

ACADEMIE DE MONTPELLIER

UNIVERSITE MONTPELLIER II

---- SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC ----

T H E S E

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc

pour obtenir le diplôme de DOCTORAT

spécialité: Parasitologie

**Etude épidémiologique de l'onchocercose
en zone de savane camerounaise.
Effets d'un traitement de masse par l'ivermectine.**

par

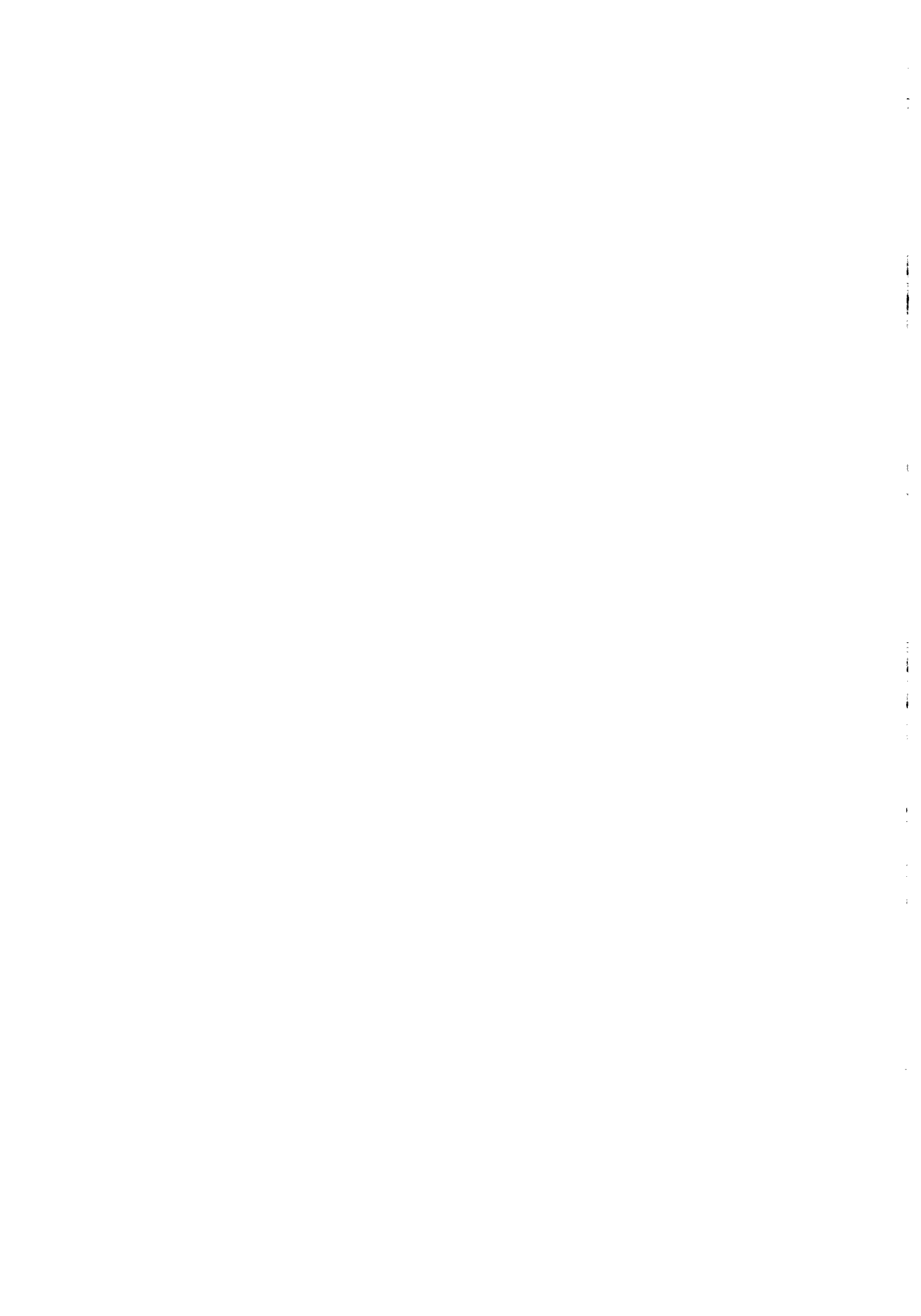
Michel BOUSSINESQ

Soutenu le 4 mars 1991

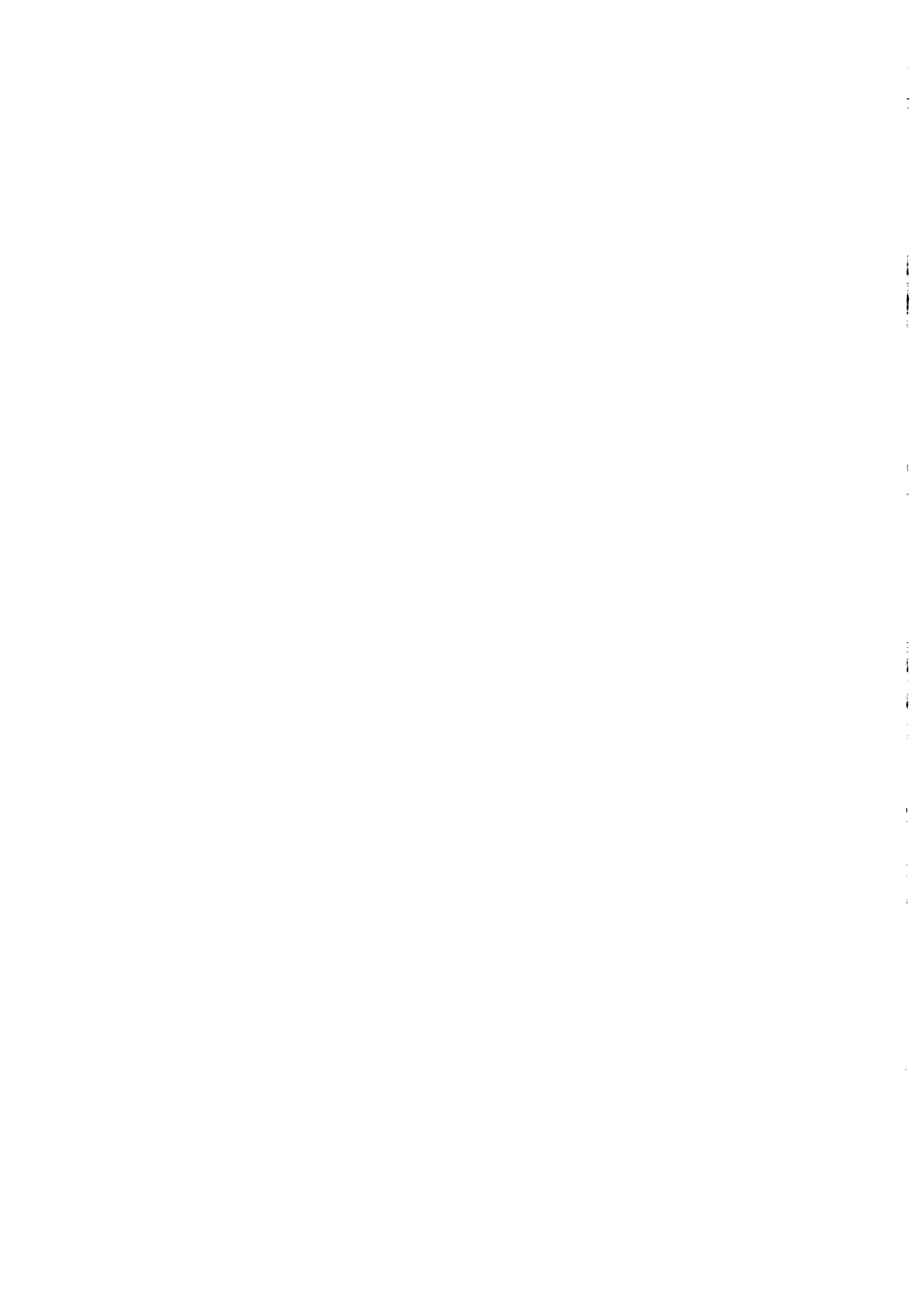
devant le Jury composé de:

Monsieur J.-A. RIOUX
Monsieur L. EUZET
Monsieur D. QUILLEVERE
Monsieur J. BRENGUES
Monsieur R. LE BERRE
Monsieur J. PROD'HON

Président
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de Thèse
Examineur
Examineur

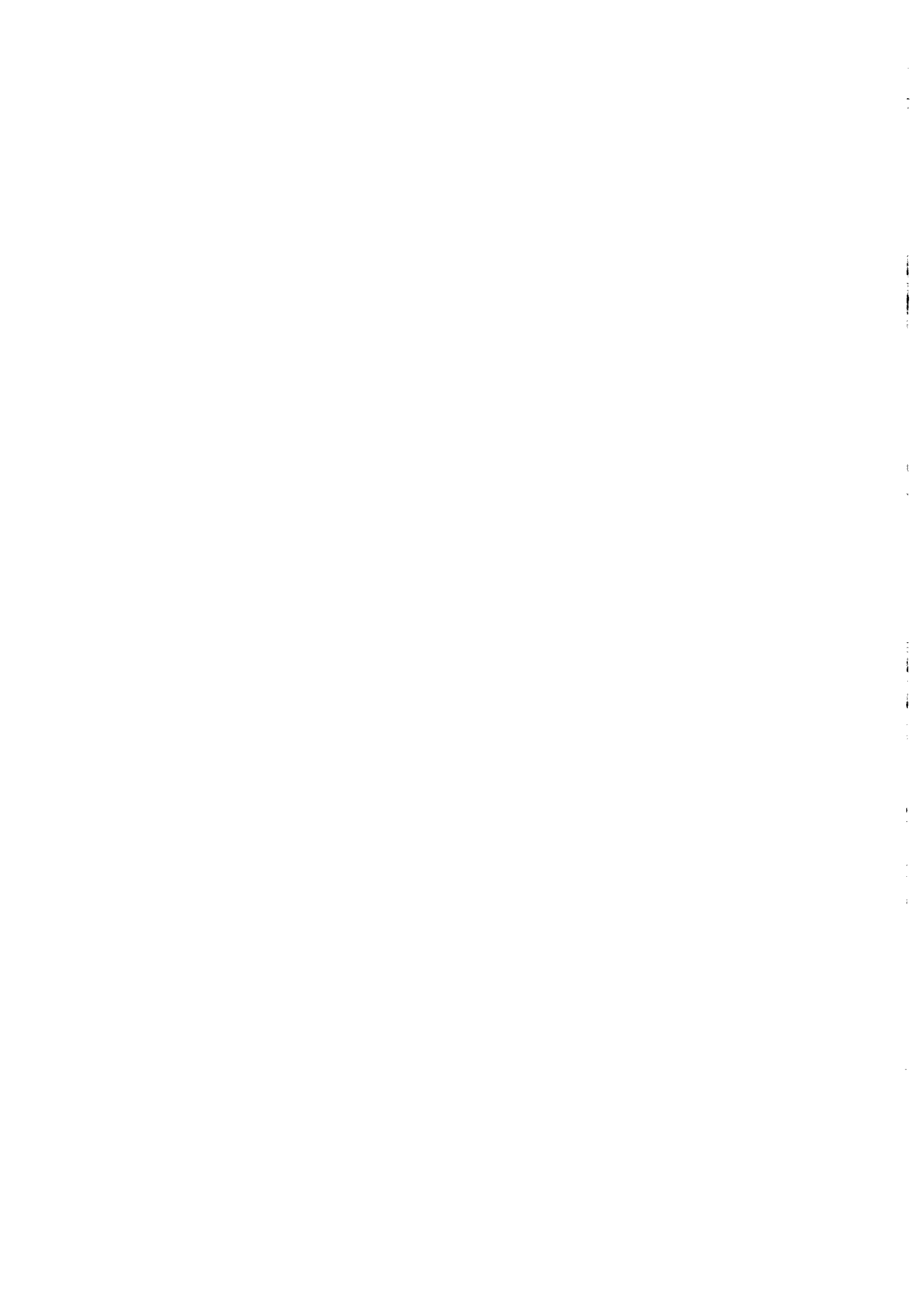


A mes parents,
à ma famille,
à mes amis,
et à toute la population de la vallée de la Vina.



Les travaux présentés dans cette thèse ont été effectués dans le cadre de l'Antenne ORSTOM au Centre Pasteur du Cameroun. Ils sont le fruit de la collaboration de nombreuses personnes qui ont travaillé en équipe pendant près de trois années.

Cette étude a bénéficié du soutien financier du Programme Spécial PNUD/Banque Mondiale/OMS de Recherche et de Formation concernant les Maladies Tropicales (Filarioses) (TDR/FIL, contrat n° 870336).



Que toutes les personnes qui, de près ou de loin, à titre personnel ou professionnel, ont collaboré à ce travail, trouvent ici l'expression de mes remerciements:

Le Ministère de la Recherche, pour m'avoir accordé pendant trois ans une allocation de recherche qui m'a permis de poursuivre cette étude;

Monsieur le Directeur Général de l'ORSTOM, pour les facilités qu'il a bien voulu m'accorder au cours de la réalisation et la rédaction de cette thèse;

Monsieur le Professeur V.A. Ngu, ancien Ministre de la Santé Publique du Cameroun, qui nous a fait l'honneur de venir sur le terrain inaugurer la campagne de traitement par ivermectine;

Monsieur le Professeur J. Mbédé, Ministre de la Santé Publique du Cameroun, qui a toujours manifesté un grand intérêt pour ce programme de recherche et grâce à qui cette étude peut se poursuivre;

Monsieur D. Kouka Bemba, Secrétaire Général de l'OCEAC, pour le soutien constant qu'il a apporté à ce travail; il en a été en partie à l'origine et nous a fait l'honneur de venir soutenir notre équipe dans la vallée de la Vina;

Monsieur le Professeur G.P. Garrigue et Monsieur P.M. Ghipponi, Directeurs successifs du Centre Pasteur du Cameroun, qui m'ont accueilli dans leurs locaux et qui ont toujours mis à ma disposition les moyens de poursuivre cette étude;

Monsieur le Professeur J.A. Rioux, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse; son enseignement concernant l'épidémiologie des parasitoses, que j'ai eu la chance de suivre, fut pour moi riche de découvertes; je lui suis reconnaissant de nous avoir fait bénéficier de ses larges connaissances;

Monsieur le Professeur L. Euzet, pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail; il a su, au cours de son enseignement, élargir ma vision strictement médicale de la parasitologie; sa gentillesse a toujours été pour moi d'un grand réconfort; je le remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury;

Monsieur D. Quillévéré, qui est un des principaux instigateurs de cette étude; il m'a guidé avec beaucoup de disponibilité tout au long de ce travail qui a largement bénéficié de ses réflexions et de son sens des priorités en matière de santé publique; je lui suis très reconnaissant d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse; je lui renouvelle ici l'expression de mon amitié;

Monsieur J. Brengues, qui a bien voulu accepter la Direction scientifique de cette thèse; je le remercie particulièrement des commentaires qu'il m'a dispensés pendant la rédaction de ce travail; sa connaissance des filarioses m'a conduit à sortir du cadre trop strict de l'onchocercose;

Monsieur R. Le Berre, sans qui ce programme de recherche n'aurait pas existé; il m'a prodigué son aide et ses encouragements dès la phase d'élaboration de cette étude; je lui suis reconnaissant d'avoir accepté d'examiner ce travail et de la bienveillance qu'il a toujours eue pour moi;

Monsieur J. Prod'hon, responsable de ce programme et avec qui j'ai travaillé en étroite collaboration pendant plus de deux ans; il a su me faire partager son expérience scientifique et son sens de l'organisation; je le remercie de la confiance qu'il m'a accordée tout au long de cette étude; ce travail est en grande partie le fruit des longues discussions que nous avons eues ensemble au Cameroun et en France; je suis heureux qu'il ait accepté de faire partie du jury de cette thèse et je lui renouvelle ici l'expression de mon amitié;

Mademoiselle O. Bain, qui nous a fait le plaisir de venir dans la vallée de la Vina étudier la fréquence des onchocercques animales; elle nous a fait bénéficier de sa compétence et a su nous faire partager son enthousiasme; je la remercie particulièrement, ainsi que Monsieur le Professeur A.G. Chabaud, de son accueil chaleureux au laboratoire de Zoologie des Vers au Museum National d'Histoire Naturelle;

Monsieur B. Philippon, qui est à l'origine du projet de cette thèse; je le remercie de m'avoir toujours témoigné sa confiance et apporté son aide jusqu'à la fin de la rédaction;

Monsieur le Professeur M. Fernex et Monsieur le Professeur P. Ranque, qui ont soutenu ce projet depuis son début et nous ont fait l'honneur de venir nous rendre visite sur le terrain;

Monsieur B. Kollo, responsable national du programme de traitement par ivermectine au Cameroun et Monsieur C. Malagal, responsable local, qui nous ont apporté leur concours tout au long de ce travail; ce fut une joie pour moi de partager leur expérience de terrain dans le domaine de la santé publique;

Les ophtalmologistes qui ont accepté d'exercer leur spécialité dans des conditions de terrain parfois difficiles, notamment Madame G. Fobi, responsable du volet ophtalmologique du programme, et C. Lafleur, dont la disponibilité, la compétence et l'amitié furent pour beaucoup dans la réussite de cette étude; mes remerciements vont également à Mademoiselle A.-M. Claveau et à Messieurs A. Audugé, P. Jacquelin, M. Jounda, P. Roppert, N. Toufic et H. Tübbesing pour leur aide et pour l'autorisation qu'il m'ont accordée d'exploiter leurs résultats et de reproduire certaines des rétino-graphies qu'ils ont réalisées;

Les entomologistes qui ont étudié l'impact du traitement par ivermectine sur la transmission de l'onchocercose; je remercie particulièrement mes amis P. Enyong, responsable du volet entomologique du programme et J.-M. Prud'hom, présents pendant de longs mois sur le terrain, grâce à qui les études expérimentales exposées dans cette thèse ont pu être menées à bien, ainsi que P. Desenfant, F.-X. Kenfack, J.-J. Lemasson, R. Oguama, A. Renz, M. Traoré-Lamizana et E. Savelkoul.

Les médecins et biologistes qui ont participé à l'étude de l'efficacité parasitologique du traitement au cours des différentes phases du programme: Madame L. Pougoué, du Centre Pasteur de Yaoundé; Monsieur R. Moyou, Directeur de la Station de Recherche Médicale de Kumba et Messieurs L. Benoist, J. Dinga, J.-C. Ernould, P.-H. Legros, qui sont devenus des amis;

L'équipe de techniciens du Centre Pasteur de Yaoundé, qui a participé à toutes les phases de ce travail: Messieurs S. Ndaga, R. Ndi Ambassa, J.-P. Ngassam, J.-A. Noah et H. Ze Afe; sans eux, cette étude n'aurait pu être réalisée;

Les infirmiers et techniciens de laboratoire de la Province du Nord: Messieurs E. Abbo, A. Amadou, J. Baldjagaï, E. Béda et T. Madi Kambaba; leur disponibilité et leur compétence furent d'une aide considérable au cours des opérations de traitement et de surveillance parasitologique;

Les autorités administratives et sanitaires des Provinces du Nord et de l'Adamaoua, pour l'aide qu'elles nous ont toujours accordée dans la réalisation de ce programme;

Monsieur P. Mathieu, Représentant de l'ORSTOM au Cameroun, qui nous a aidé en toutes circonstances; Monsieur C. Bacquet, qui nous a permis d'utiliser les véhicules de l'OCEAC; Monsieur J. Bouloumié, qui nous a toujours accueilli chaleureusement à Ngaoundéré; Monsieur J. Casimiro, dont l'aide au Centre Pasteur de Yaoundé fut essentielle; l'équipe du Centre Pasteur de Garoua, particulièrement R. Vicens et A. Segmani, pour leur disponibilité et leur collaboration; les responsables de la Sodécoton à Garoua, qui ont mis un logement à notre disposition à Touboro; Monsieur F. Paris, pour son accueil à Garoua;

Les Sœurs de la Mission Catholique de Touboro, en particulièrement Sœur Lucile et Sœur Philomène, dont la connaissance de la région et l'enthousiasme nous ont impressionné;

Les responsables de la Sodécoton à Touboro, dont l'accueil a toujours été parfait; je suis spécialement reconnaissant à Monsieur M. Thézé et Monsieur et Madame Morel, qui nous ont aidé de manière décisive à diverses reprises;

Les Volontaires du Progrès de Touboro, avec qui nous avons eu de longues discussions; je remercie notamment C. Bouvet, I. Galmiche et P. Mathé, pour leur accueil chaleureux;

P. Mairesse et S. Bailly, dont les connaissances en informatique permirent le traitement des données; je les remercie particulièrement pour leur gentillesse et leur disponibilité;

Tous mes collègues et amis de l'ORSTOM au Centre Pasteur de Yaoundé: L. Lochouarn, J.-P. Chippaux, F. Darriet, H. Escaffre, F. Gibon et J.-M. Hougard, en souvenir des nombreuses soirées passées ensemble;

Tous mes collègues et amis de l'ORSTOM à l'OCEAC: P. Carnevale, P. Gazin, G. Legoff et V. Robert, qui m'avaient déjà gentiment accueilli en 1986 à Bobo Dioulasso;

Tous mes collègues et amis du Centre Pasteur de Yaoundé: Mesdames T. Abong, C. Bilong, M.C. Fonkoua, M.M. Gimou, J. Lohoué, N. Dzietham, M. Tonye et M. Wafo, Messieurs P. Arrivé, R. Devoucoux, J.-P. Durand, D. Girardet, G. Michel, S. Musi et D. Pignon;

Monsieur G. Pichon, dont l'aide fut déterminante dans le traitement des données entomologiques; je le remercie de sa disponibilité et de son accueil au Centre ORSTOM de Bondy;

Madame M.D. Vignon et Monsieur le Professeur Dubertret, du Service de Dermatologie de l'Hôpital Saint-Louis, qui ont effectué l'étude anatomopathologique des biopsies cutanées avant et après traitement par ivermectine;

Monsieur A. Rolland, qui a participé à l'interprétation des rétino-graphies réalisées avant et après traitement;

Monsieur P. Gaxotte, qui a toujours manifesté un grand intérêt pour ce travail;

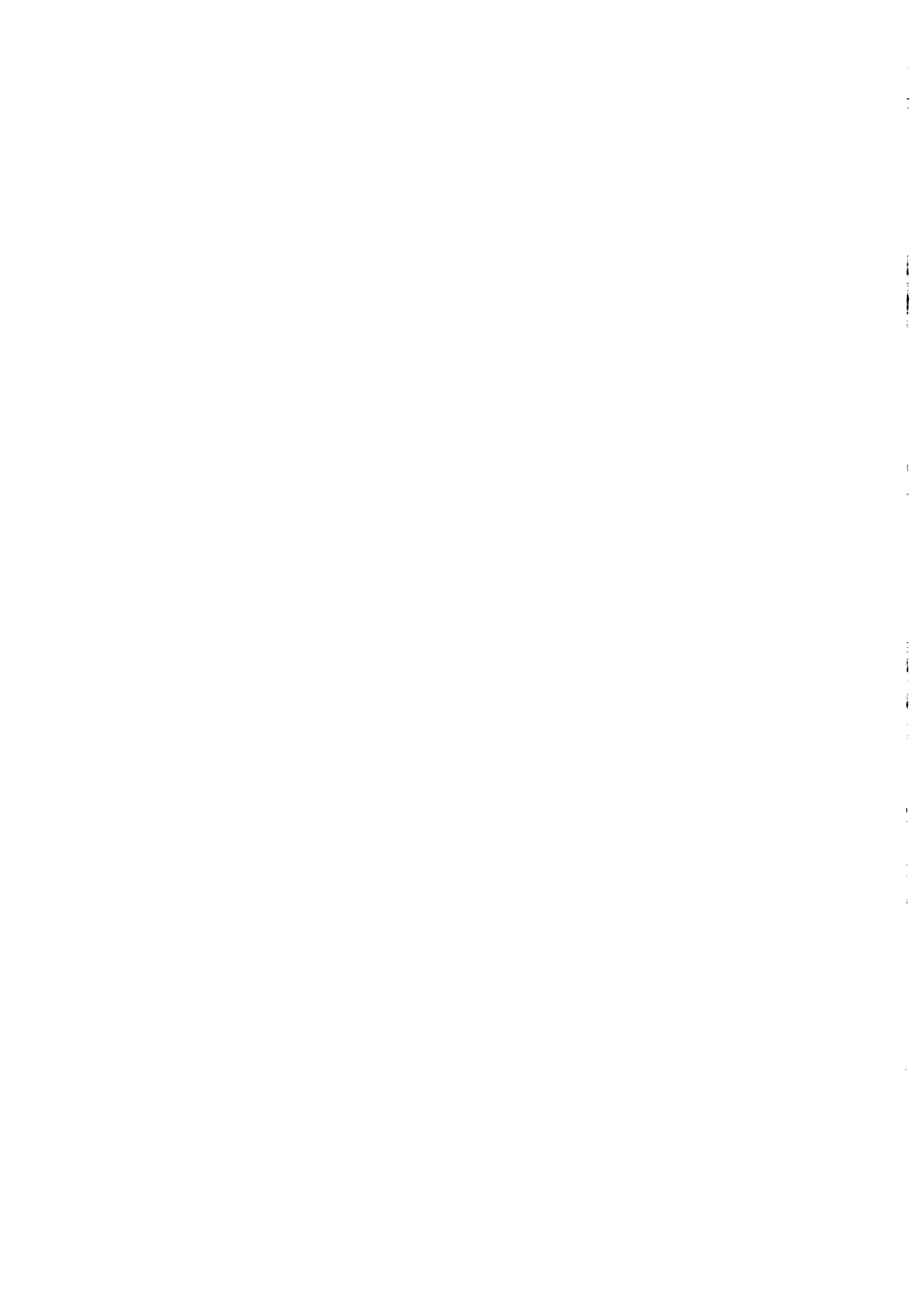
Mademoiselle J. Schorscher, qui a revu la traduction du résumé en anglais;

Madame M. Teppaz et V. Delplanque, pour leur disponibilité et la multitude de services rendus au cours de la rédaction de cette thèse;

Mademoiselle M. Boisseau, sans qui les démarches administratives auprès de l'Université de Montpellier n'auraient pu être menées à bien;

Monsieur le Professeur R. Houin, Monsieur le Professeur M. Marjolet et Monsieur J. Coz, qui m'ont guidé tout au long de mes études en Parasitologie;

T. Calvez, P. Cassiède, T. Cotillon, R. Dognin, R. Jambou, C. Lochouarn et P. Loué; je leur renouvelle ici toute mon amitié; je remercie particulièrement G. Le Fauconnier, qui m'a autorisé à reproduire les photographies qu'il a faites dans la vallée de la Vina.

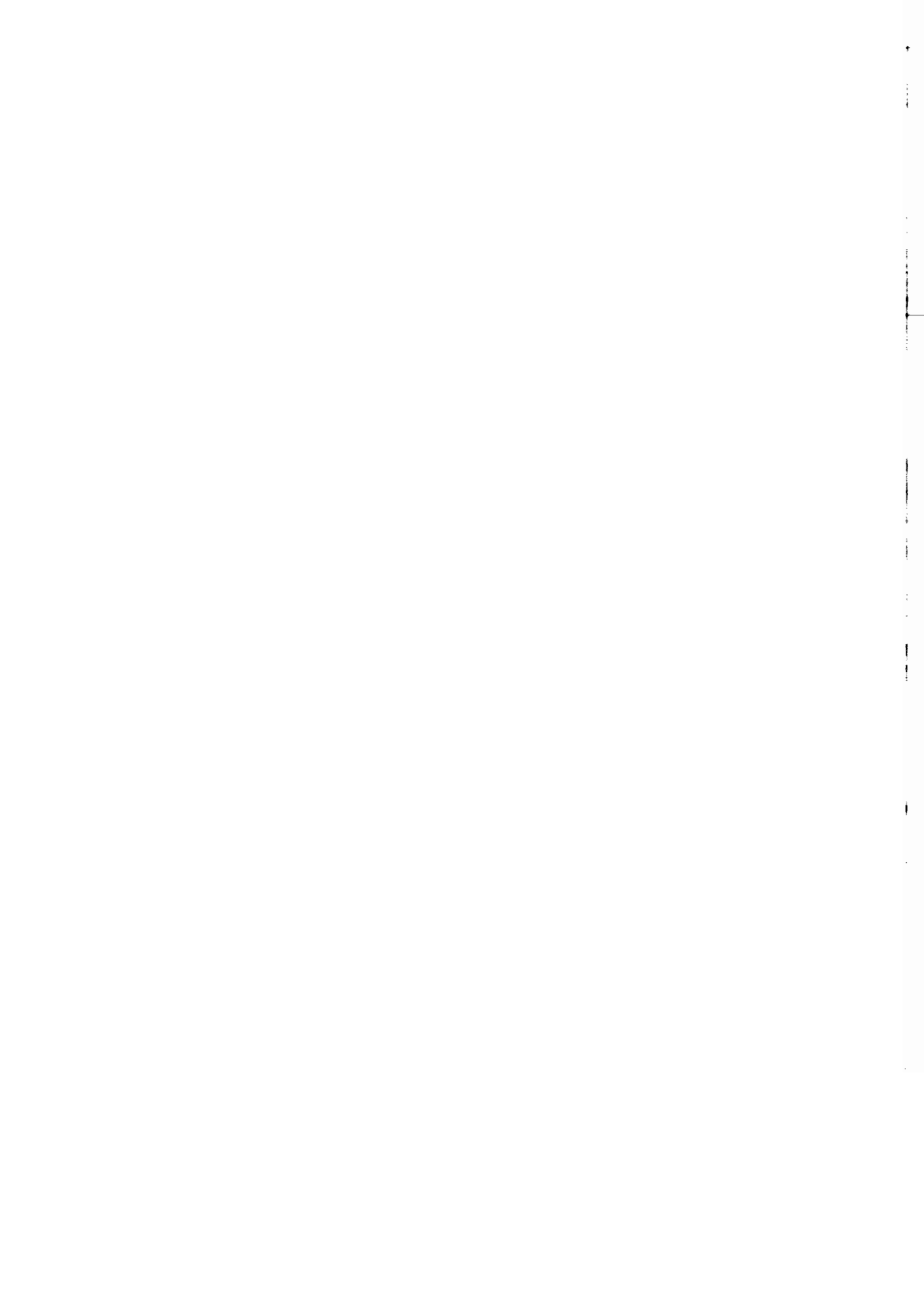


SOMMAIRE

- CHAPITRE 1 : TABLEAUX CLINIQUES DE L'ONCHOCERCOSE**
- CHAPITRE 2 : EPIDEMIOLOGIE DE L'ONCHOCERCOSE**
- CHAPITRE 3 : REPARTITION DE L'ONCHOCERCOSE EN AFRIQUE CENTRALE : REVUE DE LA LITTERATURE**
- CHAPITRE 4 : LA LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE AVANT L'UTILISATION DE L'IVERMECTINE**
- CHAPITRE 5 : MATERIEL ET METHODES**
- CHAPITRE 6 : L'ONCHOCERCOSE DANS LA VALLE DE LA VINA DU NORD**
- CHAPITRE 7 : EFFETS DU TRAITEMENT PAR IVERMECTINE SUR LES INDICES PARASITOLOGIQUES**
- CHAPITRE 8 : EFFETS DU TRAITEMENT PAR IVERMECTINE SUR LES LESIONS OCULAIRES ET DERMATOLOGIQUES**
- CHAPITRE 9 : ETUDE DES EFFETS SECONDAIRES AU TRAITEMENT PAR IVERMECTINE**
- CHAPITRE 10 : ETUDE EXPERIMENTALE DE L'EFFET D'UN TRAITEMENT PAR IVERMECTINE SUR LA TRANSMISSION DE L'ONCHOCERCOSE**
- CONCLUSIONS**

CHAPITRE 1

TABLEAUX CLINIQUES DE L'ONCHOCERCOSE



1. INTRODUCTION:

La symptomatologie de l'onchocercose est due à la présence des vers adultes dans le tissu sous-cutané, où ils vivent libres ou encapsulés dans des nodules (ou onchocercomes), et à celle des embryons (ou microfilaires) qui sont principalement localisés dans le derme et les tissus oculaires. Ainsi, classiquement, le tableau clinique est décrit comme étant constitué de trois syndromes (nodulaire, cutané et oculaire) diversement associés chez les individus. Les répercussions de l'infestation sur le système lymphatique sont beaucoup plus rares. De nombreux auteurs ont également signalé les répercussions de la parasitose sur l'état général, à tel point que certains considèrent l'onchocercose comme une maladie systémique.

Si certains signes (nodules, présence de microfilaires dans l'oeil) sont pathognomoniques de l'infestation, il n'en est pas de même pour la plupart d'entre eux, dont l'origine onchocerquienne a parfois fait l'objet de vives controverses. Les études cliniques comparatives, entre sujets infestés ou non d'une même communauté ou entre différentes communautés plus ou moins infestées ont permis d'évaluer la relation entre la morbidité et l'intensité de l'infestation.

Ces travaux avaient pour but de définir des critères de diagnostic et de gravité individuels ou collectifs. Ils ont révélé que ces critères étaient variables en fonction des zones géographiques, ce qui a permis de décrire différents faciès épidémiologiques de l'onchocercose.

2. SYMPTOMATOLOGIE:

2.1. Syndrome nodulaire:

Les nodules sont soit superficiels, soit profonds et impalpables. Ils peuvent être retrouvés au niveau de tous les plans osseux, mais en Afrique, ils sont localisés préférentiellement au niveau de la ceinture pelvienne (crêtes iliaques, sacrum, coccyx, trochanters). Les nodules crâniens sont plus fréquents chez les enfants. En Amérique latine, les onchocercomes sont principalement retrouvés à la partie supérieure du corps.

Les nodules sont arrondis, bien délimités, isolés ou regroupés et d'un diamètre variant généralement de 0,5 à 10 cm.

2.2. Syndrome cutané:

Il est constitué de symptômes qui peuvent être diversement associés chez les individus.

Le prurit peut intéresser n'importe quelle partie du corps. Sa gravité est variable: il peut être bénin et intermittent ou intense et presque continu, entraînant alors des lésions de grattage importantes, une insomnie, des troubles de l'humeur. On a pu dans ce cas parler de "calvaire prurigineux" (Richet, cité par Prod'hon, comm. pers.). Le prurit est un signe précoce et peut exister chez des sujets très faiblement infestés.

La gale filarienne ("craw craw" des anglo-saxons) est constituée de lésions papulo-pustuleuses très prurigineuses, de taille variable, pouvant apparaître précocément et se compliquer d'ulcérations surinfectées.

L'oedème cutané localisé ou diffus donne un aspect particulier à la peau (aspect en "peau d'orange").

Un aspect en "peau de lézard" a également été décrit: il correspond à une transformation lichénoïde entraînant l'apparition de zones sèches et squameuses plus ou moins étendues, sans localisation préférentielle et associées parfois à un prurit.

La dépigmentation est un signe tardif de l'infestation. Elle siège en général au niveau des jambes, notamment des régions pré-tibiales. Elle est constituée de taches blanches de petite taille qui confluent pour former des placards plus importants.

L'atrophie cutanée (ou presbydermie) est également un symptôme tardif. L'aspect de la peau est similaire à celui observé chez les personnes âgées.

2.3. Syndrome oculaire:

2.3.1. Lésions :

2.3.1.1. Présence de microfilaries dans l'oeil:

- microfilaries mortes ou vivantes dans la cornée, visibles seulement à un grossissement suffisant (x25);

- microfilaries vivantes dans la chambre antérieure (MFCA), dont la recherche peut être facilitée par le massage du globe oculaire ou si le sujet penche la tête en avant pendant les minutes précédant l'examen.

2.3.1.2. Kératites:

- les kératites ponctuées sont des opacités arrondies d'environ 0,5 mm de diamètre, blanchâtres ou grises, à bords flous, localisées dans la cornée, principalement dans les zones interpalpébrales nasales ou temporales; ces lésions réversibles se constituent autour des microfilaires mortes qui sont parfois visibles en leur centre;

- la kératite sclérosante est une opacification d'un blanc brillant qui débute aux quadrants nasal et temporal de la cornée; les lésions confluent à la partie inférieure de celle-ci (aspect de kératite semi-lunaire) puis la taie progresse vers le haut, jusqu'à affecter l'axe visuel; cette lésion cécitante est irréversible.

2.3.1.3. Uvéite antérieure (iritis et iridocyclite):

Ce type de lésion, rencontré en général chez des personnes fortement infestées, peut se présenter sous des aspects très variables. L'uvéite peut être bénigne, ne se manifestant parfois que par la présence d'un effet Tyndall (du à l'existence d'un précipité de cellules inflammatoires dans la chambre antérieure de l'oeil); l'étiologie onchocerquienne ne peut alors être affirmée avec certitude. A un stade plus avancé, l'inflammation provoque la formation de synéchies pouvant conduire à des déformations graves de la pupille.

2.3.1.4. Chorioretinite:

Sous ce terme, les ophtalmologistes rassemblent un ensemble d'aspects cliniques très variés, correspondant à diverses combinaisons de lésions atrophiques et pigmentaires. Ces tableaux cliniques, décrits avec précision par de nombreux auteurs (Bryant, 1935; Hissette, 1938; D'Haussy *et al.*, 1958; Anderson *et al.*, 1976a; Toufic, 1981) correspondent schématiquement à des stades d'évolution successifs:

- la chorioretinopathie "pommelée": il s'agit d'un début d'atrophie de l'épithélium pigmentaire se manifestant par une pigmentation irrégulière du fond d'oeil;

- la chorioretinopathie "tigroïde": les lésions initiales confluent, l'épithélium pigmentaire se rompt, découvrant une choroïde très remaniée, et des amas de pigments se forment en certains points.

- la chorioretinopathie en "boue desséchée et craquelée" de Ridley: à ce stade tardif, la sclérose choroïdienne est généralisée et les migrations pigmentaires sont multiples.

2.3.1.5. Atrophie optique:

L'atrophie optique onchocerquienne ne présente aucun caractère particulier. Elle est en général associée à d'autres lésions oculaires. Elle entraîne un rétrécissement du champ visuel, pouvant aboutir à une vision "en canon de fusil".

2.3.2. Répercussions fonctionnelles:

Parmi les lésions oculaires d'origine onchocerquienne décrites précédemment, quatre sont susceptibles d'être à l'origine de manifestations fonctionnelles: la kératite sclérosante, l'uvéite antérieure, les atteintes chorio-rétiniennes et l'atrophie optique. Ces lésions oculaires graves sont irréversibles. Leur évolution entraîne soit une baisse de l'acuité visuelle, soit un rétrécissement du champ visuel. A terme, on aboutit à la cécité, définie par une acuité visuelle inférieure à 0,5/10 du meilleur oeil ou par un champ visuel inférieur à 10° autour du point central de fixation (Anonyme, 1973).

2.4. Syndrome lymphatique:

2.4.1. Adénopathies:

L'onchocercose entraîne fréquemment une hypertrophie non douloureuse des ganglions lymphatiques superficiels. Ceux qui drainent les zones de dermatite onchocerquienne sont particulièrement atteints. Cette adénopathie ne présente aucun caractère spécifique.

2.4.2. Aine pendante:

La perte d'élasticité et le relâchement de la peau peuvent entraîner l'apparition d'une pseudo-tumeur au niveau de l'aine qui renferme des ganglions lymphatiques. Cette manifestation clinique, uni ou bilatérale, est rare.

2.4.3. Eléphantiasis:

Le rôle de l'onchocercose dans l'apparition d'éléphantiasis, notamment en Afrique Centrale, est discuté depuis de très nombreuses années. Il semble maintenant acquis qu'un lien existe entre l'infestation et cette complication.

2.5. Onchocercose généralisée:

La présence de microfilaires ne se limite pas aux tissus cutanés et oculaires. Elles ont été retrouvées en de nombreuses autres localisations, notamment dans le sang périphérique et les urines.

Depuis Rolland et Balay (1969), plusieurs auteurs ont signalé que le poids corporel moyen des sujets vivant en zone d'hyperendémie est inférieur à celui mesuré dans les communautés moins atteintes. De plus, certains cas de nanisme avec infantilisme sexuel ont été attribués à l'onchocercose.

Il semble exister une relation entre le niveau d'endémie onchocerquienne et la prévalence de l'épilepsie (Anonyme, 1987a).

3. FACIES EPIDEMIOLOGIQUES EN AFRIQUE:

Divers auteurs ont signalé la variabilité des tableaux cliniques observés dans différentes zones géographiques, l'aspect le plus frappant de cette hétérogénéité clinique étant la prévalence supérieure des complications oculaires dans les régions endémiques de savane par rapport à celles de forêt.

A la suite des constatations de Woodruff et Murray (Woodruff, 1957), signalant la rareté des cécités dans la région hyperendémique de Calabar (Nigéria), située en forêt, de nombreux travaux épidémiologiques et expérimentaux ont été menés dans le but de mettre définitivement en évidence et d'expliquer la différence entre ce qui a été schématiquement appelé "onchocercose de savane" et "onchocercose de forêt".

Il nous semble utile de rappeler brièvement les résultats des diverses études de terrain avant d'essayer d'identifier les caractéristiques de ces différents faciès épidémiologiques. Les travaux visant à interpréter ces différences seront ensuite passés en revue.

3.1. Etudes épidémiologiques comparatives et constatations:

3.1.1. Revue des enquêtes:

Dès 1961, Lagraulet et Ammann, étudiant 32 villages au Mali, au Burkina Faso (ex Haute-Volta), au Ghana et au Sud-Cameroun remarquent que la prévalence des lésions oculaires et des cécités varie en fonction de la localisation géographique et qu'"il n'y a pas obligatoirement de rapport entre le pourcentage d'onchocerciens et la gravité des lésions oculaires". Selon ces auteurs, la rareté des lésions oculaires graves qu'ils observent en forêt camerounaise pourrait être due soit à une contamination plus récente, soit à une intensité d'infestation plus faible dans cette région.

La première étude systématique (Budden, 1963a) concerne trois villages situés en savane aride au nord du Nigéria et deux villages de forêt du Sud-Ouest Cameroun. L'intensité de l'infestation était nettement supérieure dans les premiers. L'auteur met en évidence l'existence d'une corrélation entre la charge microfilarienne moyenne et la prévalence des lésions oculaires et des cécités observées dans ces différents villages. Il conclut que la différence d'intensité du parasitisme suffit à expliquer celle de la fréquence des complications oculaires.

L'enquête de Monjusiau *et al.* (1965) a pour but de "réunir des données statistiquement valables permettant de se prononcer sur l'existence de rapports entre certaines lésions oculaires et l'onchocercose". Ces auteurs examinent 3908 sujets dans 22 villages de niveaux d'endémicité variés du Mali, du Burkina Faso, du Cameroun (forêt du sud-ouest du pays) et du Guatemala. Ils relèvent des taux de cécité plus élevés en savane qu'en forêt, mais une proportion supérieure en forêt de sujets présentant un "déficit moyen" de l'acuité visuelle. Ils constatent l'absence de kératite sclérosante et une prévalence moindre des lésions chorioretiniennes et des atrophies optiques en zone de forêt.

Anderson *et al.* (1974a et b) décrivent de manière précise le tableau clinique observé dans deux groupes de villages hyperendémiques, relativement proches géographiquement de ceux étudiés par Budden, l'un situé au Nord Cameroun en zone de savane soudano-guinéenne, l'autre dans la forêt du sud-ouest de ce pays (tableau 1). Les villages de savane étaient comme dans l'étude de Budden plus intensément infestés que ceux situés en forêt mais les auteurs notent d'une part que cette différence n'explique pas la "prévalence disproportionnellement élevée des cécités liées aux lésions des segments antérieur et postérieur de l'oeil observée chez les sujets de sexe masculin habitant en

savane" et d'autre part que les différences ne portent pas uniquement sur la sévérité des symptômes mais également sur des caractères qualitatifs (répartition des nodules, fréquence relative des divers signes cutanés). Ils discutent le rôle possible de facteurs d'hôte (génétiques, nutritionnels), de souches de parasite de pathogénicité différente et d'infections concomitantes.

Picq (1975a) présente une revue des enquêtes réalisées en Afrique de l'Ouest francophone. Il décrit les aspects épidémiologiques et cliniques de l'onchocercose classiquement observés dans les diverses zones géographiques (tableau 2), en indiquant que les différences concernant la symptomatologie existent même quand les charges microfilariennes moyennes dans les communautés sont similaires. Il souligne également que l'opposition entre onchocercose de savane (entre 8° et 15° degré de latitude Nord) et de forêt (au sud du 8° degré de latitude Nord) est schématique et qu'il existe des faciès épidémiologiques de transition.

Prost (1980a) compare le tableau clinique observé dans 16 villages de savane où la transmission est uniquement assurée par *Simulium damnosum* s.s. et *S. sirbanum* et 7 villages de forêt ivoirienne où les vecteurs de l'onchocercose sont soit *S. yahense* et *S. squamosum*, soit *S. sanctipauli* et *S. soubrense*. Dans cette étude, la prévalence et l'intensité de l'infestation sont légèrement plus élevées dans les villages de savane que dans ceux de forêt. L'auteur estime que cette faible différence ne permet pas d'expliquer la fréquence beaucoup plus grande en savane de l'ensemble des symptômes constituant le tableau clinique classique (nodules, signes cutanés et lésions oculaires bénignes et graves). Il conclut que les différents faciès épidémiologiques de l'onchocercose sont probablement liés en grande partie à l'existence de souches parasitaires distinctes, les plus pathogènes étant transmises préférentiellement par les vecteurs dominant en savane, *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*.

L'étude comparative de Mac Mahon *et al.* (1988) en Sierra Leone concerne cinq villages hyperendémiques de forêt et sept villages moins infestés situés en savane boisée ou en région de mosaïque savane-forêt (2 villages hyper, 4 méso et un hypoendémique). Le pourcentage de sujets aveugles ou porteurs de lésions oculaires graves est significativement supérieur en forêt (32,2% contre 24,2% en savane) et les auteurs concluent que l'aspect épidémiologique de l'onchocercose de savane en Sierra Leone est un aspect de transition, le tableau de la maladie étant plus proche de celui rencontré en forêt que de celui décrit en savane soudanienne.

La plupart des travaux précédents ont l'inconvénient de comparer globalement des groupes de villages de niveau d'endémicité parfois très différents. C'est pourquoi Remme *et al.* (1989b) et Dadzie *et al.* (1989b et 1990c) ont entrepris d'étudier précisément dans 33 villages de savane situés dans la zone centrale de l'aire du Programme de lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest (Onchocerciasis Control Programme: OCP) et 16 villages de forêt ivoirienne où le seul vecteur est soit *S. yahense* (cinq villages) soit *S. sanctipauli* (11 villages) la relation entre l'intensité de l'infestation et la fréquence des manifestations oculaires de l'onchocercose. Ces auteurs montrent qu'en savane, il existe une corrélation significative entre d'une part la charge microfilarienne dermique moyenne et d'autre part la charge microfilarienne oculaire moyenne, la prévalence de chacune des lésions oculaires onchocerquiennes graves et celle des cécités. Dans les zones de forêt où le vecteur est *S. yahense*, il n'existe de corrélation qu'entre les charges microfilariennes moyennes, dermique et oculaire, et par ailleurs cette liaison est beaucoup moins nette qu'en savane. Dans les villages où l'onchocercose est transmise par *S. sanctipauli*, il n'existe pas de corrélation entre l'intensité de l'infestation cutanée et la prévalence d'aucune des lésions oculaires. Les auteurs montrent également que pour des charges microfilariennes oculaires égales, la fréquence des lésions oculaires graves est inférieure dans les régions à *S. yahense* que dans celles de savane; ils concluent donc que les microfilaries infestant les communautés vivant dans ces villages de forêt sont non seulement moins invasives mais également moins pathogènes pour l'oeil. Le même type d'analyse n'a pu être réalisé dans les zones à *S. sanctipauli* car les charges microfilariennes oculaires observées y étaient trop faibles.

Un dernier aspect doit être brièvement évoqué, qui concerne les perturbations de la réponse immunitaire consécutives à l'infestation onchocerquienne. Buck *et al.* signalent en 1969 que la fréquence des sujets ne réagissant pas à l'intradermo-réaction à la tuberculine est supérieure en zone d'hyperendémie onchocerquienne par rapport aux zones de méso et d'hypoendémie. Prost *et al.* (1980), confirment ces résultats et montrent de plus que ces perturbations sont beaucoup plus fréquentes en zone de savane qu'en zone de forêt. Il est difficile de déterminer si ces anomalies sont une des causes ou la conséquence de la gravité de l'infestation.

3.1.2. Discussion:

Ainsi que le signale Duke (1981), certains de ces résultats semblent se contredire les uns les autres. Ainsi, les observations de Prost (1980a) sont nettement différentes du schéma classique présenté par Anderson *et al.* (1974b) (tableau 1) selon lequel les indices kystiques, le nombre moyen de nodules par personne et les prévalences des

dépigmentations et des aines pendantes sont supérieurs en forêt; Prost estime qu'en Afrique de l'Ouest, tous les symptômes de la maladie sont plus fréquents en savane qu'en forêt, même quand les communautés présentent des intensités d'infestation similaires.

Ces désaccords sont dus en grande partie au fait que les données du problème sont posées différemment en fonction des objectifs propres à chacune de ces enquêtes; deux questions très différentes sont à l'origine de ces travaux: les populations habitant en zone d'endémie onchocercienne présentent-elles "en moyenne" plus de complications graves en savane qu'en forêt ? Ces différences subsistent-elles à intensités d'infestation égales ? Certaines confusions ont pu être facilitées par le fait que les charges microfilariennes moyennes dans les communautés soumises à la comparaison étaient soit non précisées, soit relativement différentes.

