. (1980) à la même posologie de 5,2 g observent les mêmes résultats que Picq et al. 3 ans après traitement.
- Schulz-Key et Prost (1980 b) montrent qu'à partir de 60 mg/Kg, la Suramine détruit les vers adultes.

A doses plus faibles, 50 mg/Kg et moins, les vers ne sont pas complètement détruits et les femelles sont à nouveau en mesure d'émettre des microfilaraires.

En résumé

La Suramine, aux doses classiques, diminue très fortement les charges microfilarariennes oculaire et dermique. Cependant, la difficulté d'administration, entraînant un fort absentéisme et la toxicité du produit chez les sujets débilisés font qu'à l'heure actuelle, ce produit doit être abandonné et remplacé par les composés de nouvelle génération.

2.3.3. Association Suramine - DEC

Il a été classique de faire suivre le traitement par la Suramine (macrofilaricide) d'une cure de DEC (microfilaricide) pour éliminer la charge microfilarienne résiduelle. Ce schéma est abandonné depuis de Burch et Ashburn (1951).

D'autres auteurs conseillent une cure de DEC avant la Suramine afin d'éviter les effets secondaires microfilaricides de la Suramine.

2.3.4. Le Mel-W

En raison des accidents mortels d'encéphalopathie arsénicale, le Mel-W est abandonné. Cette interdiction est actuellement étendue à l'ensemble

3^e jour..... 100 mg (50 mg matin et soir)
 4^e " 200 mg (100 mg " " ")
 5^e au 19^e jour..... 200 mg par jour
 soit une dose totale de 3,2 g.

En traitement de masse la DEC a été utilisée selon les protocoles suivants :

. Rougemont et al. (1976) villages d'hyperendémie au Mali.

Autotraitement 25 mg la première semaine, 50 mg par semaine pendant 1 an. Le traitement a été bien supporté et a donné de bons résultats quant à la prévalence et aux densités microfilarieuses moyennes.

. Rolland et Ballereau (1972), poursuivi par Loréal et al (1973) et Loréal (1975) chez toute la population de plus de 10 ans de 4 villages mésoendémiques du foyer de Bamako, en autotraitement.

Protocole : 50 mg par semaine la première année; cure de 2 g de DEC en 9 jours puis 50 mg par semaine pendant 2 ans.

Après 4 ans, le bilan oculaire s'établit comme suit, Loréal (1975):

- les lésions oculaires existantes ne sont pas aggravées,
- aucune lésion oculaire grave n'est apparue,
- les lésions de kératite ponctuée ont diminué,
- le nombre de porteurs de microfilaires dans la chambre antérieure de l'oeil MFCA reste stable.

Loréal note une lassitude des populations à suivre le traitement, une remontée des lésions bénignes et la persistance de miniréactions de Mazzotti ressenties par certains sujets.

. Rolland et Prost (1974), dans 4 villages mésoendémiques du foyer de Banfora (Burkina Faso), sous contrôle antismulidien partiel depuis 6 ans.

Protocole : 2 g en 9 jours prise contrôlée puis autotraitement 50 mg par semaine.

- 15 p.cent des sujets ont présenté des réactions de Mazzotti violentes traitées par 10 mg/j de Prednisone pendant 3 jours.

- Après 1 an :

- 33 p.cent de snips négatif
- aucune complication oculaire grave
- chute du nombre de kératites ponctuées
- chute du nombre des porteurs de MFCA.

Conclusions

Rolland et Thylefors (1982) estiment qu'un autotraitement à dose filée à la DEC est possible en zone de mésoendémie ; par contre il est irréa-

- Arthralgie, fièvre, vertiges
- Neutropénie pouvant être à l'origine de septicémie.

Le Mebendazole a de plus un effet tératogène qui interdit son emploi chez les femmes enceintes.

Ce composé agit comme embryotoxique (interruption de la formation des embryons au stade morula dans l'utérus des vers femelles) et comme microfilaricide Rivas-Alcala et al. (1981).

Le Mébendazole associé au Lévamisole (Solaskil) permet de prolonger l'effet embryotoxique pendant 6 mois Awadzi et al. (1982).

. Fluoromébendazole (Flubendazole)

C'est un dérivé fluoré du Mébendazole. Très actif contre de nombreux vers intestinaux, il est encore plus mal absorbé par voie orale que le Mébendazole Combescot et Duong (1980), Van den Bossche (1981).

Administré par voie intramusculaire il est embryotoxique sur O. volvulus et non microfilaricide, Dominguez-Vasquez (1983). Ce composé agirait par blocage des enzymes permettant le métabolisme de la chitine de la membrane des oeufs in utero.

La formation actuelle est inacceptable car elle provoque trop de douleur et d'inflammation au point d'injection. De nouvelles formulations sont à l'étude car ce produit, dépourvu de tératogénicité et mieux toléré que le Mébendazole du fait de l'absence de lyse microfilarienne, pourrait être à l'origine d'une nouvelle classe de filaricide.

2.2.5. Destruction des stades larvaires infectants (Larves L3) et/ou des stades L4 et adultes jeunes

La mise au point d'un composé actif contre les larves infectantes L3 provenant des simules infectieuses constituerait une chimioprophylaxie causale de grande valeur. Une atteinte des larves de stade 4 et des adultes jeunes représenterait un effet très intéressant car il empêcherait les manifestations cliniques de l'onchocercose.

- Campbell (1982) signale l'effet protecteur de l'Ivermectine, administrée aux chiens en dose unique, 2 mois après que ces derniers aient reçu des larves infectantes (L3) de Dirofilaria immitis.

- Copeman in OCP/OCT/83.2, indique que des doses d'Ivermectine à 200 mg/Kg administrées chaque 4 à 6 semaines pendant un an préviennent des infestations naturelles à Onchocerca gibsoni et O. gutturosa.

- Actuellement, OCT soutient au Libéria une étude sur l'action chimioprophylactique de l'Ivermectine sur les stades L3 et L4 d'O. volvulus chez le chimpanzé (OCT Niamey 3-6 Déc. 1984).

- Dihydroavermectin B1 (Ivermectin MK-933).

Ce composé, objet de notre étude, a une action microfilaricide et provoque une paralysie transitoire de l'utérus des femelles de O. volvulus sans les tuer.

de très récentes études effectuées 24 h après la prise d'une dose d'Ivermectine montrent, Subilia et al. (1985) :

. En microscopie optique

- l'absence de migration des microfilaires du derme vers l'épiderme,
- l'absence de réactions inflammatoires chez l'hôte.

. En microscopie électronique

- la cuticule ne semble pas remaniée : il n'existe pas de modification au niveau des cinq couches cuticulaires (c.f. 1.2.3.).

Peut être y a-t-il une atténuation voire dans certains cas une disparition des stries transversales.

- Les mitochondries ne présentent aucune altération, de même, il n'existe pas de modification de densité des hémidesmosomes.

Des investigations, que nous poursuivons avec Rougemont et son équipe vont nous permettre d'étudier les microfilaires et les réactions tissulaires de l'hôte après un laps de temps plus important.

D'autre part, l'étude ne serait pas uniquement dirigée sur la cuticule, mais également sur les cellules nerveuses et les fonctions neuro-musculaires de la microfilaire.

Il est, en effet, possible que l'Ivermectine n'entraîne pas de modifications cuticulaires, peu ou pas de réactions tissulaires. Comme nous le détaillerons plus loin (c.f. 2.4.3.1.), il est possible que les microfilaires soient "paralysées" par blocage du neuro transmetteur qu'est le GABA. Elles disparaîtraient du derme et seraient neutralisées par les tissus réticulo endothéliaux, Larivière et al. (1984), (Rougemont 1985 comm. orale).

L'Ivermectine aurait, peut être, également une action sur les larves infectantes L3 et les larves migratrices L4. Aziz et al. (1982), Devaney et al. (1984), Awadzi et al. (1985), Campbell (1982).

Stade I - Essais sur sujets non malades
 Stade II-A - Essais sur onchocerciens à infestation faible
 B - Essais sur sujets très infectés à l'hôpital
 Stade III - Essais de masse sur le terrain.

La durée de ces diverses étapes peut être estimée de 7 à 10 ans.

2.2. Classification des différents composés selon leur mode d'action

Dans une revue des méthodes utilisées pour les essais chimiothérapeutiques contre l'onchocercose (OCP/OCT/83.2), divers modes d'action filaricides sont définis :

2.2.1. Destruction des microfilaries mais pas des vers adultes

. Diéthylcarbamazine citrate, DEC (Notézine-R, Banocide-R, Hetrazan R) C'est un dérivé de la bipérazine. Son action microfilaricide est connue depuis 1948 in Hawking F. (1978 a).

Ce composé est également macrofilaricide, en partie, pour les vers adultes de :

Loa loa, Brugia malayi et Wuchereria bancrofti in Rolland et Thylefors (1982). Il n'a pas d'activité sur les adultes de O. volvulus, Duke et al. (1981).

Le mécanisme d'action de la Diéthylcarbamazine DEC est encore mal connu.

Une multitude de facteurs ont été incriminés : libération d'histamine, de sérotonine, de kinine, de prostaglandine, formation de complément et de complexes immuns, altération dans le métabolisme microfilarien in Rolland et Thylefors (1982).

Des expériences in vitro réalisées avec des concentrations de DEC aux doses thérapeutiques habituelles ont entraîné une action paralytique et létale sur des microfilaries de O. volvulus, Langham et Kramer (1980).

Des études en microscopie électronique sur :

. Les modifications histopathologiques du derme,
 . le comportement et les altérations de l'ultra-structure des microfilaries (c.f. 1.2.3.), ont été réalisées par plusieurs auteurs sur des onchocerciens avant et après une prise de DEC.

En l'absence de traitement, les microfilaries sont situées dans la partie superficielle du derme où elles semblent se mouvoir librement dans les espaces lacunaires entre les fibres de collagène.

Leur présence n'entraîne aucune réaction inflammatoire, Burchard et al. (1979). Il n'existerait, de façon constante, qu'un infiltrat péri-

sang et des viscères.

Une atteinte de l'appareil locomoteur affecterait surtout les microfilaires et les mâles adultes mobiles de O. volvulus, mais serait de peu de valeur pour les femelles adultes.

2.1.3. Régulation de la croissance et des mues

Les Nématodes ressemblent beaucoup aux Arthropodes dans leur mode de développement car ils évoluent selon une série de stades bien précis, séparés par des mues.

Le développement des insectes se fait, sous contrôle neuro endocrinien, par l'intermédiaire de deux groupes d'hormones antagonistes : les hormones juvéniles et les hormones provoquant la mue (ecdysone).

Des études récentes ont montré qu'il existait des hormones "ecdysone-like" chez Dirofilaria immitis (filiaire parasite du chien); Ces hormones sont à l'état de traces et le mécanisme de leur production est inconnu.

De gros progrès devront être effectués pour savoir si le blocage des hormones de croissance représente une voie thérapeutique exploitable.

2.1.4. Mécanisme de l'équilibre ionique

Les filaires adultes contrôlent probablement les échanges ioniques par l'intermédiaire de la membrane cuticulaire basale. Ce mécanisme régulateur est encore inconnu mais mériterait d'être étudié car un dérèglement provoqué de l'équilibre ionique pourrait constituer une approche thérapeutique intéressante.

2.1.5. Mécanisme d'absorption des nutriments

Les rôles relatifs du tube digestif et de la cuticule dans l'absorption des nutriments chez les filaires doivent être élucidés avant d'estimer si les membranes absorbantes du parasite représentent une cible intéressante pour la chimiothérapie.

2.1.6. Les tubules

Les benzimidazoles carbamates (Vermox R) ont une action très efficace sur les tubules des parasites ; malheureusement, ces composés ont des effets teratogènes, ce qui interdit leur utilisation dans le traitement de l'onchocercose humaine. De nouvelles classes non teratogènes, tel le fluoromébendazole, devront être essayées.

2.1.7. Biosynthèse des protéines, lipides et phospholipides

Le blocage des enzymes contrôlant la biosynthèse des protéines, lipides et phospholipides est un axe de recherche intéressant pour la chi-

4

4

4

4

4

4

Elle doit être actuellement proscrite en raison de l'aggravation des lésions oculaires qu'elle peut entraîner.

1.7. Moyens de lutte

La lutte contre l'onchocercose est un préalable indispensable à la fois pour éliminer des situations sanitaires dramatiques et pour garantir le succès d'opérations de mise en valeur : assainissement des vallées désertées, prévention de l'implantation du vecteur sur des sites aménagés etc...

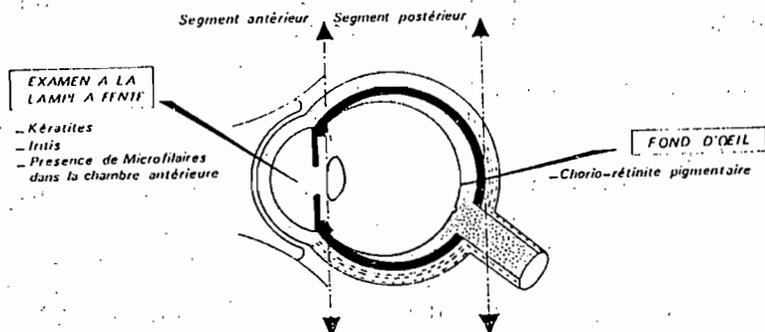
L'arsenal thérapeutique contre le parasite est extrêmement indigent, les deux composés actuellement sur le marché : la suramine, macrofilaricide et la Diéthylcarbamazine microfilaricide sont des produits toxiques, difficiles d'emploi, leurs effets secondaires sur les patients interdisent leur utilisation en campagne de masse.