Les études de Remme *et al.* (1989b) et Dadzie *et al.* (1989b et 1990c), plus récentes, permettent une comparaison sans ambiguïté de plusieurs faciès épidémiologiques. Cependant, dans ces travaux, le nombre de communautés étudiées en forêt est relativement faible (5 dans un cas, 11 dans l'autre, alors que 33 villages ont été examinés en savane): il n'est pas certain que ces échantillons de villages soient représentatifs des zones biogéographiques considérées. Par ailleurs l'opposition entre onchocercoses bénigne de forêt et grave de savane soudanienne est très schématique: les répercussions oculaires de l'onchocercose semblent en effet particulièrement graves dans certains foyers du sud-ouest de la Sierra Leone, situés en zone de forêt (Quillévé, comm. pers.). Par ailleurs, cette opposition concerne essentiellement l'Afrique de l'Ouest. Les tableaux cliniques observés en Afrique de l'Ouest sont également très différents de ceux décrits en Afrique Centrale, comme le montrent nettement les résultats des enquêtes réalisées au Zaïre (Janssens, 1981): dans le foyer de l'Uélé, en zone de savane, les complications oculaires sont rares et par ailleurs la prévalence importante des éléphantiasis semble assez caractéristique de cette région. En revanche, en zone de forêt (foyers du Kasai-Sankuru et de la Cuvette Centrale), les lésions oculaires sont très fréquentes et les manifestations lymphatiques exceptionnelles. Il serait donc probablement utile de réaliser des enquêtes selon le protocole de Remme *et al.* (1989b) et Dadzie *et al.* (1989b et 1990c) dans des régions de forêt où les vecteurs appartiennent à d'autres espèces que *S. yahense* et *S. sanctipauli* et dans des zones de savane d'Afrique Centrale ou de l'Est. Cette "description détaillée des tableaux cliniques géographiques distincts de l'onchocercose" fait partie des propositions d'études formulées dans le Troisième Rapport du Comité OMS d'experts de l'onchocercose. Ainsi pourraient être précisées les conclusions de Muller (1979), qui complétant les données de Duke (1976), distingue sept faciès épidémiologiques, dont quatre en Afrique, répartis selon les zones suivantes: forêt et savane guinéenne d'Afrique de l'Ouest, savane soudanienne d'Afrique de l'Ouest, bassin du Congo et Afrique de l'Est.

3.2. Interprétations:

La variabilité des tableaux cliniques observés dans différentes zones géographiques, concernant notamment la fréquence des complications oculaires graves, a été interprétée de nombreuses façons. Selon les auteurs, elle peut être expliquée:

- par des différences d'intensité de l'infestation entre les communautés;
- par des différences de pathogénicité entre les diverses souches de parasites;
- par des facteurs humains, les capacités de défense contre le parasite étant variables dans les diverses communautés;
- par l'association de facteurs extrinsèques au cycle parasitaire.

3.2.1. Relations entre dynamique de transmission, intensité de l'infestation et gravité du tableau clinique:

3.2.1.1. Relation entre intensité de l'infestation et fréquence des complications:

L'idée selon laquelle, dans une communauté, la fréquence des manifestations graves de l'onchocercose est en rapport avec l'intensité du parasitisme est assez naturelle; elle a donc été la première à être avancée pour expliquer la variabilité de la gravité de la maladie entre différentes zones d'endémie. Cette relation n'existe pas à l'échelle de l'ensemble de l'aire de répartition du parasite, mais elle peut être observée à l'intérieur de certaines zones plus limitées. Après de nombreux auteurs, Remme *et al.* (1989b) l'ont rigoureusement montré pour les complications oculaires observées en zone de savane d'Afrique de l'Ouest. Le caractère non généralisable de cette théorie est apparu quand on a pu constater, grâce à la réalisation de biopsies calibrées, que dans certaines régions, les habitants de villages très lourdement infestés présentaient beaucoup moins de manifestations onchocerquiennes graves que ceux d'autres zones aussi intensément parasitées.

L'intensité de l'infestation d'un individu est habituellement évaluée par la charge microfilarienne dermique au niveau des crêtes iliaques. Mais certains auteurs (Kershaw *et al.*, 1954; Gunders et Neumann, 1963; Fuglsang et Anderson, 1977) ont montré que la densité parasitaire au canthus externe de l'oeil est un meilleur indicateur du risque de complications oculaires. Or, le rapport entre la microfilarodermie existant au niveau des parties hautes du corps et celle observée aux crêtes iliaques varie selon les régions géographiques: Kershaw *et al.* (1954) et Anderson *et al.* (1974b) ont montré au

Cameroun et au Nigéria que pour une charge microfilarienne similaire au niveau de la ceinture pelvienne, la densité parasitaire à l'épaule est plus élevée en zone de savane qu'en zone de forêt. Ainsi, si la charge parasitaire est appréciée à partir du résultat de biopsies effectuées aux parties basses du corps, le risque oculaire, dans les communautés dont l'intensité d'infestation est similaire, est supérieur dans les villages de savane par rapport à ceux situés en forêt. Ce phénomène pourrait être en rapport avec les sites préférentiels de piquûre des simulies. Mais si l'on a montré que les espèces vectrices d'Amérique latine piquent surtout dans les régions hautes du corps, contrairement aux espèces africaines, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les sites de piquûre de ces dernières (Duke et Beesley, 1958).

3.2.1.2. Relation entre potentiel de transmission et intensité de l'infestation:

Le Berre (1966), développe l'interprétation selon laquelle les différences d'intensité de l'infestation suffisent à expliquer celles de la fréquence des complications graves. Il émet l'hypothèse que la longévité plus importante des simulies de savane ainsi que leur concentration à proximité des cours d'eau entraînent dans cette zone bioclimatique une transmission plus intense du parasite dans l'aire de dispersion des vecteurs, ayant pour conséquences une intensité d'infestation individuelle plus importante en moyenne et une fréquence plus élevée de complications oculaires.

Les relations entre les potentiels de transmission des vecteurs et les niveaux d'endémicité de l'infestation ont été analysées dans des communautés de forêt (Duke *et al.*, 1972; Philippon, 1977) et de savane (Duke *et al.*, 1975a; Philippon, 1977; Thylefors *et al.*, 1978). Duke *et al.* (1972) montrent qu'en forêt, les charges microfilariennes moyennes, grossièrement proportionnelles au PAT jusqu'à des valeurs de 3000 larves/homme/an environ, augmentent beaucoup moins rapidement au delà de ce seuil (doublement de la charge parasitaire pour un PAT passant de 3000 à 90000). En savane, la proportionnalité entre charge parasitaire moyenne et potentiel de transmission est beaucoup plus nette. Ces différents auteurs montrent surtout que pour un potentiel de transmission donné, les répercussions oculaires sont beaucoup moins fréquentes en forêt qu'en savane. Il apparaît donc que les différences d'intensité de transmission, si elles jouent un rôle important, ne permettent cependant pas d'expliquer totalement les différences d'intensité de l'infestation chez l'homme.

3.2.1.3. Relation entre rythme de transmission dans l'année et intensité de l'infestation:

Bertram (discussion après Choyce, 1964), évoquant ses expérimentations sur le rat du coton, suggère qu'une transmission continue tout au long de l'année, telle qu'on l'observe en zone de forêt, est susceptible de provoquer une inhibition de la croissance et de la fécondité des parasites; ce dernier phénomène pourrait expliquer l'existence de charges microfilariennes dermiques faibles contrastant avec une transmission massive. Le même auteur (discussion après Choyce, 1966) précise que chez le modèle animal qu'il utilise, si le délai entre les infestations successives est inférieur à la période de prépatence, la ponte de microfilaries restera basse. Il pense donc que le caractère saisonnier ou non de la transmission d'*Onchocerca volvulus* peut réguler son abondance chez l'homme.

Mojon (1977) observe au Zaïre des réactions immunitaires (mises en évidence par une réaction d'immunofluorescence) beaucoup plus élevées en forêt qu'en savane. Cet auteur suggère que la permanence ou non de la transmission du parasite au cours de l'année peut être la cause de cette différence.

Prod'hon *et al.* (1982a), comparant un village de forêt de Côte d'Ivoire et un village de savane du Mali (respectivement indices microfilariens de 86,1% et 68,6%, densités microfilariennes moyennes de 53,4 et 13,8 microfilaries par biopsie, taux de cécité de 0,5% et 5,8%) observent qu'il existe une corrélation inverse entre la gravité des signes cliniques (particulièrement les taux de cécité) et les réponses immunologiques. Ils suggèrent qu'une transmission continue, responsable de surinfections répétées, provoquerait une réponse immunitaire plus élevée par excitation itérative, ce qui pourrait expliquer la gravité moindre de la maladie en zone de forêt.

3.2.1.4. Rôle de la longévité des microfilaries:

Cuéllar (1972) évoque les conséquences que pourrait entraîner un "turn-over" plus ou moins rapide des microfilaries. Considérons deux régions où les charges microfilariennes moyennes sont identiques mais où la longévité des embryons est différente: le rythme d'apparition et de disparition des microfilaries dans le derme est d'autant plus rapide que leur longévité est plus réduite. Si les phénomènes consécutifs à la mort des microfilaries sont responsables des complications de l'onchocercose, ces dernières seront plus nombreuses dans les zones où le turn-over est plus rapide.

3.2.2. Mise en évidence de souches d'*Onchocerca volvulus* :

3.2.2.1. Complexes vecteur-parasite:

En 1966, Duke *et al.* entreprennent une série d'expérimentations destinées à étudier le développement des microfilaries provenant de différentes régions chez des simulies d'origines géographiques diverses. Ils montrent que les microfilaries des sujets vivant au Cameroun en zone de forêt se développent bien chez les vecteurs de forêt, du secteur préforestier et de savane guinéenne et mal chez les simulies de savane soudanienne, et ceci que les vecteurs soient d'Afrique Centrale ou d'Afrique de l'Ouest. Inversement, les microfilaries originaires de savane soudanienne du Cameroun ne se développent bien que chez les vecteurs de cette zone bioclimatique. Les résultats de ces "transmissions croisées" conduisent les auteurs à conclure à l'existence d'au moins deux complexes *Simulium damnosum-Onchocerca volvulus*. Ils suggèrent que les souches parasitaires puissent présenter une pathogénicité différente pour l'homme, ceci étant susceptible d'expliquer la multiplicité des faciès épidémiologiques de la maladie.

Dunbar (1966) montre que l'étude précise des chromosomes géants des glandes séricigènes des larves de simulies permet de différencier plusieurs types cytologiques au sein du complexe *S. damnosum*. Plusieurs auteurs mettent en évidence les préférences écologiques des larves des différents cytotypes: on distingue schématiquement, au sein du complexe, les simulies de savane (*S. damnosum* s.s et *S. sirbanum*), celles de grandes rivières de forêt (*S. soubrense* et *S. sanctipauli*) et celles de petites rivières de forêt (*S. squamosum* et *S. yahense*). Reprenant le principe des expérimentations de Duke *et al.* (1966), Philippon (1977) et Quillévééré (1979) entreprennent d'étudier les capacités vectrices de ces différentes espèces pour des souches d'*O. volvulus* de diverses origines. Les rendements parasitaires (rapport entre le nombre de larves observées au 5-7^o jour après le repas sanguin et le nombre de microfilaries ingérées) obtenus lors des différentes expérimentations de ces auteurs sont rassemblés dans le tableau 3 (Quillévééré, 1979). On note que si pour les couples *S. damnosum* s.s.-*S. sirbanum* et *S. squamosum*-*S. yahense* le rendement parasitaire est nettement supérieur pour les souches parasitaires originaires de leurs biotopes respectifs, il n'en est pas de même pour les simulies de grandes rivières de forêt qui transmettent parfaitement toutes les souches d'onchocerques. Ce dernier résultat est différent de celui de Duke *et al.* (1966) qui au Cameroun observait une incompatibilité presque totale entre les simulies de forêt et les souches savaniques d'*O. volvulus*. Au Togo, Barbiero (1982) obtient les mêmes résultats que Philippon et Quillévééré.

Prod'hon *et al.* (1982b), étudiant le développement de diverses souches d'*O. volvulus* chez *S. sirbanum* confirment les observations précédentes concernant ce vecteur. Ils étudient précisément le phénomène de limitation du passage de la membrane péritrophique par les microfilaires déjà bien étudié par Philippon et Bain (1972) et insistent sur le fait qu'il est plus ou moins marqué pour des parasites d'origines différentes.

3.2.2.2. Différences de pathogénicité pour les tissus oculaires de lapin:

Duke et Anderson (1972) et Garner *et al.* (1973) comparent les lésions produites au niveau de la cornée du lapin par l'injection sous-conjonctivale de microfilaires provenant de savane ou de forêt camerounaise. Ils notent que les parasites de savane envahissent en plus grand nombre et plus activement la cornée et induisent une néovascularisation plus étendue que les microfilaires de forêt. L'examen anatomopathologique corrobore les observations cliniques: la réaction inflammatoire au niveau de la conjonctive et de la cornée est plus marquée chez les animaux auxquels la souche de savane a été inoculée. Remarquant que l'inoculation de microfilaires mortes entraîne également une disparité des réponses inflammatoires, les auteurs suggèrent que la différence de pathogénicité entre les deux souches soit liée non seulement à des différences dans le potentiel invasif des parasites mais également à des différences intrinsèques concernant leur toxicité et leur antigénicité.

Duke et Garner (1976) et Garner et Duke (1976) étudient de la même manière les lésions du fond d'œil induites par l'inoculation intra-vitréenne ou intra-rétinienne de microfilaires d'origines diverses. Les lésions obtenues avec ces différentes souches ne semblent pas macroscopiquement différentes; les résultats de l'examen anatomopathologique des lésions précoces montrent que les microfilaires de forêt pourraient être légèrement plus pathogènes pour le fond d'œil que celles de savane.

3.2.2.3. Différences antigéniques:

Les analyses électrophorétiques réalisées par Bryceson *et al.* (1976) sur des antigènes somatiques extraits de vers adultes ne mettent pas en évidence de différence nette entre les souches d'origines différentes (forêt et savane camerounaises) mais révèlent une grande variabilité antigénique entre les parasites d'une même zone ou prélevés chez un même patient. En revanche, grâce aux techniques d'hémagglutination indirecte, ces auteurs mettent en évidence la présence, dans le sérum des onchocerquiens

de forêt, d'un anticorps dirigé contre *O. volvulus*, et non retrouvé dans le sérum des sujets vivant en savane. De plus, et de façon étonnante, les patients habitant en forêt possèdent des anticorps dirigés contre un antigène présent chez les parasites de savane mais non retrouvé chez ceux de forêt.

Lobos et Weiss (1985) comparent des extraits de vers adultes provenant de savane du Mali et de forêt camerounaise en utilisant plusieurs méthodes biochimiques et immunologiques. L'ensemble des résultats met nettement en évidence une diversité antigénique entre les souches de ces deux régions.

3.2.2.4. Différences de répartition de l'activité phosphatase acide:

Les filaires possèdent une phosphatase acide dont l'activité peut être mise en évidence par coloration (Barka et Anderson, 1962). L'étude de la répartition de cette activité enzymatique a permis de distinguer des microfilaires d'espèces différentes. Omar et Schulz-Key (1976) sont les premiers à appliquer cette méthode histochimique à des microfilaires d'*O. volvulus* d'origines diverses (Guatémala, forêt du Libéria et savane soudanaise du Burkina Faso). A l'intérieur de chacune de ces localisations géographiques, ils observent chez plus de 75% des parasites un mode de répartition particulier de l'activité enzymatique. Ce type de coloration prédominant étant différent chez les microfilaires de chacune des trois régions étudiées, les auteurs concluent qu'*O. volvulus* n'est pas une espèce uniforme dans toute son aire de distribution géographique.

En étudiant selon la même technique les microfilaires dermiques de 75 sujets de quatre villages du Nord Togo, Braun-Munzinger et Southgate (1977) décrivent quatre types de coloration enzymatique (A, B, C et D). La distribution de la fréquence de chacun des types est très variable dans les différents villages. La prédominance très nette du type A dans un village et du type D dans un autre conduit les auteurs à suggérer que ces types correspondent à des souches distinctes d'*O. volvulus*, les deux autres représentant soit des souches différentes soit les produits d'hybridation des deux premières.

Omar (1978), poursuivant son analyse sur des microfilaires provenant du Libéria, du Burkina Faso, du Guatémala et du Yémen, décrit cinq types de coloration enzymatique. Il analyse la fréquence relative de ces types chez les habitants d'un même village, chez les individus de différents villages d'une même région et chez les sujets des différentes zones géographiques. Il en conclut que les différences observées peuvent être liées soit à l'existence de souches parasitaires distinctes soit à l'influence de divers facteurs sur l'activité enzymatique des microfilaires: âge de ces dernières ou des vers adultes dont elles sont issues, réponse immunologique de l'hôte. Aucun argument ne permet de trancher définitivement entre ces deux interprétations.

L'étude par le même auteur (Omar et Schulz-Key, 1978) de l'activité phosphatase acide des stades larvaires d'*O. volvulus* chez *S. damnosum* s.l. ne révèle pas de différence entre les parasites de savane soudanienne (Mali et Burkina Faso) et ceux de forêt (Libéria et Côte d'Ivoire).

La même technique a été utilisée pour comparer les souches provenant de trois régions de Côte d'Ivoire (dans deux d'entre elles, les vecteurs sont *S. sanctipauli* et *S. soubrense*, dans la troisième, ce sont *S. yahense* et *S. squamosum*) et une région du Burkina Faso (où le parasite est transmis exclusivement par *S. sirbanum*) (Prost *et al.*, 1980; Omar *et al.*, 1982). Ces auteurs montrent que la distribution des fréquences des différents types de coloration enzymatique est similaire dans les trois groupes de villages de forêt et que celle-ci est significativement différente de celle observée en zone de savane. Les résultats de ces examens histochimiques semblent être corrélés au type de tableau clinique rencontré dans les diverses régions étudiées.

3.2.2.5. Polymorphisme enzymatique:

Cianchi *et al.* (1985) ont réalisé une analyse isoenzymologique sur des adultes d'*O. volvulus* provenant du Mali (savane), de Côte d'Ivoire (forêt) et du Zaïre (forêt-galerie en zone de savane). Par l'étude de 25 systèmes enzymatiques, ces auteurs mettent en évidence une hétérogénéité génétique au sein de l'espèce. Ils observent que les parasites de savane zaïroise sont génétiquement plus proches de ceux de savane malienne que de ceux de forêt de Côte d'Ivoire et notent que ce résultat va dans le sens de la différenciation classique entre onchocercoses de forêt et de savane.

Flockhart *et al.* (1986) ont mené une étude similaire sur des femelles d'*O. volvulus* du Libéria, de Côte d'Ivoire, du Burkina Faso et du Soudan. A partir du polymorphisme observé chez quatre des sept systèmes enzymatiques étudiés, ils mettent en évidence une différence dans la fréquence des allèles entre chaque population de parasites, sauf entre celles du Libéria et de Côte d'Ivoire. Les auteurs concluent cependant que la distance génétique entre les quatre populations de parasites est trop faible pour justifier une révision taxonomique de l'espèce *O. volvulus*.

3.2.2.6. Différences géniques:

Erttmann *et al.* (1987) réussissent à isoler, à partir d'une souche d'*O. volvulus* du Libéria, une sonde d'ADN, appelée pFS-1, qui semble spécifique des parasites de forêt: cette séquence s'hybride avec un long fragment d'ADN provenant de quatre autres isolats de forêt du Libéria et d'un isolat de zone de transition savane-forêt du Togo, mais ne s'hybride pas avec les fragments provenant des deux souches de savane.

De la même manière, Erttmann *et al.* (1990), parviennent à isoler et caractériser un clone, appelé pSS-1, qui s'hybride préférentiellement avec les souches de savane d'*O. volvulus*. Une région (pSS-BT) de la séquence de pSS-1 semble spécifique de ces souches de savane. Les auteurs montrent également que la spécificité de pFS-1 et de pSS-BT ne se limite pas à une région géographique réduite. Ils soulignent que les différences observées au niveau du génome ne sont pas nécessairement à l'origine des différences phénotypiques décrites précédemment.

3.2.2.7. Différences morphologiques:

Botto *et al.* (1988) comparent les caractéristiques morphologiques et biométriques des microfilaires localisées dans l'utérus de femelles d'*O. volvulus* du Vénézuéla (savane et forêt), du Togo (zone de transition savane-forêt) et du Libéria (forêt). Les microfilaires provenant du Libéria sont plus courtes (longueur moyenne de 195 μ contre 260 à 270 μ), plus larges (diamètre moyen de 7 μ contre 4,8 à 5,9 μ) et présentent un espace céphalique plus long (10,3 μ contre 6,9 à 7,6 μ) que celles du Togo ou du Vénézuéla.

Eichner et Renz (1990), comparent la taille des larves infectantes d'*O. volvulus* obtenues par injection intrathoracique de microfilaires de forêt et de savane camerounaise chez des simules de diverses origines. Les larves infectantes de savane sont significativement plus longues (662,6 \pm 66,8 μ) que celles de forêt (624,2 \pm 62,0 μ).

Franz (1980) n'observe pas de différence dans l'ultrastructure de la cuticule de vers adultes provenant de diverses régions.

Duke *et al.* (1990) constatent que la distance entre l'extrémité de la queue et le début du premier et du second ovaire chez des femelles d'*O. volvulus* recueillies au Mali est plus de deux fois supérieure à celle observée chez des vers adultes provenant du Libéria.

3.2.2.8. Différences de localisation dans l'organisme:

En Afrique de l'Ouest, la présence de microfilaires d'*O. volvulus* dans les urines est plus fréquente en savane qu'en forêt (Duke *et al.*, 1975b; Prost *et al.*, 1980). C'est pourquoi certains auteurs estiment que les souches de savane ont plus tendance que celles de forêt à envahir d'autres organes que la peau et l'oeil (Duke, 1981).

Bain *et al.* (1986) et Vuong *et al.* (1988) montrent que pour des charges inférieures à 50 microfilaires par biopsie, les microfilaires des onchocerquiens de savane sont localisées plus profondément dans la peau que celles des onchocerquiens de forêt. Pour des charges supérieures à ce seuil, on observe le phénomène inverse. Les auteurs

suggèrent que ces différences de localisation en profondeur des parasites peuvent avoir des conséquences quant aux possibilités d'envahissement des tissus oculaires.

3.2.2.9. Différences de réceptivité du chimpanzé:

Duke (1980) montre que les souches de forêt sont beaucoup plus facilement transmises au chimpanzé que celles de savane, et que la période prépatente de l'infection chez cet animal est beaucoup plus courte pour les premières que pour les secondes.

3.2.2.10. Différences de sensibilité aux médicaments:

Duke (1970b), comparant l'efficacité de divers protocoles de traitement par le Mel W, observe immédiatement après la prise du médicament une baisse significative des charges microfiliariennes chez les onchocerquiens de savane, aucune réaction de ce type n'étant observée chez les patients de forêt. L'auteur pense que ces résultats sont liés à une différence de sensibilité des souches au médicament mais envisage le rôle possible d'autres facteurs, tels que des différences de métabolisme du produit entre les deux populations.

3.2.3. Différences de réceptivité de l'homme au parasite:

3.2.3.1. Différences génétiques:

Choyce (1958, 1964), constatant que des lésions du segment postérieur observées en zone forestière camerounaise ne sont pas retrouvées au Guatemala, évoque pour celles-ci une origine génétique, en dehors de tout lien avec l'onchocercose.

Il est pratiquement impossible d'évaluer le rôle d'éventuelles différences génétiques entre populations dans la variabilité des tableaux cliniques: ce facteur peut en effet difficilement être étudié isolément. Quelques travaux ont été réalisés en vue d'associer le caractère localisé ou généralisé de l'infestation avec des typages HLA caractéristiques. Des différences significatives dans la fréquence de certains antigènes HLA sont observées entre les sujets présentant une forme localisée d'onchocercose et des sujets non infestés (Brattig *et al.*, 1986). Il est probable que la pathogénicité d'*O. volvulus* varie en fonction des populations humaines, ainsi que cela a pu être suggéré pour *Loa loa* (Noireau *et al.*, 1989).

3.2.3.2. Différences de statut nutritionnel:

Rodger (1957, 1962) et Choyce (1964) suggèrent qu'une carence en vitamine A pourrait agir comme cofacteur dans la survenue des lésions oculaires onchocerquiennes. Cette hypothèse est rejetée par de nombreux auteurs (Monjusiau *et al.*, 1965; Anderson *et al.*, 1974b; Woodruff *et al.*, 1977; Joseph *et al.*, 1979; Prost *et al.*, 1980).

3.2.3.3. Différences dans la constitution de la réponse immunitaire:

Nous avons exposé ci-dessus (3.2.1.3.) l'hypothèse selon laquelle une transmission permanente du parasite entraînerait chez l'homme une production moyenne de microfilaires par ver adulte inférieure à celle existant en cas de transmission saisonnière.

Il semble que l'âge des premiers contacts avec le parasite ait une influence sur l'intensité du tableau clinique. On sait que les sujets infestés pour la première fois à l'âge adulte présentent parfois des manifestations dermatologiques et myalgiques particulièrement intenses (Anonyme, 1987a). Rolland (1972), remarque la gravité des lésions oculaires survenues en quelques années chez des sujets ayant migré d'une zone hypoendémique vers un village hyperendémique (Saint Pierre, Burkina Faso) et suggère que les sujets exposés à la transmission pour la première fois sont plus susceptibles à l'infestation que ceux qui vivent depuis longtemps dans un foyer. Brinkmann *et al.* (1976) mettent en évidence la possibilité de transmission transplacentaire de microfilaires d'*O. volvulus* et émettent l'hypothèse d'une différence dans les réactions immunopathologiques présentées par les sujets exposés ou non au parasite *in utero*. Il est possible que les enfants naissant juste après la période de transmission (quand elle est limitée dans l'année) et qui ne seront donc confrontés aux antigènes parasitaires qu'à l'âge de quelques mois ne constituent pas leur réponse immunitaire contre *O. volvulus* de la même manière que ceux qui sont infestés presque dès la naissance.

3.2.3.4. Différences dans la fréquence des infections associées:

Il est probable qu'un sujet parasité par *O. volvulus* voie son statut immunologique vis à vis de ce parasite modifié par l'existence d'une infection concomitante. Cela doit être d'autant plus vrai que cet agent infectieux est plus proche antigéniquement d'*O. volvulus*. Les interactions avec d'autres nématodes et notamment des filaires mériteraient certainement d'être étudiées, afin de déterminer si ces associations parasitaires se contrarient ou se potentialisent. Ce sujet a fait l'objet de nombreuses expérimentations mais les études de terrain sont encore rares (Christensen *et al.*, 1987).

3.2.3.5. Existence de cofacteurs physiques extrinsèques:

Le rôle aggravant des poussières et de la luminosité a été évoqué dans la pathogénie des lésions cornéennes des habitants de savane. Anderson et Fuglsang (1977) rappellent à ce sujet que les lésions de kératite sclérosante débutent au niveau de la région interpalpébrale, qui est la zone de la cornée la moins protégée.

3.2.4. Discussion:

Il est probable que la multiplicité des faciès épidémiologiques de l'onchocercose soit la conséquence de la combinaison de multiples facteurs. Tous ceux que nous avons passés en revue peuvent jouer un rôle dans la variabilité du tableau clinique de l'onchocercose, avec une importance relative qui peut différer de foyer en foyer.

L'existence de différentes souches d'*O. volvulus* ne fait aucun doute; comme le souligne Nelson en 1970, l'uniformité du parasite dans toute son aire de répartition aurait été au contraire très surprenante. Rien ne permet cependant de remettre en question l'unicité de l'espèce.

La plupart des différences mises en évidence au niveau du parasite n'ont aucun lien évident avec sa pathogénicité. Parmi les études expérimentales, les seules exceptions sont les travaux concernant la réaction à l'inoculation de diverses souches d'*O. volvulus* dans les yeux de lapins. Il faut cependant remarquer que les différences observées dans ces études, même en ce qui concerne les atteintes de la cornée, sont assez faibles et qu'il est par ailleurs difficile d'affirmer que ces résultats, obtenus en utilisant un protocole expérimental assez agressif, soient extrapolables à l'infestation naturelle chez l'homme. Le seul critère permettant de connaître le degré de pathogénicité d'une souche donnée est la gravité du tableau clinique observé dans la communauté humaine dont elle a été isolée. C'est principalement sur cette base que les limites du Programme de lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP) ont été initialement tracées. Si les extensions de l'aire du Programme vers le sud avaient pour but principal de limiter le phénomène de réinvasion des simulies, les résultats des expérimentations de "transmissions croisées" ont également contribué à cette décision car l'introduction en forêt de souches pathogènes hébergées par les populations migrantes venant de savane peut se perpétuer et conduire à une implantation durable de ces souches, qui sont aussi bien transmises par les simulies de forêt que les souches parasitaires locales.

Il est possible que des différences antigéniques au niveau du parasite entraînent chez l'homme des différences qualitatives et quantitatives de la réponse immunitaire.

Dans ce cas, l'appartenance du parasite à telle ou telle souche pourrait effectivement déterminer pour la plus grande part les caractéristiques du tableau clinique. L'identification de ces "antigènes de virulence" pourrait avoir des conséquences dans de nombreux domaines.

Cependant l'identification de caractéristiques du parasite qui, sans être responsables de sa plus ou moins grande virulence, seraient corrélées avec elle, peut être également d'une grande utilité, tant dans le cadre de la lutte antivectorielle que dans celui des programmes de chimiothérapie de masse:

- si l'on observait dans une zone protégée par les traitements larvicides une augmentation de l'incidence de l'infestation, il serait utile de savoir si les parasites en cause appartiennent à des souches locales, en général très pathogènes, ou à des souches provenant, par le biais des réinvasions, de l'extérieur de la zone protégée et donc probablement peu pathogènes;

- la différenciation des microfilaires de souches plus ou moins pathogènes permettrait de relativiser les résultats quantitatifs recueillis jusqu'à présent lors des enquêtes épidémiologiques: nous avons vu que la prévalence de l'infestation et la charge microfilarienne moyenne, qui sont les indices principaux sur lesquels on se fonde actuellement pour délimiter les zones prioritaires pour des chimiothérapies de masse, ne sont corrélées avec la morbidité qu'à l'intérieur de zones relativement limitées.

Plusieurs auteurs ont pu dire que la rareté des manifestations oculaires observée dans certaines régions où sévit une intense infestation signifie que l'adaptation du parasite à son hôte y est supérieure à celle existant dans les zones où les complications sont plus fréquentes (Duke, 1970a; Picq, 1983). Cela pourrait signifier que l'aire de répartition d'*O. volvulus* ne se serait étendue que relativement récemment à la savane ouest-africaine. Mais cela signifie surtout qu'il est un peu artificiel de considérer séparément d'une part les différences entre souches parasitaires et de l'autre l'éventuelle variation de la réceptivité des populations humaines au parasite: cette distinction a été faite ici pour des raisons pratiques; toutefois, il est certain que l'étude des relations entre hôtes et parasites doit prendre en compte non seulement les caractères de chacun des éléments du couple, mais également les différents aspects de leur "confrontation". Les réactions immunitaires ne constituent qu'un des éléments de cet interface dont la complexité et les divers éléments commencent à peine à être connus.

	Forêt	Savane
IMF chez les sujets de 5-9 ans	80-90%	60-70%
Indice kystique	+++	++
Nombre moyen de nodules par sujet	+++	++
Charge mf dermique moyenne	++	+++
Prévalence de l'atrophie cutanée	++	+++
Prévalence de la dépigmentation	+++	+
Prévalence des adénopathies inguinales	+++	++
Prévalence de l'aine pendante	++	+
Prévalence et charge moyenne des MFC	++	+++
Prévalence et charge moyenne des MFCA	+++	+++
Prévalence et charge moyenne des mf dans le vitré	+	++
Prévalence des kératites ponctuées	++	+
Prévalence de la kératite sclérosante	+	+++
Prévalence de l'iritis	+	++
Prévalence de l'atrophie optique	+	+
Prévalence de la chorioretinite	+	+
Prévalence de la cécité	2%	5,10%

Tableau1: Comparaison des tableaux cliniques observés dans des villages hyperendémiques de savane et de forêt camerounaise (Anderson et al., 1974b).
IMF: Indice microfilarien; MFC: microfilaries dans la cornée;
MFCA: microfilaries dans la chambre antérieure.

Tableau 2: Comparaison des tableaux cliniques observés dans les régions hyperendémiques d'Afrique de l'Ouest (Picq, 1975).

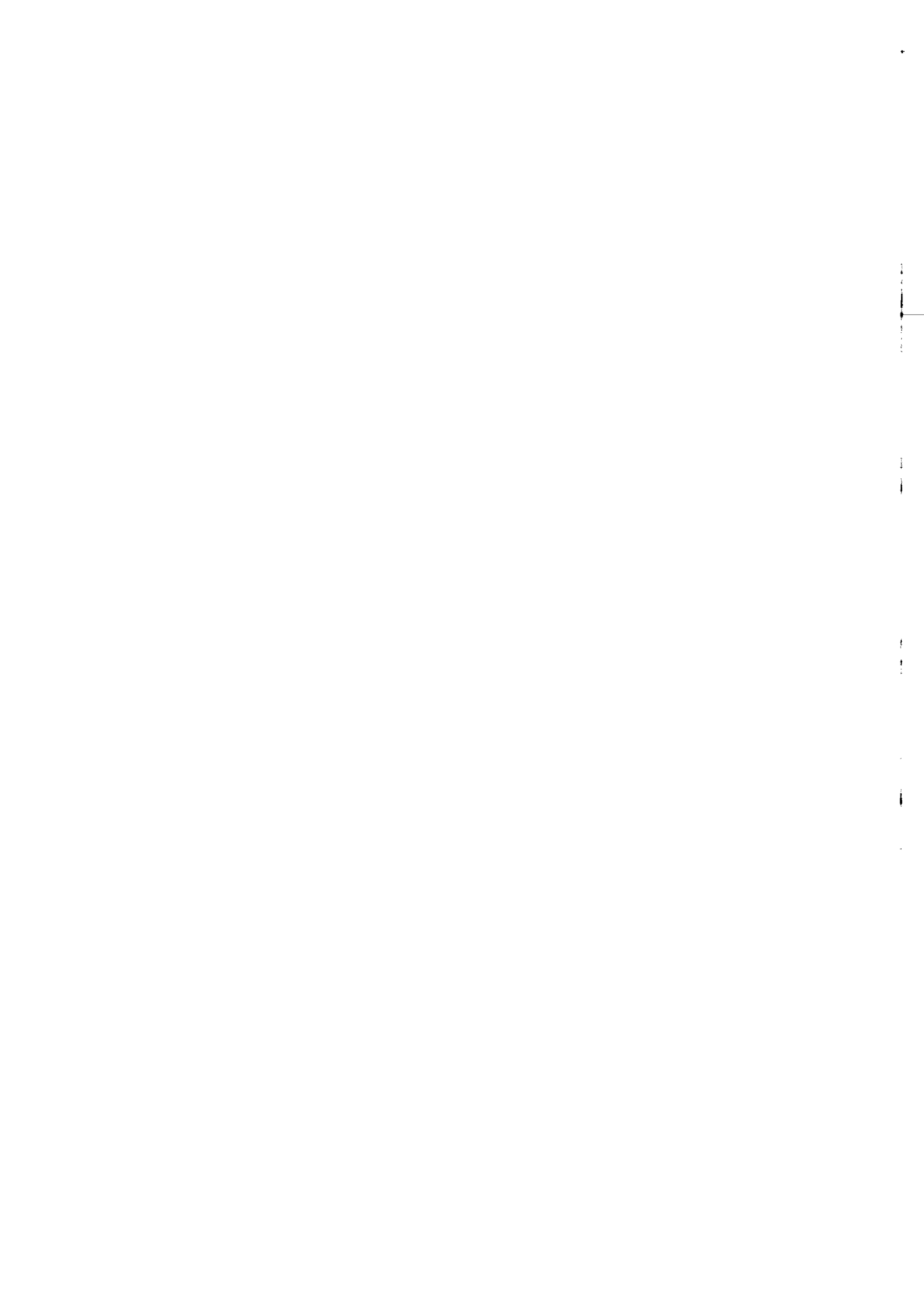
	Forêt (au dessous du 8° L.N.)	Savane (entre 8° et 13° L.N.)	Limite Nord (entre 13° et 15° L.N.)
Indice microfilarien	supérieur à 66%	supérieur à 66%	entre 50 et 60%
Indice kystique	30 à 40%	30 à 40%	20 à 40%
Prévalence des lésions oculaires oncho.	25 à 40%	25 à 40%	5 à 20%
Prévalence des lésions oculaires graves oncho.	1 à 5%	20 à 30%	1 à 15%
Taux de cécité	inférieur à 1%	5 à 15%	0 à 4%
Prévalence des lésions cutanées onchocerquiennes	5 à 20%	10 à 20%	5 à 15%
Charges mf moyennes au dessus de 30 ans	60 mf pour 2 snips	60 mf pour 2 snips	15 à 30 mf pour 2 snips
Différence entre les sexes (hommes plus touchés)	Lésions oculaires	Lésions oculaires	Porteurs snips +
	Lésions oculaires graves	Lésions oculaires graves	Porteurs kystes
			Lésions oculaires
		Cécités	Lésions oculaires graves
	Charges mf moyennes	Charges mf moyennes	Cécités
			Charges mf moyennes

Tableau 3: Rendements parasitaires bruts lors des divers types de transmissions expérimentales (Quillévé, 1979).

	Souche parasitaire		
	O. volvulus de savane (gîtes S. damnosum-S. sirbanum)	O. volvulus de forêt (gîtes S. soubrense-S. sanctipauli)	O. volvulus de forêt (gîtes S. yahense-S. squamosum)
Simulium damnosum	3,2	1,07	0,7
Simulium sirbanum	4,3	1,16	0,8
Simulium soubrense	18	29	31
Simulium sanctipauli	27,9	28,4	26
Simulium yahense	1	6	17,6
Simulium squamosum	1,22	1,35	9,9

Tableau 4: Onchocercose: nombre estimé de sujets exposés, parasités et aveugles dans les pays d'Afrique Centrale.
(source: Comité OMS d'experts de l'onchocercose, 1987).

Pays	Population totale	Sujets exposés à l'onchocercose	Sujets infestés par O. volvulus	Aveugles du fait de l'onchocercose
Cameroun	9.160.000	4.935.000	1.200.000	20.000
Congo	1.650.000	100.000	20.000	500
Gabon	1.130.000	100.000	60.000	3.000
Guinée Equatoriale	380.000	50.000	4.000	100
RCA	2.450.000	1.800.000	390.000	19.000
Tchad	4.790.000	560.000	126.500	11.000



CHAPITRE 2

EPIDEMIOLOGIE DE L'ONCHOCERCOSE



L'intensité de la transmission d'*Onchocerca volvulus* en un endroit et à un moment donnés dépend de l'ensemble des interrelations existant entre le parasite, le vecteur et l'homme.

1. CONTACT HOMME-VECTEUR:

1.1. Abondance de la population simuliidienne:

Elle dépend des facteurs limitants s'exerçant sur les stades préimaginaux et sur les adultes. Les conditions indispensables au développement des stades préimaginaux des simulies vectrices d'*O. volvulus* sont bien connues: vitesse du courant comprise entre 0,5 et 2 m/s, présence de supports de fixation et nourriture adéquate en quantité suffisante pour les larves. Il faut noter que certains facteurs, notamment le pH de l'eau, interviennent dans la répartition des différentes espèces du complexe *Simulium damnosum*. Il est possible que l'abondance plus ou moins grande des sources d'alimentation pour les adultes puisse influencer sur la dynamique des populations simuliidiennes, mais ce facteur ne joue probablement qu'un rôle très restreint, étant donné les possibilités de dispersion de la femelle et son relatif éclectisme alimentaire.

Les fluctuations saisonnières du niveau des cours d'eau entraînent des variations de l'étendue des gîtes préimaginaux. Le Berre (1966) a décrit trois types d'évolution quantitative de la population simuliidienne au cours de l'année: variation synchrone, inverse ou bimodale, correspondant respectivement à une plus grande abondance de gîtes en saison des pluies (hautes eaux), en saison sèche (étiage) ou aux deux. En savane, certains cours d'eau ne coulent que pendant quelques mois dans l'année, et la transmission du parasite ne peut se faire qu'à partir de gîtes saisonniers.

1.2. Exposition de la population humaine:

Elle dépend de plusieurs facteurs qui doivent être pris en compte simultanément:

1.2.1. Amplitude de la dispersion des simulies:

Elle est influencée par des facteurs intrinsèques (notamment les besoins physiologiques de l'insecte, variables selon son âge) et extrinsèques (hygrométrie et surtout protection contre les rayons solaires assurée par la nébulosité et par la végétation).

Ce dernier facteur explique que les types de dispersion diffèrent en fonction de la zone bioclimatique et de la saison (Le Berre, 1966): en savane, la présence d'un couvert végétal plus dense aux abords des cours d'eau (forêt-galerie) suscite une dispersion linéaire des simules le long de ces derniers; ce phénomène est plus marqué en saison sèche et l'on n'observe une dispersion radiaire (dans toutes les directions à partir du cours d'eau) qu'en saison des pluies en savane guinéenne. En forêt, la permanence d'un couvert végétal étendu autorise une dispersion radiaire des femelles en toutes saisons.

1.2.2. Position du village par rapport au gîte:

D'une manière générale, l'intensité du contact entre les deux populations (humaine et vectorielle) est d'autant plus grande que la distance séparant le village et le gîte est plus faible. En forêt, la dispersion radiaire des simules entraîne un contact peu intense mais réparti sur de vastes étendues, dont l'intensité ne diminue que très progressivement quand on s'éloigne du cours d'eau. En savane, l'aire d'extension des vecteurs est en général beaucoup plus réduite. Sauf en savane guinéenne en période de saison sèche, la population simulidienne n'est abondante qu'à proximité des gîtes larvaires.

Rolland et Balay (1969) ont précisé ce schéma général en prenant en compte la position des villages les uns par rapport aux autres. Dans leur étude sur un foyer de savane d'Afrique de l'Ouest, ces auteurs montrent que les villages les plus proches des gîtes constituent une protection pour les collectivités situées plus loin, et synthétisent leurs résultats en distinguant, parmi les villages, ceux qui sont en première, en deuxième ou en troisième ligne.

1.2.3. Degré d'anthropophilie des vecteurs:

Aucun des membres du complexe *S. damnosum* n'est strictement anthropophile et l'éventail des hôtes vertébrés sur lesquels ces vecteurs peuvent prendre leur repas sanguin est très large. Il semble que pour une espèce donnée, le degré d'anthropophilie ou de zoophilie dépende non seulement de la fréquence relative des différents hôtes possibles, mais également de la zone géographique considérée (Quillévéré, 1979). D'une manière générale, *S. soubrense* et *S. sanctipauli*, espèces de grandes rivières de forêt, sont volontiers zoophiles. *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum* qui présentent une zoophilie marquée en savane nord-soudanienne semblent surtout anthropophiles en zones de savane soudanienne et guinéenne.

1.3. Exposition d'un individu au sein d'une population humaine:

1.3.1. Densité humaine:

Un individu, vivant dans l'aire de dispersion d'une population de simulies, est d'autant plus fréquemment piqué que la densité humaine y est plus faible. Une augmentation de l'effectif de la population humaine par rapport à celui des simulies entraîne une "dilution" des piqûres. De manière plus générale, considérant l'homme comme réservoir d'*O. volvulus*, Hervouët et Prost (1979) soulignent que "ce n'est pas la taille des villages qui joue un rôle dans la modulation de la transmission de l'onchocercose, mais les densités humaines par espace utilisé".

Ce phénomène concerne non seulement l'occupation de l'espace d'habitation mais également les aires de travail, notamment les surfaces cultivées. Paris et Lemasson (1987) ont montré que les cultivateurs sont moins fréquemment piqués par les simulies s'ils travaillent en groupe dans le même champ que s'ils travaillent isolément.

1.3.2. Facteurs individuels:

De même que les villages les plus proches des gîtes larvaires sont en contact plus étroit avec la population simulidienne, il est évident que les individus d'une communauté qui exercent leur activité près du cours d'eau sont plus piqués que les autres. Cela explique que certaines professions sont particulièrement exposées (pêcheurs, passeurs,...). De même, dans les régions où les femmes participent moins que les hommes aux travaux agricoles, le contact moins étroit des premières avec le vecteur a pour conséquence qu'elles sont moins fortement infestées.

Il a été démontré (Bellec, 1974) que l'attractivité des individus pour les femelles de *S. damnosum* s.l. est très variable et qu'elle dépend notamment de la corpulence, de la sudation et de l'excrétion de gaz carbonique.

2. RELATION PARASITE-VECTEUR:

2.1. Ingestion des microfilaires:

En Afrique, la densité microfilarienne dermique est maximale au niveau de la moitié inférieure du corps, et c'est à ce niveau que les simulies du complexe *S. damnosum* piquent préférentiellement. Celles qui prennent leur repas sanguin dans les parties hautes du corps ingèrent donc moins de parasites.

Le nombre de microfilaires ingérées par les simulies piquant un sujet donné au niveau d'une même région anatomique peut être très variable; ceci peut être expliqué par l'hétérogénéité de la répartition des embryons à l'intérieur d'une surface de peau réduite (Kershaw *et al.* 1954; Duke, 1962b; Shelley *et al.* 1979); mais la moyenne du nombre de microfilaires ingérées est en général étroitement liée à la charge dermique de l'individu (Duke, 1962a; De Leon et Duke, 1966; Philippon, 1977; Collins *et al.*, 1977; Campbell *et al.*, 1982; Takaoka *et al.*, 1984; Prod'hon *et al.*, 1986). Chez certains sujets, l'épaississement de la peau consécutive à l'infestation onchocerquienne, rend les microfilaires moins accessibles au vecteur (Kershaw *et al.*, 1956; Duke, 1962a).

Les charges parasitaires observées au sein d'une communauté sont également très variables: en général, leur distribution est surdispersée (Anderson et May, 1985), c'est à dire que la variance est supérieure à la moyenne des charges microfilariennes, et qu'en conséquence un petit nombre d'individus héberge la majorité des parasites; la distribution des simulies en fonction du nombre de microfilaires ingérées aura le même aspect que celle des individus en fonction des densités parasitaires.

2.2. Développement ultérieur:

Les microfilaires ne peuvent poursuivre leur évolution chez le vecteur que si elles parviennent à passer la membrane péritrophique (qui se forme dès le début du repas sanguin) pour atteindre l'hémocèle. L'essentiel de la réduction de la charge parasitaire chez la similie est due à l'emprisonnement des microfilaires dans cette membrane (Lewis, 1953; Duke et Lewis, 1964; Bain et Philippon, 1970). Un quart à un tiers des microfilaires ayant traversé la paroi stomacale meurent dans l'hémocèle, aussi bien en savane qu'en forêt. La mortalité des larves est beaucoup plus réduite à partir du moment où elles sont parvenues dans les muscles thoraciques, notamment en zone de savane (Philippon, 1977; Quillévéré, 1979).

Le rendement parasitaire est le rapport entre le nombre de larves infectantes et le nombre de parasites ingérés. Chez les espèces savaniques *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*, la proportion de microfilaires passant dans l'hémocèle (et donc le rendement parasitaire) est d'autant plus faible que le repas sanguin en contient beaucoup: ce phénomène est appelé phénomène de limitation (Bain, 1971; Philippon et Bain, 1972; Philippon, 1977). Ceci explique qu'il est rare de retrouver plus de trois larves infectantes chez les simulies de savane. Chez les vecteurs de forêt, la proportion de parasites passant dans l'hémocèle semble constante jusqu'à un seuil situé aux alentours de 10 microfilaires ingérées. Au delà, il n'y a plus proportionnalité, et l'on observe comme chez les simulies savaniques un phénomène de limitation (Philippon, 1977). Les espèces forestières hébergent fréquemment plus de dix larves infectantes: ce sont de meilleurs vecteurs potentiels que les espèces de savane.

2.3. Retransmission du parasite:

La durée du cycle parasitaire chez la simulie dépend de la température extérieure. Elle est en moyenne de 7 jours mais peut varier de 6 jours (en forêt) à 12 jours (si la température est inférieure à 18°).

Le rythme des repas du vecteur correspond à la durée de son cycle gonotrophique. Les deux premiers repas sont espacés de cinq jours et les suivants de six, quelle que soit la zone bioclimatique (Le Berre, 1966). En combinant ces observations, on constate qu'une simulie qui ingère des microfilaires lors de son premier repas de sang ne peut retransmettre des larves infectantes que lors du troisième. De même, pour les femelles pares, il est exceptionnel qu'un cycle parasitaire complet puisse s'effectuer entre deux repas de sang.

Le longévité du vecteur joue également un rôle essentiel dans la dynamique de transmission d'*O. volvulus*. La longévité moyenne des simulies augmente progressivement de la forêt vers la savane soudanienne. En conséquence, la proportion de simulies atteignant l'âge épidémiologiquement dangereux (qui atteignent le troisième repas de sang) est plus importante en savane qu'en forêt: Quillévéré (1979) observe des pourcentages de 6%, 22%, 18,5% et 25% respectivement pour *S. soubrense* (grandes rivières de forêt), *S. yahense* (petites rivières de forêt), *S. damnosum* s.s. (savane guinéenne) et *S. sirbanum* (savane soudanienne).

3. RELATION PARASITE-HOMME:

3.1. Déroulement du cycle du parasite chez l'homme:

Le début du cycle, après la pénétration des larves infectantes dans la peau, est très mal connu. La période de prépatence, c'est à dire séparant l'infestation et l'apparition des microfilaries dans le derme, est en moyenne de 12-15 mois mais peut varier de 7 mois à plus de deux ans (Prost, 1980b).

Plus que la longévité des adultes, c'est la durée de la période de fécondité des femelles qui a une importance épidémiologique. Celle-ci peut être estimée par l'analyse de l'évolution des charges microfilariennes dans une zone où la transmission est interrompue. Remme *et al.* (1990b), à partir des données des 14 premières années du Programme de lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP) évaluent la longévité moyenne des femelles fécondes à 12 ans environ.

Duke (1968) a estimé à 12-18 mois la durée moyenne de vie des microfilaries en observant leur disparition progressive dans les prélèvements cutanés réalisés chez des sujets traités par macrofilaricide.

3.2. Répartition des parasites chez l'homme:

Nous avons déjà signalé qu'en Afrique, la densité des microfilaries dans le derme était plus importante au niveau de la moitié inférieure du corps. Cependant, la répartition des parasites dans l'organisme peut varier en fonction des zones d'endémie: Anderson *et al.* (1974b) ont montré au Cameroun que pour des sujets présentant une charge microfilarienne similaire au niveau de la ceinture pelvienne, la densité parasitaire observée à l'épaule est plus élevée en zone de savane qu'en zone de forêt.

Le pourcentage de vers adultes libres dans l'organisme est inconnu. Divers auteurs ont montré qu'en général, la proportion de nodules situés au niveau de la partie haute du corps est plus grande en forêt qu'en savane.

3.3. Régulation de la charge parasitaire:

Le mécanisme des interactions entre l'organisme humain et les différents stades d'*O. volvulus* est loin d'être parfaitement connu. L'intensité des réponses immunitaires peut varier largement, même chez des sujets présentant des tableaux cliniques ou des

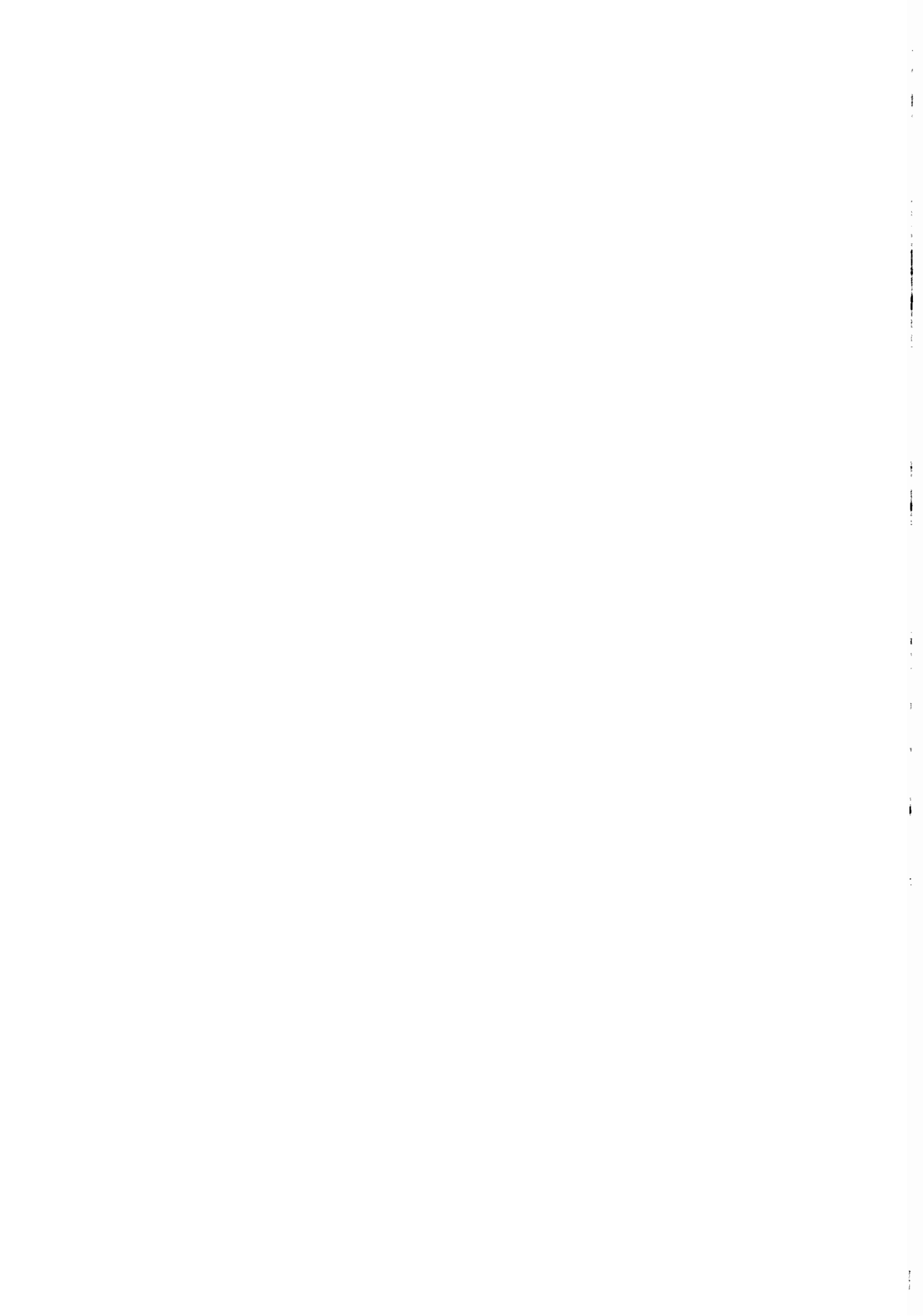
charges parasitaires similaires. Nous nous limiterons ici à l'exposition des principaux faits.

La présence de microfilaires vivantes dans l'oeil ou dans le derme ne semble pas provoquer l'apparition d'une réaction inflammatoire; en revanche, les microfilaires mortes sont habituellement entourées de cellules, principalement des éosinophiles et des macrophages (Henson *et al.*, 1979). Il semble que ces phénomènes soient en rapport avec la localisation précise des microfilaires dans les tissus: leur localisation habituelle est le réseau lymphatique du derme, où elle n'induit pas de réaction inflammatoire; en revanche les microfilaires ayant pénétré accidentellement dans les tissus extra-lymphatiques sont associées à un processus inflammatoire (Vuong *et al.*, 1988).

La réponse humorale se traduit par une augmentation globale des taux d'anticorps (Buck *et al.*, 1973; Ngu et Blackett, 1976; Büttner *et al.*, 1982). Cette augmentation concerne les IgG, les IgM, les IgA et surtout les IgE (Greene *et al.*, 1985a; Karam et Weiss, 1985; Titanji *et al.*, 1985; Ward *et al.*, 1988). Certains de ces anticorps sont relativement spécifiques d'*O. volvulus*, notamment les IgE (Weiss *et al.*, 1982) et certaines IgG, notamment des IgG4 (Cabrera *et al.*, 1989). Les sujets présentant une onchocercose localisée et des charges microfilariennes dermiques très faibles (sowda) ont des taux d'anticorps beaucoup plus élevés que ceux présentant une forme généralisée de l'infestation (Büttner *et al.*, 1982). Parmi les IgG, il existe des anticorps bloquants qui peuvent supprimer ou moduler les réponses allergiques à IgE (Ottesen, 1984).

On observe généralement une diminution des réactions immunitaires à médiation cellulaire. Cette immunodépression se manifeste vis à vis d'antigènes filariens spécifiques (Buck *et al.*, 1969, 1971), principalement chez les sujets présentant une forme généralisée de la maladie, c'est à dire dont la charge microfilarienne dermique est élevée (par opposition à la forme localisée du sowda) (Ngu et Blackett, 1976; Bartlett *et al.*, 1978; Ngu, 1978; Karam et Weiss, 1985; Brattig *et al.*, 1987; Ward *et al.*, 1988). Elle existe également vis à vis d'autres antigènes: tuberculine et BCG (Buck *et al.*, 1969, 1970; Rougemont *et al.*, 1977; Prost *et al.*, 1980; Greene *et al.*, 1983; Gallin *et al.*, 1988; Kilian et Nielsen, 1989b), vaccin antiamaril (Buck *et al.*, 1970), vaccin antitétanique (Prost *et al.*, 1983; Junghanns *et al.*, 1986; Kilian et Nielsen, 1989a). Ces phénomènes d'immunodépression pourraient être liés à l'apparition de facteurs immunosuppresseurs d'origine parasitaire (Luty *et al.*, 1990).

D'autres mécanismes que l'immunodépression peuvent participer au maintien du parasite dans l'organisme. Il semble notamment que la surface des microfilaires se renouvelle et se modifie en permanence, ce qui aurait pour effet d'éliminer les anticorps qui se seraient fixés sur elle (Edwards *et al.*, 1990). Par ailleurs, la surface du parasite pourrait être "masquée" par la fixation de molécules d'hôte, d'albumine notamment (Forsythe *et al.*, 1981).

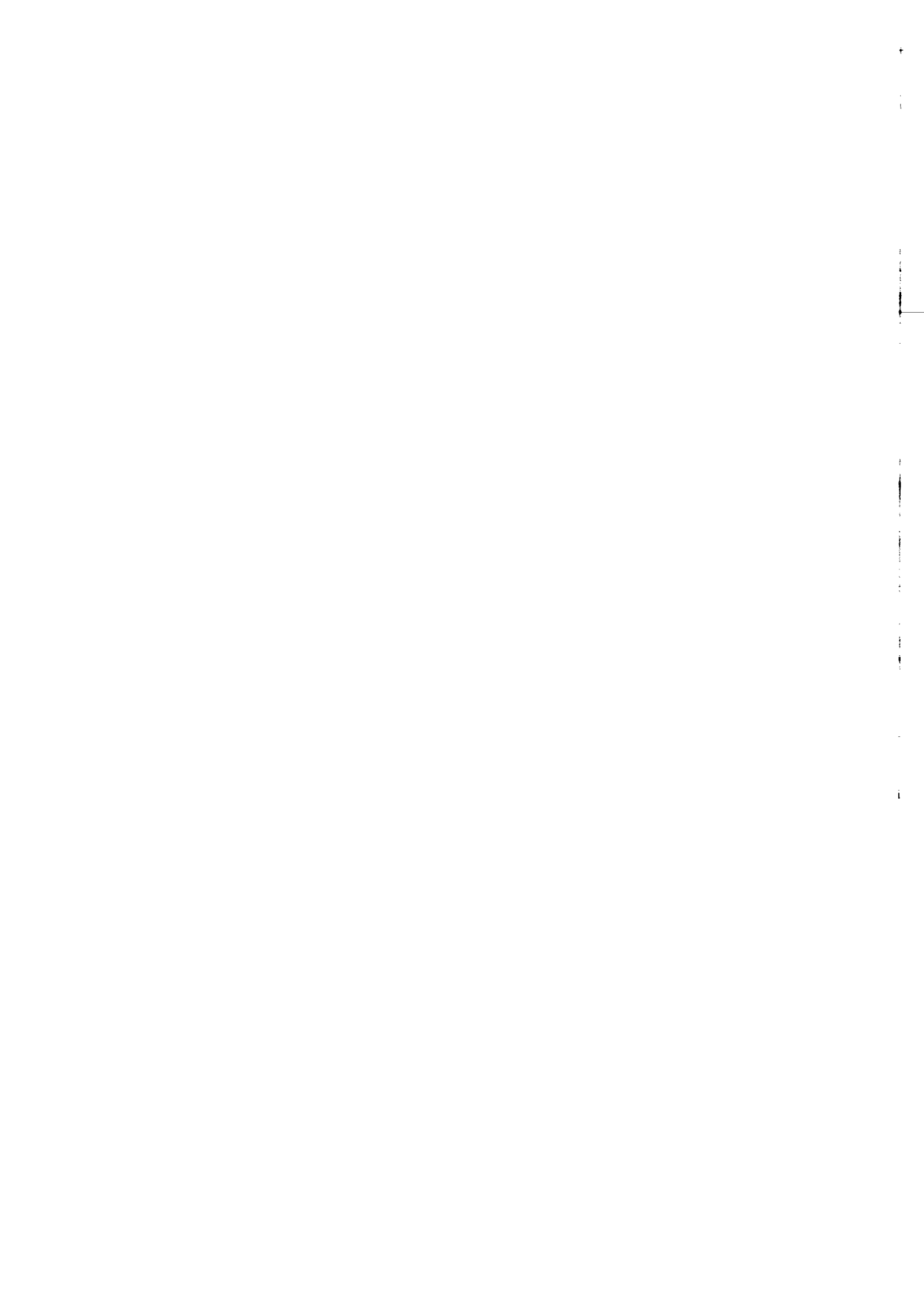


CHAPITRE 3

REPARTITION DE L'ONCHOCERCOSE

EN AFRIQUE CENTRALE:

REVUE DE LA LITTERATURE



Dans ce chapitre ne seront considérés que les états membres de l'OCEAC (Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale): Cameroun, Congo, Gabon, Guinée Equatoriale, République Centrafricaine, Tchad. La population de ces pays représente environ 20 millions d'habitants. Le Comité OMS d'experts de l'onchocercose, dans son troisième rapport (Anonyme, 1987a) évalue le nombre de sujets exposés à l'onchocercose à 7.545.000, le nombre de sujets infectés à 1.800.000 et le nombre d'aveugles par onchocercose à un peu moins de 55.000 (tableau 4). Des synthèses récentes de la situation épidémiologique existent en ce qui concerne les pays voisins: le Nigéria (Crosskey, 1981), le Zaïre (Maertens, 1979) et le Soudan (Williams *et al.*, 1985; Baker et Abdelnur, 1985).

A partir des diverses sources disponibles, nous tenterons d'apprécier d'une part la répartition de l'infestation et de la maladie et d'autre part l'importance de la parasitose en terme de santé publique.

1. GENERALITES:

1.1. Diversité des enquêtes sur l'onchocercose en Afrique Centrale:

Les études les plus anciennes, c'est à dire précédant l'utilisation de pinces à sclérectomie pour la réalisation des biopsies cutanées, n'étaient pas toujours menées selon des méthodologies très rigoureuses en ce qui concerne l'échantillonnage et le recueil des données. Les enquêtes à large échelle étaient principalement basées sur la recherche des porteurs de nodules (Nebout, 1971; Vinet, 1976) et leur objet principal était l'identification de foyers inconnus jusqu'alors (Languillon, 1957). En conséquence, les résultats quantitatifs étaient assez approximatifs et les prévalences en général nettement sous-évaluées.

Grâce aux travaux menés par les chercheurs du Laboratoire de Recherche en Parasitologie de Kumba (Ouest Cameroun) et de l'ORSTOM, le tableau clinique de l'onchocercose et la dynamique de transmission du parasite dans les diverses zones bioclimatiques de la région sont maintenant bien connus. Ces études ont permis de se faire une idée précise du faciès épidémiologique de la maladie en Afrique Centrale. Cependant, ne concernant qu'un nombre réduit de villages, leur utilité quant à l'étude de la répartition de la parasitose est limitée.

Dans le cadre de l'étude de faisabilité d'un programme inter-états de lutte antisimulidienne élaborée à la fin des années 1970, un certain nombre d'enquêtes, certaines à très large échelle (Louboutin Croc et Madi Kambaba, 1983), ont été réalisées au Cameroun, au Tchad et en République Centrafricaine. Ces études, très précieuses, ne peuvent pourtant être comparées à la masse d'informations recueillies lors des enquêtes systématiques menées en Afrique de l'Ouest avant le début du Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest en 1974 (Onchocerciasis Control Programme ou OCP) (Prod'hon, 1984).

Les méthodes de prélèvement et d'examen des biopsies cutanées utilisées en Afrique Centrale sont très variables. Seuls de vastes programmes de lutte, comme OCP, qui nécessitent une coordination et une évaluation des interventions, permettent d'imposer des techniques standardisées d'étude épidémiologique. Les données rassemblées en annexe I dans les tableaux I.1 à I.8 mettent en évidence la diversité des méthodologies employées en Afrique Centrale. Malgré cette absence de standardisation, il est possible, en utilisant des formules de correspondance entre les différents indices, de réaliser une synthèse de la situation épidémiologique dans cette région.

1.2. Indices:

L'indice microfilarien et le taux de cécité bilatérale sont les deux indices les plus utilisés par les différents auteurs pour décrire la situation épidémiologique d'un village ou d'une région. Malgré les défauts qui leur sont attachés, leur utilisation presque générale depuis le début des années 1970 les rend très précieux dans un travail de cartographie épidémiologique. Notre description de la répartition de la maladie utilisera donc l'indice microfilarien défini selon les critères de Prost et Prod'hon (1978) et Moreau *et al.* (1978) et les niveaux d'endémie seront définis selon les critères de Prost *et al.* (1979).

2. SOURCES:

Elles sont de plusieurs types:

- les rapports d'enquêtes présentant pour chaque village des indices parasitologiques et éventuellement ophtalmologiques;
- les rapports d'enquêtes moins précis, soit que les examens aient été réalisés selon une méthodologie plus rudimentaire (recherche des porteurs de nodules par exemple (Nebout, 1971)), soit que les résultats soient présentés globalement pour des unités de population plus importantes que le village (Vinet, 1976);
- les rapports de synthèse, destinés à présenter l'état des connaissances en vue d'un projet de lutte contre l'infestation;
- les travaux de Paris (1983 et 1984) concernant la répartition des cécités au Nord-Cameroun, étudiée à partir du recensement des personnes exemptées d'impôt à cause de cette infirmité.

3. RESULTATS:

Les figures 1 et 2 présentent la situation des cours d'eau et des autres éléments de géographie physique cités dans le texte. L'emplacement et la taille des localités sont indiqués dans les figures 3 et 4.

3.1. Bassin du Logone: foyer Vina-Pendé-Logone:

L'existence du foyer Vina-Pendé-Logone, soupçonnée dès 1958 par Brocquet, a été confirmée par Nebout (1971), qui y a réalisé une série d'enquêtes à partir de 1966. Il s'étend au Cameroun, en République Centrafricaine et au Tchad. La zone d'endémie est arrosée d'une part par la Vina, la Mbéré et la Lim (qui en se réunissant constituent le Logone Occidental) et de l'autre par la Pendé (qui au Tchad prend le nom de Logone Oriental). Ce foyer est également appelé foyer de Baïbokoum (Nebout, 1971) ou de Touboro (Le Bras *et al.*, 1976).

Les limites camerounaises de la zone hyperendémique sont parfaitement connues (Anderson *et al.*, 1974a; Anderson *et al.*, 1975; Le Bras *et al.*, 1976; Louboutin Croc et Madi Kambaba, 1983; Yadjji, 1983) (figure 5). Elles sont très nettes à l'ouest et au sud-ouest de Touboro: sur la route reliant cette ville à Ngaoundéré via Bélèl, tous les villages sont hyperendémiques jusqu'à Bong (indice microfilarien (IMF) de 66,6%) alors que la localité voisine, Quantounou, est mésoendémique (IMF de 36,4%). Sur la route de

Touboro à Ndok, on observe de la même façon une décroissance rapide de la prévalence de l'infestation à partir de Lagoye (IMF de 57,8% pour 28,2% à Ndok). Au nord-ouest, le foyer Vina-Pendé-Logone rejoint celui de la Bénoué-Mayo Rey par un ensemble de villages en situation limite entre l'hyper et la mésoendémicité: sur la route de Touboro à Sorombéo, les IMF varient entre 50 et 70%. Au Tchad, les seules données parasitologiques disponibles sont celles de l'étude de Buck *et al.* (1969, 1970 et 1971) à Ouli Bangala (au confluent de la Lim et du Logone) et celles de Coly (1975a) à Mbassaye et Pao. Cependant, les enquêtes de Nebout (1971), basées sur la recherche des porteurs d'onchocercomes, permettent de fixer approximativement les limites de la zone hyperendémique du foyer dans ce pays. Il semble qu'elle ne s'étende pas très loin au nord et à l'est de Baïbokoum puisque Pandzangué et Bessao (respectivement à 25 km au nord-est et à une trentaine de kilomètres à l'est de cette ville) sont mésoendémiques. Cela peut s'expliquer aisément par le fait que la pente du Logone est très faible à partir de Pandzangué. Il semble cependant que la région de Goré, notamment la zone située au sud-ouest de cette ville, arrosée par la Pendé, présente un niveau d'endémie relativement élevé et que le foyer se prolonge même jusqu'à la région de Doba et Bébédja (Resnikoff, 1988). Les données concernant la zone de transition entre le foyer Vina-Pendé-Logone et celui du Mayo Kebbi sont extrêmement rares. Il semble que le niveau d'endémie soit faible à l'exception de certains villages particulièrement exposés comme Argao, situé sur la Nya, qui est hyperendémique (Doumdé, 1988; Doumdé et Balbangui, sous presse). En République Centrafricaine, six villages ont été examinés du point de vue parasitologique et ophtalmologique dans la Préfecture de l'Ouham Pendé (Cavallo, 1984; Toufic, 1987). Les trois villages les plus proches des frontières avec le Cameroun et le Tchad (Gami, Bali et Lapoinzoui) sont hyperendémiques. Il en est certainement de même à Ngaoundaye, où Nebout (1971) a trouvé 40% de porteurs de nodules, et de nombreux villages de la région où Vinet (1975) en a observé plus de 50%. Ce dernier auteur propose une carte de répartition de l'onchocercose pour l'ensemble du pays (Vinet, 1976). Celle-ci présente les indices kystiques pour chaque secteur. Elle indique donc les régions où des enquêtes parasitologiques complémentaires seraient utiles mais ne permet pas de tracer précisément les limites de la zone hyperendémique. Cette zone d'endémie est en continuité avec d'autres foyers, notamment celui de l'Ouham.

Il apparaît de l'ensemble de ces données que la zone comprise entre Touboro, Baïbokoum et Ngaoundaye constitue l'"épicentre" du foyer Vina-Pendé-Logone. Les villages qui s'y trouvent présentent des indices microfilariens supérieurs à 80%. Le retentissement visuel de l'infestation y est important: les différents auteurs observent dans cette zone d'hyperendémie forte des taux de cécité de plus de 5% (Anderson *et al.*, 1974b), d'environ 3% (Le Bras *et al.*, 1976), de 1,5 à 5,8% (Louboutin Croc et Madi Kambaba, 1983), de 0 à 17% (Toufic, 1983) et de 3 à 15% (Cavallo, 1984). Rolland,

lors de son enquête de 1977 dans la région de Baïbokoum montre que la gravité des répercussions oculaires de l'infestation dans ce foyer est comparable à celle observée dans les zones les plus atteintes d'Afrique de l'Ouest (Rolland, comm. pers.). Les villages situés jusqu'au début des années 1980 le long de la Mbéré semblaient particulièrement atteints. Ces communautés se sont déplacées de 10 à 20 km vers l'ouest, sur un nouvel axe routier, et il est difficile de faire la part de la maladie dans les causes de ce déplacement.

3.2. Bassin de la Bénoué:

Le bassin de la Bénoué est très étendu et comprend plusieurs régions d'hyperendémie onchocerquienne.

3.2.1. Foyer du Faro-Déou:

Il a été signalé pour la première fois par Languillon (1957). Les enquêtes parasitologiques d'Anderson *et al.* (1974a et b), de Dawaye (1981), de Louboutin Croc et Madi Kambaba (1983) et d'Amadou (1984) permettent de tracer précisément les limites de la zone hyperendémique à l'est et au nord. Les travaux de Paris (1983, 1984) confirment ces résultats et les complètent en ce qui concerne la situation épidémiologique au sud de la région. Les enquêtes de Cavallo (1983) et de Toufic (1984) permettent d'évaluer l'impact oculaire de l'infestation.

Les cours d'eau concernés sont principalement le Faro et le Mayo Déou et leurs affluents, notamment le Mayo Pounko; le Mayo Boki et le Mayo Sala, affluents de rive droite de la moyenne Bénoué arrosent également ce foyer.

La zone hyperendémique, proche de Poli, est centrée par le Hossere Godé (1665 m). Elle est comprise entre les Monts Alantika à l'ouest, la route goudronnée Garoua-Ngaoundéré à l'est et le 8° Nord et le 9° Nord (Louboutin Croc et Madi Kambaba, 1983) (figure 5). Les indices microfilariens sont généralement supérieurs à 80% dans les villages situés sur les routes de Gouna à Tchamba et de Tchamba à Béka. Malgré l'absence de données parasitologiques, il semble d'après les résultats de Paris (1983, 1984) et les observations de Boutrais (1978) que les villages situés au sud de la plaine Koutine, c'est à dire dans la partie la plus en amont de la vallée du Mayo Déou, soient en situation d'hyperendémie forte. Il est difficile d'établir dans quelle mesure ce foyer s'étend au Nigéria à l'ouest des Monts Alantika: Budden (1956) et Crosskey (1981),

faisant la synthèse des renseignements très fragmentaires concernant cette région estiment que les répercussions de l'onchocercose sont sévères dans la vallée de la Taraba.

Les taux de cécité sont très variables pouvant atteindre 7% (Cavallo, 1983). D'une manière générale, il semble que les complications oculaires de l'onchocercose soient peu fréquentes dans ce foyer, malgré la prévalence élevée de l'infestation (Toufic, 1984; Claveau, comm. pers.).

3.2.2. Foyer de la Bénoué-Mayo Rey:

Ce foyer très dispersé est arrosé par la haute et la moyenne Bénoué et ses affluents, notamment le Mayo Oldiri, le Mayo Rey et le Mayo Lidi. Les villages les plus fortement infestés, souvent en situation hyperendémique, sont situés le long du Mayo Rey, entre Tcholliré et Sorombéo (Fuglsang et Anderson, 1977; Louboutin Croc et Madi Kambaba, 1983; Renz *et al.*, 1987a et b). Au nord de Tcholliré, dans la région de Rey Bouba, le débit des cours d'eau n'est pas favorable à la constitution de gîtes larvaires pour les simulies. Les villages situés entre Tcholliré et le Mayo Oldiri présentent un niveau d'endémie assez faible (Renz *et al.*, 1987a et b), mais il n'existe aucune donnée en ce qui concerne ceux qui sont situés plus au sud-ouest, près de Bandjoukri. De même, il est difficile de présumer du niveau d'endémie à l'est du foyer, dans la région de Madingrin contiguë avec le Tchad. Nous avons déjà noté qu'au sud-est de Sorombéo, le foyer rejoint celui de la Vina par un ensemble de villages où les indices microfilariens varient entre 50 et 70%.

Les taux de cécité bilatérale chez les sujets de 15 ans et plus dans les villages de ce foyer examinés par Louboutin Croc et Madi Kambaba sont compris entre 1,7 et 4,0%. Renz *et al.* (1987b) observent un pourcentage d'aveugles de 7,6% à Mayo Galké et Toufic (1983) relève des taux de cécité de 3 à 4,3%.

3.2.3. Foyer du Mayo Kebbi:

En 1929, Moulinard observe dans les villages situés entre Léré et Pala un pourcentage important d'aveugles et de porteurs d'hydrocèle. En 1950, Soumaire prospectant la même région rattache ces manifestations à l'onchocercose. Les enquêtes de Richet en 1953, puis de Taufflieb et de Plumauzille en 1954 permettent de tracer les limites du foyer (Taufflieb, 1955; Coly, 1975b). La zone la plus atteinte, centrée sur les chutes Gauthiot, est située de part et d'autre du bief compris entre les lacs de Tréné et de Tikem (figure 6). Coly (1975b) la définit comme un polygone délimité par les villages de

M'bourao, Mayo Lédé, Tréné, Labsaye, Bissimafou, Gamboké-Vri, Gamba et Bisséo-Gourmey et considère que la population de cette zone hyperendémique est de 20.000 habitants.

Il est extrêmement difficile d'apprécier le niveau d'endémie actuel dans cette région. La plupart des enquêtes menées de 1967 à 1972 sont basées sur la recherche des porteurs de nodules et les résultats de ces études sont, comme le souligne Coly (1975b), très en dessous de la réalité. Cet auteur résume également les données de De Rougé (1974) qui observe dans cinq villages situés au centre du foyer un indice kystique global de 34% et un pourcentage de biopsies positives de 50% chez les porteurs de nodules. De plus, ces données relativement anciennes doivent être revues car de nombreux villages ont disparu ou se sont déplacés depuis les premières enquêtes. Les données les plus précises sont celles de Laure et Resnikoff (1987) (villages de Lata, Pouah et Gourmey) et de Doumdé et Balbangui (sous presse) (villages de Tréné et Fouli Yakabo): les IMF varient de 52 à 66% et les taux de cécité d'origine onchocercienne de 4 à 5%. Les répercussions oculaires sont donc fréquentes bien que la situation soit à la limite de l'hyperendémicité. Rappelons que les examens ophtalmologiques réalisés dans le village de Souklando par Geller en 1951 et Lucquiaud en 1962 mettaient en évidence respectivement 50 et 17% d'aveugles (Védy et Sirol, 1973). Resnikoff estime respectivement à 25000, 15000 et 1300 le nombre de sujets soumis au risque, de personnes infectées et d'aveugles par onchocercose.

C'est dans le foyer du Mayo Kebbi que fut entreprise en 1955 une vaste campagne contre l'onchocercose combinant lutte antivectorielle par lindane (larvicide et adulticide) (Taufflieb, 1955) et traitement de la population (nodulectomies et cures de diéthylcarbamazine et suramine). Les épandages d'insecticides se poursuivirent tous les ans jusqu'en 1963, puis furent interrompus du fait de la réapparition constante des simulies à chaque saison des pluies.

3.3. Bassin du Chari:

3.3.1. Foyer du Moyen Chari:

Ce foyer, découvert et exploré en 1952 et 1953 par Ziegler (Védy et Sirol, 1973), a été décrit en détail du point de vue parasitologique et ophtalmologique (Lagraulet *et al.*, 1967; Schémann, 1975; Resnikoff *et al.*, 1984; Doumdé et Balbangui, sous presse). Selon Resnikoff *et al.* (1984), il correspond à une zone délimitée par les latitudes 8°40' et 8°53' Nord et les longitudes 18°40' et 18°58' Est. Ce foyer de taille réduite est centré par le village de Moussafoyo, situé à une cinquantaine de km au sud-est de Sarh (ex Fort-

Archambault). Il semble que tous les villages situés à moins de 30 km de Moussafoyo et à moins de 15 km du Chari soient hyperendémiques. Les villages proches du Bahr Aouk avant sa confluence avec le Gribingui sont dans la même situation. Les limites est et sud du foyer, situées en République Centrafricaine, ne sont pas précisément fixées. Il est probable qu'il y ait une continuité avec le foyer de l'Ouham, mais aucune donnée concernant cette zone de transition n'est figurée sur la carte de Vinet (1976). Les taux de cécité d'origine onchocerquienne varient de 0 à 6% dans les villages visités par Lagraulet *et al.* (1967) et de 1,8 à 4,7% dans ceux examinés par Resnikoff *et al.* (1984). Resnikoff estime respectivement à 45000, 18000 et 1400 le nombre de sujets soumis au risque, de personnes infectées et d'aveugles par onchocercose.

3.3.2. Foyer du Gribingui:

Son existence est suggérée par les données présentées par Vinet (1976) qui indiquent un niveau d'endémie élevé dans la région de Kaga Bandoro. Klein et Traoré-Lamizana (1985), effectuant un sondage dans le village de Nana-chutes, situé à moins d'un kilomètre de la Nana-Mandala, affluent du Gribingui, trouvent un indice microfilarien d'environ 90%. L'étendue de ce foyer et les répercussions oculaires de l'infestation restent à déterminer.

3.3.3. Foyer de l'Ouham:

Les travaux résumés par Vinet (1976) semblent indiquer que les régions de Bozoum et de Bossangoa sont des zones d'hyperendémie onchocerquienne. Ces résultats sont confirmés par les études parasitologiques (Cavallo, 1984; Le Mao *et al.*, 1985) et ophtalmologique (Toufic, 1987) de neuf villages situés dans le bassin de l'Ouham. Toutes les localités étudiées situées sur la route de Bozoum à Bouca ainsi qu'un village proche de Batangafo sont hyperendémiques et présentent des taux de cécité bilatérale de 4 à 10,75%. L'Ouham, de sa source à Batangafo, ainsi que ses affluents, présentent de très nombreux gîtes à simulies. Il est probable que le foyer de l'Ouham soit très étendu et qu'il s'intrique à l'ouest avec celui de la Vina-Pendé-Logone et à l'est avec celui du Gribingui.

3.3.4. Foyers du Bahr Salamat:

Buck *et al.* (1970) signalent l'existence au sud du lac Iro d'un village (Masidjanga) où l'indice kystique est supérieur à 45%. Lagraulet *et al.* (1967), examinant le village de Zakouma, à plus de 100 km au nord-est du lac, y trouvent 15% de porteurs de nodules. Le niveau d'endémie dans la zone située entre ces deux localités est inconnu.

3.4. Bassin de la Sanaga:

3.4.1. Foyer de la Moyenne et Basse Sanaga:

De nombreux auteurs ont étudié le niveau d'endémie onchocerquienne existant dans les villages situés sur les bords de la Sanaga (Fouda Onana, 1975; Anderson et Fuglsang, 1976; Samé-Ekobo, 1976; Zimflou, 1976; Yang *et al.*, 1977; Ripert *et al.*, 1977; Fuglsang et Anderson, 1977; Som, 1983; Ambassa et Jossieran, 1985; Bilong, 1985; Chippaux *et al.*, 1990). De Bélabo à Monatélé, la Sanaga traverse une zone de transition entre la forêt et la savane. En aval, en pays Bassa, la forêt est beaucoup moins dégradée. Le fleuve présente en plusieurs niveaux des zones de chutes et de rapides, les plus importantes étant les chutes de Nachtigal et les rapides Kikot et Herbert. Les villages proches de ces gîtes larvaires importants sont en situation d'hyperendémie forte. Dans les localités proches des chutes de Nachtigal, on relève des taux de cécité de 2 à 11%. A Mbébé, village situé sur les rapides Kikot, plus de 10% de la population est aveugle (Chippaux *et al.*, 1990). La nuisance due aux piqûres de simulies et la fréquence et la gravité de la symptomatologie cutanée sont très mal ressenties par la population de ces villages hyperendémiques. La relative fréquence des éléphantiasis dans cette région a été soulignée par Yang *et al.* (1977). Il semble que le tableau clinique de l'onchocercose le long de la Sanaga soit intermédiaire entre ceux que l'on observe en savane et en forêt: la fréquence simultanée des lésions cutanéolymphatiques et des complications oculaires graves pourrait être liée à la coexistence dans cette région de deux souches de parasites (Bregues, 1976). Les localités plus éloignées de ces zones à risque sont diversement atteintes: Edéa, Mbandjock, Nkoteng sont mésoendémiques. La plupart des enquêtes ont été réalisées entre Nanga Eboko et Edéa. Les données concernant les régions plus

orientales du bassin de la Sanaga sont fragmentaires. Le Service des Grandes Endémies de Bertoua fait état en 1968 (Anonyme, 1968) d'un indice kystique moyen dans la région de près de 10%. Il signale en 1967 (Anonyme, 1967) l'existence d'un foyer assez important dans la vallée du Lom. La nuisance liée aux piqûres de simuliés au niveau du barrage de Song Loulou (plus de 10.000 piqûres/homme/jour) a conduit la Société Nationale d'Electricité du Cameroun (SONEL) à effectuer à ce niveau des épandages de larvicides (Hougard, comm. pers.).

3.4.2. Foyer du Noun-Mbam:

Bregues *et al.* (1975) ont mis en évidence l'importance de l'endémie onchocerquienne en pays Bamiléké-Bamoun. Ils montrent que les cours d'eau importants (Noun et Ndé) sont plus propices à l'installation de gîtes larvaires que leurs petits affluents et que l'altitude, conditionnant la température, est un facteur limitant l'intensité de la transmission. Ceci explique que parmi les villages étudiés par ces auteurs, les moins infectés (mais cependant mésoendémiques) soient ceux de la région de Bandjoun, situés à plus de 1500 m d'altitude. Atangana *et al.* (1979) décrivent la situation épidémiologique dans les villages situés autour du lac de retenue de Bamendjing et montrent que le niveau d'endémie est beaucoup plus élevé en aval qu'en amont du barrage. Il est certain que l'onchocercose est fréquente dans tout le le pays Bamiléké-Bamoun. Les responsables du Service des Grandes Endémies de Foumban citaient pour leur région des indices kystiques de 23,7% en 1966 et de 30 à 65% selon les villages en 1967; ceux de Bangangté estiment en 1966 que 20% de la population de leur secteur présente des nodules et ceux de Bafia font état la même année, sans présenter de chiffre précis, d'un niveau d'endémie important sur les bords du Mbam (Anonyme, 1966 et 1967).

3.5. Bassins à l'ouest de celui de la Sanaga:

3.5.1. Foyer du Wouri-Nkam:

Les Services des Grandes Endémies de Nkongsamba et de Bafang ont effectué de 1966 à 1969 des enquêtes de dépistage des onchocercosomateux. Les indices kystiques varient de 10 à 20% dans la région de Nkongsamba, sont de 21% à Mélong et de 14 à 18% dans la région de Bafang (Anonyme, 1966, 1967, 1968 et 1969). Il semble donc exister un niveau d'endémie important dans cette région. Preiss (1984) effectuant des

biopsies temporales, note un IMF de 35% dans le village d'Ekohok et Wang Moukate (1984) montre que dans la région de Yabassi les localités situées le long du Nkam sont mésoendémiques. Koppert et Hellemans (1986), étudiant deux villages situés entre Yabassi et Nkongsamba, observent, chez les enfants de 5 à 14 ans, un IMF supérieur à 55% (biopsies temporales) et estiment à plus de 17% le pourcentage de sujets à risque oculaire. Ces derniers auteurs décrivent une situation hypoendémique dans un village situé sur l'estuaire du Wouri.

3.5.2. Foyer du Mungo-Mémé:

Ce foyer, centré par la région comprise entre le Mont Cameroun (4100 m) au sud, les Rumpi Hills (1764 m) au nord-ouest et le Mont Koupé (2050 m) au nord-est, a été étudié par de nombreux auteurs (Lagraulet et Ammann, 1961; Budden, 1963a et b; Monjusiau *et al.*, 1965; Duke et Moore, 1968; Duke *et al.*, 1972; Anderson *et al.*, 1974a et b; Woodruff *et al.*, 1977; Enyong, 1987). Les villages de cette zone et ceux qui sont situés sur les versants du Mont Cameroun et le long de l'océan entre Tiko et Idenao sont en situation hyperendémique. Anderson *et al.* (1974a) affirment que "dans cette zone de forêt, il est difficile de trouver des villages indemnes d'onchocercose, sauf à peu de distance de la côte et à proximité des grandes villes". La symptomatologie cutanée est particulièrement marquée et les complications oculaires de l'infestation ne sont pas négligeables (Fobi, Lafleur et Moyou, comm. pers.). Les auteurs observent dans les villages de cette région des taux de cécité variant de 1,2 à 3%. Ce foyer s'étend à l'ouest vers le bassin du Ndian (Thomson, 1971) et le Nigéria.

3.5.3. Foyer de la Cross River:

Des données parasitologiques précises n'existent que pour quelques villages situés entre Santchou et Mamfe (Anderson *et al.*, 1974a et b; Le Bras et Traoré-Lamizana, 1978). Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'étendue de la zone hyperendémique. Un indice kystique de 27,8% a été relevé en 1967 à Manyèmen lors d'une enquête du Service des Grandes Endémies. Les manifestations oculaires de l'infestation semblent discrètes (Le Bras et Traoré-Lamizana, 1978). Peu d'enquêtes ont été réalisées dans les régions nigérianes voisines (Crosskey; 1981).

3.6. Bassin du Dja:

L'étude de Tamajong (1985) montre que la région de Mintom II, au sud de la Réserve du Dja, est une zone d'hyperendémie onchocerquienne. Cet auteur observe un taux de cécité moyen de 2% environ et insiste sur la fréquence des lésions cutanées dans cette région. Une enquête de l'OCEAC réalisée en 1990 dans la même zone confirme le caractère hyperendémique de la plupart des localités situées en première ligne par rapport au Dja (Gardon, comm. pers.).

3.7. Bassin de l'Oubangui-Mbomou-Uélé:

3.7.1. Région de Bangui:

Les cours d'eau arrosant la région au nord ouest de Bangui (Mpoko, Mbali, Mbi et Pama) sont propices à l'établissement de gîtes larvaires à simulies. La zone située au niveau des chutes de Bouali est probablement hyperendémique (Vinet, 1975, 1976). Le foyer se prolonge sur la rive droite de l'Oubangui: Dujardin *et al.* (1982), examinant les villages situés le long de la Lua observent des niveaux d'endémie et une prévalence des lésions oculaires relativement élevés.

3.7.2. Foyer Mbomou-Uélé:

Ouzilleau signale en 1913 la prévalence importante de l'éléphantiasis dans la région du Mbomou (0,3 à 3% selon les districts) et rattache ce symptôme à l'infestation onchocerquienne. Les résultats des enquêtes de dépistage des onchocercosomateux (Vinet, 1975 et 1976) confirment l'existence d'un foyer important dans la région de Bangassou. Son extension reste à préciser et la gravité des répercussions de l'infestation est inconnue. Les premiers auteurs (Rodhain, 1915; Dubois, 1916), travaillant au Zaïre dans le bassin de l'Uélé, indiquent que les indices kystiques sont très élevés et les éléphantiasis très fréquents entre Bondo et Bambili. Dubois (1916) note que le niveau d'endémie est également important près de Buta sur les bords du Rubi mais qu'il est beaucoup plus faible aux environs de Zobia et de Bili. Le Service des Grandes Endémies (Anonyme, 1967) fait état d'un indice kystique moyen de 5% à Rafai.

3.7.3. Région de Bambari:

Les données de Vinet (1975 et 1976) et du Service des Grandes Endémies (Anonyme, 1967) mettent en évidence l'existence d'un niveau d'endémie assez important dans cette région. Des indices kystiques supérieurs à 15% ont été notamment relevés dans la sous-préfecture de Bakala, au nord-ouest de Bambari.

3.8. Bassin du Bas Congo:

Il est connu depuis longtemps (Ouzilleau *et al.*, 1921) que l'onchocercose est endémique dans la région de Brazzaville, le long du Congo et de certains de ses affluents, notamment le Djoué et la Foulakari. L'extension de ce foyer (appelé foyer du Pool) et les manifestations de l'infestation sont actuellement assez bien connues (Ouzilleau *et al.*, 1921; Wanson, 1950; Ovazza, 1953; Doll, 1962; Gilles, 1962b; Yébakima, 1978; Yébakima *et al.*, 1979, 1980 et 1982a; Yébakima et Frézil, 1980; Carme *et al.*, 1982; Louzieni, 1985; Kaya *et al.*, 1986; Carme, 1987). Le foyer du Pool peut être divisé en deux sous-foyers qui se rejoignent au sud de Brazzaville: le premier longe le Congo en aval de la capitale; le second est constitué par le bassin du Djoué.

Toute la bande située sur la rive droite du fleuve Congo entre Brazzaville et N'Tombo Manyanga (distants de plus de 150 km) est endémique. La prévalence de l'infestation est particulièrement importante dans la région de Boko (Doll, 1962; Kaya *et al.*, 1986; Carme, 1987). La zone d'endémie s'étend au Zaïre sur la rive gauche du fleuve (Maertens, 1979) et en aval de N'Tombo; cependant, la région d'Inga, hyperendémique au début des années 1970 (Fain *et al.*, 1974), a bénéficié des opérations de lutte antilarvaire réalisées de 1969 à 1971 (Philippon *et al.*, 1970) et les populations de simulies se maintiennent actuellement dans cette région à un très bas niveau (Philippon cité par Walsh, 1990). Il semble que depuis le traitement des chutes de Kinsuka par l'équipe de Wanson de 1948 à 1952, l'onchocercose n'existe plus dans la région de Kinshasa qu'à un niveau hypoendémique (Maertens, 1979; Henry et Maertens, 1990); le maintien de cette situation, malgré la proximité de zones d'endémie forte, apparaît lié à des modifications artificielles de l'environnement (Henry *et al.*, 1984; Henry, 1988 et 1990).

L'onchocercose est extrêmement fréquente le long du Djoué, entre la cuvette de Mayama et son confluent avec le Congo. L'intensité de l'infestation est maximale dans les villages de Mayama et Kinssassa (Yébakima *et al.*, 1980 et 1982a) mais la parasitose

sévit également à un niveau hyperendémique en amont de Mayama, dans la région de Gounoukoutou (Gilles, 1962b). Les villages situés à proximité de Brazzaville semblent mésoendémiques (Yébakima *et al.*, 1979). L'infestation existe également le long de la Foulakari.

Dans tout le foyer du Pool, le retentissement oculaire de l'onchocercose n'est pas nul mais peut être considéré comme faible (Carne *et al.*, 1982; Kaya *et al.*, 1986; Carne, 1987; Anonyme, 1987b). Lors de l'enquête de Doll (1962) dans la basse vallée du Djoué, aucune lésion d'origine onchocerquienne n'a été retrouvée à l'examen des segments antérieur et postérieur de l'oeil chez les sujets présentant des signes visuels fonctionnels.

3.9. Bassin de l'Ogooué:

3.9.1. Foyer de l'Ogooué-Lolo:

Les résultats des examens parasitologiques effectués par Buchon (1980), Richard-Lenoble *et al.* (1982, 1983), Chandenier (1983) et Andréani (1985) permettent d'évaluer le niveau d'endémie onchocerquienne dans la région de Lastourville. Le foyer semble centré par les rapides de l'Ogooué situés à quelques km en aval de Lastourville et la région la plus infestée est la zone qui longe l'Ogooué, jusqu'à 40 km en amont et en aval de la ville. Le retentissement oculaire de l'infestation est négligeable: le taux de cécité global dans les villages étudiés est de 0,5%. Les lésions oculaires sont rares et généralement bénignes (Andréani, 1985). Il semble que le foyer se poursuive vers l'Ouest, dans la région située entre Ndjolé et Booué.

3.9.2. Foyer de la Ngounié:

Des enquêtes ont été réalisées dans les régions de Fougamou, Lebamba et Mimongo (Richard-Lenoble *et al.*, 1982 et 1983; Chandenier, 1983). Les localités proches de la Ngounié aux alentours de Sindara, à une vingtaine de km au nord de Fougamou sont hyperendémiques. Il en est de même pour les villages situés le long de ce cours d'eau, en amont de Lebamba, à proximité de la frontière avec le Congo. La région de Mimongo est hypoendémique.

3.9.3. Foyer de l'Ivindo:

L'endémie onchocerquienne existant dans la région de Makokou est liée à la présence de rapides sur l'Ivindo, en aval de cette ville. Dans les trois villages examinés, seuls les quartiers les plus proches de la rivière sont hyperendémiques. L'étendue du foyer est à préciser.

3.9.3. Foyer de Franceville:

Ovazza (1953) signale une zone d'endémie dans le Haut Ogooué, près de Franceville et d'Okonja, mais ne précise ni son étendue, ni sa gravité.

3.9.4. Foyer Okano-Ouah:

Ringebach et Guyomarc'h (1914) rapportent avoir observé des porteurs de nodules dans deux villages situés près de l'Okano et de l'Ouah. Mais la prévalence de l'infestation est extrêmement faible dans la région de Mitzic (Andréani, 1985).

3.10. Bassins entre Ogooué et Congo:

3.10.1. Foyer de la Nyanga:

Galliard (1932) signale la présence d'onchocercomes chez des sujets de la circonscription de la Nyanga. L'enquête réalisée par le Service des Grandes Endémies de Tchibanga (Anonyme, 1983) révèle que le village de Dousseoussou est hyperendémique mais que les complications oculaires y sont rares. La plupart des autres villages prospectés par cette équipe ne sont pas touchés par l'onchocercose. L'infestation est également absente de la région de Moabi (Andréani, 1985).

3.10.2. Foyer du Kouilou-Niari:

Ovazza (1953) signale une aire d'endémie sur le Haut Niari, dans les régions de Madingou et de Loudima, mais ne précise ni la fréquence ni l'intensité de l'infestation.

Doll (1962), qui présente les résultats de Gilles, indique que pour un ensemble de villages de la Sous-Préfecture de Madingou, l'indice microfilarien moyen observé est de 7,2%, sans conséquences visuelles (aucun cas d'amblyopie sur 618 personnes examinées).

Gilles (1962a), prospectant la Sous-Préfecture de Mindouli (située à l'est de la précédente) précise la situation épidémiologique le long de la Loukouni et sur la rive gauche du Niari au niveau des Monts de Migaya. Il montre que malgré le niveau d'endémie très élevé dans certains villages, les plaintes de la population ne portent que sur des troubles subjectifs (photophobie et héméralopie), et que dans cette région l'onchocercose n'a donc aucune répercussion oculaire grave.

Ce même auteur (Gilles, 1962b), étudiant les villages situés le long du Djouéké (qui en se jetant dans le N'Douo constitue le Niari) n'y observe que des taux d'infestation très faibles.

Yébakima (1978) dans son étude clinique, parasitologique, sérologique et entomologique de l'onchocercose dans deux localités proches de la Louholo à quelques km de sa confluence avec le Niari montre que, dans cette région forestière, certains villages sont mésoendémiques.

La région du confluent du Niari avec le Kouilou a été explorée du point de vue parasitologique et entomologique par Yébakima *et al.* (1982b). Certains villages sont hyperendémiques (Manzi, Sunda, Camp MAB), mais les charges microfilariennes moyennes sont faibles.

Les régions de Kibangou, Mossendjo et Divénié semblent indemnes d'onchocercose (Carne, 1987). Il en est de même de celles de Sibiti et de Komono, où Noireau *et al.* (1989) ont examiné deux villages du point de vue parasitologique.

3.11. Autres foyers:

3.11.1. Région des Plateaux (Congo):

Les résultats des enquêtes menées sur plusieurs milliers de personnes dans les Sous-Préfectures d'Abala et de Gamboma semblent indiquer que l'infestation onchocercarienne est peu fréquente dans cette région: respectivement 7,4 et 4% des sujets examinés présentent des microfilaries dans la peau (Doll, 1962). Lors d'une étude réalisée dans la même zone, à Ossélé (district d'Abala) et à Lekana, tous les examens cliniques et parasitologiques sont négatifs (Carne, 1987).

3.11.2. Monts Mandara:

Plusieurs auteurs (Pabot du Chatelard *et al.*, 1978; Stéveny *et al.*, 1981; Marceau *et al.*, 1986) ont mis en évidence l'existence d'un petit foyer dans la région de Koza, au Nord-Cameroun. Les villages touchés sont situés approximativement à l'intérieur du triangle constitué par les villes de Mora, Méri et Mokolo (figure 6). Aucune des localités examinées n'est hyperendémique. Il est probable que cette zone soit en continuité avec les importants foyers nigériens voisins qui dépendent des rivières Yedseram et Hawal et qui sont lourdement infestés (Budden, 1956; Bradley, 1976; Crosskey, 1981).

3.11.3. Ile de Bioko:

L'enquête de Mas *et al.* (1990) dans 13 villages répartis dans l'île montre que la situation épidémiologique varie de la méso à l'hyperendémicité. Les répercussions oculaires de l'infestation sont rares puisque le taux de cécité global, toutes causes confondues, n'est que de 0,8%.