La lutte contre le vecteur apparaît donc comme la seule méthode efficace pour combattre l'onchocercose. La stratégie du Programme de Lutte contre l'onchocercose dans la région du bassin de la Volta (OCP) est fondée sur la destruction du vecteur à son stade larvaire, le plus vulnérable de son cycle.

Commencé en 1974, la lutte anti-vectorielle devait, à elle seule, être suffisante pour interrompre la transmission pendant une durée supérieure à la longévité du parasite, alors évaluée entre 11 et 18 ans. C'est pourquoi les opérations furent prévues pour une période de 20 ans.

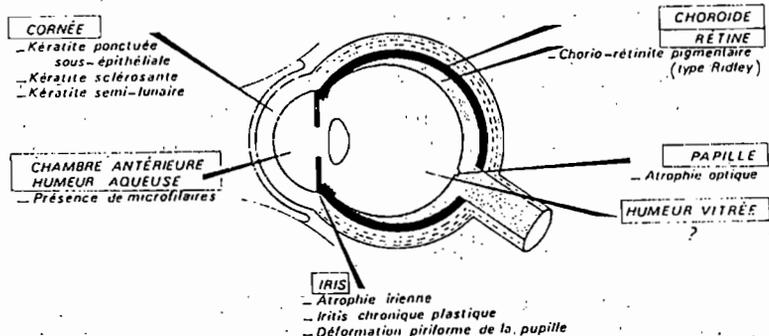
Les traitements insecticides répétitifs des biefs à courant rapide étaient basés sur l'utilisation d'un composé organophosphoré le téméphos (Abate R) très actif contre les larves de simulies et peu nocif pour la faune non cible.

Cette stratégie a obtenu un magnifique succès car 10 ans après on note une interruption totale de la transmission au centre de l'aire du programme. Cependant les tactiques, spécialement celles des opérations aériennes ainsi que les limites du Programme ont été notablement modifiées. Deux phénomènes liés au vecteur, la réinvasion et la résistance aux insecticides, ont été à l'origine de ces réajustements. (OCP/84.3).



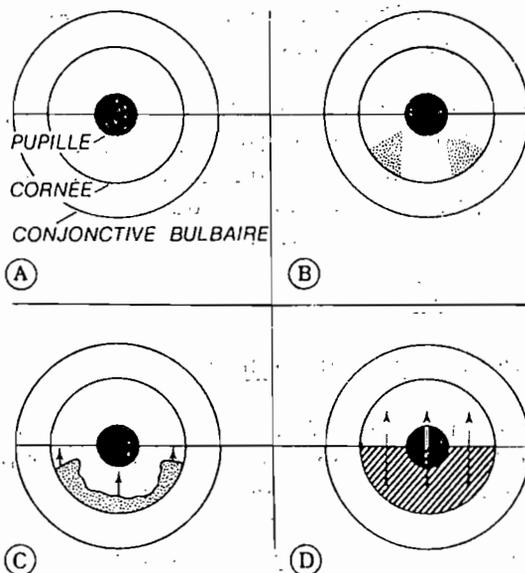
EXAMENS OPHTALMOLOGIQUES A PRATIQUER CHEZ UN ONCHOCERQUIEN.

- Champ visuel
- Examen à lampe à fente (biomicroscope)
- Fond d'oeil



LÉSIONS OCULAIRES

- Onchocercose. Lésions oculaires.



- Les kératites onchocerquiennes.

A : œil normal. B : kératite ponctuée. C : kératite en U évoluant vers la kératite semi-lunaire. D : kératite semi-lunaire évolutive.

des sujets plus âgés est une éruption maculo-papuleuse de la tête, du cou, des bras, de la région pectorale.

1.5.3. Syndrome kystique

Les onchocercomes (syn. nodules ou kystes onchocerquiens) traduisent l'enkystement de certaines filaires adultes. Ils sont en nombre variable, de 1 à 100, en moyenne 1 à 10 par malade. De la taille d'un pois à celle d'une mandarine, ils sont indolores, durs, fibreux, roulant sous le doigt. Plusieurs nodules peuvent s'accoler en une masse polylobée volumineuse ; ils peuvent occasionnellement adhérer à la peau et aux plans profonds. On les palpe aisément là où les plans osseux sont superficiels, surtout en regard des trochanters, du coccyx, de la crête iliaque et du gril costal en Afrique, dans la région cervico-céphalique en Amérique. Ils ne suppurent jamais et ne se calcifient pas. Il est facile de les extraire.

1.5.4. Syndrome oculaire

Les lésions oculaires de l'onchocercose sont probablement dues à la mort des microfilaries dans l'oeil et aux réactions du tissu hôte. Elles apparaissent après 10 à 15 ans d'évolution et sont le fait d'infestations intenses répétées. L'âge auquel elles débute, leur sévérité sont parallèles à l'intensité de l'infection dans la collectivité. Dans les villages hyperendémiques de la savane africaine, situés en bordure des cours d'eau, l'invasion microfilarienne des yeux débute dans la première enfance et les plus jeunes aveugles ont souvent moins de 20 ans.

Présence de microfilaries dans l'oeil. L'examen à la lampe à fente peut mettre en évidence des microfilaries mobiles, vivantes dans la chambre antérieure de l'oeil ; le massage digital de l'oeil, l'abaissement de la tête pendant une minute facilite cette recherche. Il est plus rare de déceler des microfilaries au niveau de la cornée, de l'espace rétro-lental ou du corps vitré.

Kératites. La kératite ponctuée est faite d'opacités cornéennes, floconneuses, arrondies, nummulaires mesurant 0,5 à 1 mm de diamètre ; ces opacités sous-épithéliales ou profondes siègent électivement à la périphérie de la cornée, dans sa partie inférieure ; elles ne gênent pas la vision et peuvent disparaître totalement.

La kératite sclérosante est plus sévère ; elle débute généralement latéralement et en bas, donnant une "kératite semi-lunaire" de la partie inférieure de la cornée ; cette tache, initialement blanchâtre, se pigmente, se vascularise, envahit progressivement toute la cornée de bas en haut ; ce "pannus onchocerquien", lorsqu'il est bilatéral, entraîne la cécité.

Iridocyclites. Les uvéites bénignes, fréquentes, se distinguent difficilement de celles d'autre origine. Les inflammations plastiques graves associent une injection ciliaire (cercle rouge périkeratique, parfois

Commentaires

Avant traitement, nous constatons que pour chaque échantillon de 100 simuliés gorgés par patient, les taux d'ingestion de microfilaires varient entre 63 et 98 p.cent (tableau n°32 et 32 bis). Lorsqu'on compare les pourcentages de simuliés infectés dans le groupe Ivermectine (85 p.cent) et le groupe placebo (94,5 p.cent) (tableau n°33) on note une différence qui est significative : chi carré = 56,8 pour ddl = 1 ; $\alpha < 0,001$. Cette différence constitue un biais expérimental.

Après traitement

Chez les simuliés gorgés sur les patients sous placebo, on note des variations dans le pourcentage des simuliés infectés (tableau n°33). Les différences observées entre ces pourcentages sont globalement significatives (chi carré = 44,93 pour ddl = 3 ; $\alpha < 0,001$).

Les différences observées entre les taux d'infection avant traitement et en J7 et J60 sont respectivement significatives (chi carré = 19,62 pour ddl = 1 ; $\alpha < 0,001$ et chi carré = 35,84 pour ddl = 1 ; $\alpha < 0,001$).

Par contre, la différence observée entre les taux d'infection avant traitement et ceux en J365 n'est plus significative. (chi carré = 2,76 pour ddl = 1 ; $\alpha > 0,05$).

Les différences observées entre les taux d'infection avant/J7 et avant/J60 constituent un biais expérimental.

Ce biais représente les fluctuations naturelles de la potentialité d'infection des simuliés pendant la période de transmission.

Comparées à la chute brutale des taux de prévalence observés après traitement le groupe Ivermectine, ces fluctuations peuvent être considérées comme négligeables.

Chez les simuliés gorgés sur les sujets traités par l'Ivermectine, on note une diminution remarquable du taux de prévalence des simuliés infectés (4 p.cent en J7 et 5 p.cent en J60 contre 85 p.cent avant traitement).

En J365, on observe une augmentation très nette du taux des simuliés infectés (61 p.cent par rapport aux taux observés en J7 et J60).

Ce taux d'infection reste cependant très inférieur à celui observé avant traitement (chi carré = 52,41 pour ddl = 1 ; $\alpha < 0,001$).

Tableau n° 34 bis

(Groupe placebo)

n° ident.	Avant	J7	J60	J365
1	2.385 (10,07)*	1.656 (5,33)	1.535 (2,97)	1.253 (5,36)
2	11.512 (33,31)	8.769 (19,80)	9.418 (20,46)	8.547 (33,69)
11	19.060 (96,97)	14.971 (52,54)	18.666 (95,47)	7.912 (33,49)
12	3.448 (16,37)	3.664 (16,59)	3.083 (9,17)	5.381 (24,62)

* Les valeurs entre parenthèses représentent la moyenne géométrique des microfilaries des 100 simulies.

Commentaires

Les résultats exposés aux tableaux n°34 et 34 bis proviennent de 4.800 dissections de simulies selon la technique exposée en tête de ce paragraphe.

A chaque contrôle, avant, en J7, J60 et J365, nous prenons au hasard, parmi les 300 simulies gorgées jusqu'à réplétion sur chaque patient, 100 simulies qui seront disséquées dans les heures qui suivent la capture.

A chaque contrôle, nous disséquons donc 1200 simulies dont 400 se sont gorgées sur les patients du groupe placebo et 800 sur les sujets du groupe traité par l'Ivermectine.

Dans un but de simplification, nous nommerons CMFM ingérées les moyennes géométriques des microfilaries ingérées par les simulies.

L'analyse statistique des résultats exposés dans les tableaux 34 et 34 bis n'a pu être entreprise. Cependant les résultats bruts parlent d'eux mêmes.

Après traitement

- Parmi les simulies gorgées sur les patients du groupe placebo on observe des fluctuations de CMFM ingérée dont les valeurs restent proche de celles observées avant traitement. Ces fluctuations varient approximativement dans le même sens que les CMFM dermiques des patients sur lesquels se gorgent les simulies.

4.4.2.3. Capacité des microfilaires à franchir la membrane péritrophique

Une dissection très minutieuse de l'abdomen des simules gorgées permet d'extraire le contenu stomacal sans déchirer la membrane péritrophique. Il est possible, dans un premier temps, de compter le nombre de microfilaires ectopéritrophiques. Dans un deuxième temps, après dilacération de la membrane, nous pouvons compter les microfilaires endopéritrophiques.

Tableau n° 35

Moyennes géométriques des microfilaires endo et ectopéritrophiques (100 simules par patient et par séance) simules gorgées sur 8 patients du groupe Ivermectine

n°	mf.	avant	J7	J60	J365
3	endo	11,86	0,00	0,006	1,07
	ecto	1,11	0,00	0,00	0,05
4	endo	33,51	0,18	0,36	10,34
	ecto	1,15	0,006	0,02	0,59
5	endo	28,24	0,14	0,08	6,19
	ecto	2,33	0,01	0,01	0,44
6	endo	4,57	0,02	0,00	2,36
	ecto	0,44	0,00	0,00	0,26
7	endo	2,27	0,00	0,02	0,20
	ecto	0,10	0,00	0,01	0,04
8	endo	1,99	0,00	0,01	1,67
	ecto	0,29	0,00	0,00	0,17
9	endo	26,10	0,01	0,04	4,22
	ecto	0,80	0,00	0,006	0,48
10	endo	13,00	0,006	0,00	1,22
	ecto	2,47	0,00	0,01	0,25

Commentaires

L'analyse des résultats obtenus montre que la proportion des microfilaries aptes à traverser naturellement la membrane péritrophique est très faible. Ceci confirme les travaux de Philippon (1977) et Bissan (1985) réalisés sur les simules de savane.

Avant traitement, les CMFM ectopéritrophiques calculées chez les simules gorgées sur les 12 patients se situent entre 0,1 et 3,21.

Après traitement

En J7. 6 onchocerquiens sur 8 n'infectent aucune simule, les 2 autres assurent une infestation très faible avec des CMFM ectopéritrophiques égales à 0,01 et 0,006.

Chez les simules gorgées sur le groupe placebo, les CMFM ectopéritrophiques varient entre 0,35 et 3,28.

En J60 Les CMFM ectopéritrophiques des simules gorgées sur les sujets sous Ivermectine restent nulles ou très basses.

3 onchocerquiens n'infectent aucune simule, les autres assurent une infestation variant entre 0,02 et 0,006. On note 1 phénomène aberrant chez le sujet n°10 où l'on ne trouve aucune microfilaire endopéritrophique alors que la CMFM ectopéritrophique est égale à 0,01.

Les CMFM ectopéritrophiques des simules gorgées sur les patients du groupe placebo varient de 0,26 à 3,80.