3.11.4. Bassins du Ntem et du Rio Muni:

Les niveaux d'endémie observés au Gabon dans les régions de Bitam et d'Oyem sont extrêmement faibles (Andréani, 1985). En Guinée Equatoriale, l'infestation semble surtout présente sur la côte, aux alentours de Mbini et de Cogo, et à l'embouchure du Ntem (ou Rio Campo) (Calvo Pico, 1962).

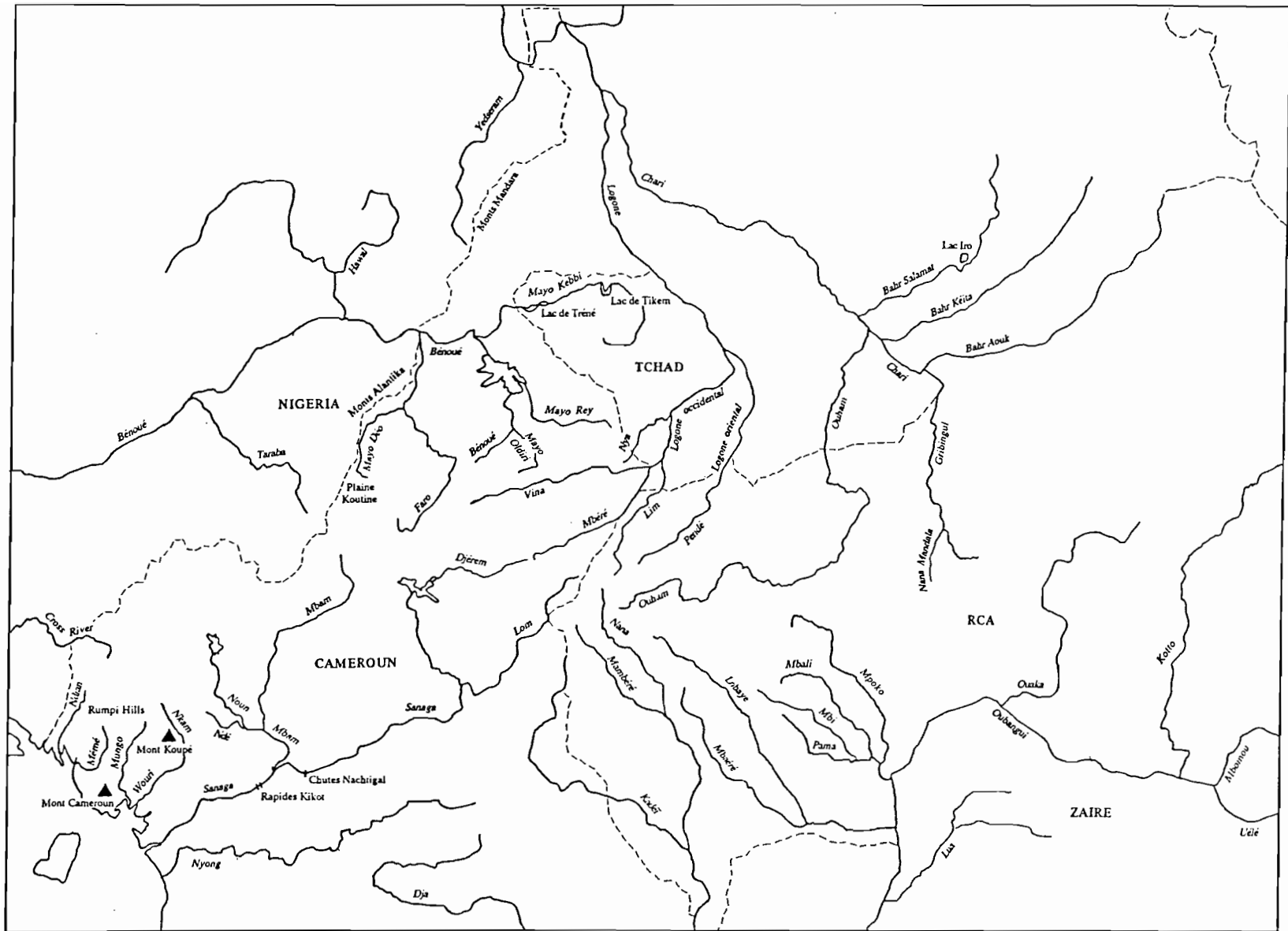


Figure 1 : Réseau hydrographique en Afrique Centrale (partie nord).

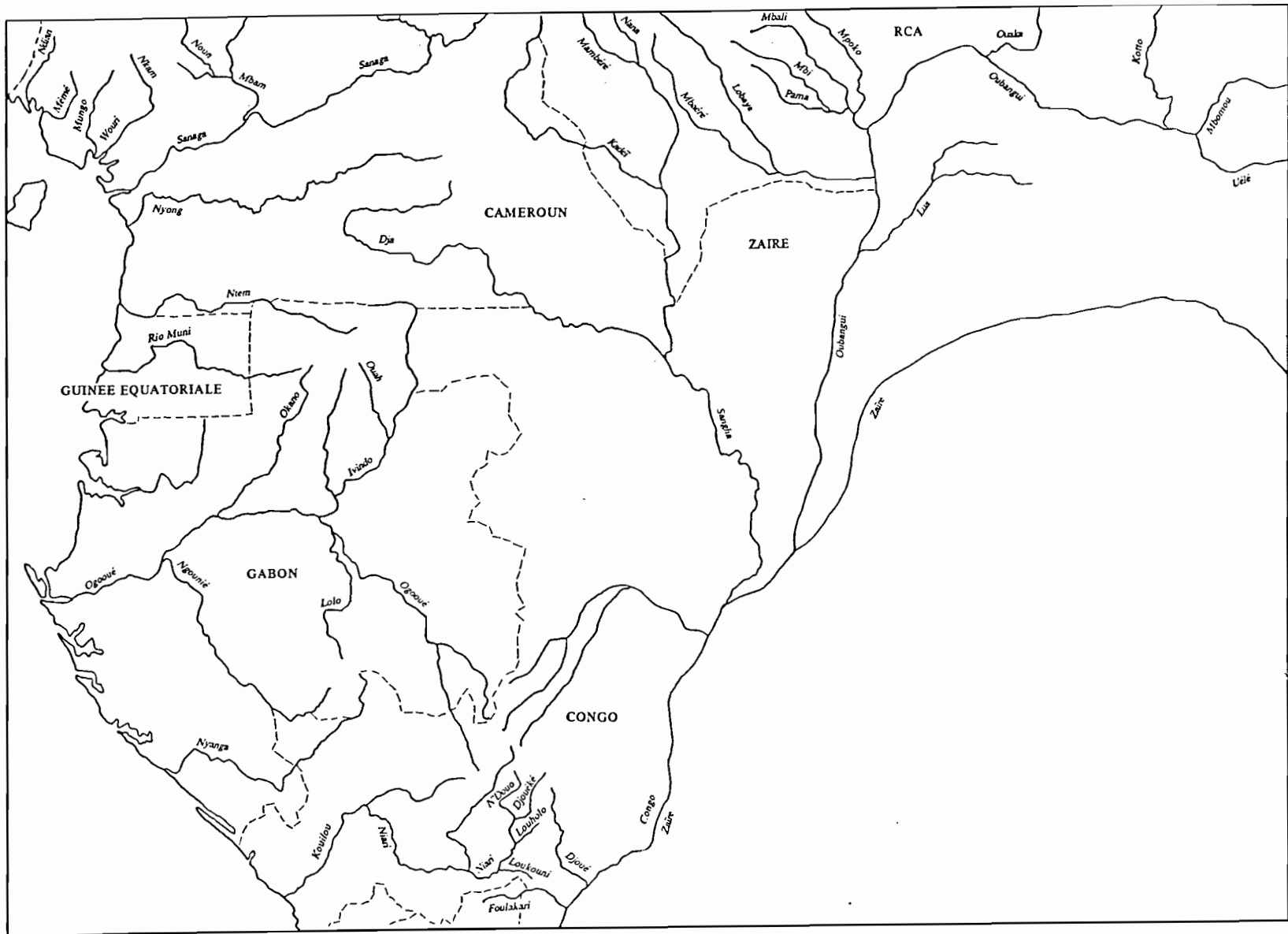


Figure 2 : Réseau hydrographique en Afrique Centrale (partie sud).

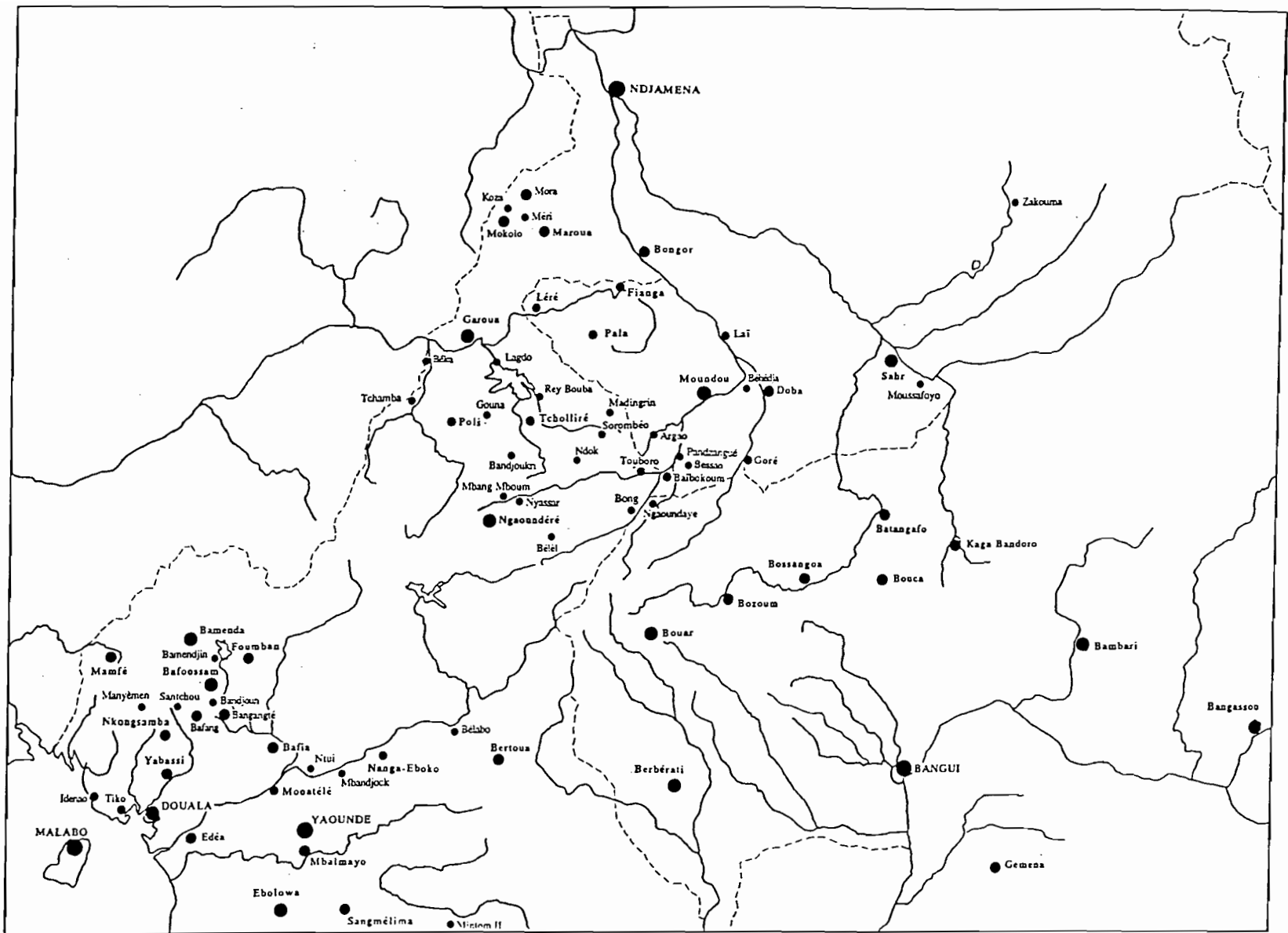


Figure 3: Emplacement et taille relative des localités citées dans le texte (partie nord de l'Afrique Centrale).

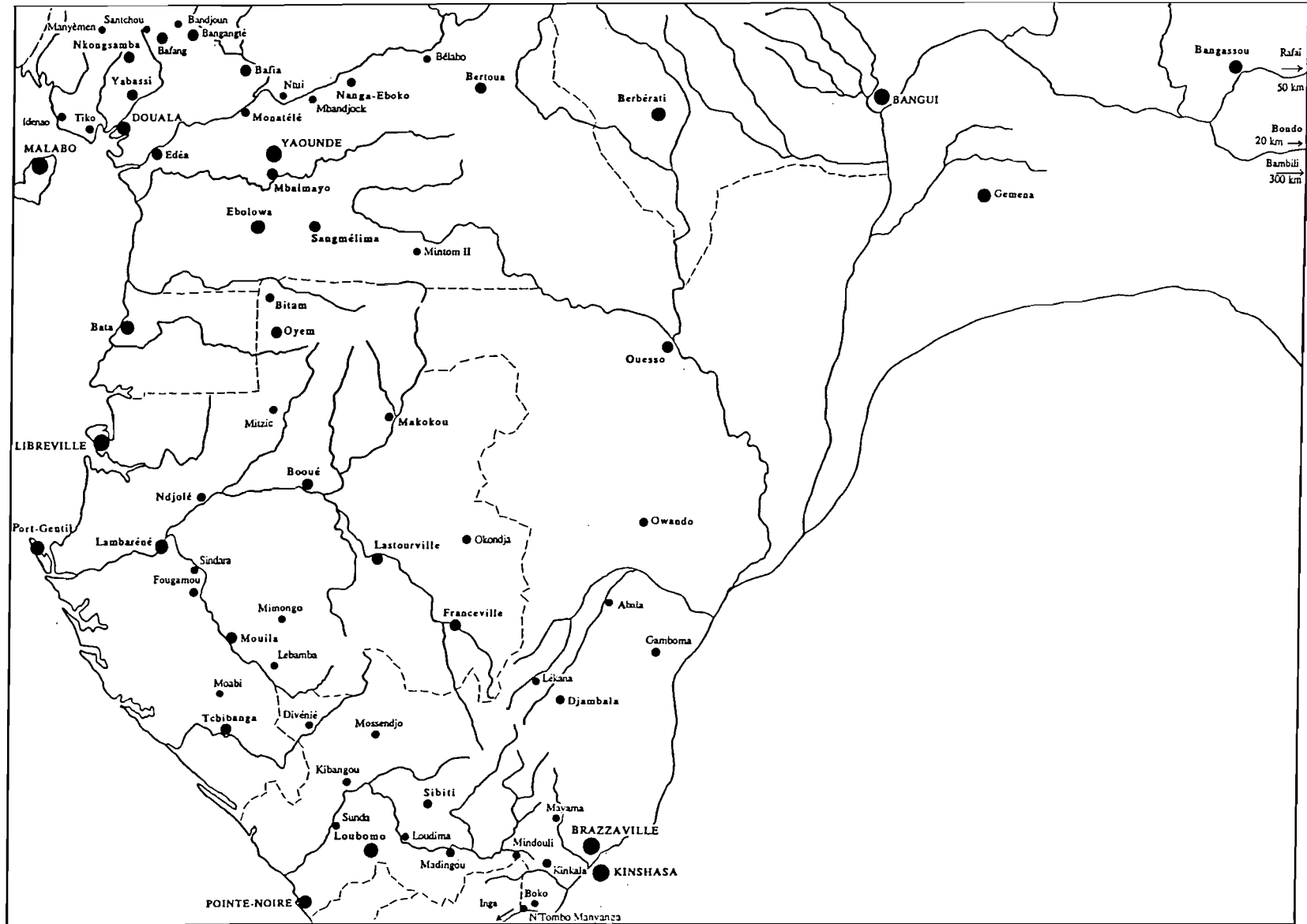


Figure 4: Emplacement et taille relative des localités citées dans le texte (partie sud de l'Afrique Centrale).

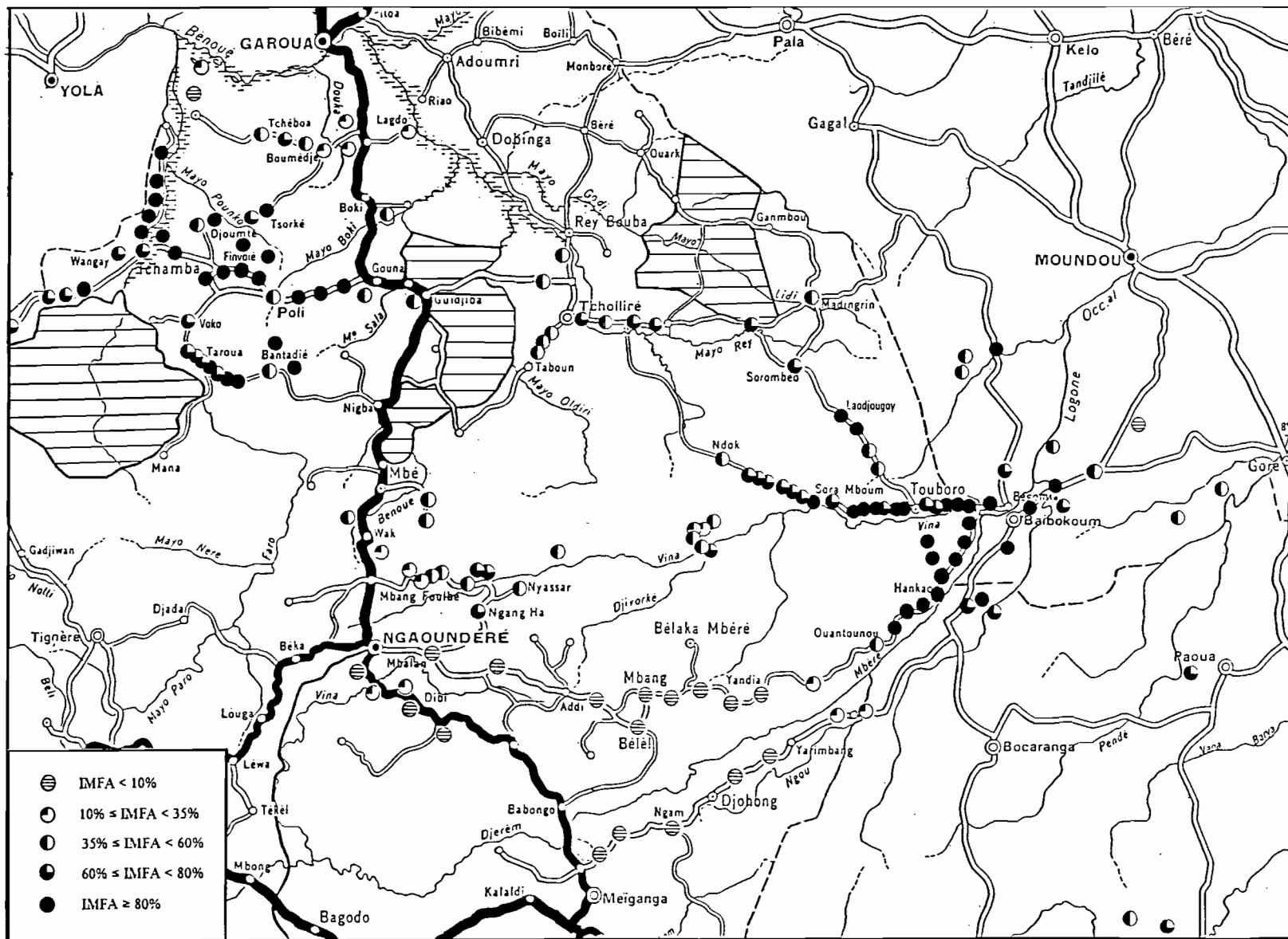


Figure 5: Répartition de l'endémie onchocercienne en fonction de l'indice microfilarien (IMFA) dans les bassins de la Bénoué et Vina-Pendé-Logone.

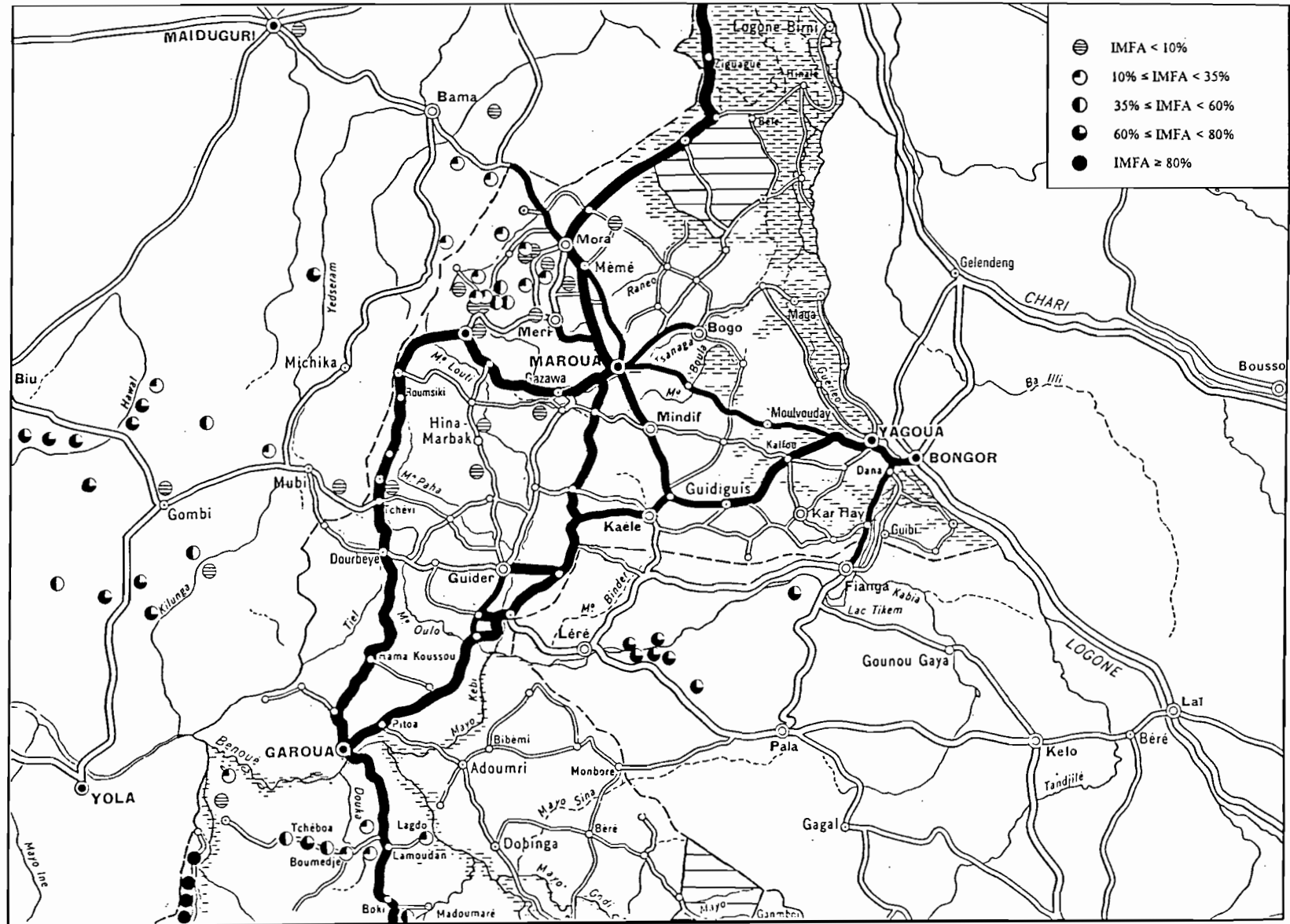
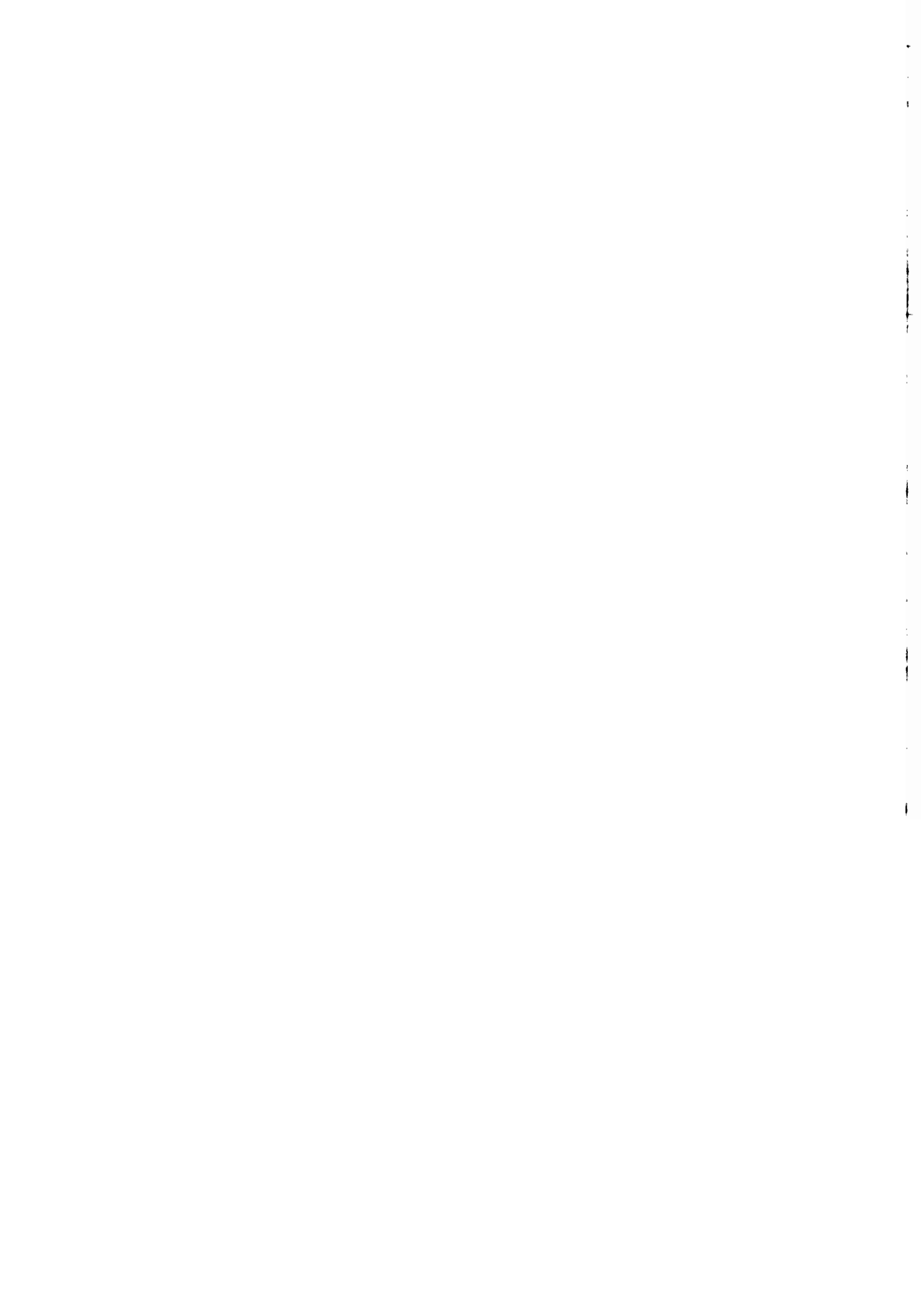
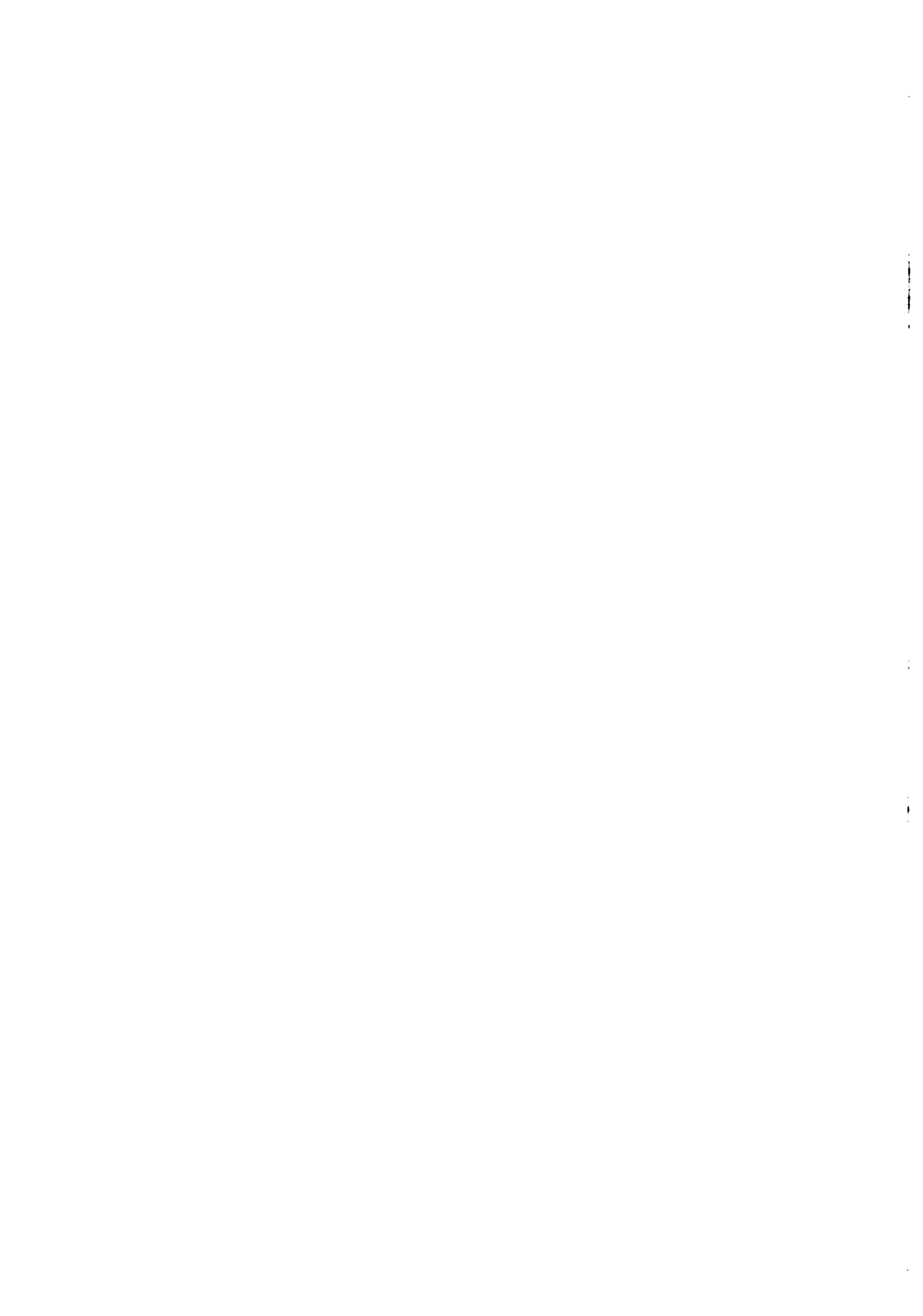


Figure 6: Répartition de l'endémie onchocercienne en fonction de l'indice microfilarien (IMFA) au nord des bassins de la Bénoué et Vina-Pendé-Logone.



CHAPITRE 4

LA LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE AVANT L'UTILISATION DE L'IVERMECTINE



De nombreuses méthodes ont été envisagées et expérimentées pour lutter contre l'onchocercose. Le développement des recherches concernant la biologie des vecteurs et du parasite et la découverte de nouveaux produits insecticides et filaricides ont permis de définir les grands principes de cette lutte et d'élaborer les stratégies d'intervention les plus efficaces. Au cours des 50 dernières années, ces stratégies ont largement évolué et il est certain qu'elles continueront à le faire dans les années à venir.

1. LUTTE ANTIVECTORIELLE EN AFRIQUE AVANT OCP* :

1.1. Méthodes utilisées:

Les différentes méthodes de lutte envisageables ont été décrites par Philippon et Le Berre (1978). Sauf exception, la lutte écologique, consistant à "supprimer l'un des éléments du biotope qui sont indispensables à l'implantation des populations vectrices", ne peut avoir qu'un rôle de renforcement de l'effet d'interventions plus efficaces. Il semble par exemple que la déforestation soit un des facteurs expliquant l'absence de réinvasion du foyer de Kinsuka-Kinshasa par les simulies 35 ans après la campagne insecticide de Wanson (Henry, 1988 et 1990). Le seul exemple de succès d'une lutte écologique entreprise isolément est l'éradication de *Simulium neavei* du minuscule foyer kenyan de Riana en 1948 (Buckley, 1951). La lutte biologique, visant à réduire les populations de simulies par l'utilisation de prédateurs ou de parasites n'a jamais dépassé le stade expérimental (Mondet, 1981). La lutte génétique par lâchers massifs de mâles stériles est irréalisable du fait autant de la biologie du vecteur que des difficultés d'élevage des simulies. Seule la lutte insecticide est donc utilisable efficacement sur une grande échelle.

Un certain nombre d'auteurs ont passé en revue les diverses campagnes antisimulidiennes menées en Afrique avant le début d'OCP (Brown, 1962; McMahan, 1967; Philippon et Le Berre, 1978; Walsh, 1990). Tous ces travaux, réalisés à plus ou moins grande échelle, ont été riches d'enseignements. Nous allons tenter, sans entrer dans les détails techniques, de les exposer brièvement.

* OCP: Onchocerciasis Control Programme (Programme de Lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest).

Des épandages à visée adulticide n'ont été entrepris qu'à trois reprises en Afrique, dans les foyers de Kinsuka-Kinshasa (Zaire) en 1948-49 par Wanson, du Nil Victoria (Ouganda) en 1950-51 par Barnley et du Mayo Kebbi (Tchad) en 1955 par Taufflieb. Il est difficile de faire la part des effets larvicide et adulticide dans les résultats obtenus après chacune de ces trois interventions mais de toute façon, du fait des capacités de dispersion importantes des vecteurs et de notre ignorance des lieux de repos des adultes, de telles campagnes, pour être efficaces, impliquent le traitement de zones étendues et l'utilisation de grandes quantités d'insecticides. Il est donc vite apparu que l'arme antisimulidienne la plus performante est le traitement des gîtes larvaires qui, eux, peuvent être cartographiés avec précision, et ce en fonction des saisons.

Jusqu'en 1970, à l'exception de quelques campagnes (Mayo Kebbi en 1955 et Kinshasa à partir de 1958) où le lindane a été employé, l'insecticide utilisé était le DDT. Le téméphos a pris le relais à partir de 1970, après qu'aient été soulignés les problèmes posés par le DDT, notamment sa toxicité pour la faune non-cible et l'apparition d'une résistance des simulies à ce produit, notamment au Nigéria.

1.2. Résultats:

1.2.1. Foyers où l'onchocercose est transmise par *S. neavei* :

Des campagnes ont été entreprises au Kenya, en Ouganda et au Zaire.

Le résultat le plus spectaculaire est l'éradication de *S. neavei* au Kenya consécutive aux traitements des foyers de Koderia (1946) de Kakamega-Kaimosi (1947-56) et de Kisii-Kericho (1952) (Garnham et McMahon, 1947; McMahon *et al.*, 1958). Les résultats des examens parasitologiques effectués dans ces foyers en 1964 montrent que la stérilisation du réservoir de parasites, incomplète 11 ans après l'arrêt de la transmission, est totale après un délai de 18 ans. En ce qui concerne les cécités, plus de la moitié des cas observés 18 ans après l'éradication du vecteur sont apparus après cette dernière (Roberts *et al.*, 1967).

En Ouganda, trois des foyers à *S. neavei* ont été l'objet de campagnes larvicides, menées par Barnley. L'éradication a été obtenue en 1958 dans la forêt de Budongo; en revanche, les foyers du Nil occidental et du Mont Elgon ont été assez rapidement soumis à la réinvasion des vecteurs (McMahon, 1967; Walsh, 1990).

Les opérations menées de 1955 à 1958 à l'est du Zaire dans la région de Bokuma n'ont pas abouti à l'éradication totale des simulies.

Les principales causes du succès de certaines des campagnes de lutte contre *S. neavei* sont d'une part l'isolement relatif des foyers traités et d'autre part les capacités de dispersion assez faibles de ce vecteur par rapport à celles de *S. damnosum*.

1.2.2. Foyers où l'onchocercose est transmise par *S. damnosum* s.l. :

Ils sont beaucoup plus nombreux que ceux où le vecteur est *S. neavei* et nous ne citerons que les campagnes les plus marquantes.

Trois d'entre elles ont abouti à un maintien des populations de simulies à un niveau très bas ou nul. La première est celle conduite par Wanson à partir de 1948 sur le Congo dans le foyer de Kinsuka/Kinshasa. Nous avons vu que la prolongation de l'effet larvicide jusqu'à ce jour malgré l'interruption des épandages en 1960 est probablement liée à des modifications simultanées du milieu (Henry, 1988 et 1990). La seconde est celle du Nil Victoria, réalisée à partir de 1950 dans la région de Jinja (Ouganda). Les traitements larvicides, répétés à quelques années d'intervalle jusqu'en 1977 ont permis d'obtenir d'abord ce que McCrae (1978) a appelé une "éradication intermittente" des simulies, puis une éradication permanente (Walsh, 1990). La troisième enfin est celle du barrage d'Inga, sur le Congo (Philippon *et al.*, 1970), où la densité des populations vectorielles reste très faible une vingtaine d'années après l'arrêt des opérations (1969-1972). Bien que diverses explications aient été avancées, l'ampleur du succès de ces trois programmes reste encore assez mal expliquée.

Trois autres campagnes ont permis de prendre la mesure de l'importance des capacités migratoires des simulies. Le foyer du Mayo Kebbi semblait suffisamment isolé et de taille assez réduite pour qu'une opération antivectorielle soit entreprise en 1955 avec un certain espoir de succès (Taufflieb, 1955). Les épandages furent répétés chaque année jusqu'en 1963 mais la réapparition des simulies à chaque saison des pluies (Taufflieb, 1956) conduisit à l'interruption du programme. Il est apparu que le phénomène de réinvasion se faisait à partir de gîtes situés à 100 km du Mayo Kebbi (Ovazza *et al.*, 1967). Les objectifs principaux du programme d'Abuja (Nigéria), qui a débuté en 1955, étaient d'apprécier l'effet de traitements larvicides effectués dans un foyer non isolé et exposé à une réinvasion continue sur les populations de simulies et sur l'incidence de l'onchocercose (Davies *et al.*, 1962). Le contrôle parasitologique effectué en 1966 montre que la réduction de la transmission entraîne une diminution des densités microfilariennes moyennes dans la population mais qu'elle est sans effet sur la prévalence de l'infestation chez les enfants (Davies, 1968). Les conclusions de Rodger (1973) concernant l'impact du programme sur l'incidence des cécités ne sont pas définitives. Le troisième de ces

programmes est celui du barrage de Kainji, également situé au Nord-Nigéria. Les opérations se sont poursuivies de 1961 à 1968, délai pendant lequel les entomologistes ont pu constater la persistance des réinvasions en provenance du sud-ouest en début de saison des pluies (Walsh, 1990).

Enfin, durant les années 1960, une série de campagnes larvicides réalisées dans des zones parmi les plus gravement infestées en Afrique de l'Ouest francophone ont définitivement jeté les bases du Programme OCP. Ces opérations ont été décrites avec beaucoup de détails par Richet (1976). Les entomologistes de l'ORSTOM* mis à disposition de l'OCCGE** ont d'abord entrepris en 1962 des campagnes larvicides dans les zones pilotes du Farako (Mali), de la Comoë et de la Volta Noire (Burkina Faso). Ils étendirent leurs activités dans les foyers du Haut-Bandama (Région de Korhogo, Côte d'Ivoire) en 1963 et du Bas-Bandama (région de Tiassalé, Côte d'Ivoire) en 1965. Les succès obtenus lors de ces programmes limités, prouvés notamment par la réinstallation de populations humaines dans la région du Farako, ont été des arguments de poids quand il a fallu trouver les financements nécessaires à la mise en oeuvre d'OCP.

2. PROGRAMME DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE EN AFRIQUE DE L'OUEST (ONCHOCERCIASIS CONTROL PROGRAMME, OCP):

Au début des années 1970, aucun médicament filaricide administrable en campagne de masse n'était disponible. Le seul moyen de lutte contre l'onchocercose était donc l'interruption de la transmission du parasite par l'élimination du vecteur à son stade le plus accessible: le stade larvaire. Le Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest a débuté fin 1974 - début 1975. Son objectif n'est pas l'éradication du vecteur mais le maintien de la transmission à un niveau suffisamment bas pour qu'elle ne représente pas un problème de santé publique, c'est à dire qu'elle permette le repeuplement des vallées désertées sans risque oculaire pour les habitants. Ses différents aspects ont été décrits en détail (Anonyme, 1985).

* ORSTOM: Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération.

** OCCGE: Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies.

2.1. Principes, stratégie et résultats entomologiques:

2.1.1. Principes et stratégie au début des opérations:

Les capacités migratoires des simulies sur plusieurs centaines de km en début de saison des pluies imposent le traitement de régions très étendues: l'aire initiale d'OCP était de 654.000 km² et s'étendait sur sept pays: Burkina Faso, Mali, Niger, Côte d'Ivoire, Ghana, Togo et Bénin. Ceci implique évidemment l'utilisation d'aéronefs pour les épandages.

Les traitements doivent être répétés toutes les semaines afin d'atteindre toutes les larves avant leur nymphose.

Les zones à traiter en priorité sont les régions d'onchocercose cécitante, c'est à dire, en Afrique de l'Ouest, celles de savane.

Entre autres caractéristiques, les insecticides utilisés doivent avoir un impact modéré sur la faune non-cible: le téméphos (Abate®) répond à cette exigence.

La durée du programme doit être supérieure à la longévité des vers adultes, estimée au début des opérations à une douzaine d'années.

2.1.2. Résultats entomologiques et adaptations de la stratégie:

L'évaluation entomologique des opérations de lutte est assurée par la capture des simulies adultes au niveau d'un certain nombre de sites sélectionnés et selon une méthodologie bien standardisée. Il est ainsi possible d'établir un certain nombre d'indices dont les plus importants sont le taux annuel de piqûres (TAP) et le potentiel annuel de transmission (PAT).

Compte tenu de l'étendue de l'aire d'OCP, il n'est guère surprenant que les résultats entomologiques soient très variables selon la zone considérée. Dans les foyers les plus gravement atteints de l'aire initiale d'OCP, les TAP sont passés de 50.000 piqûres/homme/an ou plus avant le début des opérations à moins de 500 une quinzaine d'années après. Dans les mêmes zones, les PAT qui pouvaient dans certains villages dépasser 1.000 jusqu'à atteindre 18.000 larves/homme/an sont dans la plupart des cas maintenus depuis des années au dessous du seuil de 100 larves/homme/an, valeur au dessous de laquelle on considère qu'il n'y a pas de risque de survenue d'onchocercose oculaire (Philippon *et al.*, 1990).

Les deux principaux problèmes auxquels les décideurs d'OCP ont été confrontés sont d'une part le phénomène de réinvasion des zones traitées par les simulies venant des régions voisines et d'autre part l'apparition de résistances des larves aux insecticides. Le phénomène de réinvasion, beaucoup plus important que prévu, est un des motifs de l'extension de l'aire du Programme vers le sud en 1978-1979 (110.000 km² en Côte d'Ivoire) et vers le sud-est et l'ouest à partir de 1988 (respectivement 115.000 km² dans les régions méridionales du Bénin, du Togo et du Ghana et 430.000 km² en Guinée, en Guinée-Bissau, au Mali, au Sénégal et en Sierra Leone) (Anonyme, 1981). En ce qui concerne l'efficacité des insecticides, les premières résistances des larves à l'Abate® ont été observées en 1980-81 chez *S. sanctipauli* et en 1981-82 chez les espèces de savane; dès 1985, l'aire d'extension des souches résistantes, tant en forêt qu'en savane, est très importante (Kurtak, 1990). Actuellement, cinq insecticides sont utilisés dans l'aire d'OCP: le téméphos, toujours employé car le phénomène de résistance est réversible chez les vecteurs de savane; le chlorphoxime, autre organophosphoré toujours efficace contre les simulies de savane, mais présentant dans certaines zones une résistance croisée avec le téméphos; le *Bacillus thuringiensis* H14, d'origine microbienne, qui ne peut être utilisé efficacement que dans les cours d'eau de faible débit (donc soit dans les rivières importantes en saison sèche, soit dans les affluents en saison des pluies); la perméthrine, très efficace à faible dose mais pas totalement inoffensive pour la faune non-cible; le carbosulfan. Outre les caractéristiques des différents produits, c'est la surveillance entomologique continue qui permet de définir au mieux la stratégie d'emploi des insecticides. Par l'utilisation alternée de ces derniers, il est possible de maintenir l'efficacité des opérations tout en retardant l'apparition des phénomènes de résistance. Cette rotation des insecticides, qui dépend à la fois des résultats des tests de sensibilité aux organophosphorés et du débit des cours d'eau à traiter, a pour but d'obtenir le meilleur rapport possible entre coût et efficacité.

2.2. Résultats sur le réservoir de parasites:

Les enquêtes longitudinales menées dans un certain nombre de villages répartis sur l'ensemble de l'aire du Programme permettent de suivre à intervalles réguliers l'évolution des principaux indices parasitologiques: prévalence (indice microfilarien ajusté, IMFA (Moreau *et al.*, 1978)) et intensité de l'infestation (charge microfilarienne de communauté ou "community microfilarial load", CMFL (Remme *et al.*, 1986)).

Les résultats obtenus 12-14 ans après le début d'OCP ont été présentés par divers auteurs. L'indice permettant d'apprécier de manière la plus sensible l'impact des opérations pendant les premières années du Programme est la CMFL. Celle-ci est proche

de 0 dans tous les villages de la zone centrale de l'aire initiale d'OCP, qui ont bénéficié de 12-14 ans d'interruption de la transmission (Remme *et al.*, 1990b). Du fait de la longévité importante des vers adultes, la chute de la prévalence est faible pendant les dix années suivant le début des opérations, puis s'accélère rapidement. De ce fait, et parce que par ailleurs la sensibilité de la CMFL baisse quand elle atteint des valeurs très faibles, l'IMFA est l'indice permettant de suivre au mieux l'évolution actuelle du réservoir de parasite dans la zone initiale du Programme (De Sole *et al.*, 1990). Dans la zone centrale de l'aire initiale, les villages suivis, qui pour la plupart étaient hyperendémiques avant le début des traitements, présentent presque tous des IMFA inférieurs à 10% et les populations de parasites sont sur le point d'être éliminées (Quillévéré, comm. pers.). Dans les parties occidentale et orientale de cette zone, soumises au phénomène de réinvasion et donc aux réinfestations, la chute des prévalences est beaucoup moins nette. Cela se traduit également par une incidence de l'infestation non négligeable dans les zones réenvahies, alors qu'elle est quasiment nulle dans la partie centrale de l'aire du Programme (De Sole *et al.*, 1990).

2.3. Résultats sur la fréquence et la gravité de la maladie:

Les complications de l'infestation étant en relation avec la charge microfilarienne moyenne, on peut considérer que dans tous les villages où la CMFL a été abaissée à un niveau proche de 0, c'est à dire la zone centrale du Programme, l'onchocercose ne pose plus de problème de santé publique.

Treize villages de cette zone centrale ont été examinés avant et 10-11 ans après le début des traitements larvicides. Entre les deux examens, la prévalence des lésions du segment antérieur de l'oeil a considérablement chuté. La baisse est spectaculaire en ce qui concerne le parasitisme oculaire qui est maintenant négligeable (Dadzie *et al.*, 1990b); ceci est particulièrement important, compte tenu du risque de complications graves qui lui est associé (Thylefors et Brinkmann, 1977). La prévalence des kératites sclérosantes, qui a chuté de plus de 65% dans la population de plus de 30 ans, est nulle chez les sujets d'âge inférieur. En revanche, la proportion de porteurs de lésions du segment postérieur de l'oeil, chorioretinites ou atrophies optiques, n'a pas évolué significativement depuis le début du Programme. Cela pourrait être dû à une sous-estimation de la prévalence de ces lésions lors du premier examen, du fait de la plus grande fréquence à cette époque de lésions du segment antérieur gênant la visibilité du fond d'oeil (Dadzie *et al.*, 1990b). Enfin, l'effet le plus frappant est la baisse de 40% de la prévalence des cécités, dont le risque de survenue, du fait de l'onchocercose, dans la zone centrale d'OCP est actuellement nul.

3. TENTATIVES DE CAMPAGNES CHIMIOTHERAPIQUES DE MASSE:

"La thérapeutique collective a pour but de toucher le plus grand nombre de sujets dans le temps le plus bref. Dans ces conditions, les contrôles biologiques préalables peuvent être impossibles à réaliser, de même que la surveillance ultérieure et le contrôle d'efficacité. Par ailleurs, l'expérience a montré qu'il est extrêmement difficile d'obtenir des intéressés qu'ils se présentent à intervalles réguliers pour recevoir leur traitement. Geste relativement aveugle, la thérapeutique de masse oblige donc à n'utiliser que des produits qui ont nettement fait la preuve de leur totale innocuité". Ces considérations de Duke et Lartigue (1966) sont toujours d'actualité et il faut reconnaître qu'avant l'ivermectine, aucun médicament n'a pu réellement être administré en campagne de masse. Un certain nombre d'auteurs ont entrepris de tels traitements collectifs à plus ou moins grande échelle; aucun n'a été poursuivi, du fait soit de la survenue d'accidents thérapeutiques interdisant définitivement l'usage du médicament, soit de la complexité des protocoles employés, destinés à rendre les effets secondaires acceptables. Ces tentatives ont été décrites par Richet (1973 et 1976)

3.1. Traitements par la diéthylcarbamazine (DEC) utilisée seule:

Compte tenu de la gravité des effets secondaires observés chez les sujets lourdement infestés, les deux premières tentatives de traitement de masse en Afrique de l'Ouest ont été réalisées dans des villages mésoendémiques: Loréal et Rolland (Loréal, 1974) ont traité à partir de 1971 quatre villages de la région de Bamako (592 sujets) et Rolland et Prost (1974), à partir de 1973, quatre localités du foyer de Banfora (372 sujets). Dans ces deux études, la population devait s'autotrainer à raison de 50 mg de DEC en une prise par semaine; des cures de 2000 mg de DEC étalées sur neuf jours étaient administrées à intervalles variables, la première fois sous surveillance médicale. Les résultats de ces travaux concernant la tolérance au médicament et l'efficacité parasitologique et ophtalmologique étaient très satisfaisants. Des études similaires ont été programmées dans des villages hyperendémiques: Rougemont *et al.* (1976) et Loréal *et al.* (1977) ont traité chacun la population d'un village de la région de Bamako (respectivement 204 et 115 sujets). Les premiers auteurs ont eu à faire face à des effets secondaires considérables dans les 48 heures suivant la première prise; mais l'autotraitement hebdomadaire à doses filées institué par la suite (25 mg la première semaine, puis 50 mg) a permis de réduire notablement la quantité de parasites. Une

stratégie similaire a été suivie par Loréal *et al.* (1977), les seules différences étant que les prises hebdomadaires étaient faites sous contrôle médical dans les sept premiers mois de traitement et que du fait des effets secondaires observés lors des trois premières prises, le passage d'une posologie de 25 à 50 mg n'était réalisé qu'à la dixième semaine. Ces auteurs ont montré que ce protocole avait une bonne efficacité parasitologique et que l'état général des sujets traités s'était amélioré.