En J365, on note une nette remontée des CMFM ectopéritrophiques des simules gorgées sur les sujets traités par l'Ivermectine. L'ensemble des 8 sujets infecte les simules avec des CMFM ectopéritrophiques variant de 0,04 à 0,59. Ces valeurs restent cependant toujours inférieures à celles observées avant traitement.

Chez les simules gorgées sur les sujets du groupe placebo, les CMFM ectopéritrophiques varient de 1,00 à 0,66.

4.4.2.4. Evolution des microfilaries ectopéritrophiques chez les simu- lies en survie

Comme nous l'avons exposé au paragraphe 3.5.3.2., nous avons obtenu une très mauvaise survie des simulies gorgées jusqu'à réplétion, durant l'année 1984, avant traitement, en J7 et J60.

Nous avons tenté d'analyser les causes de cette forte mortalité précoce. Nous pouvons estimer que trois facteurs sont responsables :

- 1 - la forte proportion de femelles pares, donc âgées (surtout valable durant la survie avant traitement cf. paragraphe 4.4.1),
- 2 - les trop grandes variations de température et d'hygrométrie, les élevages étaient réalisés à l'intérieur d'un laboratoire de terrain irrégulièrement climatisé ; de plus on a observé une sécheresse et un réchauffement exceptionnel en Août et Octobre 1984 époque de nos contrôles en J7 et J60,
- 3 - le modèle de tube de survie que nous utilisions favorisait la condensation et ne permettait pas l'absorption du liquide coxal excrété par la simulie ; ce liquide coxal est extrêmement visqueux et, de ce fait, de très nombreuses simulies s'y engluent et meurent rapidement.

Nous avons considérablement amélioré nos résultats en 1985, en suivant scrupuleusement les recommandations de Duke et al. (1966).

- 1 - En faisant piquer nos patients l'après-midi et dans les champs les plus éloignés des gîtes pré-imaginaires, nous capturons, en général, une forte proportion de jeunes femelles nullipares.
- 2 - Les tubes de survie, recommandés par B.O.L. Duke, sont de petite taille (50 mm de long sur 12 mm de diamètre), bien aérés par un bouchon percé garni de tulle. Tubes et bouchons sont en matière plastique.

Le fond plat est recouvert d'une rondelle de papier filtre.

Un support incliné comportant une large encoche à la base est disposé à l'intérieur du tube. Ce support permet à la simulie de se poser et de circuler librement sur les 2 faces. Rondelles et supports, constitués du même papier filtre épais (Whatman n°3), permettent une bonne absorption du liquide coxal, limitent la condensation et, de ce fait, évitent que les simulies ne se collent les ailes et meurent.

- 3 - Nous avons disposé les tubes de survie dans des glacières portatives humidifiées et rafraîchies par des serpillères. Ces glacières sont placées sur un support bien ombragé, sous un arbre, à l'air libre. Les températures sont plus basses et l'hygrométrie plus élevées et surtout les fluctuations sont de plus faible amplitude que ce que nous observions l'an dernier.

A - Résultat des survies avant traitement, en J7 ; J60 et J365Avant traitement

Tableau n°36 : Simulies en survie. Nombre de simulies mortes et disséquées par tranches de 24 heures (simulies gorgées sur les patients du groupe Ivermectine).

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
3	29	74	85	6	5	0	2	201
4	49	103	39	10	4	.	.	205
5	57	125	81	2	1	.	.	266
6	35	128	52	10	1	2	.	228
7	20	98	92	15	2	0	1	228
8	25	115	99	13	2	.	.	254
9	55	101	52	2	1	.	.	211
10	56	89	52	4	1	.	.	202
Total	326	833	552	62	17	2	3	1795

Tableau n°36 bis

Simulies gorgées sur les patients du groupe placebo

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
1	16	119	58	12	.	.	.	205
2	33	92	56	18	3	.	.	202
11	59	93	51	5	1	.	.	209
12	57	89	59	4	.	.	.	209
Total	165	393	224	39	4	0	0	825

Tableau n°36 ter

Taux de mortalité chez les simulies gorgées sur les patients des groupes Ivermectine et placebo

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Iver. %	18,16	46,40	30,75	3,45	0,94	0,11	0,16
Plac. %	20,00	47,63	27,15	4,72	0,48	0	0

* lot correspondant au numéro du patient chez lequel les simulies se sont gorgées.

Les points noirs représentent l'absence de simulie.

Tableau n°38

Simulies en survie. Nombre de simulies mortes et disséquées par tranches de 24 heures (simulies gorgées sur les patients du groupe Ivermectine au J60 après traitement.)

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
3	27	107	67	10	3	1	.	215
4	94	88	28	2	.	.	.	212
5	38	114	56	11	.	.	.	219
6	49	119	50	6	0	0	1	225
7	41	102	55	6	2	.	.	206
8	46	120	37	3	1	.	.	207
9	56	100	50	7	1	.	.	214
10	46	97	61	6	1	.	.	211
Total	397	847	404	51	8	1	1	1709

Tableau n°38 bis

Simulies gorgées sur les patients du groupe placebo

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
1	39	88	73	12	3	.	.	215
2	75	100	22	2	1	.	.	200
11	71	80	48	10	.	.	.	209
12	61	105	45	1	1	1	.	214
Total	246	373	188	25	5	1	.	838

Tableau n°38 ter

Taux de mortalité chez les simulies gorgées sur les patients des groupes Ivermectine et placebo au J60 après traitement

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Iver. %	23,22	49,56	23,63	2,98	0,46	0,05	0,05
Plac. %	29,35	44,51	22,43	2,98	0,59	0,11	0

N°		Infestation expérimentale des simules gorgées sur les 8 patients (Ivermectine) - avant traitement																							
		3			4			5			6			7			8			9			10		
Survie		L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃
J ₁	T	0	0	0	0	0	0	0	0	122	0	0	525	0	0	1021	0	0	0	0	0	637	0	0	507
	Tx	894	0	1048	0	142	582	319	246	648	525	0	200	0	0	1095	0	0	743	385	201	808	196	196	849
	A	0	0	0	0	0	286	0	0	319	0	0	0	0	0	352	0	0	281	0	0	331	0	0	453
J ₂	T	0	0	284	0	0	313	0	0	200	0	0	54	0	0	329	0	0	305	0	0	516	0	0	78
	Tx	2481	341	736	2847	67	203	1582	111	648	3990	196	773	1262	112	359	531	0	280	1523	68	319	1181	156	560
	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	108	0	0	142	0	0	60	0	0	390	0	0	156
J ₃	T	0	0	516	0	0	0	0	0	0	0	0	547	0	0	429	0	0	471	0	0	407	0	0	134
	Tx	1570	516	652	1523	0	179	1019	85	172	2336	270	489	2032	273	228	0	0	429	2063	0	489	1696	134	134
	A	0	0	81	0	0	0	0	0	85	0	0	270	0	0	0	0	0	0	0	0	270	0	0	0
J ₄	T	0	0	0	0	0	0	0	0	4142	0	0	0	0	0	0	0	0	547	0	0	0	0	0	1892
	Tx	0	4142	1224	0	1486	0	0	4142	0	0	2820	0	0	3556	759	0	4656	0	0	4142	0	0	1892	1892
	A	0	0	0	0	0	1486	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J ₅	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	0	14595	0	0	3160	0	0	30000	0	0	0	0	4142	21622	0	0	0	0	0	20000	0	0	0
	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J ₆	T	0	0	0	●	●	●	●	●	●	0	0	0	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Tx	0	0	0	●	●	●	●	●	●	0	0	12560	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	A	0	0	0	●	●	●	●	●	●	0	0	0	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●
J ₇	T	0	0	7320	●	●	●	●	●	●	●	●	●	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Tx	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●	0	0	20000	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	A	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●	0	0	0	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Tableau n° 40 bis
Infestation expérimentale des simules gorgées sur les 8 patients du groupe Ivermectine (avant traitement)

Infestation expérimentale des simuliés gorgées sur les 8 patients du groupe Ivermectine (J60 après traitement)

N°	Infestation expérimentale des simuliés gorgées sur les 8 patients (Ivermectine) J60 après traitement																													
	3			4			5			6			7			8			9			10								
Survie	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3			
J1	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Tx	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
J2	T	0	0	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Tx	130	0	0	158	0	0	0	0	0	158	0	60	58	58	68	136	0	57	320	139	139	69	71	71	113	0	0		
J3	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Tx	0	0	0	0	0	507	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	114	0	267		
J4	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Tx	0	0	0	0	0	0	650	1050	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
J5	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Tx	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
J6	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Tx	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
J7	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Tx	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Tableau n° 42 bis

N°		Infestation expérimentale des simuliés gorgées sur les 8 patients (Ivermectine) J365 après traitement																							
		3			4			5			6			7			8			9			10		
Survie		L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁	L ₂	L ₃
J ₁	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J ₂	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	0	1050	882	0	0	4184	0	0	5804	0	667	0	0	0	650	0	650	0	0	0	1268	0	0
	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J ₃	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	759	0	1801	0	0	1195	1923	0	1868	218	0	0	392	0	2451	0	0	0	0	0	0	0	0
	A	0	0	0	0	0	0	0	0	320	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J ₄	T	0	0	442	0	0	547	0	0	547	0	0	0	0	0	0	0	0	564	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	0	442	0	0	547	0	547	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	717	0	0	0	0	0
	A	0	0	905	0	0	1177	0	0	547	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	717	0	0	0
J ₅	T	0	0	0	0	0	547	0	0	0	0	0	0	0	0	218	0	0	0	0	0	335	0	0	0
	Tx	0	0	1249	0	3402	3281	0	360	457	0	0	650	0	0	349	0	0	0	0	335	0	0	0	0
	A	0	0	0	0	0	547	0	0	0	0	0	0	0	0	218	0	0	667	0	0	0	0	0	0
J ₆	T	0	0	526	0	0	797	0	0	270	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tx	0	0	526	0	615	3445	0	270	1002	0	526	526	0	0	0	0	0	0	0	0	2827	0	0	770
	A	0	0	0	0	0	372	0	0	0	0	0	686	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J ₇	T	0	0	317	0	0	3315	0	0	4492	0	0	1215	0	0	498	0	0	121	0	0	4921	0	0	1458
	Tx	0	0	655	0	0	6374	0	0	4020	0	241	3462	0	64	326	60	95	2372	0	156	5061	0	0	1789
	A	0	0	0	0	0	1009	0	0	668	0	0	463	0	0	64	0	0	280	0	0	881	0	0	360

Tableau n° 43 bis
 Infestation expérimentale des simuliés gorgées sur les
 8 patients du groupe Ivermectine (J365 après traitement)

Tableau n°44

Parasitisme des simuliés 7 jours après le repas infectant
(résultats par lots individuels)

Ivermectine N°	% de ♀ parasitées	% de ♀ avec L1.	% de ♀ avec L2	% de ♀ avec L3		
				Abdomen	Thorax	Tête
3	10,81	0,00	0,00	0,00	8,10	4,50
4	64,8	0,00	0,00	9,60	47,20	34,40
5	54,34	0,00	0,00	8,69	39,13	33,69
6	42,24	0,00	3,44	6,03	31,03	15,51
7	8,41	0,00	0,92	0,92	3,70	5,55
8	24,34	0,86	0,86	2,60	21,73	1,73
9	62,68	0,00	2,23	8,95	39,55	38,05
10	29,45	0,00	0,00	3,87	17,82	15,50

Tableau n°44 bis

Placebo N°	% de ♀ parasitées	% de ♀ avec L1	% de ♀ avec L2	% de ♀ avec L3		
				Abdomen	Thorax	Tête
1	62,76	0,00	0,00	10,63	44,68	35,10
2	71,05	0,00	3,50	14,03	59,64	31,57
11	73,58	0,00	0,94	16,03	50,94	47,16
12	80,86	0,00	6,08	13,04	67,82	33,04

Tableau n°44 ter

Parasitisme des simuliés 7 jours après le repas infestant
(résultats par groupes)

Groupe	% de ♀ parasitées	% de ♀ avec L1	% de ♀ avec L2	% de ♀ avec L3		
				Abdomen	Thorax	Tête
Placebo	72,49	0,00	2,79	13,51	56,41	36,59
Ivermectine	37,74	0,10	0,96	5,16	26,34	18,92

Tableau n°46

Moyennes géométriques des larves classées L2 + L3 et L3 recensées
chez les simules après 7 jours de survie
(Groupe Ivermectine classement par lots)

Ivermectine n°	L2 + L3	L3
3	993	993
4	14.004	14.004
5	11.676	11.676
6	6.178	5.796
7	981	911
8	2.996	2.872
9	14.838	14.456
10	3.995	3.995

Tableau n°46 bis

(Groupe placebo classement par
lots individuels)

Placebo n°	L2 + L3	L3
1	15.094	15.094
2	21.142	20.209
11	23.401	23.183
12	24.985	23.157

Tableau n°46 ter

Moyennes géométriques des larves L2 + L3 et L3
recensées chez les simules après 7 jours
de survie (Groupes Ivermectine et placebo)

Groupe	L2 + L3	L3
Placebo	21.179	20.437
Ivermectine	6.266	6.150

- Les plus jeunes L3 se trouvent dans le thorax et proviennent de la transformation directe des L2.

- Les L3 plus âgées quittent les muscles thoraciques pour migrer dans la tête et dans l'abdomen.