Cependant, à partir de 1976, les ophtalmologistes vont signaler la survenue de lésions oculaires imputables au traitement par la DEC: des lésions chorioretiniennes et une évolution vers une atrophie optique ont notamment été décrites (Anderson *et al.*, 1976c; Sowa et Sowa, 1978; Bird *et al.*, 1980; Duke *et al.*, 1981). Ajoutées aux difficultés de maniement de la DEC sur le terrain, ces observations ont conduit à l'abandon des projets de traitement de masse par ce médicament.

3.2. Traitements par suramine associée ou non à la DEC:

Les effets filaricides de la suramine, médicament jusque là utilisé dans le traitement de la trypanosomiase, furent découverts par Van Hoof *et al.* en 1947. Ce produit, très toxique par lui-même, provoque de surcroît chez les onchocerquiens des réactions imputables à la mort du parasite. Les expériences des divers auteurs ayant utilisé ce médicament sont très différentes en ce qui concerne tant l'efficacité que la fréquence et la gravité des effets secondaires (Richet, 1973 et 1976).

3.2.1. Traitements par la suramine utilisée seule:

Un certain nombre de campagnes de masse ont été menées sans survenue apparente d'effets secondaires graves. Ainsi, 27.000 sujets, probablement modérément parasités, ont été traités sans problème au Vénézuéla sur une période de 10 ans (Convit cité par Hawking, 1978). En revanche, un traitement de masse mené au Ghana pendant deux ans a été interrompu après la survenue de trois décès liés au traitement (Anonyme, 1972d).

Cependant, du fait de l'intérêt particulier de ce produit, c'est à dire son activité macrofilaricide, des essais ont été poursuivis dans le but de définir un protocole associant efficacité et innocuité. Ainsi, une étude limitée (71 sujets traités) a été menée en 1973 par Picq *et al.* (1974) dans un village mésoendémique. La posologie était classique (5,2 g en six injections espacées d'une semaine) et les résultats concernant la tolérance et l'efficacité parasitologique et ophtalmologique étaient satisfaisants. En 1977, Rougemont *et al.*

(1979) comparent dans un village hyperendémique de la région de Bamako (81 sujets traités) cinq protocoles de traitement, les doses totales de suramine administrées étant inférieures ou égales à 3,8 g. Les contrôles parasitologiques ont montré que seule la posologie de 3,8 g (en six injections à une semaine d'intervalle) donnait de bons résultats.

3.2.2. Traitements par suramine et DEC:

Plusieurs essais thérapeutiques ont montré que la suramine est mieux tolérée chez les sujets dont on a préalablement diminué ou annulé la charge microfilarienne par un traitement par la DEC (Richet, 1973 et 1976). Cette association pouvait donc être particulièrement intéressante dans le cadre des campagnes chimiothérapeutiques de masse.

Le programme de lutte contre l'onchocercose mené à partir de 1955 dans le Mayo Kebbi, comprenait, à côté des opérations antivectorielles, un volet thérapeutique important associant nodulectomies et traitements médicamenteux. Ces derniers consistaient en une cure de DEC durant 10 à 18 jours, suivie par des injections de suramine (Moranyl®). Au total, environ 25.000 sujets furent traités par suramine dans ce foyer et une dizaine de décès probablement liés au traitement furent à déplorer.

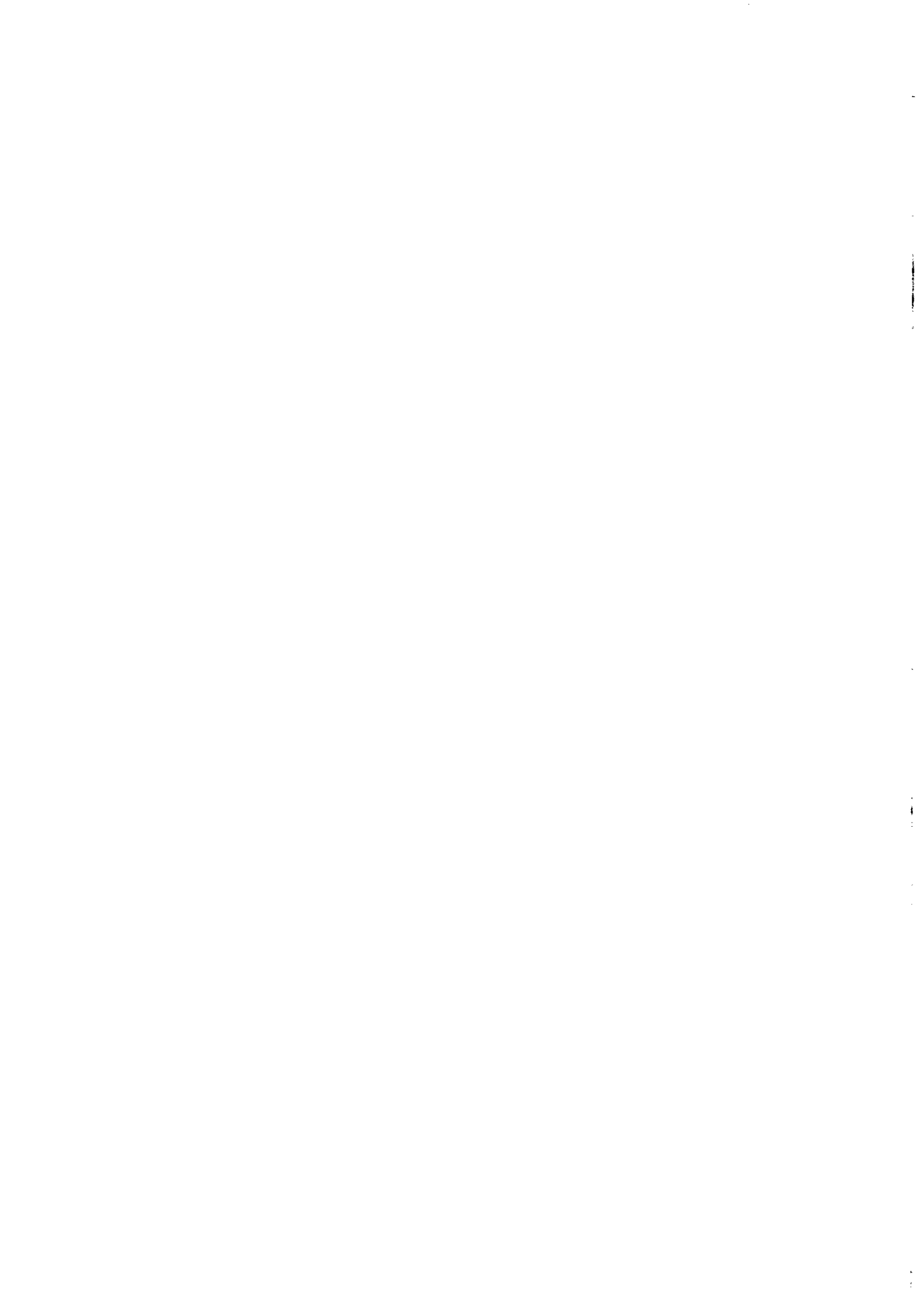
Egalement en 1955, Leveuf traite près de 1500 onchocerquiens du canton de Niénidougou (Mali) par deux cures de 10 jours de DEC (6 mg/kg par jour) suivies d'un traitement au Moranyl®. Inversement, au Burkina Faso, Degabriel administre à 612 sujets une dose classique de suramine (5,2g en six injections) suivie d'une cure de DEC pendant 8 semaines (50 mg par semaine): les résultats, notamment ophtalmologiques semblaient prometteurs (Richet, 1973 et 1976).

3.3. Traitements par arsenicaux:

Dans toute revue, même rapide, concernant la chimiothérapie de masse de l'onchocercose, il est nécessaire de rappeler la tentative de traitement à large échelle par le Trimélarzan (Mel W) menée en 1966. Ce produit, utilisé à partir de 1962 dans les pays de l'OCCGE, avait nourri de nombreux espoirs au point qu'une campagne de traitement de plusieurs centaines de milliers de sujets était prévue. Celle-ci a dû être arrêtée après le traitement de quelque 4.000 sujets et la survenue de quatre encéphalopathies mortelles imputables au médicament.

CHAPITRE 5

MATERIEL ET METHODES



1. CHOIX ET DESCRIPTION DE LA ZONE DE TRAITEMENT:

1.1. Motivations du choix:

Les principaux objectifs des études de faisabilité des campagnes chimiothérapeutiques de masse par ivermectine menées à partir de 1987 dans divers pays d'Afrique et d'Amérique latine sont les suivants:

- la détermination des délais maximums entre les traitements successifs permettant de maintenir les charges microfilariennes à un niveau tolérable; l'éclaircissement de ce point est particulièrement important en ce qui concerne les populations vivant en région hyperendémique;
- la détermination du délai maximum de survenue des effets secondaires graves, qui conditionne la durée minimum de surveillance médicale de la population après le traitement;
- l'évaluation de l'effet du traitement sur les lésions oculaires graves n'ayant pas encore abouti à la cécité;
- l'évaluation de l'effet d'un traitement de masse par ivermectine sur la transmission d'*O. volvulus*.

Pour atteindre l'ensemble de ces objectifs, l'étude de faisabilité doit être réalisée dans une région d'hyperendémie onchocerquienne de savane n'ayant pas été soumise à des interventions de lutte antivectorielle, ou du moins pas de façon récente. La vallée de la Vina du Nord répond à tous ces critères et présente plusieurs autres caractéristiques favorables à la réalisation de l'étude:

- les voies de communication routières, le long desquelles les populations sont rassemblées, sont praticables et entretenues tout le long de l'année;
- les structures sanitaires permettent le traitement satisfaisant d'éventuels effets secondaires graves;
- les niveaux d'endémie onchocerquienne ne sont pas uniformes tout le long de la vallée: il est donc possible d'évaluer également la fréquence minimum des traitements en zone méso ou hypoendémique;

- des études entomologiques portant sur l'identification, la répartition et la biologie des vecteurs d'*O. volvulus*, réalisées depuis une dizaine d'années, permettent d'évaluer plus précisément l'impact du traitement sur la transmission naturelle de la maladie;
- les chaînes montagneuses situées au sud et au nord de la vallée limitent la migration des simulies susceptible de perturber l'évaluation entomologique;
- la vallée de la Vina est le cadre d'un projet de développement agricole important (culture du coton) comprenant l'implantation de cultivateurs de l'extrême-nord du pays.

Cinq villages de la région de Tcholliré ont également été inclus dans l'étude: il était initialement prévu, dans le protocole de la campagne chimiothérapique de masse par ivermectine, que les habitants de ces localités constitueraient une population témoin. Pour des raisons éthiques, ce groupe témoin n'a pas été maintenu et les sujets examinés ont également été traités par ivermectine.

1.2. Localisation géographique:

Touboro (7°45'N, 15°20'E) est une sous-préfecture du département du Mayo Rey, compris dans la Province du Nord. Cette ville est située à une vingtaine de km de la frontière avec le Tchad (et du confluent de la Vina avec la Mbéré).

Ngaoundéré (7°20'N, 13°35'E) est le chef-lieu de la Province de l'Adamaoua. La source de la Vina est à une vingtaine de kilomètres au nord-ouest de la ville.

Tcholliré (8°25'N, 14°10'E) est la préfecture du département du Mayo Rey.

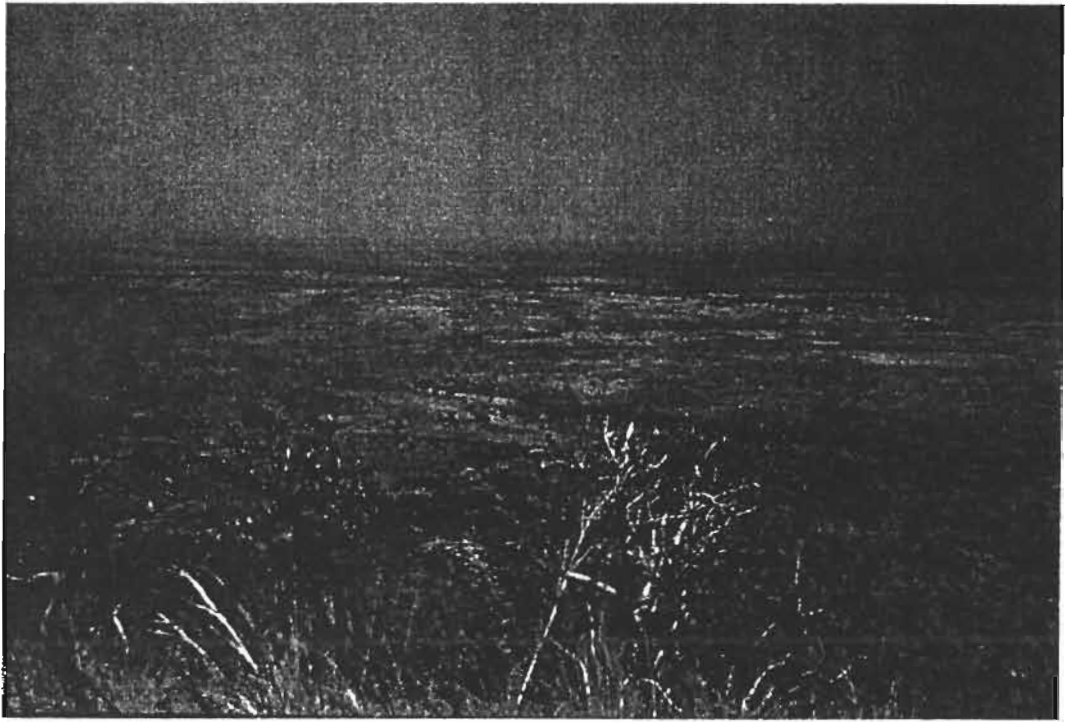
1.3. Géographie physique:

1.3.1. Hydrographie (Olivry, 1986):

1.3.1.1. Vallée de la Vina du Nord:

La Vina du Nord prend sa source, sous le nom de Bini, sur le plateau de l'Adamaoua, à une altitude de 1435 m. Elle coule d'ouest en est sur un peu plus de 300 km, avant de rejoindre la Mbéré pour former le Logone occidental, qui est un des principaux tributaires du lac Tchad.

(A)



(B)



Planche 1: la vallée de la Vina du Nord.

A: vue générale au niveau de Ngoumi.

B: vue de la Vina en saison sèche (décembre) au niveau du pont de
Touboro.

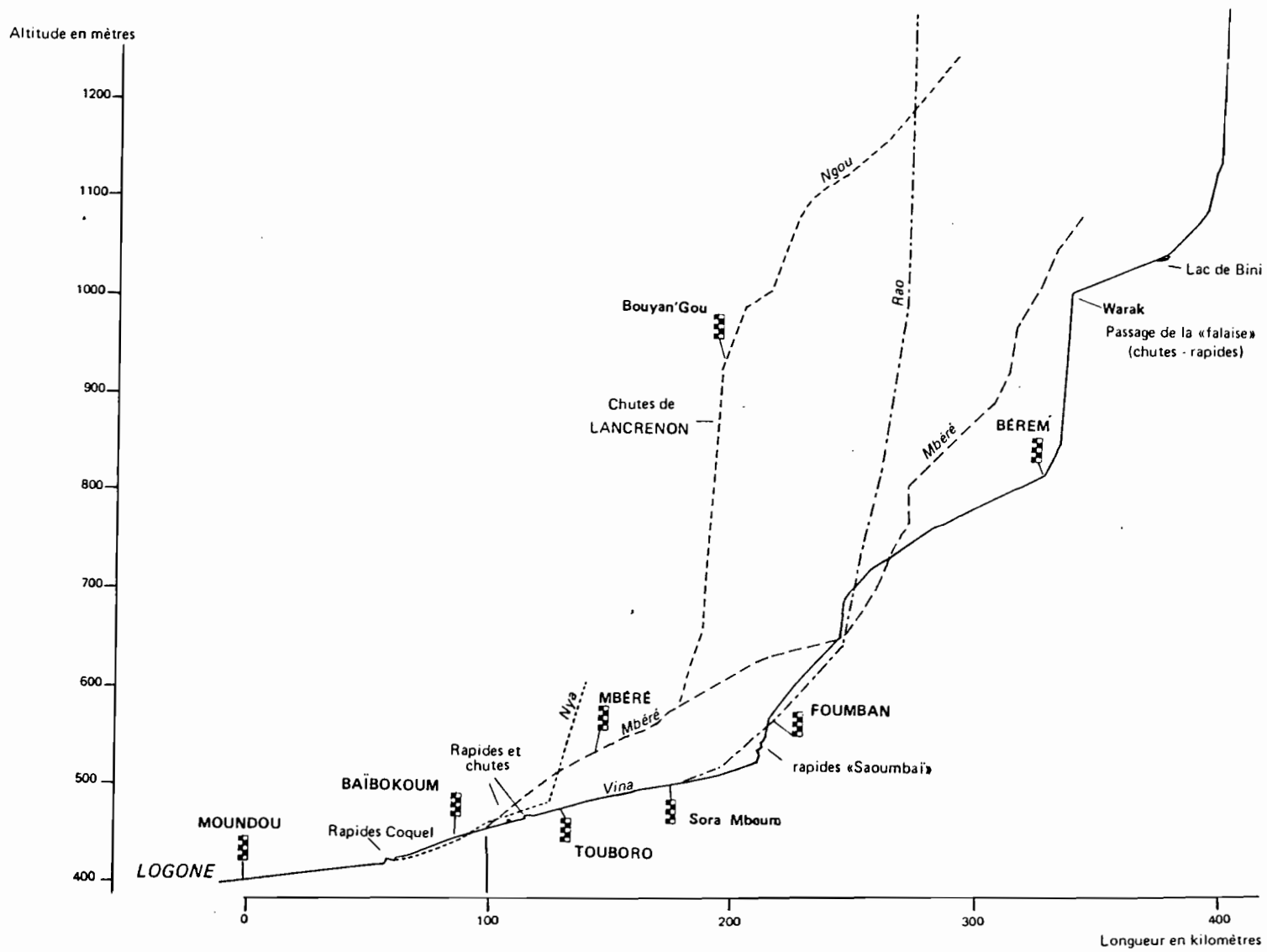


Figure 7: Profil en long de la Vina du Nord (Olivry, 1986).

A partir du plateau, la Vina du Nord s'engage au km 68 par les chutes de Warak (passage de 1000 à 800 m d'altitude) dans la vallée proprement dite. Sur tout son cours moyen, la Vina présente une pente assez forte de 2,5 ‰. Après la zone de rapide Saoumbaï (au km 180), la pente devient plus faible jusqu'au confluent avec la Mbéré. Le profil en long de la Vina du Nord est présenté dans la figure 7 .

Les principaux affluents de la Vina du Nord sont, le Djivorké, l'Obogo, l'Enéni, la Ligara et la Yébé en rive droite, le Marol et le Rao en rive gauche. L'ensemble du bassin s'étend sur 13100km².

La Vina du Nord et la Mbéré coulent tout au long de l'année mais seule la Vina maintient un débit d'étiage relativement important d'environ 4 m³/s. En crue, le débit de la Vina peut atteindre 180 m³/s.

1.3.1.2. Région de Tcholliré:

La région étudiée est située au sud-est du bassin de la Bénoué, entre la Bénoué à l'ouest et le Mayo Rey (appelé aussi Mayo Galké) à l'est. La Bénoué naît sur le rebord septentrional du plateau de l'Adamaoua, à 1300 m d'altitude et dévale rapidement la "falaise", passant à moins de 560 m d'altitude à une trentaine de km de sa source. A la latitude de Tcholliré, la Bénoué (qui coule à moins de 20 km à l'ouest de la ville), présente une pente assez importante. Le Mayo Oldiri, venant de l'Adamaoua se jette dans la Bénoué à 25 km au sud-ouest de Tcholliré. Le Mayo Rey, qui coule d'est en ouest depuis sa source se dirige brutalement vers le nord au niveau du village de Mayo Galké, situé à moins de 10 km à l'est de Tcholliré.

1.3.2. Orographie:

1.3.2.1. Vallée de la Vina du Nord:

La vallée de la Vina du Nord entaille largement le plateau de l'Adamaoua. Elle est séparée au nord du bassin de la Bénoué par les Monts Wal (1605 m) et la Montagne de la Ngaï (1181 m). Au sud, le plateau montagneux de Mbang, dominé par la montagne de Ngan Ha (1923 m) et l'Hossere Tchabal Silé (1727 m), surplombe la vallée et la sépare de celles de la Mbéré et de la Vina du Sud, tributaire de la Sanaga.

1.3.2.2. Région de Tcholliré:

Elle est à une altitude d'environ 300 m. La préfecture est située au pied du Hossere Tcholliré, montagne allongée, aux pentes abruptes et culminant à 1182 m.

1.3.3. Climatologie:

1.3.3.1. Vallée de la Vina du Nord:

Le climat varie du type soudano-guinéen à soudanien: c'est un climat tropical de transition caractérisé par une saison absolument sèche (novembre à avril) et une saison des pluies (mai à octobre). Les mois les plus pluvieux sont juillet, août et septembre. Les précipitations annuelles sont de l'ordre de 1200 à 1400 mm. La température moyenne annuelle est de 23-24°.

1.3.3.2. Région de Tcholliré:

L'année est également constituée de deux saisons de durée identique: une saison sèche de novembre à avril et une saison des pluies de mai à octobre. Les précipitations varient de 800 à 1400 mm selon les années.

1.3.4. Végétation:

1.3.4.1. Vallée de la Vina du Nord:

La vallée de la Vina du Nord est constituée dans sa majeure partie de savanes arbustives soudano-guinéennes et dans son extrémité orientale de savanes soudaniennes arborées et boisées et de forêts claires sèches soudaniennes.

1.3.4.2. Région de Tcholliré:

C'est une région de savane soudanienne arborée et boisée.

1.4. Géographie humaine:

1.4.1. Vallée de la Vina du Nord

1.4.1.1. Densité et répartition de la population:

La vallée de la Vina du Nord est une des régions les moins peuplées du Cameroun (moins de 4 habitants/km²). Ceci est lié principalement au fait que les voies de communication n'existaient pratiquement pas jusqu'à une période récente. En dehors de la ville de Touboro, l'effectif total de la population dans la vallée (de la route goudronnée Ngaoundéré-Garoua à la frontière camerouno-tchadienne) est compris entre 30000 et 35000 habitants. La plupart des villages sont situés sur la route reliant Ngaoundéré à Bogdibo, dernier village avant la frontière camerouno-tchadienne. Cette route, qui longe la Vina, en est particulièrement proche entre Bogdibo et Sora Mboum. L'effectif des villages est en moyenne de 300 habitants, avec des extrêmes de 100 à 1000 personnes. Des mouvements de population récents ont été enregistrés du fait du développement de la culture du coton: la mise en service d'une usine d'égrenage à Touboro et l'afflux de main d'oeuvre pendant une bonne partie de l'année ont provoqué une croissance rapide de la ville, qui compte actuellement 10000 habitants environ. La construction d'une route accessible aux camions a d'autre part entraîné un désenclavement de la vallée et le déplacement sur cet axe des populations qui vivaient auparavant sur les hauteurs. Sur le plateau de l'Adamaoua, l'habitat est plus dispersé que dans la vallée: en dehors des villages, il existe de nombreux campements ne regroupant que quelques familles.

1.4.1.2. Ethnies, religions:

Les deux ethnies prédominantes dans la vallée de la Vina sont les Mboum et les Dourou (Podlewski, 1971).

Les Mboum constituaient l'ethnie suzeraine dans la région de l'Adamaoua avant la conquête Foulbé. A l'heure actuelle, la majorité des Mboum occupe la partie orientale de la vallée, entre Ndok et Bogdibo; cependant, un certain nombre d'entre eux résident dans des villages situés beaucoup plus à l'ouest, sur le Plateau de l'Adamaoua, autour de chefferies importantes du point de vue traditionnel (Mbang Mboum, Ngan Ha). Ces derniers semblent très attachés à la religion musulmane, les autres étant soit restés plus proches des croyances traditionnelles, soit christianisés.

Les Dourou habitant dans la vallée de la Vina appartiennent à la branche des Dourou du Plateau (par opposition aux Dourou de Plaine). Ils sont majoritairement islamisés et vivent en proportion variable par rapport aux Mboum dans les villages situés entre Ndok et Ngaoundéré.

Les Foulbé sont surtout rassemblés dans les villes et villages importants. A Touboro, ils sont majoritaires dans certains quartiers. Dans les villages, ils ne sont représentés en général que par quelques individus.

Les Mbororo sont des éleveurs nomades qui se rassemblent tous les ans dans la région de Touboro.

Les troubles politiques dans leur pays et les perspectives d'emploi saisonnier dans la région pendant la culture du coton ont conduit de nombreux Tchadiens, isolés ou parfois en famille, à traverser la frontière proche. Ils sont principalement d'ethnie Ngambaye, originaires des régions de Baïbokoum et de Moundou. Ils se sont regroupés notamment à Touboro (où la plupart sont cultivateurs soit comme employés temporaires soit pour leur propre compte) et dans certains villages (Vogzom et Homé par exemple).

Il existe à Touboro une Mission Catholique dont les religieuses ont une activité sanitaire et éducative et une Mission Protestante. A Touboro et dans certains villages (Sora Mboum, Vogzom) réside un dogari (=représentant) du Lamido (=sultan) de Rey Bouba, qui est la principale autorité temporelle et spirituelle musulmane du Nord-Cameroun.

1.4.1.3. Activités:

1.4.1.3.1. Agriculture:

L'économie locale repose essentiellement sur l'agriculture.

Les cultures vivrières sont pratiquées dans l'ensemble de la vallée. Elles concernent les arachides, le mil, le sorgho, le maïs, la patate douce, l'igname.

La culture du coton est pratiquée par tous les villages de la vallée (à l'exception de ceux du plateau). Elle s'est développée depuis une trentaine d'année, date de construction de la première usine d'égrenage à Touboro. Dans le cadre de son IV^o Plan quinquenal de développement, le Cameroun prévoit le développement agricole de toute cette région, avec installation de migrants provenant de la Province de l'Extrême-Nord, surpeuplée, où l'on peut observer dans certains secteurs des densités supérieures à 100 habitants par km². De nouvelles zones de culture se créent sur l'axe Touboro-Sorombéo: c'est principalement là que s'installent les villages de migrants. La récolte est traitée à l'usine de Touboro.

1.4.1.3.2. Elevage:

L'élevage des bovins est très peu pratiqué, sauf dans certains villages du plateau, où des troupeaux importants sont rassemblés (Mbang Foulbé). Une des raisons semble en être la présence de glossines (*Glossina tachinoides* et *G. morsitans submorsitans*) qui transmettent la trypanosomiase bovine.

Les ovins, caprins et volailles sont présents dans tous les villages.

1.4.1.3.3. Chasse et pêche:

La pêche constitue l'activité principale de certains adultes. A Touboro, il existe sur les berges de la Vina un campement de pêcheurs regroupant une dizaine de familles d'origine tchadienne (Ngambaye). Ces pêcheurs remontent la Vina sur plusieurs dizaines de km.

Le gibier est très abondant dans la région. Une réserve de chasse de plusieurs centaines de km² s'étend sur la rive droite de la Vina. Les principaux animaux rencontrés sont les antilopes de diverses espèces et les phacochères.

1.4.1.3.4. Commerce:

Touboro, situé à une trentaine de km du Tchad et à moins de 50 km de la République Centrafricaine, est une ville de transit pour les commerçants dont les convois viennent fréquemment du Nigéria. Des marchands centrafricains viennent écouler leurs produits sur le gros marché de Mbaï Mboum, tout proche, qui se tient chaque semaine pendant plusieurs jours.

1.4.2. Région de Tcholliré:

1.4.2.1. Densité et répartition de la population:

La densité de la population est du même ordre que celle de la vallée de la Vina. Les villages sont plus importants et plus anciennement implantés. Tcholliré comprend environ 5000 habitants. La construction de l'usine d'égrenage du coton de Mayo Galké a entraîné l'implantation dans ce village de quelques centaines de personnes venant de diverses régions du Cameroun, mais surtout de la Province de l'Extrême-Nord.

1.4.2.2. Ethnies, religions:

L'ethnie majoritaire est celle des Dourou. L'influence de l'islam est un peu plus importante que dans la vallée de la Vina, du fait de la proximité de Rey Bouba et de son Lamido, et de l'existence d'une autre autorité musulmane importante à Tcholliré. Cette ville héberge une mission protestante très active et une mission catholique dont les membres n'ont pas d'action éducative ni sanitaire.

1.4.2.3. Activités:

Tcholliré est la Préfecture du Département du Mayo Rey, et les fonctionnaires y sont donc assez nombreux. Les activités commerçantes de la région sont relativement réduites. Les autres occupations sont proches de celles des habitants de la vallée de la Vina, mais la population de la région de Tcholliré semble consacrer moins de temps à la culture du coton.

1.5. Situation sanitaire:

1.5.1. Vallée de la Vina du Nord:

1.5.1.1. Endémies:

La description qui suit est une synthèse des éléments notés dans diverses publications (Anderson *et al.*, 1974a et b; Le Bras *et al.*, 1976; Louboutin Croc et Madi Kambaba, 1983; ...), des renseignements obtenus lors d'entretiens avec les médecins de l'hôpital de Touboro (Docteurs Mathé et Galmiche) et les religieuses de la Mission Catholique de Touboro, et de nos observations personnelles.

1.5.1.1.1. Parasitoses:

Le paludisme sévit sur le mode endémo-épidémique, avec des recrudescences en début de saison sèche. On note 38% de splénomégalies chez les enfants de 0 à 14 ans et 29% chez ceux de 4 à 14 ans (Le Bras *et al.*, 1976). Les indices plasmodiques varient de 30 à 50% selon les villages (Ripert *et al.*, 1990).

L'amibiase est fréquente.

La bilharziose intestinale à *Schistosoma mansoni* est très fréquente (Buck *et al.*, 1969; Raccurt *et al.*, 1987a).

Parmi les nématodoses intestinales, l'ascaridiase et l'oxyurose sont très rares (prévalences inférieures à 5%); la trichocéphalose est un peu plus fréquente; l'ankylostomiase atteint près de moitié de la population (Buck *et al.*, 1969; Raccurt *et al.*, 1987b).

La fréquence des filarioses autres que l'onchocercose est inconnue. Anderson *et al.* (1974a) observent globalement pour un groupe de villages de la vallée de la Vina du Nord et de la région de Poli les prévalences suivantes: moins de 1% pour *Mansonella streptocerca*, moins de 5% pour *Loa loa* et 20 à 30% pour *Mansonella perstans*.

1.5.1.1.2. Autres maladies infectieuses:

Le trachome n'existe que sous la forme de cas sporadiques. Cette pathologie risque d'être plus fréquemment rencontrée du fait de l'arrivée de migrants venant de zones d'endémie.

Il semble exister dans la région un réservoir sauvage de virus rabique. Des épidémies surviennent régulièrement (tous les quatre ans environ), faisant à chaque fois plusieurs dizaines de victimes.

Parmi les maladies sexuellement transmises, les gonococcies et la syphilis, très fréquentes, sont en général sommairement traitées et résistent à la plupart des antibiotiques courants. Les seuls chiffres disponibles concernant le sida concernent la région de Meiganga, à environ 300km au sud-ouest de Touboro et où le taux de séropositivité est inférieur à 1% (Durand, comm. pers.).

Les cas de tuberculose pulmonaire sont de plus en plus fréquents; cette situation est à l'origine d'un projet d'aménagement d'un pavillon supplémentaire à l'hôpital de Touboro.

Les cas de lèpre sont dépistés et traités lors de "circuits" spécifiques.

1.5.1.1.3. Nutrition:

Le goitre endémique est d'une extrême fréquence (27% en moyenne, avec des prévalences dépassant 50% dans certains villages).

Les malnutritions protéino-énergétiques sont exceptionnelles.

1.5.1.1.4. Autres affections:

La prévalence de l'épilepsie semble être liée à celle de l'onchocercose. Les conséquences sociales de cette affection sont importantes: en effet, l'ensemble de la population croit à son caractère contagieux.

1.5.1.2. Structures sanitaires:

La ville de Ngaoundéré bénéficie de deux grandes structures hospitalières: l'hôpital provincial public et un hôpital protestant dirigé par des Norvégiens.

A Touboro, l'hôpital comprend un service de consultation, plusieurs services d'hospitalisation et un laboratoire d'examens biologiques. Deux médecins et trois infirmiers assurent son fonctionnement ainsi que celui d'une pharmacie publique où la population peut se procurer les médicaments essentiels.

Des dispensaires, tenus par un infirmier et un agent de santé ont été construits à Vogzom, Mbang Mboum et Ngan Ha. Dans ces structures, les hospitalisations sont exceptionnelles et le personnel consacre la quasi exclusivité de son temps aux soins de santé primaire.

Dans la plupart des villages de plus de 500 habitants situés entre Bogdibo et Ndok, un agent bénévole se charge de centraliser les renseignements concernant la santé de la population; il sert d'intermédiaire entre les villageois et les infirmières qui viennent régulièrement assurer des soins et des séances de protection maternelle et infantile.

La pharmacopée et les techniques thérapeutiques traditionnelles semblent être largement utilisées par la population. Certaines tentatives se soldent par des échecs irréparables, notamment dans le traitement des cataractes.

1.5.2. Région de Tcholliré:

1.5.2.1. Endémies:

Elles diffèrent peu de celles décrites dans la vallée de la Vina.

1.5.2.2. Structures sanitaires:

Tcholliré est le siège d'un hôpital départemental, où travaillent un médecin, un chirurgien et plusieurs infirmiers.

1.6. Données concernant l'endémie onchocerquienne:

1.6.1. Données clinico-parasitologiques:

Les premières prospections systématiques dans la région Sud-Est Bénoué, réalisées en 1965-1964 puis en 1969 par le Service des Grandes Endémies de Garoua, étaient basées sur la détermination des indices clinico-parasitologiques (ICP). Les résultats sous-estimaient largement la prévalence de l'infestation puisque pour les régions de Tcholliré et de Touboro, le pourcentage d'onchocerquiens variait de 10 à 30%. Les études suivantes, réalisées sur des échantillons de population plus représentatifs, permettent d'avoir une idée plus précise de la situation épidémiologique.

1.6.1.1. Vallée de la Vina du Nord:

Les études menées depuis une vingtaine d'années dans la vallée de la Vina du Nord s'accordent pour prouver que le niveau d'endémie onchocerquienne est très élevé dans la partie située à l'est de Ndok (Anderson *et al.*, 1974a et b; Le Bras *et al.*, 1976; Louboutin Croc et Madi Kambaba, 1983). Les charges microfilariennes dermiques sont également très importantes et les taux de cécité bilatérale chez les sujets de plus de 15 ans varient entre 0,6 et 3,7% selon les villages étudiés.

Les enquêtes concernant la partie occidentale de la vallée sont plus rares et ponctuelles. Les villages semblent présenter des niveaux d'endémie plus faibles: les indices microfilariens à Gamboukou, Baossi, Nyassar et Vogzom sont respectivement de 18, 45, 24 et 28% (Anderson *et al.*, 1974a et b; Anderson *et al.*, 1975; Yadjji, 1983; Louboutin Croc et Madi Kambaba, 1983).

La vallée de la Vina du Nord est située dans le foyer Vina-Pendé-Logone, décrit précédemment.

1.6.1.2. Région de Tcholliré:

Les niveaux d'endémie observés dans les villages de la région de Tcholliré sont assez variables. Les localités situées à l'est de la ville, proches du Mayo Rey, sont hyperendémiques; celles qui sont au sud-est sont mésoendémiques (Fuglsang et Anderson, 1977; Louboutin Croc et Madi Kambaba, 1983; Renz et Wenk, 1987). Dans les villages les plus fortement infestés, les taux de cécité peuvent être très importants (7,6% à Mayo Galké (Renz et Wenk, 1987)).

1.6.2. Données entomologiques:

Nous avons déjà signalé que le projet d'aménagement régional de la région Sud-Est Bénoué (SEB), retenu par le IV^o Plan quinquenal de développement du Cameroun (1977), comprenait l'installation dans cette zone de populations venant de l'extrême-nord du pays. Le déplacement de populations à partir de régions indemnes d'onchocercose vers un foyer d'endémie grave risquant de s'accompagner d'une infestation massive des migrants, il a été proposé qu'une campagne de lutte antisimulidienne soit intégrée au projet. Il est apparu qu'un tel programme, pour être efficace, devait nécessairement couvrir l'ensemble du foyer Vina-Pendé-Logone. Lors de la 16^o Conférence Ministérielle Inter-Etats de l'OCEAC (Yaoundé, novembre 1980), le projet Inter-Pays d'une étude de faisabilité d'une campagne anti-simulidienne a été définitivement adopté. Cette étude comprenait un volet parasitologique (Louboutin Croc et Madi Kambaba, 1983) et un volet entomologique qui a fait l'objet nombreux travaux.

1.6.2.1. Identification des vecteurs:

1.6.2.1.1. Vallée de la Vina:

Traoré-Lamizana et Lemasson (1987), en utilisant les techniques cytotaxonomiques décrites par Dunbar et Vajime (1971) et modifiées par Quillévé (1975 et 1979), ont établi les cartes de répartition des espèces du complexe *Simulium damnosum* au Nord-Cameroun. En saison sèche (février), *S. damnosum* s.s. est présent sur tous les gîtes situés le long de la Vina (16 points étudiés) ou sur ses affluents (4 points). Cette espèce est en général associée à *S. sirbanum* dont les populations semblent moins abondantes (moins de 20% des larves récoltées). *S. mengense*, qui est inféodé aux rivières présentant de fortes turbulences ou des chutes, a été identifié au niveau de deux gîtes de la Vina. En fin de saison des pluies (novembre), le long de la Vina, les deux espèces prédominantes, *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*, sont associées avec *S. squamosum*, espèce d'origine forestière qui, du fait de la mousson, remonte vers le nord-est à cette période.

Renz et Wenk (1987) observent également sur le gîte situé sur la Vina au niveau de Touboro la présence simultanée tout au long de l'année de *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*, la première espèce étant majoritaire. En revanche, parmi les 11 larves recueillies par ces auteurs en saison des pluies, aucune n'appartenait à l'espèce *S. squamosum*.

1.6.2.1.2. Région de Tcholliré:

En saison sèche, Traoré-Lamizana et Lemasson (1987) retrouvent dans le Mayo Rey (trois gîtes) et dans le Mayo Oldiri (un gîte) l'association *S. damnosum* s.s. - *S. sirbanum* observée dans la Vina, mais il semble que la proportion de larves de cette dernière espèce soit plus élevée (environ 40% des larves récoltées). *S. mengense* est présent en abondance dans un des gîtes situé sur le Mayo Rey. En saison des pluies, comme dans vallée de la Vina, *S. squamosum* est associé aux espèces savanicoles dans le Mayo Rey (trois gîtes). Cette espèce n'est cependant pas retrouvée dans le Mayo Oldiri (un gîte étudié). La proportion de *S. sirbanum* parmi les espèces savanicoles diminue par rapport à la saison sèche (moins de 15%).

Renz et Wenk (1987) obtiennent les mêmes résultats que les auteurs précédents en ce qui concerne l'association et la fréquence relative de *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum* en saison sèche et en saison des pluies. En revanche, les observations divergent en ce qui concerne la fréquence de *S. squamosum*, non retrouvé en saison des pluies et présent en faible proportion en saison sèche (2% de 172 larves identifiées).

1.6.2.2. Répartition des gîtes:

L'étude de la répartition des gîtes préimaginaux de *S. damnosum* s.l. a été réalisée classiquement en deux temps: repérage des gîtes potentiels par survol des cours d'eau en avion ou en hélicoptère; puis prospection au sol d'un certain nombre d'entre eux et identification des larves et nymphes recueillies.

1.6.2.2.1. Vallée de la Vina:

Chauvet *et al.* (1979) et Chauvet et Traoré-Lamizana (1980) ont établi des cartes de répartition des zones de rapides et de chutes sur la Vina et la Mbéré en saison sèche (février et fin avril 1979) (figure 8).

1.6.2.2.2. Région de Tcholliré:

La répartition des gîtes larvaires situés sur le Mayo Rey n'est pas parfaitement connue: aucune cartographie systématique n'a été en effet réalisée.

1.6.2.3. Taux de piqûre et potentiels de transmission:

1.6.2.3.1. Vallée de la Vina:

Les taux annuels de piqûre (TAP) et les potentiels annuels de transmission (PAT) ont été évalués en 1976 à Touboro (trois points de capture à distances variables de la Vina) et à Bonandika (situé à 2 km de la Vina) par Renz et Wenk (1987) et Renz (1987). Au niveau du pont franchissant la rivière à Touboro, ces auteurs relèvent un TAP de 26100 piqûres/homme/an et un PAT de 2767 larves/homme/an. Au centre de la ville, les chiffres respectifs sont de 50 et 0, et, à Bonandika, de 7 600 et 578.

1.6.2.3.2. Région de Tcholliré:

Les indices ont été calculés par Renz et Wenk (1987) et Renz (1987) pour 19 points de capture répartis dans les villages autour de Tcholliré. Les valeurs les plus élevées ont été observées pendant trois années consécutives (1976-1978) au niveau du pont de Mayo Galké qui surplombe le Mayo Rey: les TAP varient de 47900 à 83800 piqûres/homme/an et les PAT de 1609 à 3076 larves/homme/an.

2. EXAMEN DE LA POPULATION AVANT TRAITEMENT:

Deux objectifs principaux ont été poursuivis au cours de cette enquête:

- préciser la répartition et l'importance de l'endémie par un examen parasitologique quantitatif et, dans certains villages, par un examen clinique et la mesure de l'acuité visuelle des sujets âgés de cinq ans et plus;
- apprécier l'impact oculaire de l'infestation onchocercienne par l'examen ophtalmologique complet d'une partie de la population. A l'exception de trois villages (Babidan, Koubao et Mbang Mboum) où tous les sujets de plus de 15 ans présents ont été examinés, cet échantillon était composé des hommes de 15 à 35 ans, tranche d'âge dans laquelle l'incidence des complications oculaires est particulièrement important (Budden, 1963b).

2.1. Choix des villages examinés avant traitement par ivermectine:

Dans la vallée de la Vina du Nord, la plupart des villages étudiés sont situés sur la route reliant Ngaoundéré à Bogdibo, via Ndok (figure 9). Une enquête a également été menée dans six quartiers de Touboro: quatre d'entre eux sont situés en première ligne par rapport à la Vina et les deux autres sont représentatifs du centre de la ville (figure 10).

Cinq villages ont été étudiés dans la région de Tcholliré: deux situés à l'est de la ville et trois au sud, entre Tcholliré et le Mayo Oldiri (figure 11).

Les données des recensements nationaux de la population effectués en 1982 et 1987 nous ont permis d'évaluer assez précisément le nombre d'habitants de chaque village traité.

Les types d'examens réalisés dans chacun des villages concernés sont présentés dans le tableau 5.

2.2. Examen clinique:

Chaque sujet a été examiné dévêtu par un médecin dans un isoloir. L'existence d'un prurit cutané ou oculaire a été recherchée par l'interrogatoire. L'examen a permis de noter la présence, le nombre et la localisation des nodules et l'existence des lésions cutanées et lymphatiques suivantes: lésions de grattage, gale filarienne, pachydermie, atrophie cutanée, dépigmentation, adénopathie inguinale, hernie inguinale, éléphantiasis, aine pendante.

2.3. Examen parasitologique:

Après nettoyage de la peau à l'alcool à 70°, deux biopsies cutanées (une à chaque crête iliaque) ont été réalisées avec une pince Holth 2mm. Les prélèvements étaient placés séparément dans les puits de plaques à microtitration à fond arrondi contenant 200 µl de sérum physiologique. Quand une plaque était remplie, elle était recouverte de papier plastique paraffiné (Parafilm®). Après incubation de 24 heures dans ce milieu, les biopsies étaient retirées du puits avec une aiguille; le sérum physiologique était transféré de la plaque sur une lame avec une pipette automatique (Pipetman®) et les microfilaries étaient dénombrées au microscope (grossissement x 400).

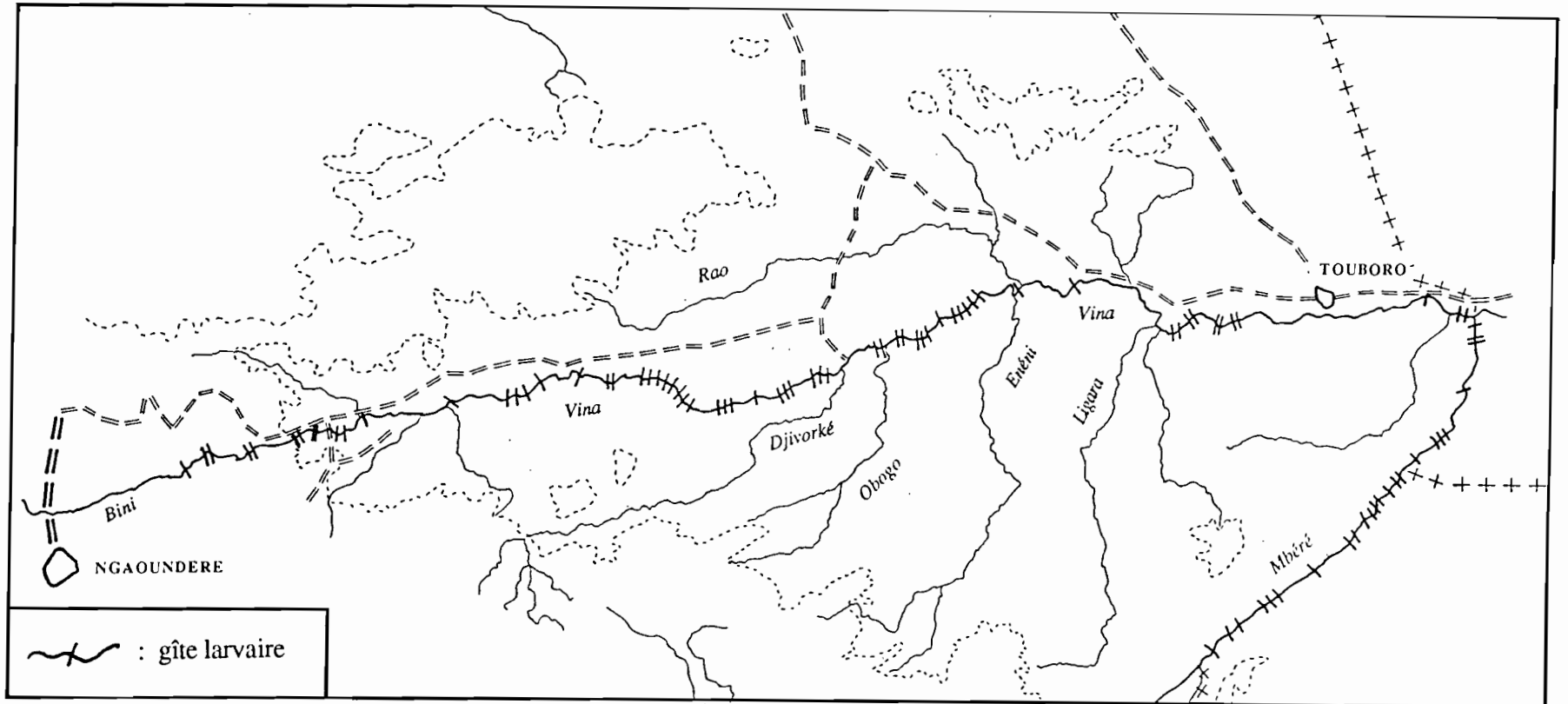


Figure 8: Carte de répartition des gîtes larvaires sur la Vina en saison sèche.

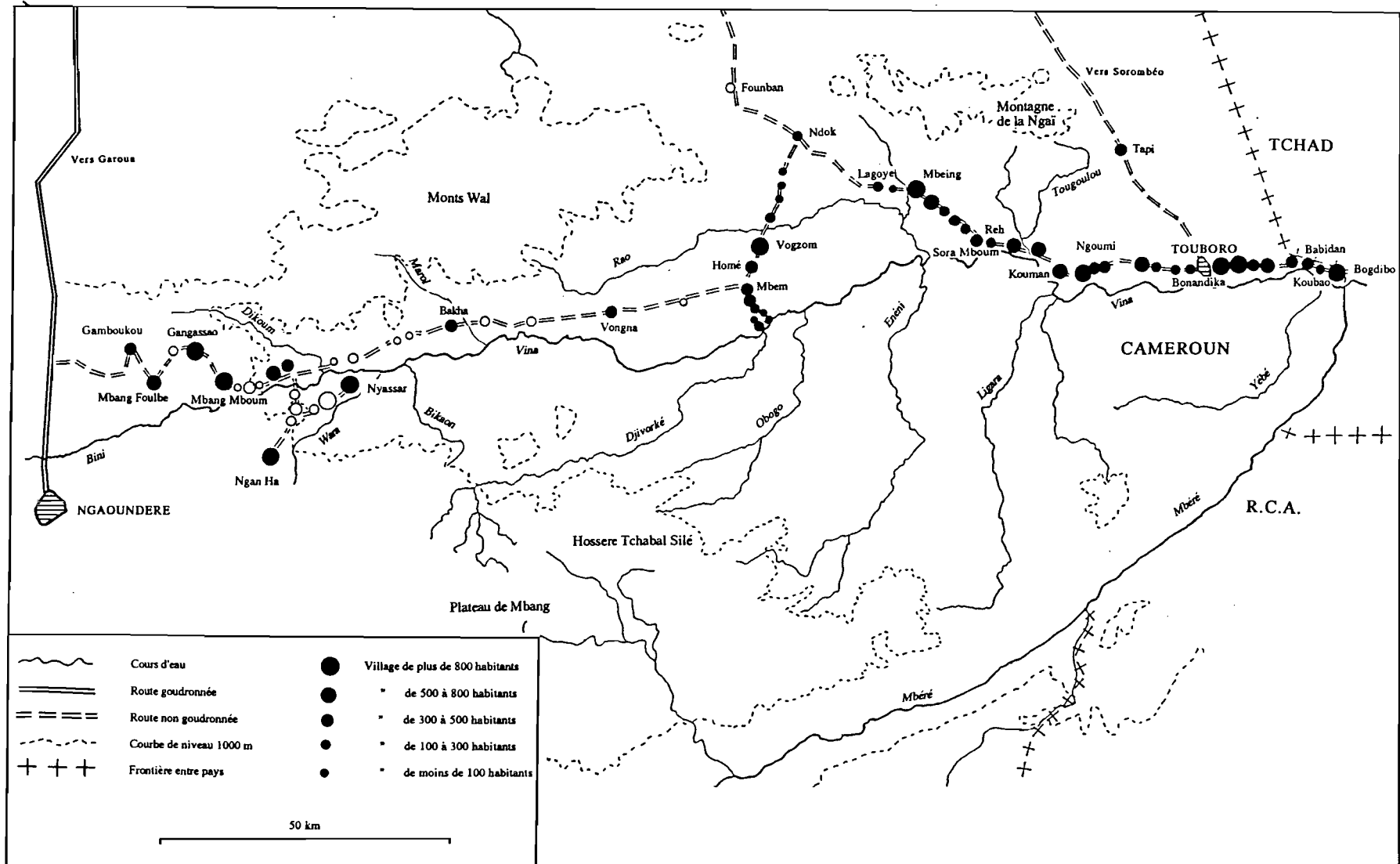


Figure 9: Carte de répartition des villages examinés et traités dans la vallée de la Vina.
 Villages examinés et traités: cercles pleins; villages traités seulement: cercles vides.

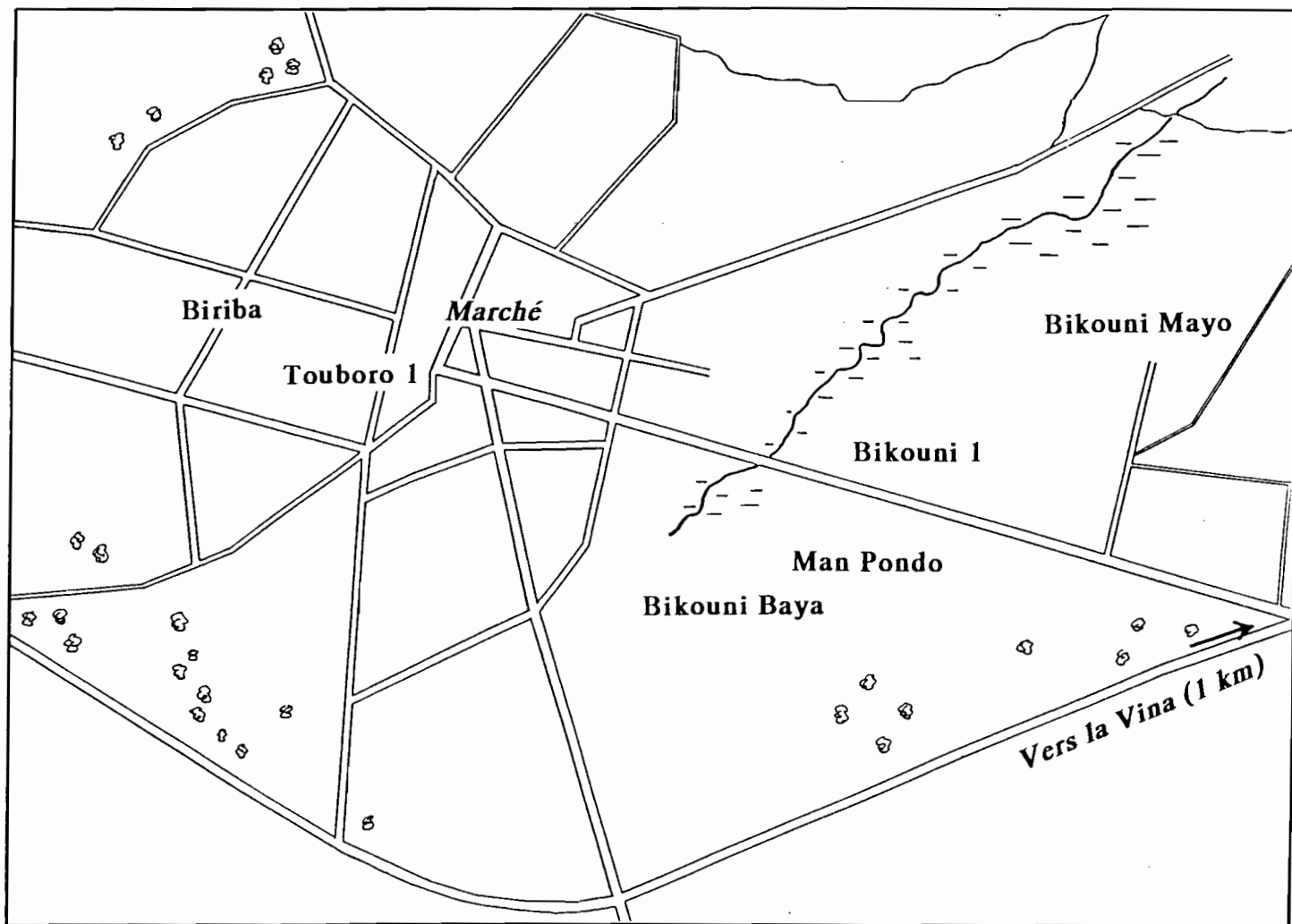


Figure 10: Plan de Touboro et localisation des quartiers examinés.

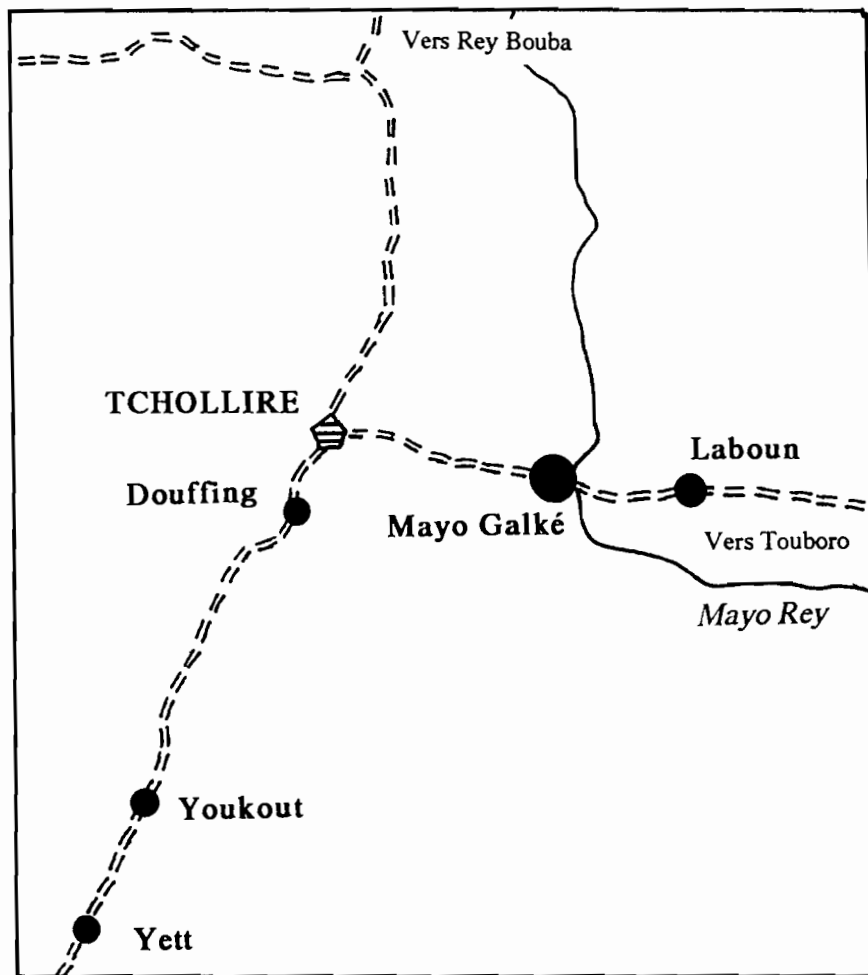


Figure 11: Carte de répartition des villages examinés et traités dans la région de Tcholliré.

Tableau 5: Age et sexe des sujets examinés dans les différents villages.

	VILLAGE	Examen Clinique	Examen Parasitologique	Acuité Visuelle	Examen Ophtalmologique
AXE TCHAD	BOGDIBO	-	-	-	H 15-35
	KOUBAO	H+F / ≥5	H+F / ≥5	H+F / ≥5	H+F / ≥15
	BABIDAN	H+F / ≥5	H+F / ≥5	H+F / ≥5	H+F / ≥15
	LARAKOUSSINI	-	-	-	H 15-35
	MBAILAINDE	-	-	-	H 15-35
	BINGO	-	-	-	H 15-35
	LAOUDJOUQUE	-	-	-	H 15-35
	BITOM	-	-	-	H 15-35
TOUBORO	BIKOUNI MAYO	-	H+F / ≥15	H+F / ≥15	H 15-35
	MAN PONDO	-	H+F / ≥15	H+F / ≥15	H 15-35
	BIKOUNI 1	-	H+F / ≥15	H+F / ≥15	H 15-35
	BIKOUNI BAYA	-	H+F / ≥15	H+F / ≥15	H 15-35
	TOUBORO 1	-	H+F / ≥5	-	-
	BIRIBA	-	H+F / ≥5	-	-
AXE NORD	TAPI	-	H+F / ≥5	-	-
AXE TOUBORO-NGAOUNDERE (Zone d'hyperendémie moyenne)	BONANDIKA	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	MAN RIGARA	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	VOYE	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	MBAILARA	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	NGOUMI 3	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	NGOUMI 1	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	NGOUMI 2	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	KOUMAN	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	NGAI TOUGOULOU	H 15-35	H 15-35	H 15-35	H 15-35
	RIBAO	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
REH	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35	
AXE TOUBORO-NGAOUNDERE (Zone d'hyperendémie faible)	SORA MBOUM	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	DOUROU BER	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	NGAI RA	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	BITOYE	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	LAONINGA	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	MBEING	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	LAGOYE	H 15-35	H 15-35	H 15-35	H 15-35
AGALA	H 15-35	H 15-35	H 15-35	H 15-35	
AXE TOUBORO-NGAOUNDERE (Zone méso-hypoendémique)	NDOK	H+F / ≥5	H+F / ≥5	H+F / ≥5	H 15-35
	KAON	H 15-35	H 15-35	H 15-35	H 15-35
	BIDAM	H 15-35	H 15-35	H 15-35	H 15-35
	DOUROU	H 15-35	H 15-35	H 15-35	H 15-35
	BELAKA	H 15-35	H 15-35	H 15-35	H 15-35
	VOGZOM	H 15-35	H 15-35	H 15-35	H 15-35
	HOME	H+F / ≥5	H+F / ≥5	H+F / ≥5	H 15-35
	MBEM	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	KUMBO	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	DJANGDA	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	BANA	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	SINI	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	VORE	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	KOL	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
VONGNA	H 15-35	H 15-35	H 15-35	H 15-35	
PLATEAU	BAKHA	-	H+F / ≥5	-	-
	NOM KANDI	-	H+F / ≥5	H+F / ≥5	H 15-35
	BEREM	-	H+F / ≥5	H+F / ≥5	H 15-35
	MBANG MBOUM	-	H+F / ≥5	H+F / ≥15	H+F / ≥15
	GANGASSAO	-	H+F / ≥5	-	-
	MBANG FOULBE	-	H+F / ≥5	-	-
	GAMBOUKOU	-	H+F / ≥5	-	-
	NYASSAR	-	H+F / ≥5	H+F / ≥5	H 15-35
NGAN HA	-	H+F / ≥5	-	-	
REGION DE TCHOLLIRE	LABOUN	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	MAYO GALKE	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	DOUFFIN	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	YOUKOUT	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35
	YETT	H+F / ≥5	H+F ≥5	H+F ≥5	H 15-35

Après le prélèvement, un antibiotique en poudre (Exoseptolix®) était administré sur les plaies des biopsies. Entre chaque sujet, les pinces étaient désinfectées par passage pendant une minute dans l'eau de Javel à 5% et une autre minute dans de l'alcool à 70°.

Dans sept villages de la partie orientale de la vallée de la Vina du Nord, un premier dénombrement des microfilaires était réalisé après une incubation des prélèvements pendant 30 mn en sérum physiologique. Les biopsies étaient ensuite replacées dans le même milieu pendant 24 heures, délai après lequel un nouveau comptage des parasites était effectué.

Afin de pouvoir comparer les données obtenues avec celles présentées dans les études similaires réalisées dans d'autres régions, les indices suivants ont été calculés pour chaque village:

- indice microfilarien ajusté (IMFA) selon le sexe et l'âge grâce à l'échelle de population standard utilisée pour OCP, modifiée du fait de l'absence d'examen des enfants de moins de cinq ans;

- moyenne arithmétique des charges microfilariennes par biopsie chez l'ensemble des sujets (MACB);

- moyenne géométrique des charges microfilariennes par biopsie chez les sujets positifs (MGP);

- moyenne géométrique de Williams des charges microfilariennes par biopsie chez les sujets de 5 ans et plus (MWCB), et chez les sujets de 20 ans et plus (charge microfilarienne de communauté ou "community microfilarial load" (CMFL)).

Il existe une relation entre le nombre de microfilaires issues des biopsies après 30 mn d'incubation en eau distillée et après 24 h en eau physiologique (Prost, 1976a et b; Albiez *et al.*, 1978; Schulz-Key, 1978). Nous avons donc pu effectuer une transformation de nos résultats dans le but d'estimer les valeurs qui auraient été obtenues si la lecture avait été faite après 30 mn d'incubation en eau distillée.

Les niveaux d'endémicité sont classés selon les critères de Prost *et al.* (1979), basés sur les IMFA:

- hypoendémie: $IMFA < 35\%$;

- mésoendémie: $35\% \leq IMFA < 60\%$;

- hyperendémie: $IMFA \geq 60\%$.

2.4. Examen ophtalmologique:

2.4.1. Acuité visuelle:

Elle a été mesurée séparément pour chaque oeil grâce à l'échelle pour illettrés de Snellen (E). Selon la définition de l'OMS, les sujets ayant une acuité visuelle du meilleur oeil inférieure à 1/20 ont été considérés comme aveugles. Grâce à l'interrogatoire des notables et l'examen des listes des personnes exemptées d'impôts pour cause de cécité, il nous a été possible d'évaluer plus précisément le nombre d'aveugles dans chaque village.

2.4.2. Examen lésionnel:

Avant tout examen, il était demandé à chaque sujet de pencher la tête en avant pendant au moins 3 minutes, afin de faciliter la recherche des microfilaries dans la chambre antérieure de l'oeil. L'examen du segment antérieur a été réalisé avec une lampe à fente au grossissement x16. L'examen du segment postérieur de l'oeil était réalisé par ophtalmoscopie directe. La pupille était préalablement dilatée par instillation de quelques gouttes de collyre de Mydriaticum®. Les kératites ponctuées et les microfilaries dans la chambre antérieure ont été dénombrées de manière semi-quantitative en utilisant les classes suivantes: 0; 1 à 4; 5 à 19; plus de 20 éléments par oeil. Nous avons considéré comme lésion oculaire grave les kératites sclérosantes, les iritis torpides, les chorioretinites et les atrophies optiques.

3. TRAITEMENT PAR IVERMECTINE ET SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES:

3.1. Déroulement du traitement:

3.1.1. Critères d'exclusion:

- âge inférieur à cinq ans;
- poids inférieur à 15 kg;
- grossesse (diagnostiquée par interrogatoire);
- allaitement d'un enfant de moins de trois mois;
- épilepsie;
- état de santé médiocre.

3.1.2. Interrogatoire avant traitement:

Afin de distinguer les effets secondaires d'une éventuelle symptomatologie préexistant au traitement, un interrogatoire soigneux était mené par un médecin ou un infirmier avant la prise d'ivermectine. Les signes suivants étaient systématiquement recherchés: prurit, céphalées, arthralgies, douleurs abdominales, vertiges.

3.1.3. Posologie:

Après avoir été pesé, chaque sujet a reçu un nombre de comprimés correspondant à une dose moyenne de 150 µg/kg de poids:

- 15 kg ≤ poids < 30 kg.....0,5 cp
- 30 kg ≤ poids < 45 kg.....1 cp
- 45 kg ≤ poids < 65 kg.....1,5 cp
- poids ≥ 65 kg.....2 cp

Deux villages situés près de la frontière camerouno-tchadienne (Babidan et Koubao), présentant avant traitement un niveau d'endémie onchocerquienne très élevé ont été traités la première fois à demi dose dans le but de limiter l'intensité des effets secondaires: on pensait en effet que la fréquence et la sévérité de ces derniers étaient liées à la posologie administrée.

3.2. Surveillance des effets secondaires :

Les effets secondaires indésirables ont été recensés pendant la semaine suivant le traitement. Cette surveillance a été réalisée par le passage quotidien dans chaque village d'une équipe médicale comprenant un médecin.

L'attitude thérapeutique face aux déclarations d'effets secondaires était variable et n'était définie qu'après un interrogatoire et un examen précis du sujet. Ces derniers étaient destinés à distinguer les véritables réactions secondaires à l'ivermectine des plaintes visant seulement à recevoir quelques médicaments. L'absence de toute structure sanitaire dans la plupart des villages de la région explique le désir de nombreuses personnes de se constituer une petite "pharmacie familiale".



Planche 2: Evaluation des répercussions visuelles de l'onchocercose.
A: mesure de l'acuité visuelle avec l'échelle de Snellen.
B: deux aveugles venant se faire examiner.

Aucun traitement n'était donné aux sujets présentant les effets secondaires les plus bénins. Le fait de ne pas traiter systématiquement toutes les réactions secondaires avait pour but de diminuer le risque de voir se multiplier les plaintes non fondées.

Une étude de l'évolution de la tension artérielle après traitement par ivermectine a été réalisée sur 295 personnes âgées de 15 ans ou plus habitant un quartier hyperendémique de Touboro. La tension a été mesurée en positions debout et couchée, en début de matinée, juste avant le traitement et pendant les six jours suivants. A partir des tensions artérielles diastolique et systolique (TAD et TAS), nous avons calculé la tension artérielle moyenne (TAM) selon la formule: $TAM = TAD + 1/3(TAS - TAD)$. Un interrogatoire concernant certains signes cliniques (asthénie, malaises, vertiges) et leurs circonstances d'apparition a été également réalisé.

4. ETUDE DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT PAR IVERMECTINE:

4.1. Etude de l'efficacité parasitologique de différents protocoles de traitement:

L'efficacité de plusieurs protocoles thérapeutiques a été comparée chez des sujets ayant été examinés du point de vue parasitologique avant le premier traitement. Ces protocoles comprenaient de un à quatre traitements, séparés de six mois ou d'un an. Les contrôles parasitologiques étaient réalisés six mois ou un an après les différentes prises d'ivermectine, avec la même méthodologie que les examens précédents et généralement par les mêmes personnes.

Huit cohortes de sujets ont pu être définies en fonction de la fréquence des traitements, de celle des examens parasitologiques successifs, du niveau d'endémie onchocerquienne dans la communauté et de la posologie administrée à la première prise; dans les six premiers groupes, les traitements ont été administrés à la dose habituelle de 150 µg/kg et, en l'absence d'indication contraire, les villages étudiés sont situés en zone d'hyperendémie:

- groupe 1: résultat six mois après un traitement;
- groupe 2: résultat un an après un traitement;
- groupe 3: résultat un an après un traitement en zone hyper, méso ou hypoendémique;
- groupe 4: résultat six mois après deux traitements espacés de six mois;
- groupe 5: résultat un an après deux traitements espacés de six mois;
- groupe 6: résultat six mois après trois traitements espacés de six mois.

Les sujets des groupes 7 et 8 résident en zone d'hyperendémie et ont été traités pour la première fois à la dose de 75 µg/kg:

- groupe 7: résultat six mois après un premier traitement à demi dose;
- groupe 8: résultat six mois après deux traitements espacés de six mois, le premier étant à demi dose.

L'efficacité des différents protocoles a été appréciée dans un premier temps par l'évolution des indices parasitologiques définis précédemment: IMFA, CMFL, MACB, MGP et MWCB. Les taux de réduction (TR) d'un indice X entre les temps i et j sont calculés selon la formule: $TR=(X_i-X_j)/X_i$. L'évolution de la répartition des charges microfilariennes a également été étudiée.

4.2. Effets sur la fonction visuelle et les lésions oculaires:

4.2.1. Evolution de l'acuité visuelle:

Elle a été suivie selon la même méthodologie qu'auparavant:

- six mois après un traitement par ivermectine sur un échantillon de sujets âgés de cinq ans et plus habitant en zone d'hyperendémie;
- un an après un traitement chez des hommes de 15 à 35 ans ayant eu un examen ophtalmologique complet et habitant des villages de niveaux d'endémie variables.

4.2.2. Evolution des lésions oculaires:

Cette étude n'a concerné que des hommes de 15 à 35 ans. Plusieurs cohortes de sujets ont été suivies par les mêmes ophtalmologistes:

- sujets examinés avant et six mois après un second traitement administré six mois après le premier (les deux traitements étant à la dose standard de 150 µg/kg);
- sujets examinés avant et un an après un premier traitement à la dose de 150 µg/kg;
- sujets examinés avant et un an après un premier traitement à demi-dose (75 µg/kg).

5. ETUDE EXPERIMENTALE DE L'EFFET D'UN TRAITEMENT PAR IVERMECTINE SUR LA TRANSMISSION DE L'ONCHOCERCOSE:

5.1. Etude de l'ingestion des microfilaires par les simulies et du passage de la membrane péritrophique par les microfilaires:

5.1.1. Choix des sujets:

5.1.1.1. Sujets non traités:

Trente hommes adultes, ayant été examinés du point de vue parasitologique avant traitement, ont été inclus dans l'étude. Le choix reposait sur leur consentement éclairé et leurs charges microfilariennes dermiques: il était nécessaire que les sujets présentent un large éventail de densités parasitaires. La sélection des volontaires était basée sur la lecture de deux biopsies réalisées aux crêtes iliaques. Afin d'obtenir un résultat plus précis concernant la charge, quatre autres prélèvements ont été réalisés chez la plupart des sujets choisis pour l'étude: un à chacune des crêtes iliaques, un au mollet droit et un dernier dans la région scapulaire droite. Ces patients ont été traités par ivermectine dès la fin de l'étude.

5.1.1.2. Sujets traités par ivermectine:

Cinq hommes adultes volontaires ont été sélectionnés selon le même protocole que les sujets non traités. Cependant, seuls des patients présentant avant traitement des densités microfilariennes assez importantes (entre 150 et 250 microfilaires par biopsie) ont été inclus dans ce groupe de sujets: on était ainsi assuré que les charges parasitaires obtenues après traitement chez ces patients seraient du même ordre de grandeur que celles de certains sujets non traités faiblement infestés.

5.1.2. Capture des simulies:

Les captures ont été réalisées à Touboro, à proximité du pont qui enjambe la Vina. Chaque onchocerquien participant à l'étude était accompagné d'un captureur expérimenté. Ce dernier récoltait dans un tube, après leur gorgement complet, les simulies ayant piqué le sujet au niveau des membres inférieurs laissés exposés. Après chaque capture, les

tubes étaient placés à l'abri de la chaleur dans un sac humide. Ces sacs étaient transportés au laboratoire toutes les deux heures environ. Les captures étaient effectuées de 8 à 12 heures et de 13 à 18 heures.

Chacun des sujets non traités était chargé de capturer plus d'une centaine de simulies. Cependant, cet effectif a été diminué à une trentaine ou une quarantaine pour certains patients très fortement parasités.

Les captures de simulies gorgées sur les patients traités par ivermectine ont été réalisées à trois périodes:

- entre la 24^e et la 72^e heure;
- entre le 20^e et le 22^e jour;
- et entre le 60^e et le 62^e jour suivant le traitement.

5.1.3. Dissection et examen des simulies:

Pour chaque simulie disséquée, l'estomac était soigneusement séparé du reste du corps. Il était possible ainsi de dénombrer séparément les microfilaires restées dans le repas sanguin ou emprisonnées dans la membrane péritrophique et celle ayant réussi à passer dans l'hémocèle. Ce comptage était réalisé au microscope au grossissement x 400. Pour certaines séries, seul le nombre de microfilaires ingérées a été étudié; dans ce cas, les simulies étaient disséquées dans les trois heures suivant leur capture. Dans les autres séries, où la proportion de microfilaires passées dans l'hémocèle a été recherchée, le délai entre capture et dissection était de 12 heures.

5.2. Comparaison de la longévité des simulies gorgées sur des sujets traités ou non par ivermectine:

5.2.1. Choix des sujets:

Après sélection des volontaires selon le protocole décrit précédemment, quatre groupes comprenant chacun cinq sujets ont été constitués:

- un groupe de sujets non traités présentant des biopsies négatives;
- un groupe de sujets non traités présentant des biopsies positives (charges de 1 à 7,5 microfilaires par biopsie);
- un groupe de sujets traités présentant des biopsies négatives;
- un groupe de sujets traités présentant des biopsies positives (charges avant traitement de 151,5 à 470 microfilaires par biopsie).

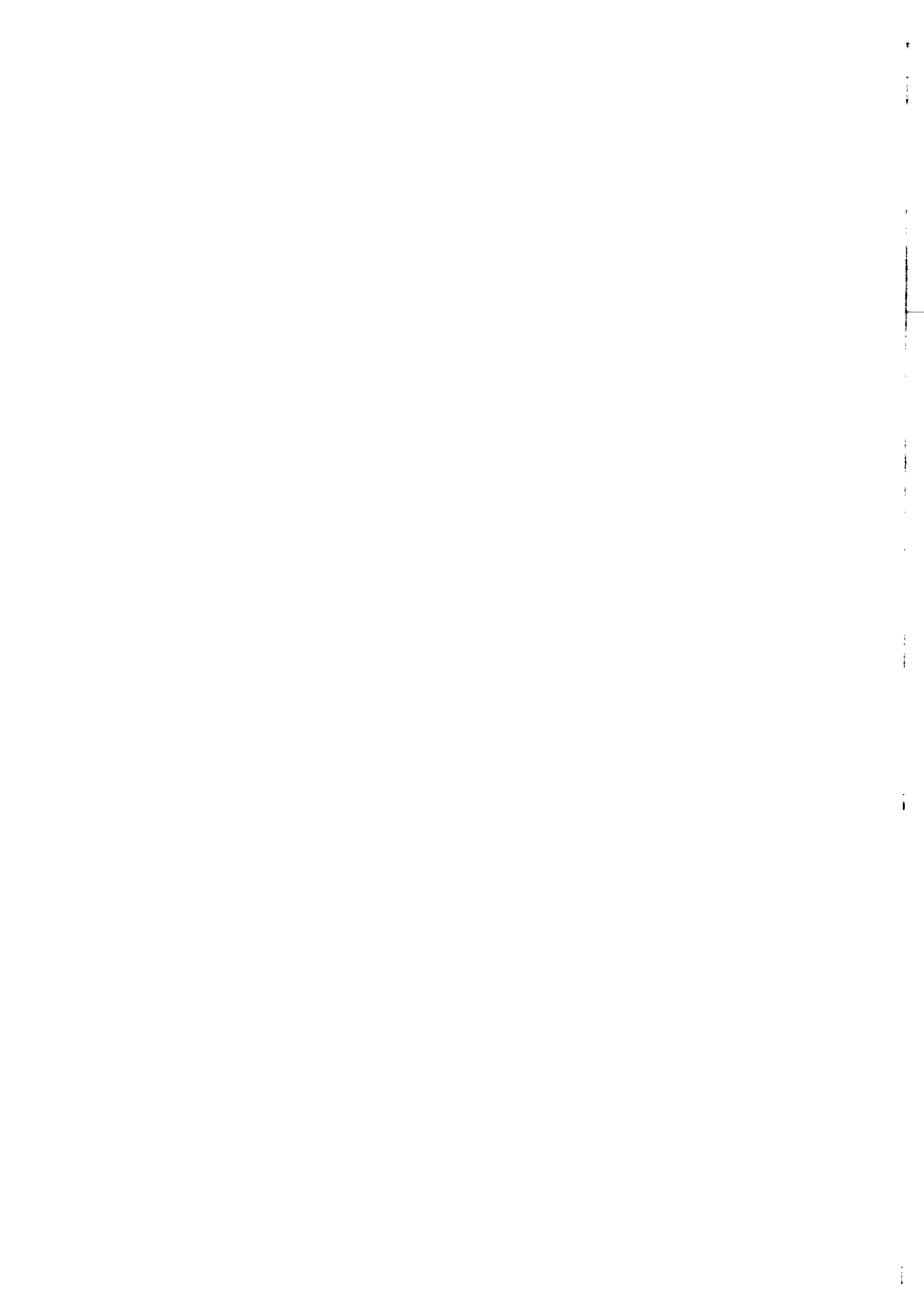
5.2.2. Capture et mise en survie des simulies:

La récolte des simulies a été réalisée selon la technique exposée ci-dessus, à la différence près que les tubes de capture en verre étaient remplacés par des tubes de mise en survie plus larges, en plastique, munis d'une languette permettant aux simulies de se déplacer et percés de trous permettant l'aération. On sait que l'âge moyen des simulies varie en fonction de la distance par rapport au gîte (Le Berre, 1966; Philippon, 1977). C'est pourquoi, afin que les populations de simulies récoltées par chacun des sujets soient comparables du point de vue de l'âge, nous avons institué un système de rotation des équipes entre les différents points de capture au cours de la journée.

La technique de mise en survie des simulies a été décrite en détail par Philippon (1977). Les tubes étaient disposés sur des plateaux en bois rangés à l'extérieur du laboratoire, sous un auvent bien protégé de la chaleur. Ils étaient maintenus humides grâce à des linges mouillés régulièrement. Deux fois par jour, le coton surmontant le tube était imbibé d'eau sucrée permettant l'alimentation des simulies.

5.2.3. Détermination de la longévité des simulies:

Le comptage des simulies mortes était effectué en milieu de journée et le soir. Celles qui étaient mortes entre la capture et la première séance de comptage étaient éliminées de l'étude car il était possible qu'elles aient été abîmées au cours de leur capture.



CHAPITRE 6

L'ONCHOCERCOSE

DANS LA VALLEE DE LA VINA DU NORD



1. DESCRIPTION DE LA POPULATION EXAMINEE:

En ce qui concerne la vallée de la Vina du Nord, l'examen parasitologique de la population de plus de cinq ans a été réalisé dans 33 villages (7274 personnes) et deux quartiers du centre de Touboro (421 personnes). Dans la région de Tcholliré, 1349 sujets de cinq ans et plus habitant cinq villages ont été examinés de la même manière (tableau 1 de l'annexe II: tableau II.1).

Le nombre de sujets examinés dans les différentes localités varie de 48 (à Bonandika) à 815 (à Mayo Galké). Si l'on considère que les enfants de moins de cinq ans constituent 12,5% de la population totale (d'après l'échelle de standardisation OCP), l'échantillon de la population examinée représente, selon les villages, de 36,4 à 100% de l'effectif total des sujets de plus de cinq ans dénombrés en 1987 lors du recensement national de la population camerounaise.

Selon les villages, les hommes représentent de 36,9% (Dourou Ber) à 62,7% (Mbem) de l'ensemble de la population examinée, mais en général, la différence de proportion entre les deux sexes est faible. Dans la plupart des villages, des représentants de chaque sexe et de chacune des classes d'âge définies dans l'échelle de standardisation d'OCP (5-9 ans, 10-14 ans, 15-29 ans, 30-49 ans, ≥50 ans) ont pu être examinés.

Dans le tableau II.1, les villages de la vallée de la Vina sont regroupés en fonction de leur localisation géographique: les groupes 1 et 5 correspondent aux villages situés respectivement les plus en aval et les plus en amont du cours de la rivière, les autres groupes étant répartis entre les deux. Les personnes de 50 ans et plus sont représentées en proportions très variables selon la zone considérée: leur proportion dans l'échantillon augmente progressivement des villages situés en aval à ceux situés en amont: de 3,64% pour les localités situées sur la route de Touboro au Tchad, le pourcentage passe progressivement à 18% pour les villages du Plateau. On observe que dans la plupart des villages, le nombre de femmes examinées dans cette classe d'âge est inférieur à celui des hommes. Il en est de même pour les sujets de 10 à 14 ans. Les différences de participation entre sexes et groupes de villages sont peu marquées en ce qui concerne les autres classes d'âge.

2. REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE L'ENDEMIIE:

Les indices parasitologiques par village et par sexe sont présentés dans les tableaux 6 à 9.

2.1. Partie orientale de la vallée (Bogdibo-Lagoye):

Tous les villages compris entre Bogdibo et Mbeing (inclus) sont hyperendémiques (figure 12). Parmi ces localités, toutes celles, à l'exception de Voye, qui sont situées à l'est de Sora Mboum présentent un indice microfilarien (IMFA) supérieur à 80%. A l'ouest de ce village, jusqu'à Mbeing, tous les IMFA sont compris entre 70 et 80%. A ces différences de prévalence relativement faibles correspondent des variations considérables dans les charges microfilariennes dermiques*: dans cette aire hyperendémique, les MACB, MGP et CMFL des différents villages varient respectivement de 51 à 244, de 23 à 155 et de 21 à 303 microfilaires par biopsie. L'intensité de l'infestation tend, comme sa prévalence, à augmenter d'ouest en est; tous les villages situés à l'est de Sora Mboum, et seulement ceux-là, présentent des CMFL supérieures à 40. L'infestation est maximale sur la route de Touboro au Tchad: les deux villages examinés sur cet axe (Babidan et Koubao) sont les seuls à présenter des CMFL supérieures à 200 microfilaires par biopsie. Touboro est situé au centre de cette zone hyperendémique. Les deux quartiers, situés au centre ville, pour lesquels les indices microfilariens peuvent être calculés (Touboro 1 et Biriba) sont mésoendémiques. Les quatre autres quartiers, pour lesquels seules les personnes de plus de 15 ans ont été examinées et qui sont en première ligne par rapport à la Vina, présentent des CMFL variant entre 7 et 18 et sont donc vraisemblablement hyperendémiques.

2.2. Partie moyenne de la vallée (Ndok-Bakha):

Cette zone est globalement mésoendémique. La situation épidémiologique des villages situés au sud de Vogzom est très variable; ces localités sont réparties le long d'une route globalement perpendiculaire au cours de la Vina; le village le plus proche du cours d'eau (Bana) est hyperendémique et les deux plus éloignés (Mbem et Homé) sont hypoendémiques (figure 12).

* MACB: moyenne arithmétique des charges microfilariennes dans la population totale;
 MWCB: moyenne géométrique de Williams des charges microfilariennes dans la population totale;
 MGP: moyenne géométrique des charges microfilariennes chez les sujets positifs;
 CMFL: moyenne géométrique de Williams des charges microfilariennes chez les sujets de 20 ans et plus.

2.3. Partie occidentale de la vallée (Plateau):

Si l'on ne considère que les villages de la rive gauche de la Vina, on observe que le niveau d'endémie décroît progressivement d'est en ouest: Mbang Foulbe et Gamboukou, situés à distance des limites du plateau, dans une aire peu accidentée, sont hypoendémiques tandis que Nom Kandi et Berem, situés près du cours d'eau dans la zone où celui-ci s'engage dans la vallée proprement dite, sont hyperendémiques. Les deux villages visités sur la rive sud de la Vina (Ngan Ha et Nyassar) sont à la limite entre la méso et l'hyperendémicité.

2.4. Région de Tcholliré:

Tous les villages examinés sont mésoendémiques à l'exception de Mayo Galké, qui est hyperendémique (IMFA de 60,6%). Les IMFA et les charges microfilariennes moyennes des trois localités situées entre Tcholliré et le Mayo Oldiri (Douffing, Youkout et Yett) sont extrêmement proches: les CMFL y sont comprises entre 3 et 5 microfilaires par biopsie.

La population de Mayo Galké n'est pas homogène: l'usine d'égrenage du coton draine vers ce village depuis de nombreuses années des personnes venant de tout le pays, notamment de la Province de l'Extrême-Nord. Une trentaine d'ethnies sont représentées dans ce villages d'un millier d'habitants. Les sujets originaires de la région de Tcholliré (d'ethnie Dourou) présentent des taux d'infestation supérieurs à ceux des migrants: les IMFA sont respectivement de 78,9 et de 42,1%.

2.5. Relation entre les indices parasitologiques et la distance des villages par rapport à la Vina:

Les distances ont été établies avec une précision de 200 m grâce aux cartes de la région au 1/200.000. Nous avons pris en compte le point de la rivière le plus proche de la localité, indépendamment de l'existence éventuelle de gîtes larvaires à simulies. Les figures 13 et 14 montrent les relations entre cette distance et les deux principaux indices: IMFA et CMFL. Les IMFA et les CMFL respectivement supérieurs à 80% et à 40 microfilaires par biopsie ne sont observés que dans des villages situés à moins de 4 km de la rivière. Au delà de cette distance, les deux indices étudiés varient de façon importante: les niveaux d'infestation observés à Tapi et à Ndok (respectivement à 22,8 et 26,4 km de la Vina) sont loin d'être négligeables.

Tableau 6: Nombre de sujets examinés et indices microfilariens dans la partie orientale de la vallée de la Vina du Nord.

IMFB: Indice Microfilarien Brut; IMFA: Indice Microfilarien ajusté.

*: quartiers où seuls les sujets de plus de 15 ans ont été examinés.

ZONE	VILLAGE	Habts	BIOPSIES >=5 ans			BIOPSIES >=20 ans			IMFB			IMFA		
			H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
Axe Tchad (Z. Hyper. forte)	KOUBAO	243	54	57	111	28	25	53	96,3	89,5	92,8	96,5	92,4	94,9
	BABIDAN	392	136	110	246	62	63	125	91,8	90,9	91,4	92,8	92,2	92,5
Touboro	BIKOUNI MAYO *	-	80	76	156	63	66	129	-	-	-	-	-	-
	MAN PONDO *	-	102	115	217	94	72	166	-	-	-	-	-	-
	BIKOUNI 1 *	-	51	48	99	42	42	84	-	-	-	-	-	-
	BIKOUNI BAYA *	-	56	38	94	53	36	89	-	-	-	-	-	-
	TOUBORO 1	-	71	77	148	44	59	103	57,7	61	59,5	54,5	59,3	57
	BIRIBA	-	137	136	273	74	66	140	61,3	39,7	50,5	62,8	44,1	53,6
Axe Nord	TAPI	-	148	112	260	74	49	123	60,8	54,5	58,1	52,3	63,1	57,8
Axe Touboro- Ngaoundéré (Zone d'hyperendémie moyenne)	BONANDIKA	101	22	26	48	17	19	36	100	96,1	97,9	100	97,8	99
	MAN RIGARA	193	37	63	100	23	36	59	91,9	82,5	86	93	77,5	85,4
	VOYE	236	58	68	126	35	32	67	84,5	70,6	77	78,2	77,7	78
	MBAILARA	763	203	204	407	94	94	188	89,2	84,8	87	90,6	91,1	91
	NGOUMI 3	461	162	125	287	97	64	161	87	83,2	85,4	86,4	85,5	86,1
	NGOUMI 1	454	108	106	214	80	80	160	93,5	89,6	91,6	89,4	77	83,3
	NGOUMI 2	820	144	117	261	104	92	196	95,1	95,7	95,4	95,3	93,7	94,6
	KOUMAN	505	155	121	276	69	60	129	89	87,6	88,4	90,8	90	90,5
	RIBAO	551	185	158	343	67	90	157	82,2	77,2	79,9	86,3	80,4	83,5
REH	192	33	33	66	14	23	37	90,9	84,8	87,9	90,5	82,8	87,4	
Axe Touboro- Ngaoundéré (Zone d'hyperendémie faible)	SORA MBOUM	319	83	73	156	32	43	75	69,9	76,7	73,1	77	82	79,6
	DOUROU BER	241	41	70	111	14	37	51	63,4	68,6	66,7	66,6	73,5	70,1
	NGAI RA	260	76	71	147	28	42	70	78,9	66,2	72,8	82,7	70,1	76,5
	LAONINGA	538	98	85	183	51	51	102	73,5	71,8	72,7	74,1	74,4	74,3
	MBEING	803	228	232	460	112	125	237	75,9	66,8	71,3	79,2	72,3	75,9

Tableau 7: Nombre de sujets examinés et indices microfilariens dans la partie occidentale de la vallée de la Vina du Nord et la région de Tcholliré.
 IMFB: Indice Microfilarien Brut; IMFA: Indice Microfilarien ajusté; () : population de 1987 estimée à partir du recensement national de 1982.

ZONE	VILLAGE	Habts	BIOPSIES >=5 ans			BIOPSIES >=20 ans			IMFB			IMFA		
			H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
Axe Toubo- Ngaoundéré (Zone méso- hypoendémique)	NDOK	216	82	90	172	47	47	94	53,7	37,8	45,3	50,9	40	45,5
	HOME	451	108	132	240	60	86	146	25	19,7	22,1	25	18,1	21,6
	MBEM	418	99	59	158	47	17	64	33,3	15,2	26,6	29,4	23,4	26,3
	KUMBO	378	142	135	277	81	82	163	44,4	30,4	37,5	45,5	30,8	37,9
	DJANGDA	113	26	31	57	18	18	36	73,1	54,8	63,2	65,4	46,4	55,2
	BANA	39	30	25	55	19	14	33	66,7	64	65,4	61,4	66,7	64
	BAKHA	401	105	90	195	68	53	121	51,4	38,9	45,6	48,8	39,9	44,4
Plateau (Zone entre mésoendémie et hyperendémie + 2 villages hypoendémiques)	NOM KANDI	(350)	79	54	133	34	27	61	57	59,3	57,9	56,4	65,1	60,9
	BEREM	(675)	161	149	310	65	94	159	69,6	53,7	61,9	69	52,9	61
	MBANG MBOUM	(850)	157	208	365	98	115	213	62,4	45,2	52,6	58,8	47,3	53
	GANGASSAO	(1420)	236	155	391	138	95	233	51,7	43,9	48,6	46,5	44,8	45,7
	MBANG FOULBE	(750)	115	112	227	69	53	122	30	15,2	22,5	23,2	16,9	20,1
	GAMBOUKOU	(400)	68	47	115	34	28	62	16,2	6,4	12,2	15	16,9	15,9
	NYASSAR	(850)	210	143	353	106	71	177	61,4	49	56,4	60,3	53,9	57,2
	NGAN HA	(1550)	225	199	424	121	128	249	68	63,8	66	63,6	64,4	64,1
Région Tcholliré	LABOUN	(400)	165	150	315	98	84	182	50,3	38	44,4	46,5	40,9	43,8
	MAYO GALKE	(1000)	503	312	815	248	126	374	60,6	50,3	56,7	62,2	58,9	60,6
	DOUFFIN	(120)	47	30	77	29	19	48	40,4	50	44,2	36,9	46,5	41,8
	YOUKOUT	(120)	32	40	72	21	20	41	53,1	40	45,8	53	51,5	52,3
	YETT	(150)	37	33	70	13	13	26	43,2	54,5	48,6	50,7	60,4	55,6

Tableau 8: Indices parasitologiques quantitatifs dans la partie orientale de la vallée de la Vina du Nord.

MACB: Moyenne arithmétique des charges par biopsie; MGP: Moyenne géométrique des charges chez les sujets positifs;

MWCB: Moyenne géométrique de Williams des charges par biopsie; CMFL: Charge moyenne de communauté (Community Microfilarial Load).

CMFL (30 mn): estimation de la CMFL que l'on obtiendrait si les prélèvements étaient incubés pendant 30 mn à partir des charges individuelles obtenues à 24 heures, chacune étant multipliée par le facteur 0,4.

*: quartiers où seuls les sujets de plus de 15 ans ont été examinés.

ZONE	VILLAGE	MACB			MGP			MWCB			CMFL (24 h)			CMFL (30 mn)		
		H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
Axe Tchad (Z. Hyper. forte)	KOUBAO	440,2	214,2	324,1	261,3	91,4	155,3	214,9	59,2	111	445,5	197,1	303,3	178,3	81,2	123,1
	BABIDAN	359,6	244,2	308	161,2	101,7	131,2	106,6	69	87,8	309,2	153,2	216,4	126,1	63,9	89,6
Touboro	BIKOUNI MAYO *	-	-	-	-	-	-	-	-	-	44,8	24,3	32,4	21,2	12,2	16
	MAN PONDO *	-	-	-	-	-	-	-	-	-	32,4	46,6	37,9	16,1	21,6	18,3
	BIKOUNI 1 *	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15,2	12,8	14	7,8	7,1	7,5
	BIKOUNI BAYA *	-	-	-	-	-	-	-	-	-	41,3	7,6	21,1	20,1	4,2	10,8
	TOUBORO 1	60,2	30,5	44,7	41,5	15,9	25,1	8	5	6,3	19,3	6,5	10,5	9,7	3,5	5,5
	BIRIBA	51,2	23,6	37,5	18,8	11,3	15,4	5,7	1,9	3,4	11,9	4,3	7,5	6,3	2,4	4,1
Axe Nord	TAPI	62,5	43,5	54,3	34,2	14,3	24,1	8,3	3,9	6,1	12,2	11,7	12	6,4	6,3	6,4
Axe Touboro- Ngaoundéré (Zone d'hyperendémie moyenne)	BONANDIKA	198,8	144,8	169,5	109,8	55,9	74,1	112,1	51,6	71,3	117,6	51,3	74,4	48,8	22,8	33,4
	MAN RIGARA	161,2	98,6	121,8	80,6	46,7	57,7	58,1	24,9	33,9	96,2	50,6	51,4	40,3	22,5	28
	VOYE	210,4	82,1	141,2	134,4	34,1	68,2	64,5	12,6	27	167,7	52,8	95,8	69	23,4	41,3
	MBAILARA	202	117,3	159,6	94	51,2	69,9	59	29,9	42,4	113,6	109,7	114,5	48,7	45,2	46,9
	NGOUMI 3	222,7	103,7	170,9	86,7	40,6	62,8	52,6	23,5	37,1	162,7	68,1	115,2	68,6	29,6	49,2
	NGOUMI 1	148,3	100,8	124,8	60,7	32,2	44,6	50	24,5	35,2	59,7	35,2	45,9	26,5	16,1	20,7
	NGOUMI 2	221,9	162,1	195,1	116,7	62,5	88,1	97	53,8	74,5	118,2	69,4	92,1	49,6	29,7	39
	KOUMAN	239,1	167,3	207,7	123,2	86,3	105,6	74,5	52,1	63,7	123	108,3	115,9	52,4	46,9	49,8
	RIBAO	119,1	106	113,1	57,5	49,7	53,9	29	21	25	57,6	51	53,7	25,2	22,9	23,9
REH	148,7	99,5	124,1	86,1	77,1	81,7	58,3	39,6	48	63,7	80,3	73,6	27,2	32,4	30,4	
Axe Touboro- Ngaoundéré (Zone d'hyperendémie faible)	SORA MBOUM	57,7	50,7	54,4	25	22,1	23,5	9,5	11	10,1	19,5	24,2	22	9,5	10,9	10,3
	DOUROU BER	48,1	70,3	62,1	16,8	28,4	23,6	6,1	10,2	8,5	9,4	28,4	21,1	4,6	13,6	10,2
	NGAIRA	76,4	92,7	84,3	33,6	42,4	37,2	16,6	12	14,2	20,3	29,7	25,5	9,5	14,6	12,3
	LAONINGA	106,8	85,2	96,8	53,9	26,9	39,2	19,2	11,2	15	39,8	33,5	36,5	18,3	15,6	16,9
	MBEING	62,3	52,4	57,3	32,8	23,5	28	14,4	8,3	10,9	33,5	23,1	27,6	15,1	10,9	12,7

Tableau 9: Indices parasitologiques quantitatifs dans la partie occidentale de la vallée de la Vina du Nord et la région de Tcholliré.

MACB: Moyenne arithmétique des charges par biopsie; MGP: Moyenne géométrique des charges chez les sujets positifs;

MWCB: Moyenne géométrique de Williams des charges par biopsie; CMFL: Charge moyenne de communauté (Community Microfilarial Load).

CMFL (30 mn): estimation de la CMFL que l'on obtiendrait si les prélèvements était incubés pendant 30 mn à partir des charges individuelles obtenues à 24 heures, chacune étant multipliée par le facteur 0,4.