Pour certains auteurs, seules les L3 de la tête sont considérées comme larves métacycliques infectantes ; pour d'autres, les L3 de la tête et de l'abdomen peuvent être confondues car, les L3 étant extrêmement mobiles, ils considèrent que le passage de la tête à l'abdomen se fait très aisément et dans les 2 sens.

Dans notre expérimentation, les stades L3 sont, de loin, les plus abondamment retrouvés dans les 2 groupes de simulie. Ceci est conforme à la logique car, il est estimé que le cycle de transformation des microfilaires ectopéritrophiques en L3 dure 6 à 8 jours.

La proportion de L2 par rapport aux L3 est très faible.

Chez les simulies gorgées sur le groupe placebo, la charge filarienne confondue L2 + L3 = 2,1179 alors que la charge filarienne seule L3=2,0437.

Chez les simulies gorgées sur le groupe traité par l'Ivermectine nous avons L2 + L3 = 0,6266 et L3 seule = 0,6150.

Lorsque nous évaluons les proportions de L3 dans l'abdomen, le thorax et la tête, nous constatons que les L3 thoraciques sont les plus abondantes (56,41 p.cent avec une charge parasitaire de 0,8190 pour les simulies gorgées sur le groupe placebo), (26,34 p.cent avec une charge parasitaire de 0,2920 pour les simulies gorgées sur le groupe Ivermectine). Il est vraisemblable que si l'on avait gardé nos simulies en survie jusqu'au 8è-10è jour, nous aurions obtenu une plus forte proportion de L3 dans la tête et l'abdomen.

Le point le plus important de cette analyse est de considérer le pouvoir infectieux des simulies en J7.

- Si nous adoptons la nomenclature OCP ne considérant comme infectieuses que les simulies hébergeant des L3 dans la tête, nous avons :

. Simulies gorgées sur le groupe placebo ; 36,59 p.cent de L3 céphaliques avec une charge de 0,4955.
 . Simulies gorgées sur le groupe Ivermectine ; 18,92 p.cent de L3 céphaliques avec une charge 0,1935.

- Si nous considérons que les simulies hébergeant des L3, quelle que soit leur localisation, comme potentiellement infectieuses nous obtenons:

. Simulies gorgées sur le groupe placebo ; 72,49 p.cent de L3 avec une charge de 2,0437
 . Simulies gorgées sur le groupe Ivermectine ; 37,74 p.cent de L3 avec une charge de 0,6150.

CHAPITRE V
COMMENTAIRES

5. COMMENTAIRES

L'approche expérimentale d'un nouveau composé destiné à la lutte contre l'onchocercose nécessite une bonne identification de tous les facteurs intervenant dans la dynamique de la transmission.

Aussi, notre premier objectif a été de nous informer des récentes découvertes concernant le parasite et le vecteur.

5.1. Données récentes sur Onchocerca volvulus

Dès 1972, Duke et Anderson suspectent une disparité entre les onchocercques de forêt et de savane, ces auteurs, déterminent expérimentalement des lésions plus importantes de la cornée de lapin avec les onchocercques de savane par rapport aux onchocercques de forêt.

Cette tendance est vérifiée par des études histochimiques (Omar - 1978), immunologiques (Bryceson et al. - 1976) et surtout par la détermination électrophorétique d'isoenzymes (Bullini 1984) ; cet auteur considère actuellement que Onchocerca volvulus est un complexe d'espèces dont les potentialités pathogènes sont différentes.

Au plan morphologique, la microscopie électronique a permis d'identifier l'ultrastructure des microfilaires, notamment, de la cuticule, cible privilégiée de substances microfilaricides telles que la D.E.C.

Des recherches fondamentales sont entreprises dans le domaine de la physiologie et de la biochimie :

- métabolisme des glucides,
- transmission nerveuse et neuromusculaire,
- régulation de la croissance et des mues,
- mécanisme d'absorption des nutriments,
- biosynthèse des protéines, lipides et phospholipides,
- mécanisme de l'appareil reproducteur.

Toutes ces études sont effectuées dans le but d'identifier des "cibles" possibles pour des drogues afin de mettre au point de nouvelles générations de composés filaricides.

Cette démarche scientifique n'exclut pas l'approche empirique consistant à expérimenter la toxicité de toutes nouvelles molécules produites par l'industrie pharmaceutique, sur des modèles helminthologiques.

5.2. Données récentes sur Simulium damnosum s.l.

En 1972, Dunbar et Vagine, par des études cytotoxonomiques des chromosomes polytènes des glandes séricigènes des larves, font éclater l'entité S. damnosum en un complexe d'espèces.

Quillévééré (1979), par la même méthode, établit la répartition géographique des principales espèces du complexe S. damnosum en Afrique de l'Ouest.

5.4. Ayant situé notre travail dans le contexte actuel, nous définissons l'objectif principal de notre expérimentation :

Comparer, par une étude en simple aveugle réalisée chez 12 onchocerciens dont 4 sous placebo et 8 traités par l'Ivermectine, les effets de ce composé sur :

- l'absorption des microfilaires par Simulium sirbanum,
- le devenir des microfilaires ingérées.

Cette étude sur la transmission est complétée par des objectifs secondaires, observations :

- parasitologiques,
- cliniques,
- ophtalmologiques,
- biologiques.

Les résultats obtenus sont classés en 4 parties :

5.4.1. Données générales avant traitement, où nous décrivons l'état de santé des 12 patients ainsi que les atteintes dermatologiques et ophtalmologiques en rapport avec l'onchocercose.

5.4.2. Réactions adverses observées pendant le traitement

Nous avons mis en évidence, dans le groupe des patients traités :

- Des prurits (5 cas sur 8), d'apparition souvent très précoce mais ne persistant pas au delà de J4.

- Des éruptions (3 cas sur 8) allant du simple oedème localisé au rash papuleux envahissant la totalité du corps.

Ces manifestations peuvent apparaître dès J1 et disparaissent toutes en J4.

- Des lymphadénopathies (5 cas sur 8) siégeant de préférence à l'aîne mais pouvant toucher les creux axillaires. Ces lésions, parfois invalidantes, sont d'apparition plus tardive (J2) et peuvent persister au delà de J7.

- Des arthralgies (5 cas sur 8) surtout localisées aux membres mais pouvant intéresser les régions lombaire et thoracique (1 cas). Ces douleurs peuvent survenir dès J1 et ne persistent pas au delà de J4.

- Des poussées fébriles (5 cas sur 8) avec des accès supérieurs à 39°C (3 cas). La fièvre n'apparaît pas avant J2 et peut persister jusqu'en J5.

Une courbe montrant l'intensité des réactions adverses est établi (cf.p. 59).

L'Ivermectine déclenche l'apparition d'effets secondaires, cependant, ces manifestations sont plus tardives et moins violentes que la "réaction de Mazzoti" observée après administration de D.E.C. Nous avons prescrit

Ces dissections ont porté sur des simulies gorgées jusqu'à réplétion sur les patients et ont permis de compter le nombre de microfilaries ingérées en précisant s'il s'agissait de microfilaries emprisonnées à l'intérieur de la membrane péritrophique où de microfilaries libres ayant réussi à franchir cette membrane (seules les microfilaries ectopéritrophiques sont aptes à poursuivre leur développement, les microfilaries endopéritrophiques sont lysées).

Contraints de faire piquer nos patients par des simulies sauvages (l'élevage de ces diptères étant très difficilement réalisable), nous avons apprécié, à chaque séance, l'âge physiologique et le taux d'infection naturelle d'un échantillon de simulies témoins. Ces simulies sont capturées avant d'avoir eu le temps de se gorger. Ce contrôle nous a permis de constater que :

- plus la proportion de femelles pares était élevée, moins les chances de survie étaient grandes (ce qui semble logique car les femelles pares sont plus âgées que les nullipares)
- les taux d'infection naturelle pouvaient être considérés comme négligeables dans l'appréciation des infections expérimentales sur les patients.

L'action de l'Ivermectine sur le pouvoir infectieux des onchocerquiens traités est :

- très rapide, car, dès J7, 3 patients sur 8 n'infectent aucune simulie et les 5 autres infectent très faiblement (les taux d'infection chutent de 85 p.cent avant traitement à 4 p.cent en J7)
- Durable : en J60 le nombre de microfilaries ingérées reste très faible, le taux d'infection des simulies est de 5 p.cent.

En J365, bien que le nombre de microfilaries ingérées augmente par rapport à J7 et J60, les valeurs obtenues restent très inférieures à celles observées avant traitement, le taux d'infection des simulies est de 61 p.cent.

Si nous avons noté que l'Ivermectine diminue considérablement le nombre de microfilaries ingérées et ceci paraît en relation directe avec la chute des CMFM dermiques, il semble que ce produit n'ait pas d'action sur la potentialité des microfilaries ingérées à franchir la membrane péritrophique.

En effet, dès J60 et bien que les CMFM dermiques des sujets soient plus faibles que celles observées en J7 et que les microfilaries ingérées par les simulies soient encore très rares, il semble que le nombre de microfilaries ectopéritrophiques augmente par rapport à ce que l'on observe en J7.

Ce phénomène semble se préciser en J365 où l'on peut observer de forts pourcentages de microfilaries ectopéritrophiques par rapport aux microfilaries endopéritrophiques.

. simules gorgées sur le groupe Ivermectine ; 37,74 p.cent de L3 avec une charge de 0,6150.

Dans les 2 cas, nous notons une action très nette de l'Ivermectine (un an après traitement) sur la baisse du pouvoir infectieux des onchocerquiens traités vis à vis des simules et, à fortiori, une baisse du pouvoir infectieux des simules gorgées chez les onchocerquiens traités.

CONCLUSION

L'étude de l'évolution des microfilaires ectopéritrophiques chez les simulies en survie a représenté un travail considérable car, à chaque contrôle, nous avons mis en survie au moins 200 simulies gorgées par patient.

Malheureusement, notre technique d'élevage n'étant pas au point pendant les contrôles effectués en 1984, nous avons observé une mortalité très élevée durant les 4 premiers jours et n'avons pu obtenir de résultats exploitables.

Par contre, en 1985, nous avons amélioré nos conditions d'élevage d'après les recommandations de B.O.L. Duke. Nous avons ainsi obtenu, en J365, plus de 50 p.cent de survie 7 jours après le repas infectant. Cette expérimentation a été riche d'expérience car nous avons pu travailler sur des effectifs de 429 simulies gorgées sur les patients du groupe placebo et 929 simulies gorgées sur les patients du groupe Ivermectine.

Les dissections que nous avons pratiqué sur ces 1358 simulies nous ont montré que :

- les simulies du groupe placebo sont parasitées à 72,29 p.cent
- les simulies du groupe Ivermectine sont parasitées à 37,74 p.cent.

Les sujets non traités infectent donc 1,92 fois plus de simulies que les sujets traités et ceci 1 an après traitement.

Parmi les simulies infectées, toutes hébergent des stades larvaires L3, les stades L2 sont très rares et les stades L1 exceptionnels (1 seul cas).

La majorité des L3 se trouvent dans le thorax ; il s'agit donc de formes jeunes provenant directement de la mue L2-L3. Si les dissections avaient eu lieu au delà du 7^e jour de survie, il est vraisemblable que la proportion de L3 abdominale et céphalique aurait été plus élevée.

Le point le plus important de cette analyse est de considérer le pouvoir infectieux des simulies en J7.

- Si nous adoptons la nomenclature OCP ne considérant comme infectieuses que les simulies hébergant des L3 dans la tête, nous avons :

. simulies gorgées sur le groupe placebo ; 36,59 p.cent de L3 céphaliques avec une charge de 0,4955.

. Simulies gorgées sur le groupe Ivermectine ; 18,92 p.cent de L3 céphaliques avec une charge de 0,1935.

- Si nous considérons que les simulies hébergeant des L3, quelle que soit leur localisation, comme potentiellement infectieuses nous obtenons :

. simulies gorgées sur le groupe placebo ; 72,49 p.cent de L3 avec une charge de 2,0437

un traitement par antihistaminique une seule fois. Aucun état n'a justifié une corticothérapie.

Au plan biologique, à part une légère polynucléose neutrophile observée en J7 et qui pourrait être en relation directe ou indirecte (lyse microfilarienne) avec l'administration d'Ivermectine, aucune autre modification notable hématologique, des fonctions rénale et hépatique n'a pu être décelée.

5.4.3. Effet du traitement sur les microfilaires

L'Ivermectine a une action très efficace sur les microfilaires

Au niveau du derme,

En J7, les charges microfilariennes CMFM chutent avec des taux de réduction (établis par rapport aux CMFM avant traitement) variant entre 93 et 99 p.cent.

- Cette diminution s'accroît en J60 où 4 patients n'hébergent plus aucune microfilarie et où les 4 autres ont des taux de réduction compris entre 93 et 99 p.cent.

- En J180 les CMFM restent très basses avec des taux de réduction de 100 à 96 p.cent.

- En J365, on assiste à une remontée des CMFM, les valeurs observées restent cependant bien inférieures à celles avant traitement, avec des taux de réduction de 77 à 99 p.cent.

Au plan ophtalmologique, l'Ivermectine a une action lente (2 à 4 semaines) mais durable (1 an) sur les microfilaires cornéennes (MFC) et intracaméculaires (MFCA). Cette disparition des microfilaires s'accompagne d'une amélioration, voire d'une guérison complète des kératites ponctuées.

Aucune réaction inflammatoire n'apparaît dans les différents segments de l'oeil chez les sujets traités par l'Ivermectine ; ceci est un avantage certain par rapport au traitement par la D.E.C.

L'Ivermectine semble déclencher une discrète microfilarurie en J2 et surtout en J7. Cette observation, qui signifierait une "fuite vers l'intérieur" des microfilaires sous l'action du produit, mériterait d'être confirmée par des examens d'urines réalisés à un rythme plus rapproché, sur un plus large échantillon de sujets traités.

5.4.4. Effet de l'Ivermectine sur la transmission

L'appréciation du pouvoir infectieux des onchocerquiens vis à vis des simules a nécessité 4 séries (avant traitement, en J7, J60 et J365) de 1200 dissections.

Actuellement, d'autres techniques d'identification cytotypiques sont à l'étude :

- analyse électrophorétique des isoenzymes,
- identification des hydrocarbures de la cuticule par chromatographie en phase gazeuse (Phillips 1984),
- méthode de la "sonde génétique" par hybridation de l'A.D.N.

Ces travaux visent à une meilleure identification des simules car, chaque espèce du complexe S. damnosum a un comportement particulier qui va se traduire par une capacité vectorielle différente.

Parallèlement, des études bioécologiques continuent à être poursuivies sur le terrain. La récente thèse de Bissan (1985) en est une illustration. Ces données sont primordiales car elles serviront de base aux futurs programmes de lutte antivectorielle.

5.3. Chimiothérapie de l'onchocercose

Une historique des différentes drogues utilisées dans le traitement de l'onchocercose nous a permis d'appréhender leur mode d'action ; nous avons ainsi pu classer différentes drogues basées sur

- la destruction des onchocerques adultes (Mélarsonyl potassique),
- la destruction des microfilaires (Diéthylcarbazine DEC, Ivermectine),
- la destruction simultanée des microfilaires et des filaires adultes (Suramine sodique),
- le blocage temporaire de l'embryogénèse ou la stérilisation définitive des onchocerques femelles (Benzimidazoles),
- la destruction des stades larvaires infectantes (L3) et/ou des stades L4 et adultes jeunes (Ivermectine).

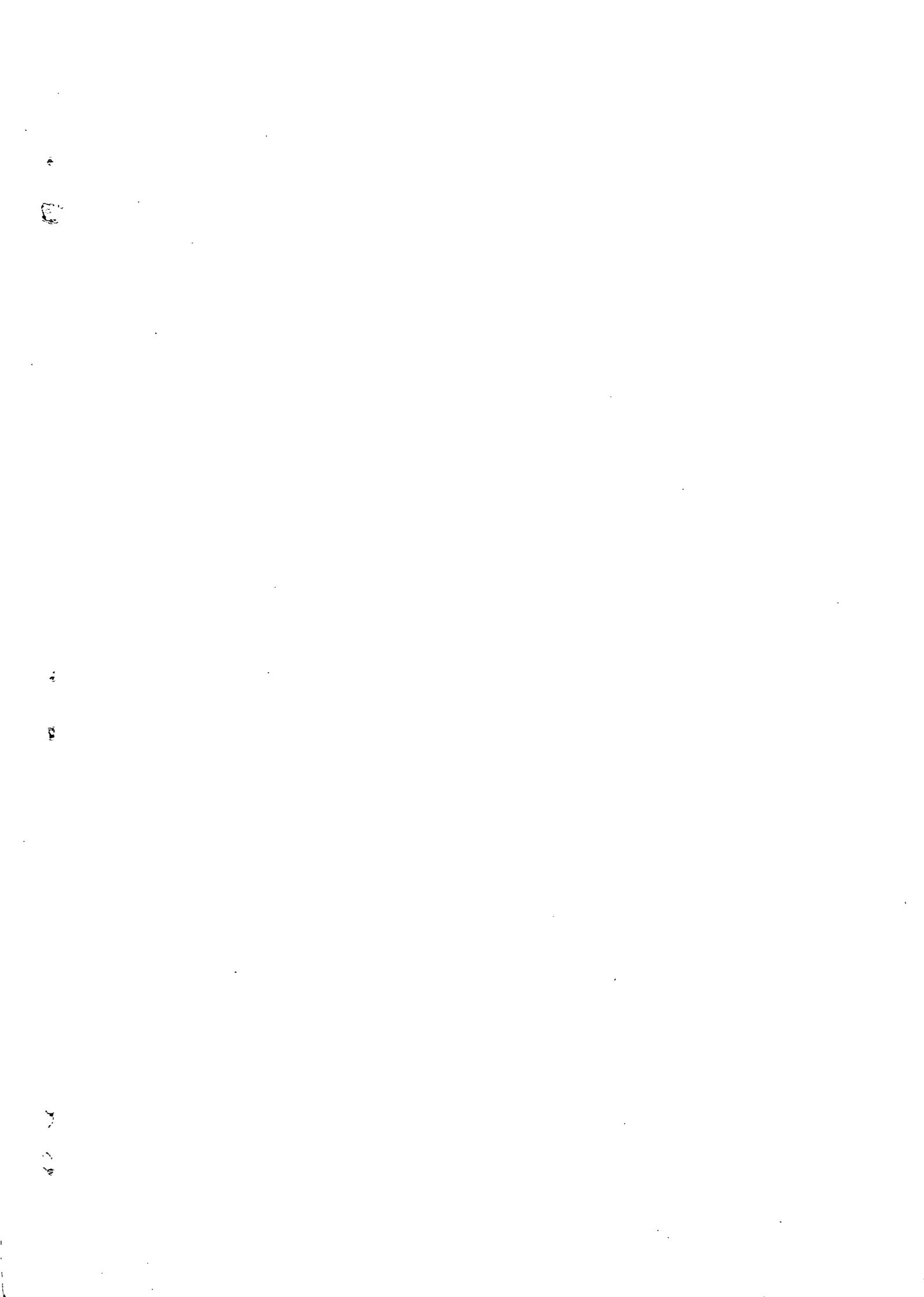
Après avoir particulièrement étudié la Diéthylcarbazine (DEC) microfilaricide et la Suramine, macrofilaricide, tous deux considérés comme drogues de référence, nous abordons la description des nouveaux composés et en particulier l'Ivermectine.

Nous détaillons son mode d'action. Faisons part des essais pharmacologique, toxicologique et des premières expérimentations sur l'Homme.

La conclusion de ce chapitre est que le composé filaricide idéal :

- macrofilaricide,
- administrable per os en dose unique,
- non toxique,
- ne provoquant pas d'effets secondaires importants... reste à trouver.

L'Ivermectine (MK 933) bien que n'ayant pas d'action létale sur les filaires adultes, semble être actuellement la drogue la mieux adaptée à la chimiothérapie de l'onchocercose.



Dans les 2 cas, nous notons une action très nette de l'Ivermectine (un an après traitement) sur la baisse du pouvoir infectieux des onchocerquiens traités vis à vis des simulies et, à fortiori, une baisse du pouvoir infectieux des simulies gorgées chez les onchocerquiens traités.

Commentaires

L'analyse des tableaux n°44 à 46. ter, nous montre qu'en J365, au 7^e jour de survie :

les simulies gorgées sur le groupe placebo (n = 429) sont parasitées à 72,49 p.cent avec, comme valeurs extrêmes : 62,76 et 80,86 p.cent

les simulies gorgées sur le groupe Ivermectine (n = 929) sont parasitées à 37,74 p.cent avec, comme valeurs extrêmes : 8,41 et 64,80 p.cent.

Les sujets non traités infectent dont 1,92 fois plus de simulies que les sujets traités (1 an après traitement).

Larves de stade L1

Sur l'ensemble des 1358 simulies disséquées une seule est trouvée porteuse d'une L1. Il s'agit d'une des 115 simulies gorgées sur le sujet n°8 (traité). La présence d'un L1, 7 jours après infestation, est tout à fait inhabituelle. Nous ne pouvons donner d'explication à ce phénomène qui reste exceptionnel.

Larves de stade L2

Sur l'ensemble des 429 simulies gorgées sur le groupe placebo et disséquées après 7 jours de survie, nous trouvons 2,76 p.cent de femelles hébergeant des L2. Les sujets n°2 et 12 infectent respectivement 3,50 et 6,08 p.cent des simulies avec des L2 avec des charges parasitaires faibles 0,0308 et 0,0551. Le sujet n°11 infecte 0,94 p.cent de simulies avec une charge parasitaire de 0,0065.

La charge parasitaire moyenne calculée sur l'ensemble des 429 simulies est de 0,0243.

Chez les 929 simulies gorgées sur le groupe Ivermectine et disséquées après 7 jours de survie, nous trouvons 0,96 p.cent de femelles hébergeant des L2. Les sujets n°6 ; 7 ; 8 ; 9 infectent respectivement 3,44 ; 0,92 ; 0,86 et 2,23 p.cent des simulies avec des charges parasitaires correspondant à 0,0241 ; 0,0064 ; 0,0095 et 0,0156.

La charge parasitaire moyenne, calculée sur l'ensemble des 929 simulies est de 0,0109.

Larves de stade L3

C'est le stade larvaire le plus intéressant à étudier car il représente l'évolution ultime chez le vecteur. Nous avons classé les L3 en 3 catégories selon leur localisation.

Tableau n° 45

Moyennes géométriques des larves de O. volvulus trouvées
chez les simulies 7 jours après le repas infestant
(valeurs réelles = 1×10^{-4})

Ivermectine N°	Nombre de ♀ disséquées	L1	L2	L3		
				Abdomen	Thorax	Tête
3	111	0	0	0	655	317
4	125	0	0	1009	6374	3315
5	92	0	0	668	4020	4492
6	116	0	241	463	3462	1213
7	107	0	64	64	326	498
8	115	60	95	280	2372	121
9	134	0	156	881	5061	4921
10	129	0	0	360	1789	1458

Tableau n° 45 bis

Placebo N°	Nombre de ♀ disséquées	L1	L2	L3		
				Abdomen	Thorax	Tête
1	94	0	0	858	6000	4443
2	114	0	308	1460	8347	4367
11	106	0	65	1261	6917	7417
12	115	0	551	1129	11413	3912

Tableau n° 45 ter

Moyennes géométriques des larves de O. volvulus trouvées
chez les simulies après 7 jours de survie
(valeurs 1×10^{-4})

Groupe	Nombre de ♀ disséquées	L1	L2	L3		
				Abdomen	Thorax	Tête
Placebo	429	0	243	1118	8190	4955
Ivermectine	929	7	109	473	2920	1935

Commentaires

Résultats des survies avant, en J7 et J60 (tableaux 36 à 38 ter)

Le très faible taux de survie au delà du 4^e jour ne nous permet pas d'obtenir des renseignements valables sur le devenir des microfilaires ectopéritrophiques.

De plus le fait de n'examiner que des simulies mortes constitue un biais très important dans l'évaluation du nombre de larves. Les contrôles ayant lieu toutes les 24 h ; nous pouvons estimer qu'un nombre important de larves de tous stades va sortir du cadavre de la simule dès les premiers effets de la putréfaction. Les valeurs que nous obtenons (tableaux n°40 à 42 bis) sont donc inférieures aux taux réels d'infection.

Résultats des survies en J365

Les modifications apportées à notre technique de survie, une population simulidienne relativement jeune (45 p.cent de nullipares dans le groupe témoin), une température ambiante fraîche avec une hygrométrie élevée ont fait que plus de 50 p.cent des simulies mises en survie ont pu atteindre le 7^e jour (cf. tableaux n°39 ; 39 bis et 39 ter n°43 et 43 bis).

Cet excellent résultat nous permet d'étudier en détail la nature du parasitisme 7 jours après le repas infectant (voir tableaux suivants).