ZONE	VILLAGE	MACB			MGP			MWCB			CMFL (24 h)			CMFL (30 mn)		
		H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
Axe Touboro- Ngaoundéré (Zone méso- hypoendémique)	NDOK	27,4	9,4	18	9,4	4,1	6,5	2,9	1	1,8	3	2,1	2,5	1,8	1,3	1,5
	HOME	22,2	3,4	11,8	19,8	7	11,9	1,2	0,5	0,8	2	0,8	1,2	1,3	0,5	0,8
	MBEM	11	8,5	10	10	18	11,4	1,3	0,6	1	1,6	1,6	1,6	1	1,1	1
	KUMBO	21,9	9,4	15,8	9	6,7	8	2	1	1,4	3,3	1,2	2,1	1,9	0,7	1,2
	DJANGDA	96,5	28,2	59,3	74,4	7,6	25,3	22,8	2,5	7,4	38,1	2,9	11,4	18,5	1,7	6,2
	BANA	33,9	42,7	37,9	26,9	12,1	18,8	8,3	4,8	6,5	7	8,3	7,5	3,5	4,3	3,9
	BAKHA	27,3	12,4	20,4	15,2	7,4	11,5	3,4	1,5	2,4	5,9	2,6	4,2	3,3	1,6	2,4
Plateau (Zone entre mésoendémie et hyperendémie + 2 villages hypoendémiques)	NOM KANDI	68,6	22,5	49,9	38,1	14,3	25,4	7,4	4,5	6	22,8	11,1	16,7	11,5	5,7	8,5
	BEREM	45,7	34,9	40,5	21,5	20,6	21,1	8,4	4,5	6,3	24,8	11,4	15,7	11,5	5,9	7,8
	MBANG MBOUM	63,4	18,3	37,7	29,8	11,1	18,4	8,2	2,3	4,1	21,5	4,3	9,3	10,7	2,4	5
	GANGASSAO	30,2	7,6	21,3	20,3	7,5	14	4	1,6	2,9	8,4	2,8	5,5	4,4	1,5	3
	MBANG FOULBE	13,5	3,3	8,5	10,4	3,2	7	1,2	0,3	0,7	2,2	0,5	1,3	1,4	0,3	0,8
	GAMBOUKOU	1,2	3,6	2,2	2,6	5,9	3,1	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2
	NYASSAR	39,7	21,4	32,3	24,4	13,6	19,9	6,7	2,9	4,9	15,3	5,8	10,4	7,5	3,2	5,4
	NGAN HA	82,4	54,6	69,4	42,8	24,6	22,5	12,8	7,4	10	36	17,8	25,1	17	8,6	12,1
Région Tcholliré	LABOUN	21,9	22,4	22,2	12,8	17,8	14,6	3	2,2	2,6	6,7	6,2	6,5	3,6	3,5	3,6
	MAYO GALKE	71	42,9	60,2	35,7	24,9	31,6	8,6	4,5	6,8	17,1	14,2	16	8,9	7,5	8,4
	DOUFFIN	10,4	7,6	9,3	9,9	8,8	9,4	1,8	2,3	2	3,5	5,51	4,2	2	2,7	2,2
	YOUKOUT	10,4	9,3	9,8	6,2	4,1	5,5	2,2	1,2	1,6	3,3	2,9	3,1	1,8	1,6	1,7
	YETT	12,2	5	8,8	7,7	2,3	4,1	1,8	1,1	1,5	8,4	2,6	4,8	4,3	1,4	2,6

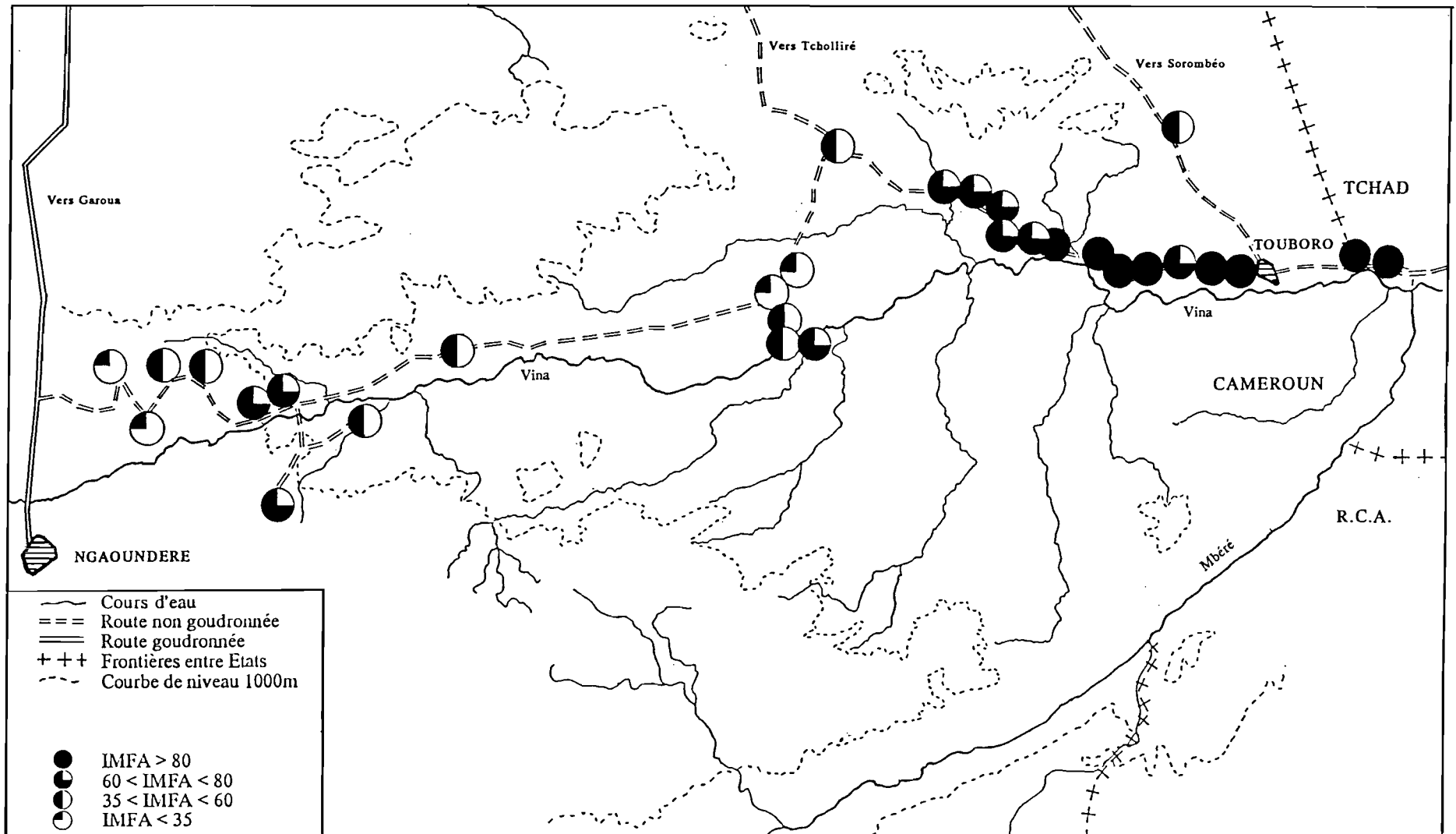


Figure 12 : Répartition de l'endémie onchocercienne en fonction de l'indice microfilarien dans la vallée de la Vina.

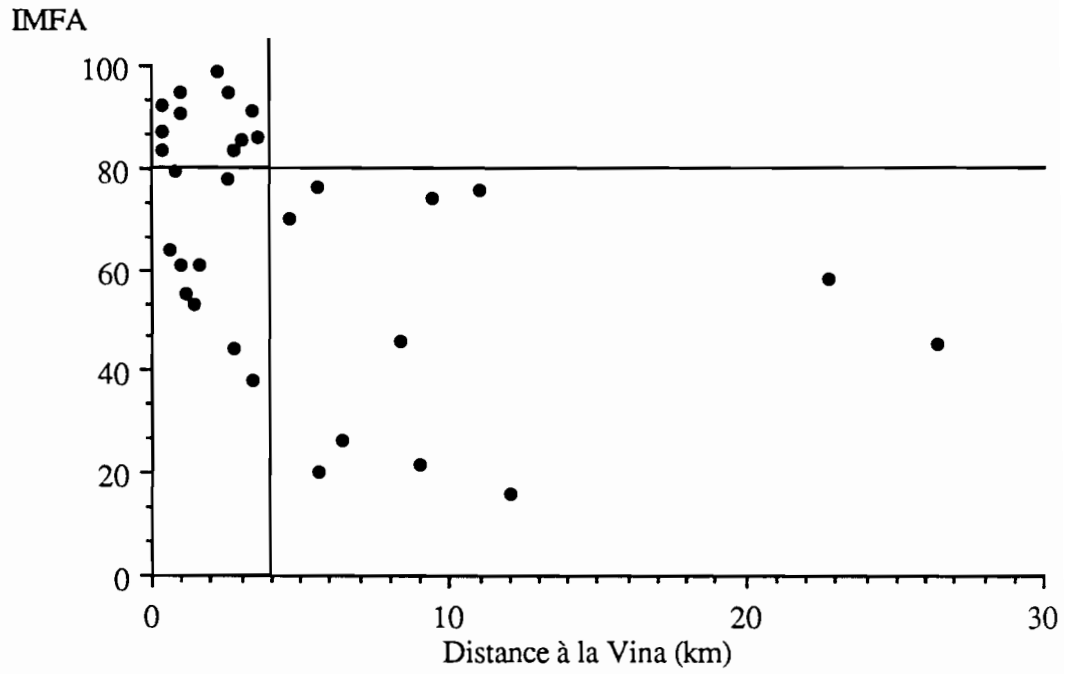


Figure 13: Relation entre l'indice microfilarien ajusté (IMFA) et la distance du village par rapport à la Vina.

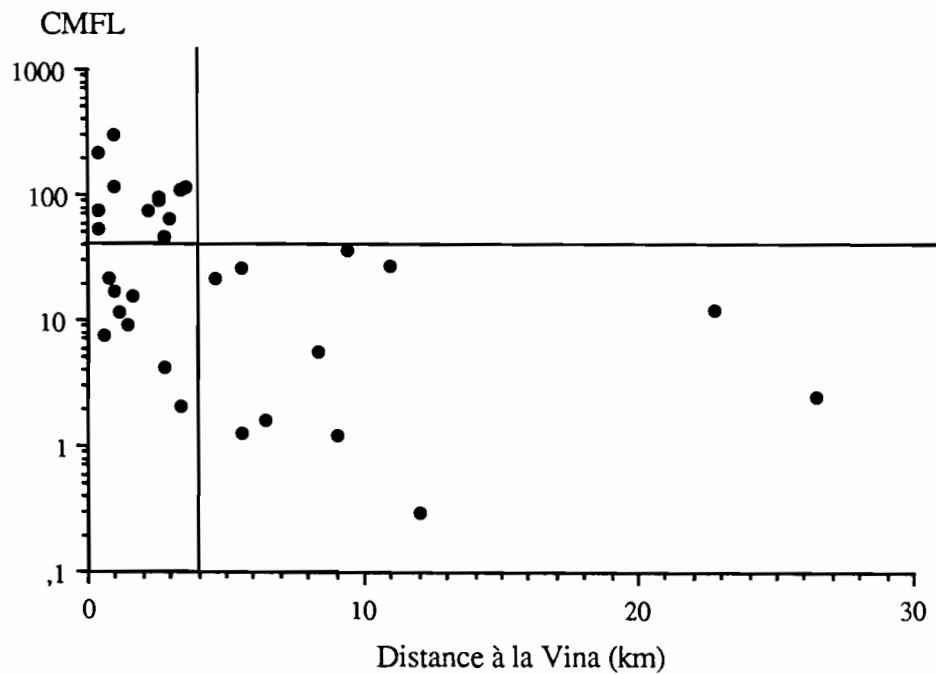


Figure 14: Relation entre la charge microfilarienne de communauté (CMFL) et la distance du village par rapport à la Vina.

3. RELATIONS ENTRE LES INDICES PARASITOLOGIQUES:

3.1. Relation entre les indices obtenus après lecture des biopsies à 30 minutes et 24 heures:

Les résultats des examens parasitologiques après une incubation des biopsies en sérum physiologique pendant 30 minutes et 24 heures ont été comparés chez 1444 personnes de cinq ans et plus habitant sept villages hyperendémiques (de Bonandika à Ngoumi 2 inclus). Les résultats par classe d'âge sont présentés en annexe II (tableau II.2).

On constate que l'indice microfilarien global pour ces villages passe de 83,6 à 88,2% (soit une différence de 4,6%) quand la lecture des prélèvements se fait après une incubation de 24 heures au lieu de 30 minutes. Cependant, la différence entre les deux résultats est beaucoup plus marquée pour les basses classes d'âge: chez les enfants de moins de 12 ans, elle peut dépasser 10%. Dans notre échantillon, elle atteint environ 13% pour les enfants de 5, 8 et 11 ans. Parmi les 236 sujets négatifs lors de l'examen à 30 mn, 170 le resteront après contrôle des biopsies après une incubation de 24 h. Les 66 sujets restant (28% des sujets) ne présentent que très rarement (deux cas) des charges parasitaires supérieures à 5 microfilaries par biopsie (figure 15). On observe le même type de répartition si l'on considère non pas la moyenne des deux biopsies réalisées chez le même sujet, mais chaque biopsie prise séparément (figure 16).

Si l'on considère l'ensemble de la population examinée, les rapports entre charges microfilariennes dénombrées à 30 mn et 24 h sont respectivement de 0,52, 0,49 et 0,54 pour la MACB, la MGP et la MWCB. On note que ces valeurs sont proches de 0,5 quel que soit l'indice utilisé, mais que pour les deux premiers, le rapport tend à augmenter avec l'âge des sujets (tableau II.2).

Les sujets dont les biopsies sont positives à la lecture à 24 heures ont été classés en fonction de leur âge et de leur charge microfilarienne; les rapports des moyennes arithmétiques des charges observées après 30 mn et 24 heures d'incubation ont été calculés pour chacun de ces groupes. On retrouve le résultat présenté précédemment: 52% des microfilaries issues des biopsies à 24 heures le sont déjà après 30 mn d'incubation en sérum physiologique. Ce rapport est plus faible chez les sujets peu infestés, quel que soit leur âge: il est de 36 et de 47% pour les sujets présentant respectivement de 0,5 à 4,5 et de 5 à 24,5 microfilaries par biopsie. Il en est de même chez les sujets jeunes, quel que soit leur charge parasitaire: il est de 41 et de 44% pour les sujets respectivement de 5 à 9 ans et de 10 à 14 ans (tableau II.3).

3.2. Relation entre les indices qualitatifs et quantitatifs:

La corrélation entre la prévalence et l'intensité de l'infestation est très forte quel que soit l'indice quantitatif considéré (figures 17 à 19). Si les valeurs des charges parasitaires moyennes sont présentées sur une échelle logarithmique, chaque courbe de corrélation ne diffère pas significativement d'une droite, notamment celles prenant en compte les moyennes géométriques de Williams (CMFL et MWCB). Les IMFA de 35 et 60%, limites entre les niveaux d'endémicité définis par Prost *et al.* (1979), correspondent à des CMFL aux alentours de 2 et 12 respectivement. Pour un indice microfilarien de 80%, la CMFL atteint environ 40.

Il est donc ainsi possible de distinguer, au sein de l'aire hyperendémique de la partie orientale de la vallée de la Vina du Nord:

- une zone d'hyperendémie forte, définie par des CMFL supérieures à 200 (axe Tchad);
- une zone d'hyperendémie moyenne, définie par des IMFA et des CMFL respectivement supérieurs à 80% et compris entre 40 et 200 (Bonandika-Reh);
- une zone d'hyperendémie faible, définie par des IMFA et des CMFL respectivement compris entre 60 et 80%, et 12 et 40 (Sora Mboum-Lagoye).

4. REPARTITION DE L'INFESTATION AU SEIN DE LA POPULATION:

4.1. Fréquence et intensité de l'infestation en fonction du sexe et de l'âge:

4.1.1. Zones d'hyperendémie:

4.1.1.1. Prévalence de l'infestation (figures 20a, b et c et tableaux II.4 à II.6):

Les indices microfilariens observés dans les différentes zones d'hyperendémie chez les sujets âgés de 5 à 9 ans varient de façon importante: ils se situent aux alentours de 40%, 60% et 75% pour respectivement les régions d'hyperendémie faible (Sora Mboum-Lagoye), moyenne (Bonandika-Reh) et forte (Babidan-Koubao). Les indices microfilariens des hommes augmentent progressivement jusqu'à l'âge de 15-19 ans, où ils se stabilisent, selon l'intensité de l'infestation, à des valeurs de 80-100%, 93-100% et 96-100% respectivement pour les zones d'hyperendémie faible, moyenne et forte. En ce qui concerne les femmes vivant en zone d'hyperendémie faible, le plateau (90-100%)

n'est atteint qu'à l'âge de 30-39 ans. Pour les classes d'âge les plus basses, la différence entre les indices microfilariens des deux sexes diminue quand l'intensité de l'infestation augmente.

Afin d'étudier plus précisément l'intensité de la transmission dans les communautés les plus fortement parasitées (Babidan et Koubao), un sondage a été réalisé chez les enfants de trois et quatre ans habitant ces villages (respectivement 6 et 18 enfants non pris en compte dans les tableaux). Les IMFA des enfants de trois et quatre ans de Babidan et Koubao (les deux villages confondus) sont respectivement de 66,7% et 38,9% (et de 46,7% pour les enfants de 5 ans).

4.1.1.2. Charges microfilariennes (figures 21a, b et c et tableaux II.4 à II.6):

Quelle que soit l'intensité de l'infestation dans la zone, les charges microfilariennes augmentent régulièrement avec l'âge chez les femmes, alors qu'elles se stabilisent après un certain âge chez les hommes. Ce plateau, caractéristique de la population masculine, est d'autant plus bas que l'intensité de l'infestation est plus faible: pour les zones d'hyperendémie faible, moyenne et forte définies précédemment les valeurs sont respectivement 20-30, 100-150 et 300-400 microfilaries par biopsie. Par ailleurs, les classes d'âge à partir desquelles la charge microfilarienne moyenne cesse de croître sont respectivement, pour ces trois zones, 10-14, 15-19 et 20-29 ans.

4.1.2. Zones d'hypoendémie (tableaux II.7 et II.8):

Nous avons étudié séparément les deux zones hypoendémiques de la vallée de la Vina du Nord: d'une part les villages de troisième ligne au sud de Vogzom (Mbem et Homé) et d'autre part les deux localités situées sur le Plateau, à l'extrémité occidentale de la vallée (Mbang Foulbé et Gamboukou).

A Mbem et Homé, la prévalence et l'intensité de l'infestation semblent diminuer chez les sujets les plus âgés (figures 20d et 21d): cette chute est particulièrement nette en ce qui concerne les charges moyennes de la population masculine, pour laquelle elle survient à partir de 15-19 ans.

Ce phénomène n'est pas observé dans les villages du Plateau, où les indices tendent à croître avec l'âge des sujets (figures 20e et 21e).

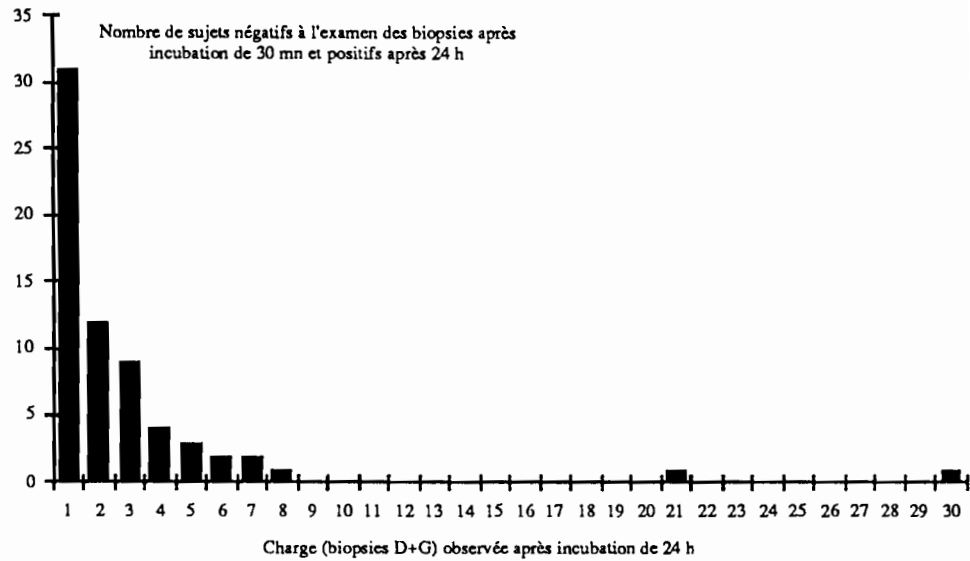


Figure 15: Répartition des charges microfilariennes observées lors de l'examen des biopsies après 24 heures d'incubation en sérum physiologique chez les sujets dont les deux biopsies sont négatives après 30 mn.

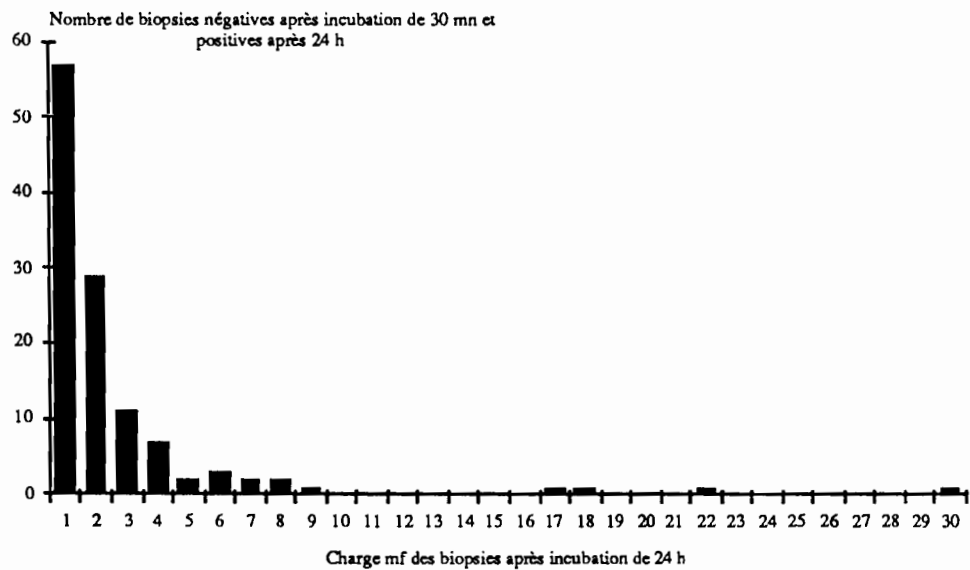


Figure 16: Répartition des charges microfilariennes observées lors de l'examen des biopsies après 24 heures d'incubation en sérum physiologique chez les sujets dans les biopsies négatives après 30 mn.

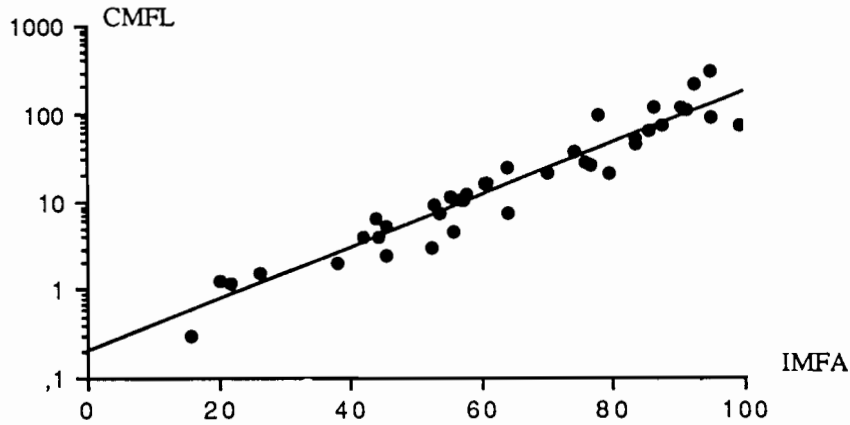


Figure 17: Relation entre indice microfilarien ajusté (IMFA) et charge microfilarienne de communauté (CMFL). Chaque point correspond à un village.
MGP

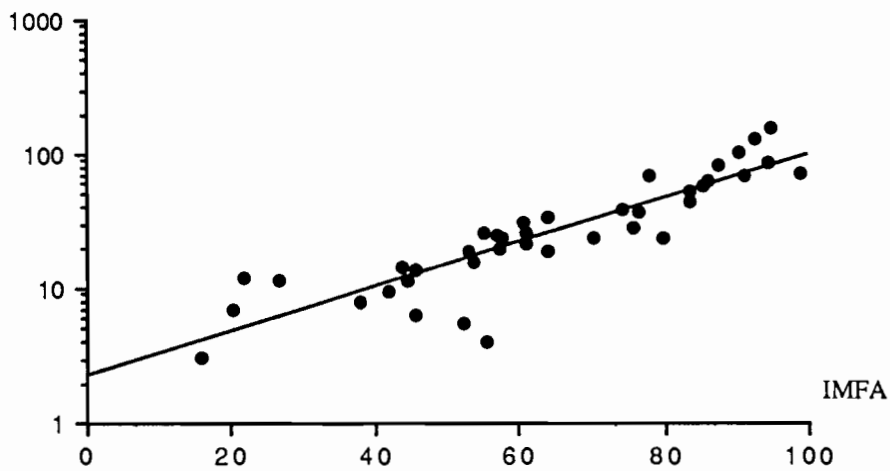


Figure 18: Relation entre indice microfilarien ajusté (IMFA) et moyenne géométrique des charges microfilariennes chez les sujets positifs (MGP). Chaque point correspond à un village.

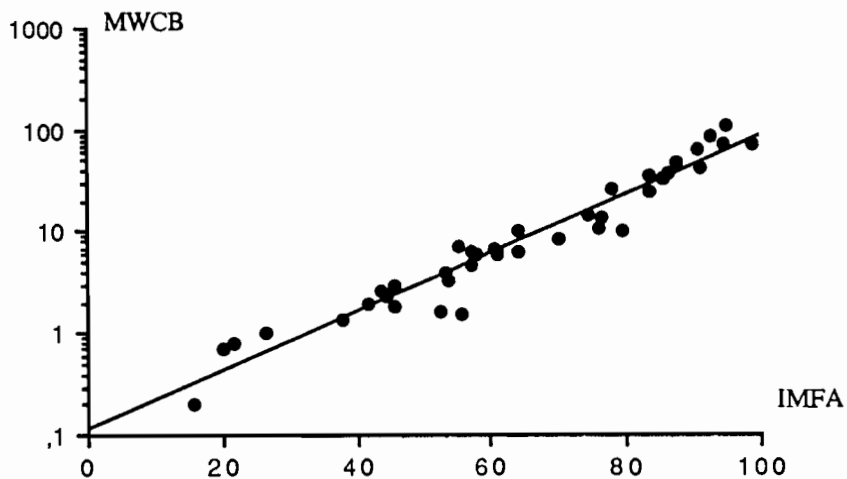
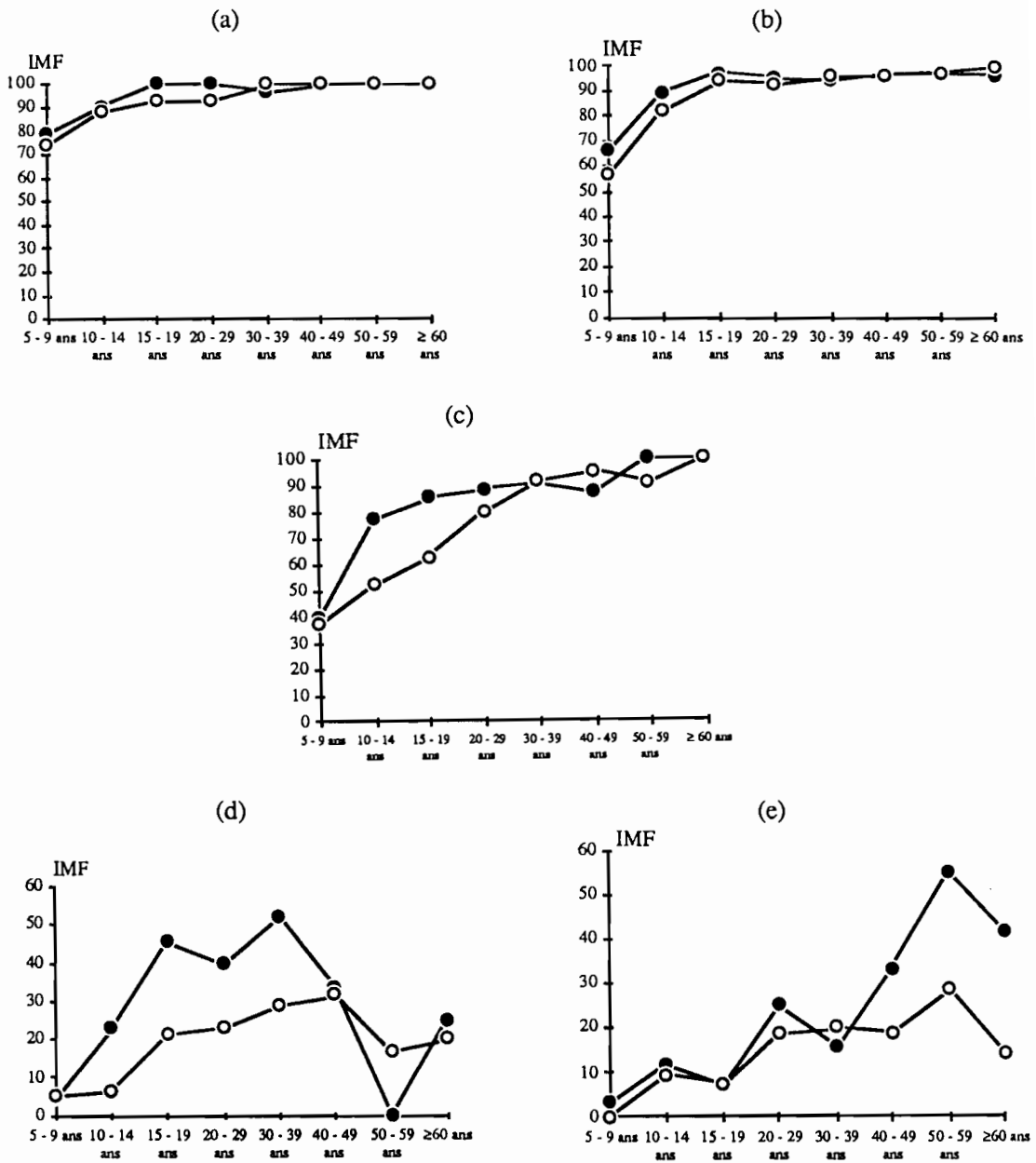
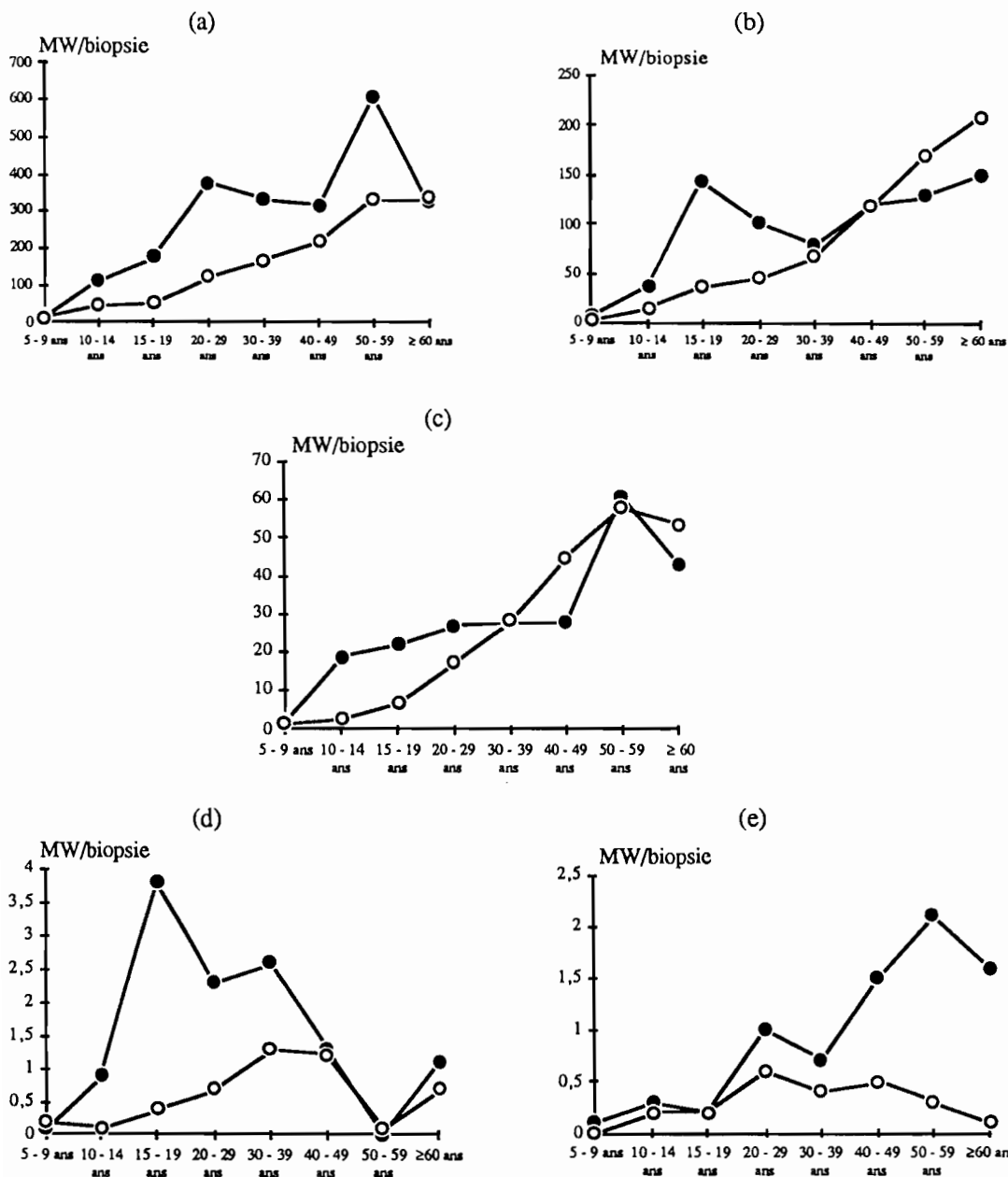


Figure 19: Relation entre indice microfilarien ajusté (IMFA) et moyenne géométrique de Williams des charges microfilariennes dans l'ensemble de la population (MWCB). Chaque point correspond à un village.



Figures 20 a-e: Evolution de l'indice microfilarien en fonction du sexe et de l'âge dans les villages hyperendémiques et hypoendémiques:
 a : zone d'hyperendémie forte (Babidan-Koubao);
 b : zone d'hyperendémie moyenne (Kouman-Reh);
 c : zone d'hyperendémie faible (Sora Mboum-Lagoye);
 d : zone d'hypoendémie de Mbem et Homé;
 e : zone d'hypoendémie du Plateau (Mbang Foulbe et Gamboukou).

Hommes: —●— Femmes: —○—



Figures 21 a-e: Evolution des charges microfariennes moyennes (moyennes géométriques de Williams: MW) en fonction du sexe et de l'âge dans les villages hyperendémiques et hypoendémiques:
 a : zone d'hyperendémie forte (Babidan-Koubao);
 b : zone d'hyperendémie moyenne (Kouman-Reh);
 c : zone d'hyperendémie faible (Sora Mboum-Lagoye);
 d : zone d'hypoendémie de Mbem et Homé;
 e : zone d'hypoendémie du Plateau (Mbang Foulbe et Gamboukou).

Hommes: —●— Femmes: —○—

4.2. Proportion des sujets fortement parasités dans la population:

Une des caractéristiques des populations de parasites métazoaires est que leur répartition dans la population d'hôtes est surdispersée (Crofton, 1971): la variance des charges microfilariennes est supérieure à leur moyenne. En conséquence, une petite proportion de la population, constituée des sujets présentant les charges microfilariennes les plus élevées, héberge la majorité des parasites.

Bien qu'il soit impossible de définir un seuil précis au dessous duquel les sujets ne courent aucun risque de complication oculaire, il est certain que celui-ci est d'autant plus grand que la charge parasitaire du sujet est plus élevée. Nous avons calculé pour chaque village des pourcentages de population à risque en prenant comme critère les charges supérieures à 25, 50 et 100 microfilaries par biopsie et nous avons étudié le lien entre les indices parasitologiques classiques et ces proportions, que nous appelons PS25, PS50 et PS100 (figures 22a, b et c) . On constate que la corrélation entre ces deux types d'indices (quantitatifs et semi-quantitatifs) est très étroite dans les trois cas. On observe sur les figures que par exemple à une CMFL de 20 microfilaries par biopsie correspondent respectivement des PS25, PS50 et PS100 d'environ 40, 30 et 20%.

5. MANIFESTATIONS CLINIQUES BENIGNES DE L'INFESTATION:

Les prévalences par village des onchocercoses et des principaux signes cutanés sont présentées dans le tableau 10.

5.1. Onchocercoses:

La figure 23a montre la relation entre les indices kystiques bruts et les indices microfilariens. Il semble qu'un indice kystique de 30% correspond à un indice microfilarien de 60% et que la plupart des villages avec un IMFA supérieur à 80% présentent un indice kystique supérieur à 40%. Le lien entre ces deux indices n'est pas très étroit: l'indice kystique moyen de la zone hyperendémique est de 46,3% mais les valeurs varient de 32 à 62%.

La prévalence, par âge, sexe et zone d'endémie, des nodules quelle que soit leur localisation, celle des nodules crâniens et le nombre moyen de nodules sont présentés dans les tableaux II.9 à II.12).

En zone d'hyperendémie moyenne ou forte, on retrouve des onchocercoses chez la moitié de la population. Dans ces régions, l'augmentation de l'indice kystique avec

l'âge est rapide jusqu'à 20-30 ans, puis se ralentit pour fluctuer entre 60 et 80% (tableaux II.9 et II.10). L'indice kystique dans la population totale est un peu moins important en zone d'hyperendémie faible (43,3%) et le plateau autour duquel il se stabilise est atteint un peu plus tard, à l'âge de 30 ans (tableau II.11). En zone mésoendémique, moins d'un quart de la population présente des nodules, et l'indice kystique augmente progressivement avec l'âge avec un maximum de 45-50% chez les personnes les plus âgées (tableau II.12).

Les différences entre les zones hyperendémiques forte, moyenne et faible sont beaucoup plus nettes pour ce qui est du nombre moyen de nodules par individu: celui-ci est de 1,7, de 1,3 et de 1% respectivement pour ces trois régions. Le nombre moyen de nodules tend à augmenter progressivement avec l'âge dans les villages d'hyperendémie moyenne ou forte, tandis qu'il semble stabilisé aux alentours de 2 à partir de 30 ans en zone d'hyperendémie faible.

La prévalence des nodules crâniens est faible, se situant à environ 1,5% dans les trois zones d'hyperendémie. Dans chacune de ces régions, plus de 50% des porteurs de nodules crâniens ont moins de 20 ans.

5.2. Lésions cutanées:

Les figures 23b, c, d et e montrent les relations par villages entre les IMFA et les prévalences des principaux signes cutanés et lymphatiques: prurit, adénopathies inguinales, gale filarienne et dépigmentation. La prévalence du prurit est respectivement de 39,2 et 30,5% en zone hyper et hypoendémique. Pour les adénopathies inguinales, les valeurs correspondantes sont 58,1 et 33,1%. Ces lésions sont donc nettement plus fréquentes dans le groupe des villages hyperendémiques, mais la variabilité de la prévalence est très importante entre des villages de niveau d'endémie similaire. La fréquence de la gale microfilarienne et surtout celle de la dépigmentation cutanée sont beaucoup plus étroitement liées à l'indice microfilarien. Presque tous les villages présentant plus de 2% de porteurs de dépigmentation cutanée sont hyperendémiques. Il en est de même pour tous ceux où l'on observe une prévalence des gales filariennes supérieure à 1,5%.

La prévalence des atrophies cutanées est très variable; elle ne semble pas corrélée avec le niveau d'endémie onchocerquienne.

Les éléphantiasis et les aines pendantes n'ont été que très rarement observés.

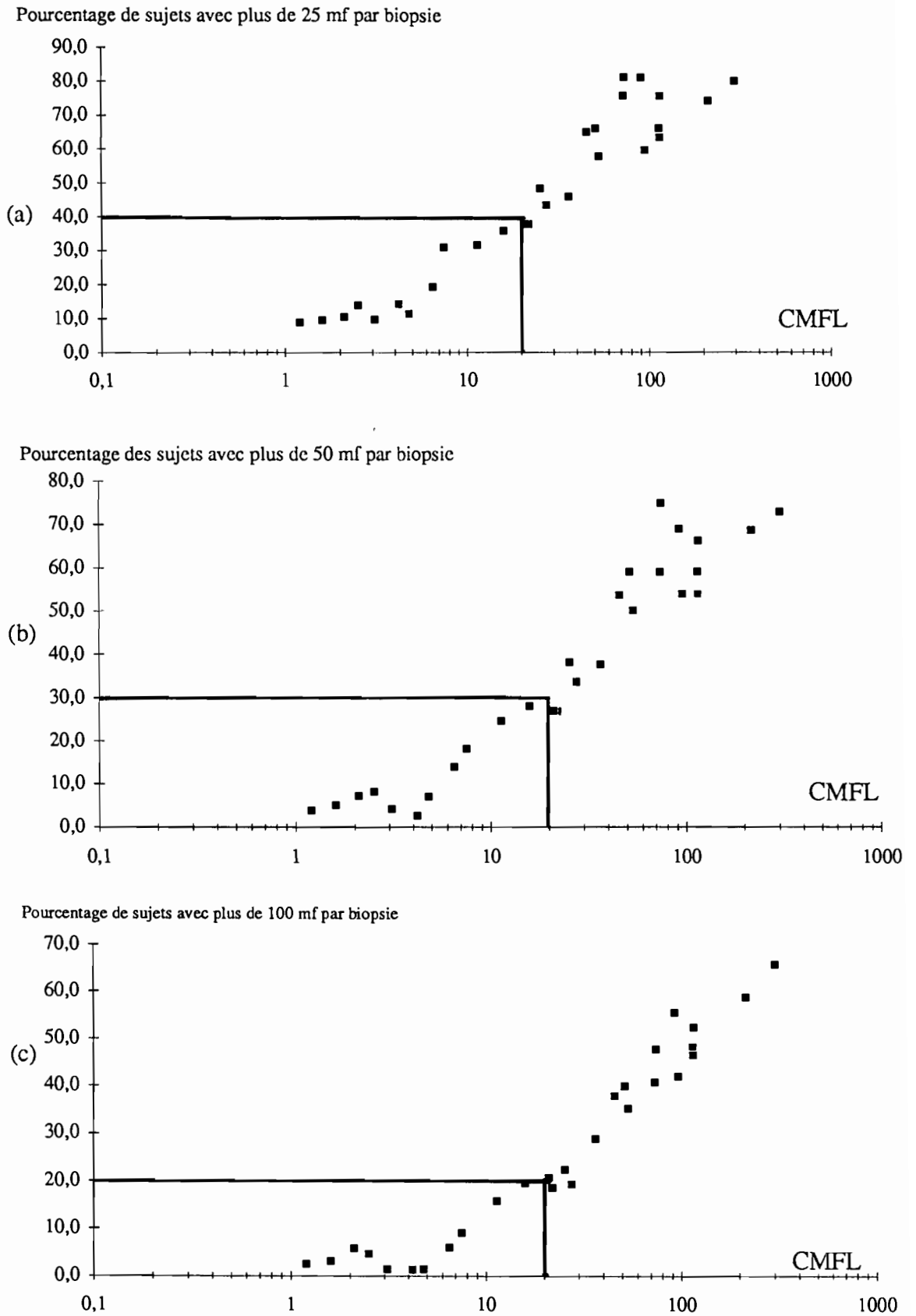
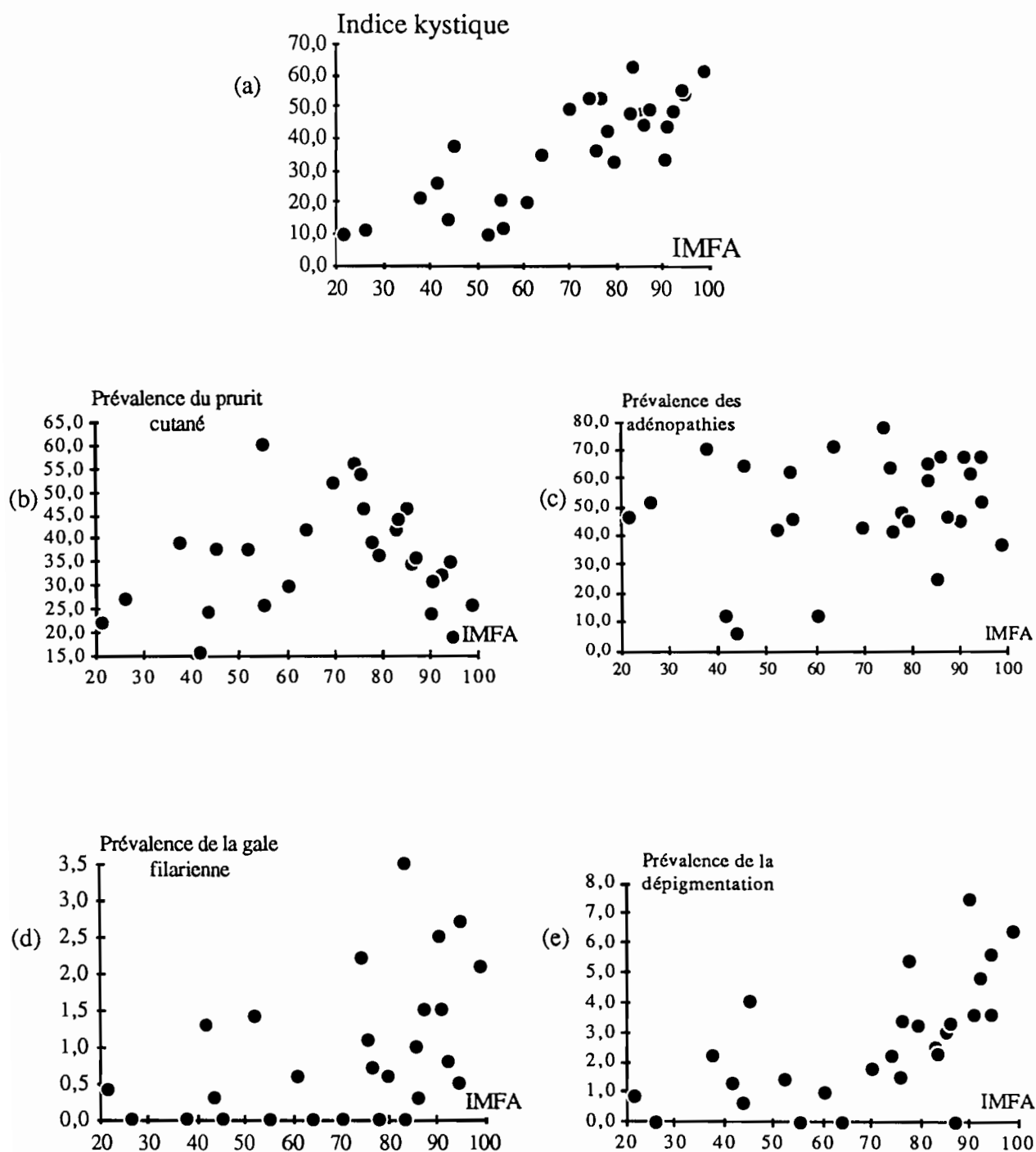


Figure 22 a-c: Relation entre la CMFL et le pourcentage de sujets présentant plus de 25 (a), plus de 50 (b) et plus de 100 (c) microfilaries par biopsie.



Figures 23 a-e: Relation entre l'indice microfilarien et la prévalence des onchocercoses (a) et des principaux signes cutanés:

- b : prurit;
- c : adénopathies;
- d : gale filarienne;
- e : dépigmentation.

Tableau 10: Prévalence par village des onchocercoses (indice kystique), des signes cutanés et lymphatiques et du prurit oculaire.
 N: nombre de sujets examinés; Nb et %: nombre et pourcentage de sujets présentant le signe clinique.