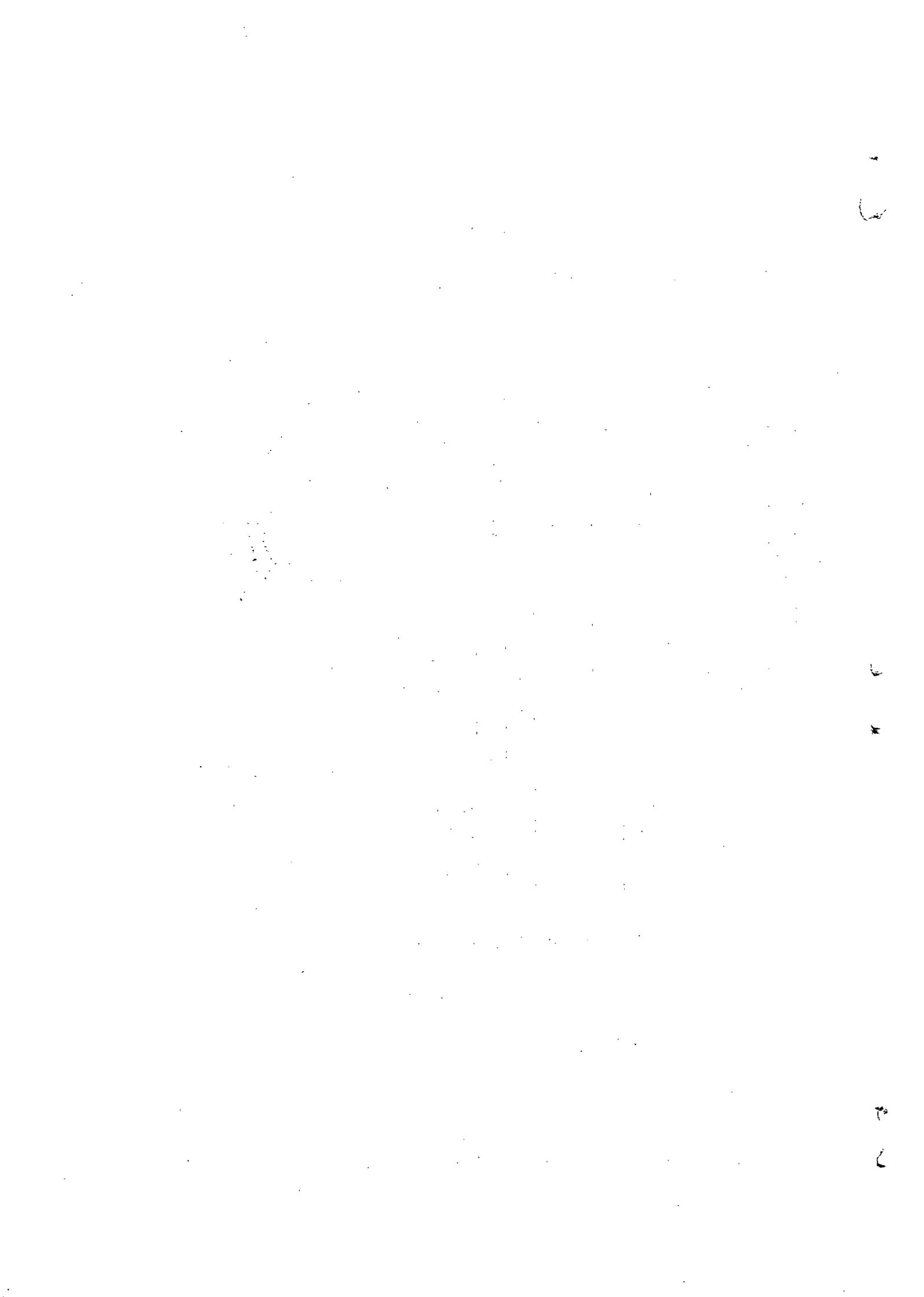


Tableau n°39

Simulies en survie. Nombre de simulies mortes et disséquées par tranches de 24 heures (simulies gorgées sur les patients du groupe Ivermectine au J365 après traitement)

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
3	1	11	15	16	23	27	111	204
4	2	23	15	13	13	30	125	221
5	3	18	22	13	31	26	92	205
6	5	17	22	10	11	27	116	218
7	1	19	18	13	32	16	107	206
8	6	11	25	20	17	22	115	216
9	3	3	11	10	21	26	134	208
10	4	15	19	6	25	28	129	226
Total	25	117	154	101	173	202	929	1704

Tableau n°39 bis

Simulies gorgées sur les patients du groupe placebo

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
1	2	22	15	19	25	25	94	202
2	10	6	19	13	17	23	114	202
11	5	18	12	15	21	22	106	199
12	2	13	17	12	17	32	115	208
Total	19	59	63	59	80	102	429	811

Tableau n°39 ter

Taux de mortalité chez les simulies gorgées sur les patients des groupes Ivermectine et placebo au J365 après traitement

Survie lot *	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Iver. %	1,5	6,9	9,2	5,9	10,1	11,8	54,5
Plac. %	2,3	7,3	7,8	7,3	9,9	12,6	52,9

Tableau n°37

Simulies en survie. Nombre de simulies mortes et disséquées par tranches de 24 heures (simulies gorgées sur les patients du groupe Ivermectine au J7 après traitement)

Survie lot *	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
3	32	132	50	8	1	2	.	225
4	38	11	45	8	1	.	.	203
5	34	117	46	4	.	.	.	201
6	29	113	56	6	.	.	.	204
7	30	113	67	3	.	.	.	213
8	31	130	51	1	.	.	.	213
9	35	110	57	1	0	0	1	204
10	35	118	43	12	1	1	.	210
Total	264	944	415	43	3	3	1	1673

Tableau n°37 bis

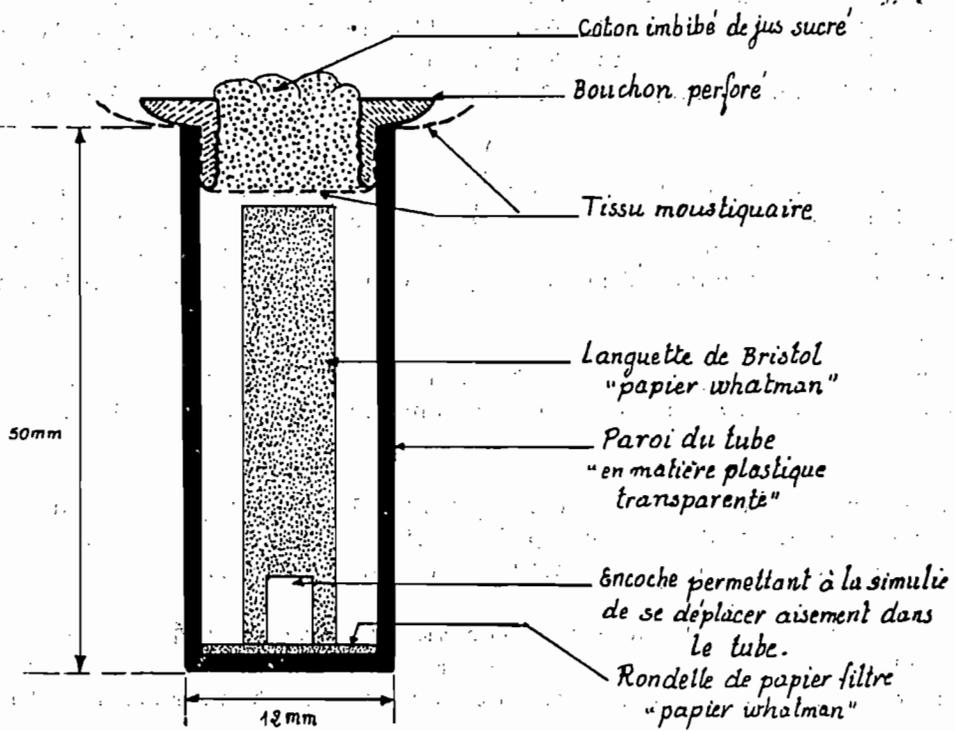
Simulies gorgées sur les patients du groupe placebo

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
1	33	105	56	7	1	1	.	203
2	56	98	45	2	.	.	.	201
11	75	81	54	3	.	.	.	213
12	36	102	64	1	.	.	.	203
Total	200	386	219	13	1	1	.	820

Tableau n°37 ter

Taux de mortalité chez les simulies gorgées sur les patients des groupes Ivermectine et placebo au J7 après traitement)

Survie lot*	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Iver. %	15,78	56,42	24,80	2,57	0,17	0,17	0,05
Plac. %	24,39	47,07	26,70	1,58	0,12	0,12	0



Dispositif utilisé pour le maintien
des simules en survie

En résumé

Chez les onchocerquiens traités par l'Ivermectine, les capacités d'infection vis à vis des simulies diminuent de façon spectaculaire.

Dès le 7^e jour après traitement, 6 sujets sur 8 n'infectent aucune des 600 simulies. Les 2 autres patients infectent très faiblement ; les CMFM ectopéritrophiques observées sont très basses.

Cette chute, voire cette négativation complète des CMFM ectopéritrophiques semble liée directement à la baisse globale des microfilaires ingérées au cours du repas infectant.

L'Ivermectine ne semble, cependant, pas diminuer la potentialité des microfilaires ingérées à franchir la membrane péritrophique. En effet, dès le 2^e mois après traitement, bien que les CMFM dermiques des sujets traités soient plus faibles que celles observées en J7 et que les CMFM ingérées chez les simulies restent très basses, il semble que le nombre de microfilaires ectopéritrophiques augmente par rapport à ce que l'on observe en J7.

Ce phénomène semble se préciser 1 an après traitement où l'on peut observer de forts pourcentages de microfilaires ectopéritrophiques par rapport aux microfilaires endopéritrophiques.

une analyse multifactorielle mériterait d'être entreprise pour étayer cette observation.

Tableau n° 35 bis

Moyennes géométriques des microfilaires endo et ectopéritrophiques (100 simulées par patient et par séance) simulées gorgées sur les 4 patients du groupe placebo

n°	mf.	avant	J7	J60	J365
1	endo	9,11	4,87	2,55	4,67
	ecto	0,42	0,35	0,26	0,53
2	endo	31,44	18,18	18,54	31,55
	ecto	0,98	0,98	1,37	1,00
11	endo	88,12	45,95	83,44	31,53
	ecto	3,21	3,28	3,80	0,96
12	endo	15,78	15,74	8,14	22,91
	ecto	0,56	0,74	0,79	0,66

- Parmi les simuliées gorgées sur les patients du groupe traité par l'Ivermectine on note une chute spectaculaire des CMFM ingérées.

En J7 3 patients n'infectent aucune simulée. Les 5 autres infectent très faiblement avec des CMFM ingérées variant entre 0,007 et 0,18.

En J60 les CMFM ingérées restent extrêmement basses. 1 sujet n'infecte aucune simulée. Les 7 autres infectent très faiblement les 700 simuliées avec des CMFM ingérées variant entre 0,007 et 0,38.

Les différences observées en J7 et J60, par rapport aux CMFM du groupe Ivermectine avant traitement et du groupe placebo aux contrôles correspondants, sont tellement évidentes qu'elles se passent de tout commentaire.

En J365 Nous notons une très nette remontée des CMFM ingérées par rapport aux contrôles de J7 et J60. L'ensemble des 8 patients infectent les simuliées et les CMFM ingérées varient entre 0,23 et 11,15. Ces valeurs restent cependant très inférieures à celles observées dans le même groupe, avant traitement et à celles du groupe placebo en J365.

En résumé

L'action de l'Ivermectine sur le pouvoir infectieux des onchocerquiens traités vis à vis des simuliées vectrices (ingestion de microfilaries) est très nette.

L'action de l'Ivermectine est :

- très rapide, car, dès le 7^e jour, 3 patients n'infectent aucune simulée, les 5 autres infectent très faiblement
- durable. Deux mois après traitement, les CMFM ingérées restent extrêmement faibles, 1 sujet n'infecte aucune simulée, les 7 autres infectent très faiblement.

Un an après traitement, bien que les CMFM ingérées remontent par rapport aux contrôles effectués en J7 et J60, les valeurs obtenues restent très inférieures à celles observées avant traitement.

4.4.2.2. Nombre de microfilaries ingérées par simulies

Sur les échantillons de 100 simulies gorgées par patient, nous évaluons le nombre total et la moyenne géométrique des microfilaries ingérées avant traitement, 7 jours, 2 mois et 1 an après traitement.

Tableau n° 34

Nombre total et moyenne géométrique des microfilaries ingérées par échantillon de 100 simulies (Groupe Ivermectine)

n° ident.	Avant	J7	J60	J365
3	4.492 (14,02)*	0	1 (0,007)	267 (1,134)
4	8.714 (36,76)	57 (0,18)	135 (0,38)	3.075 (11,15)
5	7.834 (31,14)	32 (0,15)	14 (0,095)	1.747 (7,09)
6	1.507 (55,24)	4 (0,02)	0	746 (2,57)
7	746 (2,41)	0 (0,03)	7 (0,03)	53 (0,23)
8	453 (2,26)	0	5 (0,01)	617 (1,89)
9	7.802 (22,08)	4 (0,01)	199 (0,04)	1.143 (4,80)
10	4.067 (18,13)	1 (0,007)	2 (0,01)	366 (1,50)

* les valeurs entre parenthèses représentent la moyenne géométrique des microfilaries des 100 simulies.

CONCLUSION

Notre expérimentation confirme les résultats cliniques, parasitologiques et ophtalmologiques des travaux antérieurs sur l'Ivermectine. Ce nouveau composé microfilaricide présente d'incontestables avantages dans le traitement de l'onchocercose : prise unique par voie orale, tolérance générale acceptable, tolérance oculaire excellente, action sur les microfilaires dermiques rapide et prolongée, action sur les microfilaires oculaires plus lente mais prolongée.

De plus, l'incidence d'un traitement à l'Ivermectine sur la transmission de l'onchocercose de savane entraîne une diminution du pouvoir infectieux du réservoir de parasite humain vis à vis des simules vectrices et ceci, pendant une durée bien supérieure à la période de transmission.

L'Ivermectine se présente donc comme un composé non seulement curatif, car l'élimination des microfilaires entraîne une amélioration de l'état de santé des onchocerquiens, mais encore prophylactique en diminuant la charge parasitaire du réservoir humain.

Actuellement, se déroule une expérimentation multicentrique en phase III portant sur 1200 onchocerquiens. Cette étude a pour but de définir la dose minimale active.

Nous souhaitons vivement que l'Ivermectine soit rapidement homologué car son utilisation en campagnes de traitement de masse annuels pourrait être un apport de tout premier plan dans le contrôle de l'onchocercose de savane jusqu'alors essentiellement basé sur une lutte anti-vectorielle.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- Anataphruti, M., Kino, H., Tereda, M., Ishii, AI. and Sano, M., 1982
Studies on chemotherapy of parasitic helminths (XIII). Efficacy of ivermectin on the circulating microfilaria and embryonic development in the female worm Dirofilaria immitis
Jpn. J. Parasitol., 31, 317-329.
- Anonyme, 1983
Methods for use in chemotherapeutic trials against onchocerciasis.
OCP/OCT/83.2, 2-18.
- Anonyme, 1983
Report of a scientific working group on the biochemistry of filarial and allied parasites
OCP/OCT/83.1 Genève 5-8 Sept. 1983, 1-14.
- Anonyme, 1984
Dix ans de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest
OCP/84-3, 1-124.
- Anonyme, 1984
Rapport sur le Projet de chimiothérapie de l'Onchocercose
Comité conjoint du Programme JPC-CCP JPC 5-9 Niamey 3-6 Déc 1984, 1-5.
- Awadzi, K., 1980
Chemotherapy of onchocerciasis : clinical trials at Tamale
Doc. OMS/TDR/FILSWG (5) Working Paper n°13.
- Awadzi, K., Orme, M., Breckenridge, A.M. and Gilles, H.M., 1982
Studies in the chemotherapy of onchocerciasis. VI. The effect of indometacine and cyproheptadine on the Mazzotti reaction.
Ann. Trop. Med. Parasit 76, 323-330.
- Awadzi, K., ibid, 1982
The chemotherapy of onchocerciasis VII The effect of Prednisone on the Mazzotti reaction
Ann. Trop. Med. Parasit 76, 331-338.
- Awadzi, K., Schulz-Key, H., Howelles, R.E., Haddock, D.R.W., and Gilles H.M. 1982
The chemotherapy of onchocerciasis VII. Levamisole and its combination with Benzimidazole.
Ann. Trop. Med. Parasit. 76, 459-473.
- Awadzi, K., Dadzie, K.Y., Schulz-Key, H., Haddock, R.W., Gilles, H., M. and Aziz, M.A., 1984
The chemotherapy of onchocerciasis. An assessment of four single dose regimes of Ivermectin in human onchocerciasis;
XIè Internl Congress for Tropical Medicine and Malaria. Calgary Canada, Abstract and Poster volume p.9.

- Campbell, W.C., 1982
Efficacy of the Avermectins against filarial parasites. A short review.
Veterinary Research Communications, 5, 251-262.
- Campbell, W.C., 1985
Ivermectin : An Update
Parasitology Today, 1, (1), 10-16.
- Carlson, D.A. and Service M.W., 1979
Differentiation between species of the Anopheles gambiae complex (Diptera Culicidae) by analysis of cuticular hydrocarbons
Ann. Trop. Med. Parasit 72, 589-592.
- Carlson, D.A. and Walsh J.F., 1981
Identification of two West African black flies (Diptera : Simuliidae) of S. damnosum species complex by analysis of cuticular paraffins.
Acta Tropica, 38, 235-239.
- Combescot, C. et Duong, T.H., 1980
Action du fluoromébendazole (Flubendazole) sur les helminthiases digestives.
Méd. Mal. Infect., 10, 735-738.
- Connor, D.H. et al., 1970
Onchocerciasis : Onchocercal dermatitis, lymphadenitis and elephantiasis in the Ubangi territory
Human Pathol, 1, 555-579.
- Coulaud, J.P., Larivière, M., Gervais, M.C., Gaxotte, P., Aziz, M.A., Deluol, A.M. et Cenac, J., 1983
Traitement de l'onchocercose humaine par l'Ivermectine
Bull. Soc. Path. Exot. 76, 681-688.
- Coulaud, J.P., Larivière, M., Aziz, M., Gervais, M.C., Gaxotte, P., Deluol, A.M. et Cenac, J., 1984
Ivermectin in onchocerciasis
Lancet, ii, 8401.
- Devaney, E. and Howelles, R.E., 1984
The microfilaricidal acting of Ivermectin in vitro in vivo.
Tropenmed. Parasit, 35, 47-49.
- Diallo, S., Diallo, J., Diop, M., Larivière, M., Aziz, M.A., Schulz-Key, H., Py, D. and Gaxotte, P., 1984
Efficacy and safety of Ivermectin V.S. Diethylcarbamazine V.S. Placebo in senegalese patients with onchocerciasis.
XIè Internal Congress for Tropical Medicine and Malaria
Calgary Canada Abstract and Poster volume p. 37.
- Diallo, S., Larivière, M., Diop-Mar, I., N'Dir, O., N'Diaye, R., Badiane, S., Porta, M. et Aziz, M.A., 1984
Conduite au Sénégal des premières études d'efficacité et de tolérance de l'Ivermectine (MK 933) dans l'onchocercose humaine.
Bull. Soc. Path. Exot, 77, 196-205.

- Dunbar, A.W. and Vajime, C.G., 1981
Cytotaxonomy of Simulium damnosum complex
In Black flies, Laird ed. Acad. Press 31-44.
- Fried heim, E.A.H. et de Jongh R.T., 1960
Deux observations d'effets thérapeutiques dans l'onchocercose après traitement au Mel W (penthylthiasaphenyl milanine) et au TWSb (dimercap-tosuccinate d'antimoine)
Bull. Soc. Path. Exot. 53, 43-46.
- Fritz, L.C., Wang, C.C., Gorio, A., 1979
Avermectin B1a irreversibly blocks post-synaptic potentials at the lobs-ter neuromuscular junction by reducing muscle membrane resistance
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 76, 2062-2066.
- Fuglsang, H. and Anderson, J., 1978
A preliminary trial of nifurtimox in the treatment of onchocerciasis
Tropenmed. Parasit., 29, 355-358.
- Gentilini, M., Danis, M., Durr, J.M. et Domart, R., 1970
Résultats des essais thérapeutiques dans les helminthiases traitées par le L - Tétramisole
Bull. Soc. Path. Exot. 63, (1), 52-61.
- Gentilini, M. et Duflo, B., 1977
Médecine Tropicale
Flammarion Médecine. - Sciences 2ième édit pp. 126-130.
- - Gibson, D.W., Connor, D.H. and al., 1976
Onchocercal dermatitis : ultrastructural studies of microfilariae and host tissues, before and after treatment with diethylcarbamazine (Hetrazan)
Amer J. Trop. Med. Hyg., 25, 387-405.
- Glancey, B.M., Lofgren, C.S. and Williams, D.F., 1982
Avermectin B1a : Effects on the ovaries of red imported fire ant queens (Hymenoptera : Formicidae)
J. Med. Entomol., 19, 743, 747.
- Green, B.M. and al., 1985
Comparison of Ivermectin and Diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis
N. Engl. J. Med., 313, (3), 133-138.
- Hawking, F., 1978 a
Diethylcarbamazine : a revue of the literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity and use in the therapy of onchocer-ciasis and other filarial infections
WHO/ONCHO/78.142.

- Lofgren, C.S. and Williams, D.F., 1982
Avermectin Bia, a highly potent inhibitor of reproduction by queens of the red imported fire ant.
J. Econ. Entomol., 75, 798-803.
- Loréal, E., 1975
Evolution des lésions oculaires onchocerquiennes dans 4 villages sous diéthyl-carbamazine
Rapp. final 15è Conf. Tech. OCCGE Bobo Dioulasso, 1-5.
- Loréal, E. et Dragonne, G., 1973
Résultats après 20 mois d'un traitement de masse par la diéthylcarbamazine de 4 villages du foyer d'onchocercose de la région de Bamako.
Rapp. final 13è Conf. Tech. OCCGE Bobo Dioulasso - 49-59.
- Martinez-Palomo, A., 1977
Ultra structural characterisation of the cuticule of Onchocerca volvulus microfilaria.
J. Parasitol., 64, 127-136.
- Mazzotti, L., 1948
Possibilidad de utilizar como medio diagnostico en la onchocercosis, las reacciones alergicas consecutivas a la administracion de "Hetrazan"
Rev. Inst. Salubr. Enferm. Trop. (Mexico) 9, 235-237.
- Meredith, S.E.O., 1984
Methods of identification of members of the Simulium damnosum complex in west Africa and problems associated There with
10th Scientific Working Group on Filariasis UNDP/WHO/TDR Bamako/Mali
5-9 Nov. 1984.
- Omar, M.S., 1978
Histochemical enzyme-staining patterns of Onchocerca volvulus microfilariae.
Z. Tropenmed. Parasit, 29, 462-472.
- Philippon, B., 1977
Etude de la transmission d'O.volvulus (Leuckart 1893) (Nematoda Onchocercidae) par Simulium damnosum Theobald, 1903 (Diptera, Simuliidae) en Afrique Tropicale.
Travaux et Documents O.R.S.T.O.M. (63).
- Philippon, B., 1978
L'onchocercose humaine en Afrique de l'Ouest
O.R.S.T.O.M. Initiation et Doc. Tech. (37).
- Phillips, A., 1984
Identification of Simulium damnosum sensu lato using hydrocarbon analysis.
10th Scientific Working Group on Filarasis. UNDP/WHO/TDR Bamako-Mali
5-9 Nov. 1984.
- Picq, J.J., Rolland, A. et Roux, J., 1974
Therapeutique par le Moranyl dans un village d'endémie onchocerquienne.
Premiers résultats.
Rapp. final 14è Conf. Techn. OCCGC Bobo Dioulasso - 192-194.

- Rolland, A., Prost, A. et Thylefors, B., 1980
Bilan, après trois ans du traitement par la suramine, dans un village onchocercarien sous protection entomologique.
Rev. Int. Trachome, 57, (2/3), 91-97.
- Rolland, A. et Thylefors, B., 1982
Les bases du traitement et de la prévention de l'onchocercose oculaire
Rev. Intern. du trachome, 59, (4), 34-134.
- Rougemont, A. et al., 1974
Histopathologie de la réaction cutanée et comportement des microfilaires au cours du traitement de l'onchocercose par la Diéthylcarbazine et par la suramine.
Med. Trop., 34, 508-21.
- Rougemont, A., Boisson, M.E., Parouty, J. et Pairaud, R., 1975
Evaluation de trois modèles de pinces à sclérotomie pour le diagnostic quantitatif de l'infestation cutanée O. volvulus
WHO/ONCHO/75-117, Doc. non publié.
- Rougemont, A., Boisson-Pontal, M.E., Borges da Silva, G. et Zander, N., 1976
Un essai de traitement collectif par la diéthylcarbazine dans un village d'hyperendémie onchocercarienne de la région de Bamako. (Mali)
Bull. Org. Mond. Santé 54, 403-410.
- Rougemont, A., Thylefors, B., Ducam, M., Prost, A., Ranque, P. et Delmont, J., 1980
Traitement de l'onchocercose par la suramine à faibles doses progressives dans les collectivités hyperendémiques d'Afrique Occidentale. 1- Résultats parasitologiques et surveillance ophtalmologique en zone de transmission non interrompue.
Bull. Org. Mond. Santé, 58, 917-922.
- Salazar-Mallen, M., Gonzales-Barranco, D. and Mitrani-Levy, D., 1968
Tratamiento experimental de la onchocercosis con Trichlorofon
Rev. Invest. Salud. Publ. Mexique 28, 231-246.
- Salazar-Mallen, M., Gonzales-Barrancon, D. and Jurado-Mendoza, J., 1971
Trichlorofon treatment on onchocerciasis
Ann. Trop. Med. Parasit. 65, 393-398.
- Satti, M.H. and Kirk, R., 1957
Observations on chemotherapy of onchocerciasis in Bahr el Ghazal Province, Sudan.
Bull. Org. Mond. Santé 16, 531-540.
- Schulz-Key, H., Jean, B. and Albiez, E.J., 1980a
Investigations on female Onchocerca volvulus for the evaluation of drug trials
Tropenmed. Parasit., 31, 34-40.

NOS ABREVIATIONS

CMFM :	Charge microfilarienne moyenne (moyenne géométrique)
IOTA :	Institut d'Ophtalmologie Tropicale d'Afrique
MFCA :	Microfilaire dans la chambre antérieure
MFC :	Microfilaire cornéenne
OCP :	Programme de lutte contre l'onchocercose
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ORSTOM :	Office de la Recherche Scientifique Technique d'Outre Mer
V.C.U.	Vector Control Unit (in OCP) Unité de lutte antivectorielle dans le Programme OCP).

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

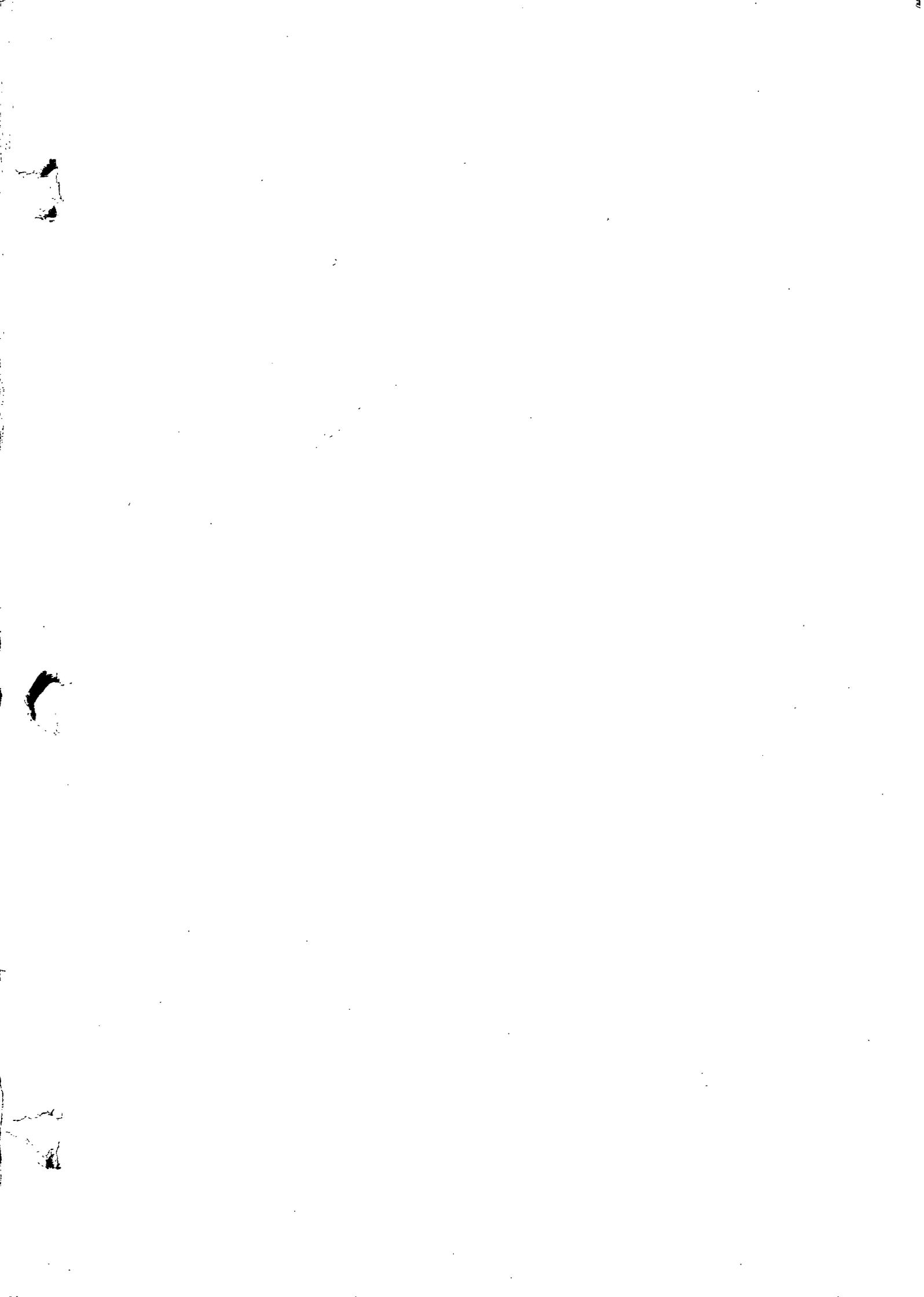
Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

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

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





- Schulz-Key, H. et Prost, A., 1980b
Treatment of onchocerciasis : The efficacy of low doses of suramin on the parasite.
Zbl. Bakt. I. Abt. Ref., 167, 313-314.
- Schwartz, D., 1972
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes
Flammarion édit. Paris, 3, 318 pp.
- Subelia, L., Bovet-Boone, F., Mattei, X. et Rougemont, A., 1985
Observations ultrastructurales de la réaction thérapeutique à l'Ivermectine dans l'onchocercose humaine.
Doc. Polycop. Université de Genève 1-4 + fig.
- Terada, M., Ishii, A.I., Kinio, H. and Sano, M., 1984
Angyostrongylus cantonensis Paralysis due to avermectin B1a and ivermectin
Exp. Parasitol., 57, 149-157.
- Traoré, M.F., 1982
Evaluation épidémiologique de l'onchocercose dans 10 villages de la boucle du Baoulé (Arrt Central de Kolokani)
Thèse Médecine Bamako.
- Van den Bossche, H.V.D., 1981
A look at the mode of action of some old and new antifilarial compounds
Ann. Soc. Belge. Méd. Trop. 61, 287-296.
- Vingtain, P., Lucot, J. et Chovet, M., 1979
Thérapeutique de l'onchocercose oculaire.
Rev. Int. Trachome (3/4), 121.
- Walter, R.D. and Schulz-Key, H., 1980
Onchocerca volvulus - effect of suramin on lactate deshydrogenase and malate deshydrogénase.
Tropenmed. Parasit., 31, (1), 55-58.

- Post, R.J., 1984
The taxonomic use of DNA sequences in the Simulium damnosum complex.
10th Scientific Working Group on Filariasis UNDP/WHO/TDR Bamako Mali 5-9 Nov. 1984.
- Pong, S.S., Wang, C.C. and Fritz, L.C., 1980
Studies on the mechanism of action of Avermectin Bla stimulation of release of Gamma-aminobutyric acid from brain synaptosomes
J. Neurochim. 34, (2), 351-358.
- Prod'hon, J., Bresdin, I., Roy, J.F. et Ovazza, L., 1976
L'endémie onchocercienne dans la région de la boucle du Baoulé.
Enquête conjointe IOTA - Centre Menaz.
Doc. Tech. OCCGE.
- Prost, A. et Prod'Hon, J., 1978
Le diagnostic parasitologique de l'onchocercose. Revue critique des méthodes en usage.
Méd. Tropicale, 38, (5), 519-532.
- Quillévéré, D., 1979
Contribution à l'étude des caractéristiques taxonomiques, bioécologiques et vectrices des membres du complexe Simulium damnosum présents en Côte d'Ivoire.
Travaux et Doc. ORSTOM, (109), 304 pp. + fig.
- Rivas-Alcala, A.R., Green, B.M. and al., 1981
* Chemotherapy of onchocerciasis : a controlled comparison of mebendazole, levamisole and DEC
* 12 month follow-up of mebendazole therapy of onchocerciasis
Lancet, 2, 485-490
Lancet, 2, 1043.
- Rolland, A., 1968
Résultats après 18 mois de traitement par le Mel W du réservoir de parasite humain d'Onchocerca volvulus dans le foyer d'onchocercose de Sikasso (Mali)
Rapport Technique OCCGE Bobo Dioulasso.
- Rolland, A. et Ballereau, L., 1972
Premiers résultats d'un traitement de masse par le Diethylcarbamazine de 4 villages du foyer onchocercien de Bamako.
Rapport IOTA-OCCGE - Bamako-Mali.
- Rolland, A. et Prost, A., 1974
Analyse du traitement de masse par la DEC de 4 villages du foyer d'onchocercose de Loumana, Banfora, Haute Volta, sous traitement larvicide anti-simulidien depuis 1968.
Doc. Tech. OCCGE (5644) Bobo Dioulasso.

- Hawking, F., 1978 b
Suramine : a review of the literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity, and use in the therapy of onchocerciasis
WHO/ONCHO/78.143.
- James, P.S., Picton, J., Riek, R.F., 1980
Insecticidal activity of the antiparasitic avermectins.
Vet. Rec. 106, 59.
- Kass, I.S., Wang, C.C., Walrond, J.P. and Stretton, A.O.W., 1980
Avermectin B1a a paralyzing anthelmintic that affects interneurons and inhibitory motoneurons in Ascaris
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 77, 6211-6215.
- Kéita, M.F., 1979
Aspects épidémiologiques des filarioses à O. volvulus, W. bancrofti et T. perstans
Etude de leur association en République du Mali.
Thèse Médecine Bamako.
- Langham, M.E. and Kramer, T.R., 1980
The in vitro effect of diethylcarbamazine on the motility and survival of O. volvulus microfilariae
Tropenmed. Parasit. 31, 59-66.
- Larivière, M., Aziz, M.A., Diallo, S., Diop Mar, I. et Porta, M., 1982
Efficacité et tolérance de l'Ivermectine (MK 933) dans l'onchocercose humaine
in Ophtalmologie tropicale et Onchocercose, Journées de l'Hôpital Claude Bernard, Paris, 227-233.
- Larivière, M., Vingtain, P., Aziz, M.A., Schulz-Key, H. and Gaxotte, P., 1984
Efficacy and safety of Ivermectin VS Diethylcarbamazine VS Placebo in patients with onchocerciasis in Mali. (1984)
XI^e Internl. Congress for Tropical Medicine and Malaria.
Calgary Canada Abstract & Poster volume p 81.
- Lartigue, J.J., 1964
Le Melarsonyl potassique dans le traitement de l'onchocercose humaine.
Note préliminaire. Constatation après 10 mois d'observation.
Bull. Soc. Path. Exot., 57, 536-546.
- Le Berre, R., 1966
Contribution à l'étude biologique et écologique de Simulium damnosum
Théobald, 1903 (Diptera-Simuliidae)
Mémoire O.R.S.T.O.M., 17, 204 pp. + fig.
- Le Berre, R. et Philippon, B., 1982
Lutte contre l'onchocercose, stratégie, réalisation, futur
Journées Hôpital Claude Bernard Paris, 22/23 Oct. 82 7pp.

- Dominguez-Vasquez, A., Taylor, H.R. and al., 1983
Chemotherapy of onchocerciasis, a comparison of flubendazole and diethyl-
carbamazine
Lancet, (1), 138-142.
- Duke B.O.L., 1966
A fatality during treatment of onchocerciasis with Mel W
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 60, 691-692.
- Duke B.O.L., 1968
The effects of drugs on Onchocerca volvulus. III. Trials of suramin
at different dosages, and a comparison of the brands antrypol, moranyl,
naganol.
Bull. Org. Mond. Santé 39, (2), 157-167.
- Duke B.O.L., 1974
Mebendazole - ineffective against Onchocerca volvulus
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 68, 172.
- Duke, B.O.L., 1981
Geographical aspects of onchocerciasis
Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 61, 179-186.
- Duke, B.O.L. and Anderson J., 1972 a
A comparison of the lesions produced in the cornea of the rabbit eye
by microfilariae in the forest and Sudan savanna strains of Onchocerca
volvulus from Cameroon I. The clinical picture
Z. Tropenmed. Parasit., 23, 354-368.
- Duke, B.O.L. and Anderson J., 1972 b
Onchocerciasis and its treatment.
Tropical Doctor, 2, 107-114.
- Duke, B.O.L., Lewis, D.J. and Moore, P.J., 1966
Onchocerca-simulium complexes
Transmission of forest and Sudan-savanna from various West African
bioclimatic zones
Ann. Trop. Med. Parasit., 60, (3), 318-336.
- Duke B.O.L., Thylefors, B. and Rougemont, A., 1981
Current views on the treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine
citrate and suramin.
WHO/ONCHO/81.156.
- Duke, B.O.L., Vincelette J. and Moore P.J., 1976
Microfilariae in the cerebrospinal fluid, and neurological complications
during treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine
Tropenmed. Parasit. 27, 123-132.
- Dunbar, R.W. et Vajime C.G., 1972
Le complexe Simulium (Edwardsellum damnosum) : rapport sur les études
cytotaxonomiques effectuées jusqu'en Avril 1972
WHO/ONCHO/72.100, 13p.

- Awadzi, K., Dadzie, K.Y., Schulz-Key, H., Haddock, D.R.W. and Gilles H.M., 1985
The chemotherapy of onchocerciasis X. An assessment of four single dose treatment regimes of MK-933 (Ivermectin) in human onchocerciasis
Ann. Trop. Med. and Parasit, 79, (1), 63-78.
- Aziz, M.A., Diallo, S., Diop, I.M., Larivière, M. et Porta, M., 1982
Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis
Lancet 2, 171-173.
- Aziz, M.A., et Porta, M., 1982
Un nouvel anti-parasitaire : l'Ivermectine
Journées de l'Hôpital Claude Bernard 22 et 23 Octobre 1982
La Française d'Édition et d'Imprimerie pp. 221-226.
- Bissan, Y., 1985
Bioécologie de Simulium damnosum S.l. (Diptera-Simuliidae) en zone de savane soudano-sahélienne région de la Boucle du Baoulé (Missira - Cercle de Kolokani)
Incidence sur la transmission de l'onchocercose.
Doctorat III^e cycle Biologie Animale - Ecologie ISFRA, 109 pp + fig.
- Bryceson, A.D.M., Schillorn Van Deen K., Odulgie, A.J. and Duke B.O.L., 1976
Antigenic diversity among Onchocerca volvulus in Nigeria, and immunological differences between onchocerciasis in the Savanna and forest in Cameroon.
Clin. Exp. Immunol. 24, 168-176.
- Bullini, L., Cianchi, R., Karam, M., Henry M.C., Villani F. and Kumlien, S., 1984
Genetic heterogeneity in Onchocerca volvulus and electrophoretic characterization of different biotypes.
10th Scientific Working Group on Filariasis UNDP/WHO/TDR Bamako Mali 5-9 Nov. 1984.
- Burch, T.A. and Ashburn, L.L., 1951
Experimental therapy of onchocerciasis with suramin and hetrazan : results of a three year study
Ann. J. Trop. Med. Hyg. 31, 617-623.
- Burchard et al., 1979
Electron Microscopical studies on Onchocerciasis. II skin and microfilariae after treatment with metrifphonate.
Trop. Med. Parasit. 30, 97-102.
- Büttner, D.W., 1985
The significance of morphological studies on macrofilariae from onchocerciasis patients for the evaluation of control measures.
Trop. Med. Parasit, 36, 2-4 supplement.