VILLAGE	N	NODULES SOUS-CUTANES		PRURIT CUTANE		PRURIT OCULAIRE		GALE FILARIENNE		DEPIGMENTATION CUTANEE		ATROPHIE CUTANEE		PACHYDERMIE		ADENOPATHIES INGUINALES	
		Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
KOUBAO	111	60	(54,0)	21	(18,9)	16	(14,4)	3	(2,7)	4	(3,6)	30	(27,0)	3	(2,7)	57	(51,4)
BABIDAN	248	120	(48,4)	80	(32,3)	59	(23,8)	2	(0,8)	12	(4,8)	77	(31,0)	4	(1,6)	152	(61,3)
BONANDIKA	47	29	(61,7)	12	(25,5)	15	(31,9)	1	(2,1)	3	(6,4)	14	(29,8)	3	(6,4)	17	(36,2)
MAN RIGARA	101	48	(47,5)	47	(46,5)	46	(45,5)	1	(1,0)	3	(3,0)	27	(26,7)	0	(0)	25	(24,8)
VOYE	92	39	(42,4)	36	(39,1)	32	(34,8)	0	(0)	5	(5,4)	24	(26,1)	1	(1,1)	44	(47,8)
MBAILARA	329	144	(43,8)	101	(30,7)	95	(28,9)	5	(1,5)	12	(3,6)	91	(27,7)	3	(0,9)	221	(67,2)
NGOUMI 3	306	135	(44,1)	105	(34,3)	93	(30,4)	1	(0,3)	10	(3,3)	80	(26,1)	11	(3,6)	206	(67,3)
NGOUMI 1	120	57	(47,5)	50	(41,7)	54	(45,0)	0	(0)	3	(2,5)	37	(30,8)	1	(0,8)	71	(59,2)
NGOUMI 2	197	109	(55,1)	69	(35,0)	69	(35,0)	1	(0,5)	11	(5,6)	89	(45,2)	12	(6,1)	132	(67,0)
KOUMAN	280	94	(33,6)	66	(23,6)	67	(23,9)	7	(2,5)	21	(7,5)	72	(25,7)	6	(2,1)	126	(45,0)
RIBAO	346	218	(63,0)	152	(43,9)	115	(33,2)	12	(3,5)	8	(2,3)	173	(50,0)	3	(0,9)	225	(65,0)
REH	67	33	(49,2)	24	(35,8)	27	(40,3)	1	(1,5)	0	(0)	29	(43,3)	0	(0)	31	(46,3)
SORA MBOUM	157	51	(32,5)	57	(36,3)	55	(35,0)	1	(0,6)	5	(3,2)	52	(33,1)	0	(0)	70	(44,6)
DOUROU BER	112	55	(49,1)	58	(51,8)	53	(47,3)	0	(0)	2	(1,8)	48	(42,9)	0	(0)	48	(42,9)
NGAI RA	147	77	(52,4)	68	(46,3)	62	(42,2)	1	(0,7)	5	(3,4)	65	(44,2)	1	(0,7)	60	(40,8)
LAONINGA	184	97	(52,7)	103	(56,0)	83	(45,1)	4	(2,2)	4	(2,2)	108	(58,7)	0	(0)	143	(77,7)
MBEING	460	165	(35,9)	247	(53,7)	201	(43,7)	5	(1,1)	7	(1,5)	202	(43,9)	2	(0,4)	293	(63,7)
NDOK	174	66	(37,9)	65	(37,4)	58	(33,3)	0	(0)	7	(4,0)	72	(41,4)	1	(0,6)	112	(64,4)
HOME	245	23	(9,4)	54	(22,0)	45	(18,4)	1	(0,4)	2	(0,8)	59	(24,1)	1	(0,4)	114	(46,5)
MBEM	160	18	(11,2)	43	(26,9)	39	(24,4)	0	(0)	0	(0)	29	(18,1)	0	(0)	83	(51,9)
KUMBO	277	59	(21,3)	108	(39,0)	97	(35,0)	0	(0)	6	(2,2)	114	(41,2)	0	(0)	195	(70,4)
DJANGDA	58	12	(20,7)	35	(60,3)	33	(56,9)	0	(0)	0	(0)	26	(44,8)	0	(0)	36	(62,1)
BANA	55	19	(34,6)	23	(41,8)	27	(49,1)	0	(0)	0	(0)	22	(40,0)	0	(0)	39	(70,9)
LABOUN	315	46	(14,6)	77	(24,4)	86	(27,3)	1	(0,3)	2	(0,6)	0	(0)	4	(1,3)	19	(6,0)
MAYO GALKE	815	164	(20,1)	244	(29,9)	210	(25,8)	5	(0,6)	8	(1,0)	2	(0,2)	10	(1,2)	99	(12,1)
DOUFFIN	77	20	(26,0)	12	(15,6)	12	(15,6)	1	(1,3)	1	(1,3)	2	(2,6)	2	(2,6)	9	(11,7)
YOUKOUT	72	7	(9,7)	27	(37,5)	11	(15,3)	1	(1,4)	1	(1,4)	3	(4,2)	7	(9,7)	30	(41,7)
YETT	70	8	(11,4)	18	(25,7)	16	(22,9)	0	(0)	0	(0)	4	(5,7)	2	(2,9)	32	(45,7)

6. MANIFESTATIONS OCULAIRES

La répartition par village, par sexe et par classe d'âge des sujets ayant eu un examen ophtalmologique complet avant traitement est présentée dans le tableau II.13.

6.1. Cécités:

Les taux de cécité les plus élevés ont été observés à Bonandika (7,9%), localité d'une centaine d'habitants à 2km environ de la Vina et de Touboro, et à Vore (5%), petit village situé sur la Vina, au confluent avec le Djivorké (tableaux 11 et 12).

Les taux de cécité moyens dans les zones d'hyperendémie faible, moyenne et forte sont respectivement 0,6%, 2% et 1,4%. A l'ouest de Ndok, en zone globalement mésoendémique, le taux de cécité moyen est identique à celui relevé en zone d'hyperendémie faible: 0,6%.

Les relations entre d'une part le taux de cécité et d'autre part la prévalence de l'infestation et la charge microfilarienne dans la communauté sont présentées dans les figures 24a et b. On observe qu'à l'exception de deux villages (Kumbo et Djangda), toutes les communautés où le taux de cécité est supérieur à 1% sont hyperendémiques, l'IMFA et la CMFL dépassant respectivement 60% et 10 microfilaires par biopsie. Mais certains villages hyperendémiques, même en situation d'hyperendémie forte, peuvent présenter des taux de cécité faibles (par exemple Man Rigara, où le taux de cécité est de 0,52%).

D'après la liste dressée en 1984 des personnes exemptées d'impôts pour cause de cécité, il y avait à cette époque 88 aveugles dans la ville de Touboro. Nous pouvons estimer que cela correspondait à un taux de cécité d'environ 1%. Une enquête spécifique réalisée en 1989 nous a permis d'identifier 85 personnes ne pouvant pas compter les doigts à une distance de 3 mètres et donc considérées comme aveugles. On constate que les trois quarts d'entre eux sont des hommes, et qu'un quart de ces sujets est âgé de moins de 30 ans (tableau 13).

Tableau 11: Prévalence des cécités bilatérales dans la population totale et des principales lésions oculaires chez les hommes de 15 à 35 ans dans la partie orientale de la vallée de la Vina.

REC.: population totale recensée; EXAM.: nombre d'hommes de 15 à 35 ans examinés; Z. HYPER: zone d'hyperendémie.

MFCA: microfilaires dans la chambre antérieure; KP: kératites ponctuées; KS: kératites sclérosantes; CR: chorioretinites; AO: atrophies optiques.

VILLAGES	REC. Nb	EXAM. Nb	CECITES BILAT.		MF CA		K P		K S		C R		A O		LES. OC. GRAVES		LESIONS ONCHO.	
			Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)
BOGDIBO	884	103	25	(2,8)	54	(52,4)	51	(49,5)	10	(9,7)	16	(15,5)	1	(1,0)	23	(22,3)	78	(75,7)
KOUBAO	243	21	4	(1,6)	17	(81,0)	13	(61,9)	5	(23,8)	7	(33,3)	1	(4,8)	12	(57,1)	20	(95,2)
BABIDAN	392	50	9	(2,3)	30	(60,0)	27	(54,0)	9	(18,0)	16	(32,0)	4	(8,0)	21	(42,0)	44	(88,0)
LARAKOUSSINI	378	29	3	(0,8)	20	(69,0)	16	(55,2)	1	(3,4)	8	(27,6)	3	(10,3)	11	(37,9)	27	(93,1)
MBAILAINDE	542	87	6	(1,1)	55	(63,2)	21	(24,1)	9	(10,3)	23	(26,4)	6	(6,9)	29	(33,3)	67	(77,0)
BINGO	357	16	6	(1,7)	9	(56,2)	7	(43,7)	1	(6,3)	5	(31,2)	2	(12,5)	6	(37,5)	12	(75,0)
LAOUDJOUQUE	1058	110	6	(0,6)	49	(44,5)	54	(49,1)	2	(1,8)	22	(20,0)	5	(4,5)	25	(22,7)	82	(74,5)
BITOM	948	129	8	(0,8)	51	(39,5)	78	(60,5)	1	(0,8)	22	(17,1)	5	(3,9)	26	(20,2)	100	(77,5)
Z. HYPER. FORTE	4802	545	67	(1,4)	285	(52,3)	267	(49,0)	38	(7,0)	119	(21,8)	27	(5,0)	153	(28,1)	430	(78,9)
BIKOUNI MAYO	-	39	-	-	6	(15,4)	16	(41,0)	1	(2,6)	6	(15,4)	1	(2,6)	7	(17,9)	25	(64,1)
MAN PONDO	-	65	-	-	22	(33,8)	14	(21,5)	0	(0)	14	(21,5)	0	(0)	14	(21,5)	37	(56,9)
BIKOUNI 1	-	15	-	-	5	(33,3)	3	(20,0)	0	(0)	1	(6,7)	0	(0)	2	(13,3)	5	(33,3)
BIKOUNI BAYA	-	13	-	-	6	(46,2)	0	(0)	0	(0)	4	(30,8)	1	(7,7)	4	(30,8)	7	(53,8)
TOUBORO (hyperend.)	-	132	-	-	39	(29,5)	33	(25,0)	1	(0,8)	25	(18,9)	2	(1,5)	27	(20,5)	74	(56,1)
KOUMAN	505	38	21	(4,2)	12	(31,6)	4	(10,5)	6	(15,8)	5	(13,2)	2	(5,3)	10	(26,3)	19	(50,0)
NGAI TOUGOULOU	541	52	1	(0,2)	22	(42,3)	25	(48,1)	1	(1,9)	8	(15,4)	1	(1,9)	10	(19,2)	37	(71,2)
RIBAO	551	67	10	(1,8)	23	(36,5)	21	(31,3)	1	(1,5)	12	(17,9)	2	(3,0)	15	(22,4)	41	(61,2)
REH	192	15	3	(1,6)	7	(46,7)	4	(26,7)	2	(13,3)	1	(6,7)	1	(6,7)	2	(13,3)	10	(66,7)
Z. HYPER. MOYENNE	1789	172	35	(2,0)	64	(37,2)	54	(31,4)	10	(5,8)	26	(15,1)	6	(3,5)	37	(21,5)	107	(62,2)
SORA MBOUM	319	27	2	(0,6)	4	(14,8)	4	(14,8)	0	(0)	1	(3,7)	0	(0)	1	(3,7)	7	(25,9)
DOUROU BER	241	23	3	(1,2)	4	(17,4)	2	(8,7)	1	(4,3)	1	(4,3)	0	(0)	2	(8,7)	4	(17,4)
NGAI RA	260	16	4	(1,5)	4	(25,0)	2	(12,5)	0	(0)	0	(0)	1	(6,3)	1	(6,2)	6	(37,5)
BITOYE	232	24	1	(0,4)	5	(20,8)	6	(25,0)	0	(0)	3	(12,5)	1	(4,2)	3	(12,5)	11	(45,8)
LAONINGA	538	27	2	(0,4)	10	(37,0)	17	(63,0)	2	(7,4)	5	(18,5)	0	(0)	7	(25,9)	20	(74,1)
MBEING	803	74	4	(0,5)	9	(12,2)	32	(43,2)	2	(2,7)	13	(17,6)	2	(2,7)	15	(20,3)	44	(59,5)
LAGOYE	215	13	0	(0)	1	(7,7)	6	(46,2)	3	(23,1)	4	(30,8)	0	(0)	5	(38,5)	10	(76,9)
AGALA	75	5	0	(0)	1	(20,0)	2	(40,0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(40,0)
Z. HYPER FAIBLE	2683	209	16	(0,6)	38	(18,2)	71	(34,0)	8	(3,8)	27	(12,9)	4	(1,9)	34	(16,3)	104	(50,0)

Tableau 12: Prévalence des cécités bilatérales dans la population totale et des principales lésions oculaires chez les hommes de 15 à 35 ans dans la partie occidentale de la vallée de la Vina.

REC.: population totale recensée; EXAM.: nombre d'hommes de 15 à 35 ans examinés; Z. HYPER: zone d'hyperendémie.

MFCA: microfilaires dans la chambre antérieure; KP: kératites ponctuées; KS: kératites sclérosantes; CR: chorioretinites; AO: atrophies optiques.

VILLAGES	REC.	EXAM.	CECITES BILAT.		MF CA		K P		K S		C R		A O		LES. OC. GRAVES		LESIONS ONCHO.	
	Nb	Nb	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)
NDOK	216	33	0	(0)	9	(27,3)	19	(57,6)	0	(0)	7	(21,2)	1	(3,0)	7	(21,2)	24	(72,7)
KAON	95	2	1	(1,1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
BIDAM	69	25	0	(0)	0	(0)	8	(32,0)	0	(0)	7	(28,0)	1	(4,0)	7	(28,0)	14	(56,0)
DOUROU	77	10	0	(0)	0	(0)	9	(90,0)	0	(0)	1	(10,0)	0	(0)	1	(10,0)	9	(90,0)
BELAKA	113	22	1	(0,9)	3	(13,6)	10	(45,5)	0	(0)	2	(9,1)	1	(4,5)	2	(9,1)	13	(59,1)
VOGZOM	1026	189	3	(0,3)	5	(2,6)	72	(38,1)	1	(0,5)	12	(6,3)	1	(0,5)	13	(6,9)	86	(45,5)
HOME	451	38	4	(0,9)	1	(2,6)	21	(55,3)	0	(0)	6	(15,8)	0	(0)	6	(15,8)	25	(65,8)
MBEM	418	30	0	(0)	2	(6,7)	12	(40,0)	0	(0)	2	(6,7)	0	(0)	2	(6,7)	13	(43,3)
KUMBO	378	37	5	(1,3)	1	(2,7)	22	(59,5)	1	(2,7)	6	(16,2)	0	(0)	7	(18,9)	23	(62,2)
DJANGDA	50	7	2	(4,0)	0	(0)	4	(57,1)	1	(14,3)	0	(0)	0	(0)	1	(14,3)	5	(71,4)
BANA	39	11	1	(2,6)	1	(9,1)	5	(45,5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	5	(45,5)
SINI	59	4	1	(1,7)	0	(0)	2	(50,0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(50,0)
VORE	20	5	1	(5,0)	0	(0)	4	(80,0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	4	(80,0)
KOL	152	5	0	(0)	0	(0)	3	(60,0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(60,0)
VONGNA	414	37	3	(0,7)	0	(0)	23	(62,2)	2	(5,4)	9	(24,3)	0	(0)	10	(27,0)	30	(81,1)
BEREM	675	55	5	(0,7)	2	(3,6)	31	(56,4)	0	(0)	2	(3,6)	0	(0)	2	(3,6)	33	(60,0)
MBANG MBOUM	850	49	4	(0,5)	3	(6,1)	23	(46,9)	0	(0)	1	(2,0)	0	(0)	1	(2,0)	25	(51,0)
NYASSAR	850	82	5	(0,6)	4	(4,9)	39	(47,6)	0	(0)	4	(4,9)	0	(0)	5	(6,1)	42	(51,2)
Z. MESOENDEMIQUE	5952	641	36	(0,6)	31	(4,8)	307	(47,9)	5	(0,8)	59	(9,2)	4	(0,6)	64	(10,0)	356	(55,5)

Tableau 13: Répartition par âge et par sexe des aveugles de Touboro.

AGE	H	F	T
5-9 ans	0	1	1
10-14 ans	1	0	1
15-19 ans	3	0	3
20-24 ans	5	0	5
25-29 ans	8	3	11
30-34 ans	6	2	8
35-39 ans	5	2	7
40-44 ans	2	2	4
45-49 ans	9	4	13
50-54 ans	4	2	6
55-59 ans	2	0	2
≥ 60 ans	18	6	24
Total	63	22	85

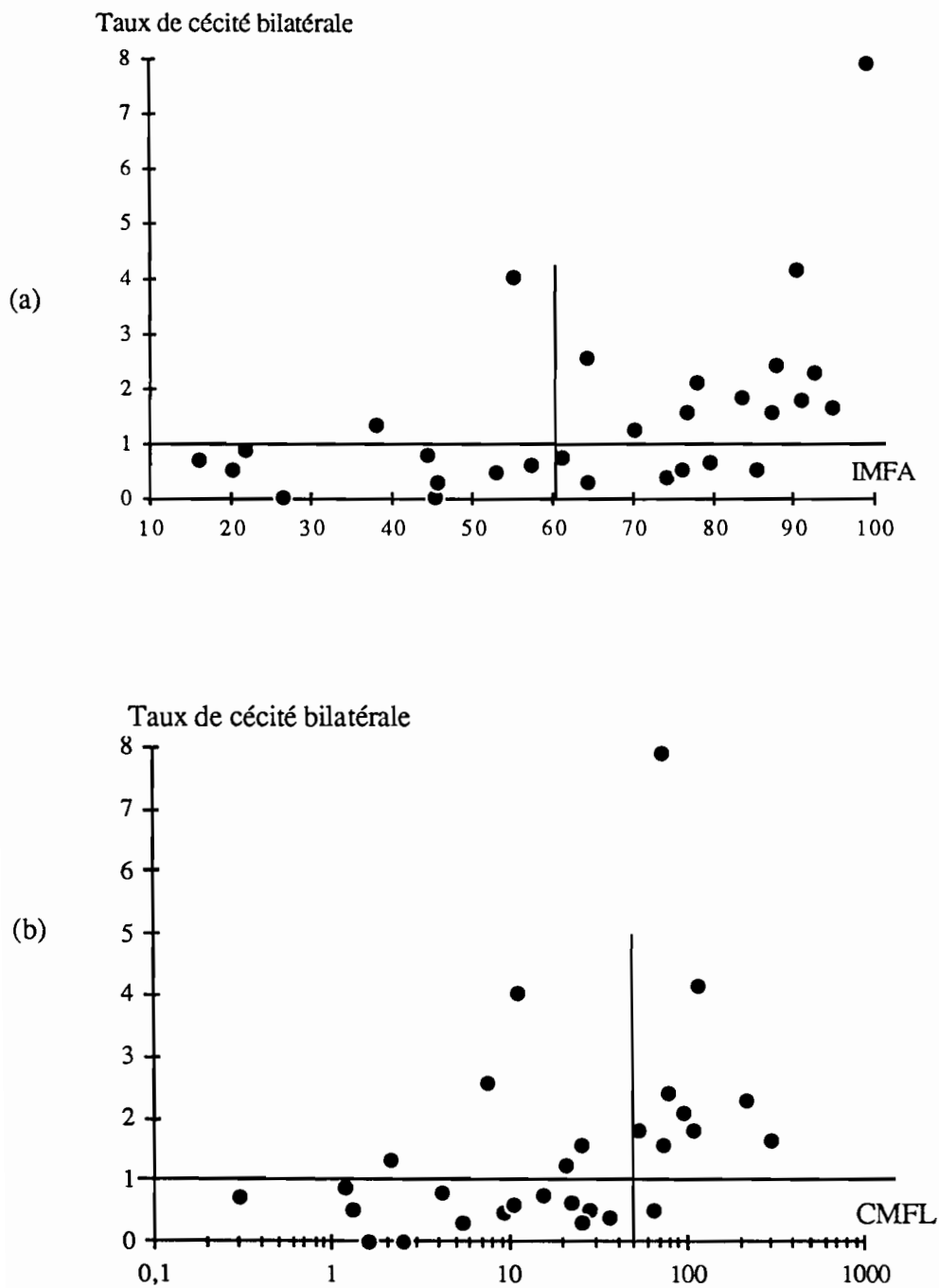


Figure 24 a-b: Relation entre indices parasitologiques et taux de cécité bilatérale:
 a : indice microfilarien ajusté (IMFA) et taux de cécité bilatérale;
 b : charge microfilarienne de communauté (CMFL) et taux de cécité bilatérale.

6.2. Lésions oculaires:

Tous les résultats ophtalmologiques présentés dans ce paragraphe concernent, sauf précision, la population masculine de 15 à 35 ans (tableau II.13).

6.2.1. Prévalence en fonction du niveau d'endémie (tableaux 11 et 12):

La prévalence des microfilaries dans la chambre antérieure de l'oeil (MFCA) est en relation étroite avec la fréquence et l'intensité du parasitisme cutané (figures 25a et b). Dans les zones d'hyperendémie faible, moyenne et forte, les prévalences des MFCA sont respectivement inférieures à 30%, comprises entre 30 et 50% et supérieures à 50%. Dans les villages situés en zone méso ou hypoendémique, moins de 10% des hommes de 15 à 35 ans présentent des MFCA.

Il n'existe pas de corrélation nette entre le niveau d'endémie et la fréquence des kératites ponctuées (KP) (figures 26a et b). Dans les villages méso ou hypoendémiques, quelles que soient la fréquence et l'intensité de l'infestation, la prévalence des kératites ponctuées varie entre 40 et 60%. Tous les villages où elle est inférieure à 40% sont en situation d'hyperendémie faible ou moyenne; à ce niveau d'endémie, les kératites ponctuées peuvent même être très rares, puisqu'une prévalence nulle a été observée dans le quartier de Bikouni Baya. Dans les villages d'hyperendémie forte, on observe une remontée de la prévalence des kératites ponctuées puisque 50 à 60% des sujets examinés présentent ce type de lésion.

La fréquence des kératites sclérosantes (KS) est étroitement corrélée avec l'intensité de l'infestation (figures 27a et b). A l'exception de Kumbo et Djangda, mésoendémiques, tous les villages où des KS ont été observées présentent un IMFA supérieur à 70% et une CMFL supérieure à 20 microfilaries par biopsie. Inversement, une prévalence nulle des kératites sclérosantes n'a été observée que dans deux des villages où l'IMFA est supérieur à 70%. Les valeurs observées dans les communautés les plus atteintes sont considérables: 20% environ des hommes de 15 à 35 ans présentent cette lésion cécitante à Babidan et à Koubao.

Si l'on ne considère que les villages où l'IMFA et la CMFL sont respectivement supérieurs à 50% et à 7 microfilaries par biopsie, il existe une corrélation entre le niveau d'endémie et la fréquence des chorioretinites (CR) (figures 28a et b). Mais si l'on note une progression entre les prévalences observées dans les villages de mésoendémie (9,2%) et d'hyperendémie faible (12,9%), moyenne (15,1%) et forte (21,8%), les écarts entre ces valeurs sont cependant très faibles en rapport de ceux que l'on observe entre les charges parasitaires dermiques. Les chorioretinites peuvent être relativement fréquentes dans certaines communautés où les charges sont relativement faibles: il en est ainsi à

Homé, village hypoendémique où 15,8% des sujets examinés présentent ce type de lésion.

La prévalence des atrophies optiques (AO) est plus étroitement corrélée avec l'intensité de l'infestation (figures 29a et b): tous les villages, à l'exception de Ndok, où cette lésion a été observée présentent un IMFA et une CMFL respectivement supérieurs à 70% et 20 microfilières par biopsie. Inversement, seules deux localités où existe un tel niveau d'endémie présentent une prévalence nulle d'atrophies optiques.

Les relations entre indices parasitologiques et prévalences des lésions oculaires graves sont proches de celles observées avec les chorioretinites (figures 30a et b): en effet, cette atteinte est le plus souvent associée avec les autres lésions oculaires graves.

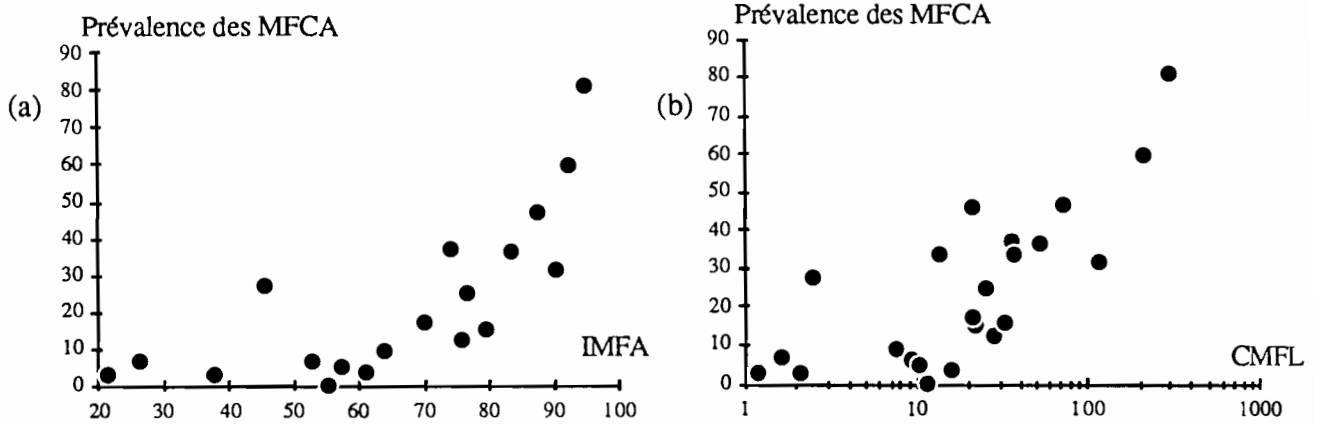
6.2.2. Prévalence en fonction de l'âge et du sexe:

Les résultats par région et par classe d'âge pour les hommes de 15 à 35 ans sont présentés en annexe (tableaux II.14 et II.15). Les données concernant les villages où toute la population de plus de 15 ans a été examinée du point de vue ophtalmologique sont rassemblées dans les tableaux II.16 et II.17. Les indices parasitologiques présentés dans ces tableaux ne concernent que les sujets ayant été examinés du point de vue ophtalmologique. Dans certaines zones et pour certaines lésions, la faiblesse des effectifs théoriques n'a pu permettre la réalisation des tests de comparaison (χ^2).

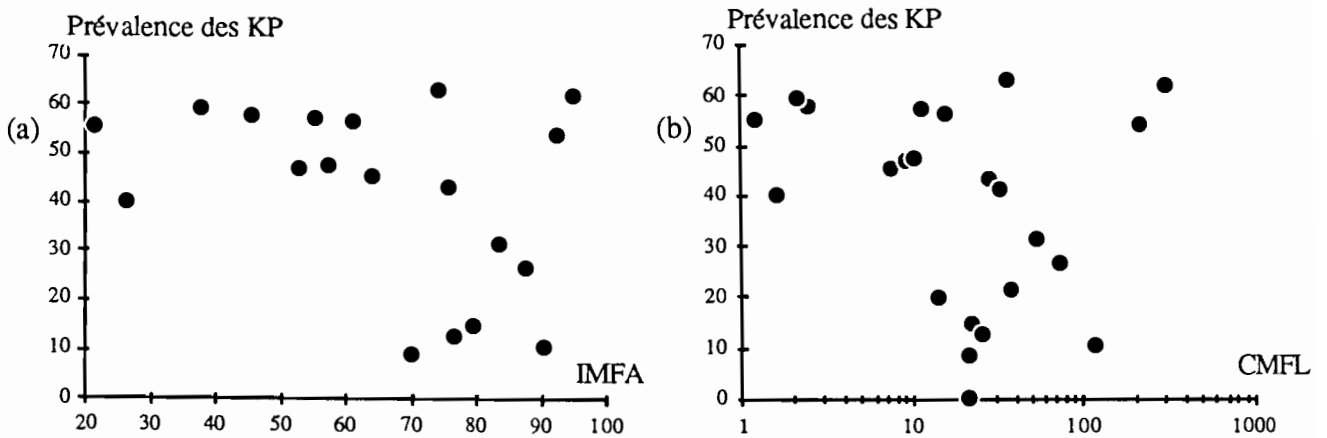
Chez les hommes de 15 à 35 ans et dans chacune des zones d'endémie, la prévalence des MFCA ne varie pas significativement avec l'âge; dans les villages du Plateau, seule région où le test de comparaison n'a pu être effectué, aucun sujet de moins de 25 ans ne présentait de MFCA. Les pourcentages par classe d'âge des sujets présentant cinq MFCA ou plus dans un oeil ont pu être comparées en zone d'hyperendémie forte et moyenne et dans la ville de Touboro. Les différences ne sont pas significatives dans les deux premiers cas mais le sont à Touboro, du fait notamment de la prévalence nulle observée chez les sujets de 20-24 ans.

A Babidan-Koubao, chez les hommes, la proportion de porteurs de MFCA ne varie pas de manière significative avec l'âge. Il n'en est pas de même dans la population féminine où la prévalence des MFCA est beaucoup plus faible chez les jeunes femmes de 15 à 19 ans que chez les personnes plus âgées.

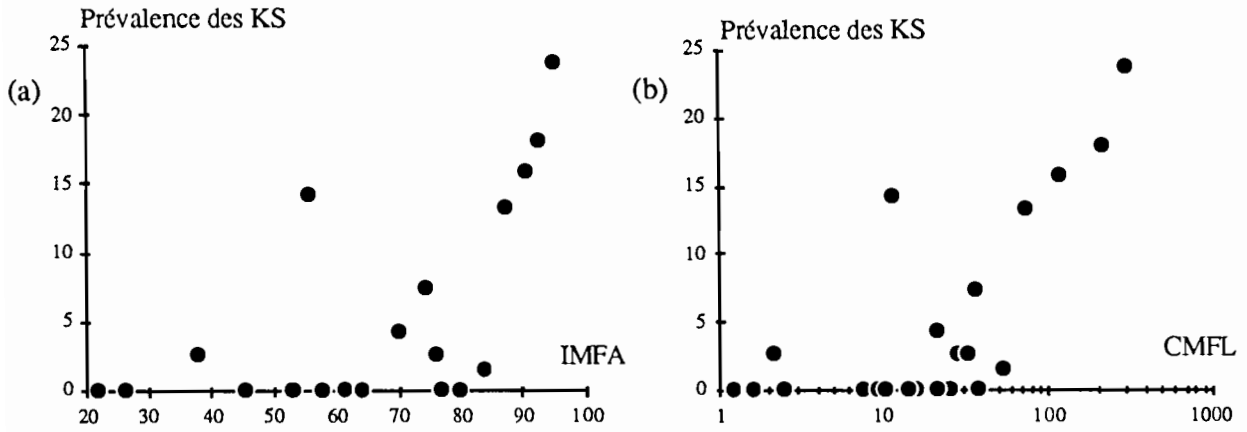
Si l'on prend en compte séparément chaque classe d'âge dans chaque zone d'endémie, on constate que la prévalence des MFCA est étroitement liée à la moyenne des charges microfilariennes dermiques (figure 31); on observe que ces résultats sont très proches de ceux présentés dans la figure 25b où les sujets sont regroupés par village et non par groupe d'âge.



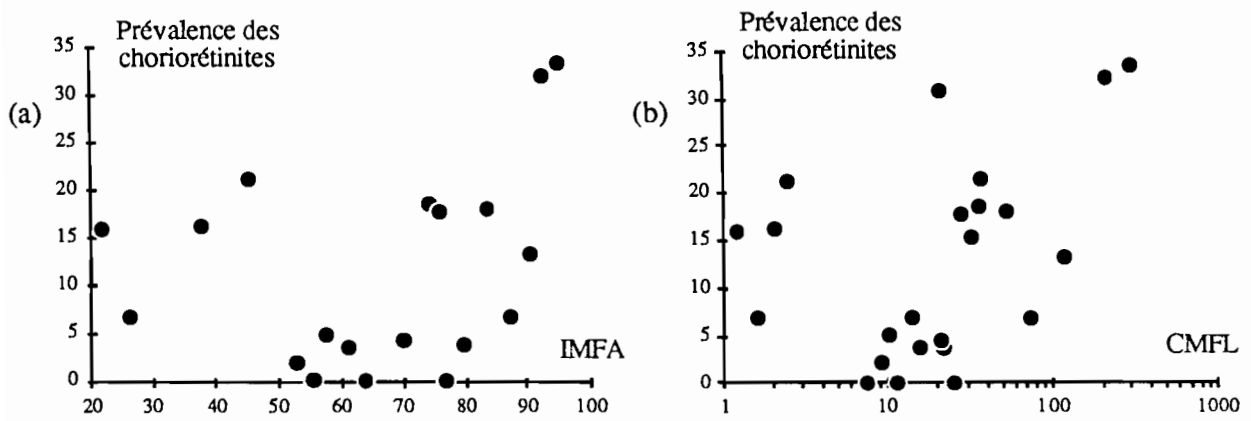
Figures 25 a-b: Relation entre la prévalence des microfaires dans la chambre antérieure de l'oeil et l'indice microfarien ajusté (IMFA) (a) et la charge microfarienne de communauté (CMFL) (b).



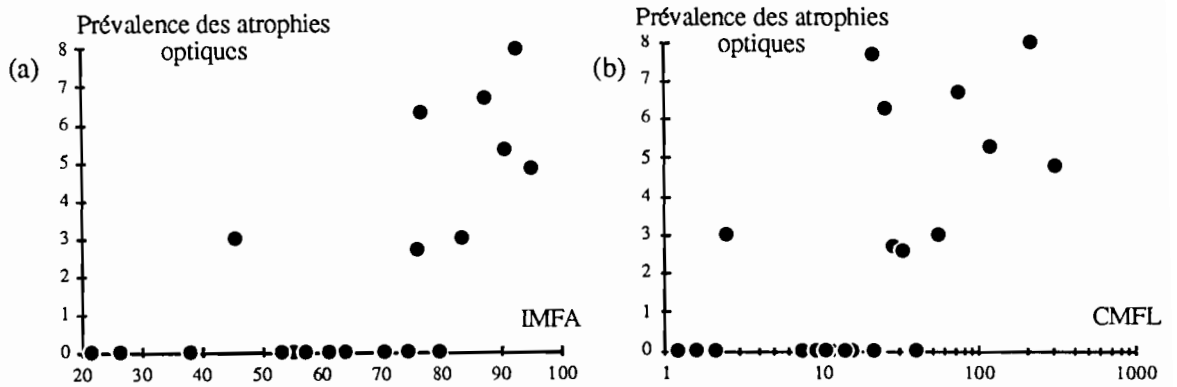
Figures 26 a-b: Relation entre la prévalence des kératites ponctuées et l'indice microfarien ajusté (IMFA) (a) et la charge microfarienne de communauté (CMFL) (b).



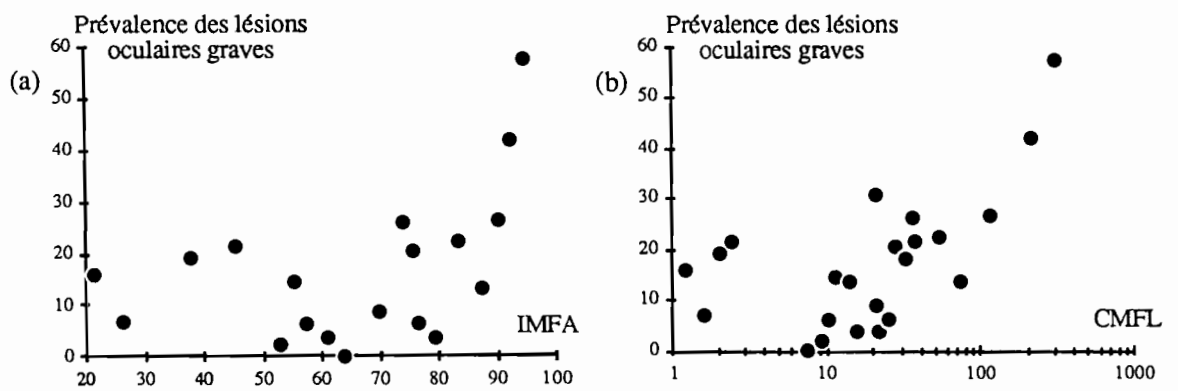
Figures 27 a-b: Relation entre la prévalence des kératites sclérosantes et l'indice microfilarien ajusté (IMFA) (a) et la charge microfilarienne de communauté (CMFL) (b).



Figures 28 a-b: Relation entre la prévalence des chorioretinites et l'indice microfilarien ajusté (IMFA) (a) et la charge microfilarienne de communauté (CMFL) (b).



Figures 29 a-b: Relation entre la prévalence des atrophies optiques et l'indice microfilarien ajusté (IMFA) (a) et la charge microfilarienne de communauté (CMFL) (b).



Figures 30 a-b: Relation entre la prévalence des lésions oculaires graves et l'indice microfilarien ajusté (IMFA) (a) et la charge microfilarienne de communauté (CMFL) (b).

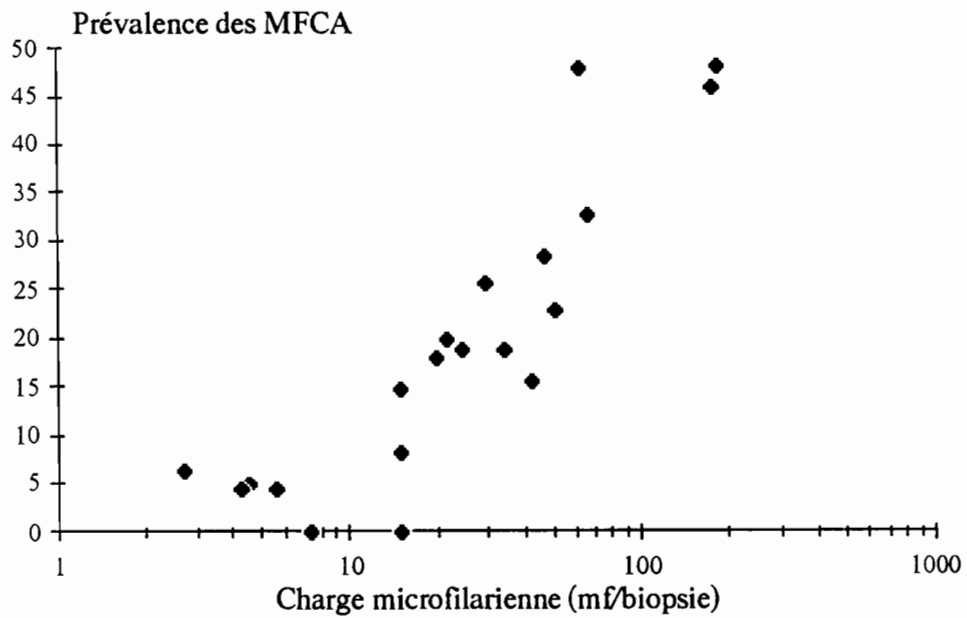


Figure 31: Relation, pour chaque classe d'âge, entre charge microfilarienne moyenne (MWCB) et prévalence des MFCA.

Chaque point correspond à une classe d'âge dans une zone d'endémie différente.

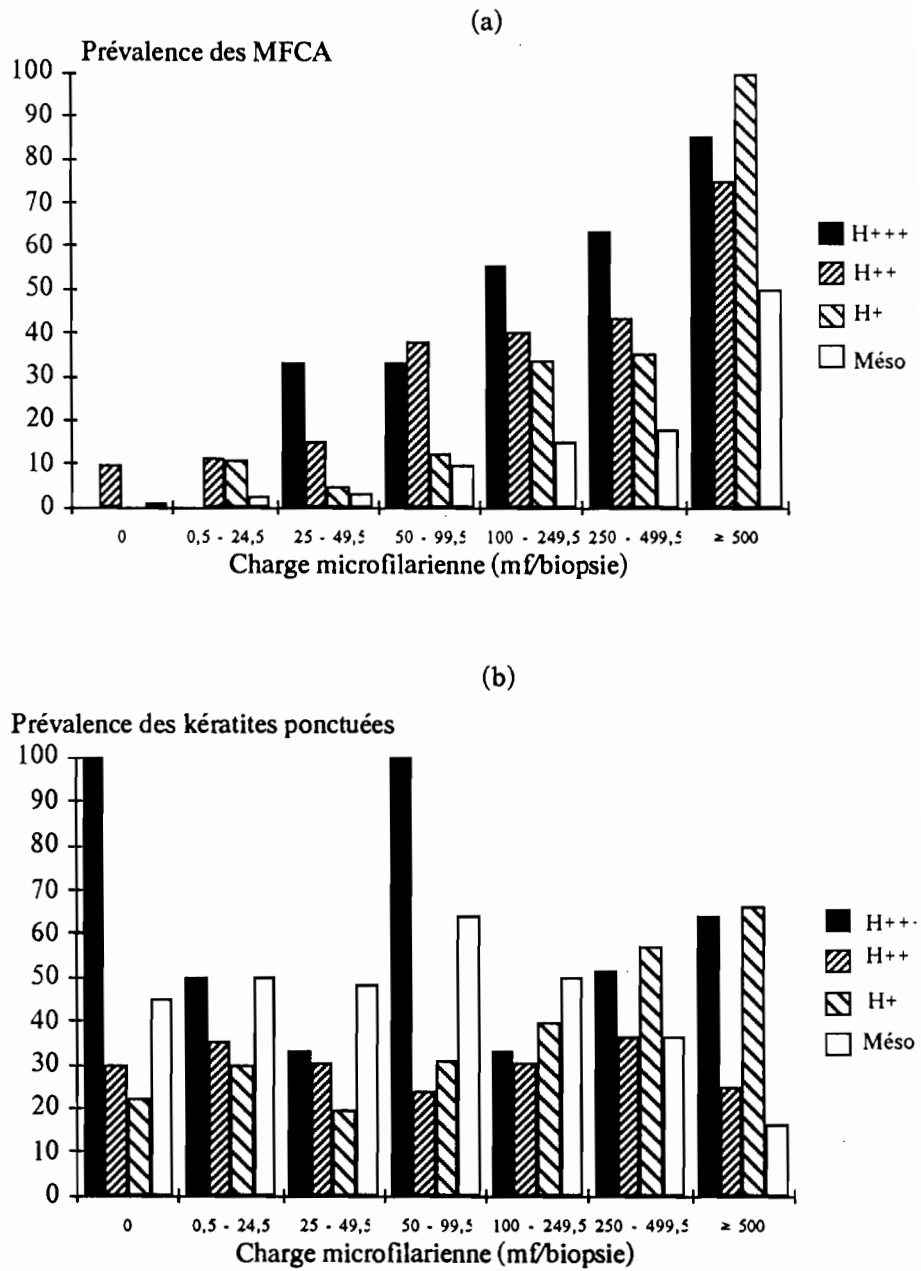


Figure 32a-b: Relation, pour chaque zone d'endémie, entre la charge microfilarienne moyenne et la prévalence des MFCA (a) et des kératites ponctuées (b).
 H+++, H++ et H+: respectivement zones d'hyperendémie forte, moyenne et faible. Mésos: zone de méso-hypoendémie.

Si l'on considère chacune des zones d'endémie étudiées, on observe que dans la plupart des cas, la proportion des porteurs de kératites ponctuées ne varie pas significativement avec l'âge. Cela est vrai aussi bien pour les villages où seuls les hommes de 15 à 35 ans ont été examinés que pour ceux où toute la population de 15 ans et plus a été prise en compte dans l'échantillon. La seule exception est la ville de Touboro, où la prévalence des kératites ponctuées chez les hommes de 15 à 19 ans est trois fois plus élevée que dans les classes d'âge supérieures.

Dans les zones de mésoendémie ou d'hyperendémie faible, la proportion de porteurs de kératites sclérosantes tend à augmenter avec l'âge chez les hommes de 15 à 35 ans. Ceci paraît moins net dans les régions d'hyperendémie moyenne ou forte où les prévalences sont élevées dès l'âge de 15-19 ans (6,6 et 4,9% respectivement). Mais l'examen de l'ensemble de la population de plus de 15 ans à Babidan et Koubao met en évidence, notamment chez les hommes, la croissance progressive, jusqu'à la dernière classe d'âge, de la prévalence de cette lésion cécitante.

En zone d'hyperendémie forte, la fréquence des chorioretinites augmente significativement avec l'âge chez les hommes de 15 à 35 ans; ce phénomène est observé d'une part pour l'ensemble des lésions chorioretiniennes quelle que soit leur gravité et d'autre part pour les atteintes évoluées avec mise à nu de la choro ide. En revanche, à Babidan et Koubao où l'ensemble de la population de plus de 15 ans a été examiné, la prévalence des chorioretinites ne varie pas significativement avec l'âge. Dans la plupart des zones où le niveau d'endémie est plus faible, on note, même si les différences ne sont pas significatives, une tendance à l'augmentation de la prévalence des chorioretinites avec l'âge. La zone d'hyperendémie moyenne (Kouman-Reh) constitue l'exception: les chorioretinites y sont particulièrement rares chez les hommes de 25 à 29 ans.

Les effectifs des sujets porteurs d'atrophie optique sont trop faibles pour pouvoir être analysés selon les tests statistiques classiques. On note cependant que la prévalence de cette lésion peut être, en zone d'hyperendémie moyenne ou forte, aussi importante chez les hommes de 10 à 20 ans que dans la population un peu plus âgée.

6.2.3. Prévalence en fonction de la charge microfilarienne cutanée:

Les résultats pour les zones hyperendémiques faible, moyenne et forte sont rassemblés en annexe dans les tableaux II.18 et II.19. Les tests statistiques n'ont pu être réalisés qu'au prix de certains regroupements, principalement en ce qui concerne les classes de charges inférieures.

Ainsi qu'on l'a montré précédemment, la corrélation entre charge parasitaire dermique et prévalence des MFCA est très forte. On observe respectivement moins de 15% et plus de 35% de porteurs de MFCA chez les sujets présentant moins de 25 et plus de 100 microfilaires par biopsie. Parmi cette dernière population, et seulement chez celle-là, plus de 10% des sujets sont porteurs de cinq MFCA ou plus par oeil.

Si l'on compare la prévalence des MFCA dans des zones de niveaux d'endémie différents, on constate que pour des groupes de sujets présentant des charges cutanées similaires, la prévalence des MFCA est corrélée positivement avec le niveau d'endémie (figure 32a).

En zone d'hyperendémie moyenne ou forte, le pourcentage de porteurs de kératites ponctuées ne varie pas avec la charge individuelle chez les hommes de 15 à 35 ans. En revanche, dans les villages en situation d'hyperendémie faible (Sora Mboum-Lagoye) et à Touboro, les prévalences de kératites ponctuées diffèrent de manière significative et tendent à augmenter avec la charge microfilarienne cutanée. Contrairement à ce que l'on a décrit précédemment pour les MFCA, il n'existe pas de relation évidente, pour des populations présentant une charge dermique donnée, entre la prévalence des kératites ponctuées et le niveau d'endémie (figure 32b).

Les kératites sclérosantes sont évidemment plus fréquentes chez les sujets fortement parasités. Cependant, sur les 37 personnes chez qui ce type de lésion a été observé, 7 présentaient moins de 50 microfilaires par biopsie.

Dans les villages en situation d'hyperendémie forte (Babidan et Koubao), la prévalence des chorioretinites varie de manière significative et tend à augmenter avec la charge microfilarienne dermique des sujets. En revanche, en zone d'hyperendémie faible ou moyenne, la fréquence des chorioretinites n'évolue pas significativement avec l'intensité de l'infestation individuelle. Bien que la différence ne soit pas non plus significative, on observe à Touboro une nette corrélation entre charge parasitaire cutanée et prévalence des chorioretinites. Dans les villages du Plateau, ce type de lésion n'est pas rencontré chez les sujets de moins de 25 ans.

Il existe une liaison étroite entre charge microfilarienne moyenne et prévalence des atrophies optiques: sur les 17 sujets présentant ce type de lésion, seuls deux ont une charge inférieure à 100 microfilaires par biopsie.

7. DISCUSSION:

7.1. Répartition de la population étudiée:

Afin de rassembler des échantillons satisfaisants de population, nous nous sommes efforcés de réaliser les examens aux périodes de l'année et aux heures de la journée où les activités agricoles sont les plus réduites. Les explications sur les objectifs de ce travail, les efforts réalisés pour éviter de heurter la pudeur des sujets et la perspective d'un traitement ultérieur ont été probablement des facteurs déterminants dans la participation massive des villageois. La proportion de la population examinée dans chaque village est importante et l'échantillon est probablement très représentatif de l'ensemble de la communauté.

Il semble exister une corrélation inverse entre l'intensité de l'infestation onchocerquienne dans la communauté et la proportion, au sein de la population examinée, des sujets de plus de 50 ans. Il est possible que cela soit lié à une surmortalité des sujets lourdement infestés. Toutefois, dans les régions d'endémie onchocerquienne, un tel phénomène n'a réellement été mis en évidence que chez les aveugles (Prost et Vaugelade, 1981) et les avis sont plus partagés en ce qui concerne les sujets qui ne le sont pas: Vaugelade et Prost (1982) constatent dans l'aire d'OCP que "la mortalité des non-aveugles n'est pas supérieure en zone d'hyperendémie" tandis que Kirkwood *et al.* (1983b) observent une relation entre mortalité et charge microfilarienne chez les hommes, mais non chez les femmes. Il est possible que sans entraîner de surmortalité, les fortes infestations altèrent l'état général des personnes au point de leur rendre tout déplacement difficile: ceci expliquerait que les personnes âgées ne se soient pas présentées à l'équipe médicale. D'autres considérations doivent certainement être prises en compte, notamment le fait que dans les villages situés en aval dans la vallée (et qui sont les plus touchés par l'onchocercose), les structures sociales sont beaucoup moins solides et le respect porté aux notables moins marqué: la participation de certaines parties de la population, peut-être celle des personnes âgées, pourrait s'en trouver affectée. L'exode rural des sujets jeunes, entraînant une surproportion de la population âgée, est encouragé par la proximité des villes. Ngaoundéré joue certainement ce rôle et le phénomène toucherait donc surtout les localités situées dans la partie occidentale de la vallée, relativement peu infectées.

Le déficit observé dans les effectifs de la population féminine adolescente est classiquement rencontré dans les enquêtes où sont menés des examens cliniques et s'explique facilement par des motifs personnels de pudeur.

7.2. Répartition géographique de l'endémie:

7.2.1 Confrontation avec les données antérieures:

Certains des villages examinés lors de cette étude ont fait l'objet d'enquêtes antérieures: ainsi Kouman et Gamboukou (Anderson *et al.*, 1974a et b), Mbailainde, Laoudjougue, Mbailara, Kouman et Tapi (Le Bras *et al.*, 1976), Nyassar (Yadji, 1983), Mbailainde, Mbitom, Mbailara, Kouman, Ribao, Lagoye, Ndok, Vogzom, Tapi et Laboun (Louboutin-Croc et Madi Kambaba, 1983), Bonandika, Mayo Galké et Douffing (Renz *et al.*, 1987a et b). La plupart de ces villages sont situés dans la partie orientale de la vallée de la Vina du Nord et à l'exception de la dernière enquête citée, seuls des indices qualitatifs (les indices microfilariens) y ont été pris en compte. De l'ensemble de ces données d'origines diverses, il semble que dans la vallée de la Vina du Nord, le niveau d'endémie tend à décroître d'aval en amont et que dans la région de Tcholliré, les villages sont en situation limite entre la méso et l'hyperendémicité.

Notre étude confirme ces observations et permet, du fait de l'utilisation de la technique d'examen recommandée par l'OMS pour l'ensemble des villages, de délimiter très précisément les zones hypo, méso et hyperendémiques. De plus, la prise en compte des charges parasitaires moyennes dans les différents villages permet de distinguer plusieurs stades de gravité au sein de l'aire hyperendémique.

7.2.2. Exposition des communautés et des individus à l'infestation:

Nous avons montré que dans la zone hyperendémique de la partie orientale de la vallée (Bogdibo-Lagoye), les villages qui présentent des indices microfilariens supérieurs à 80% sont situés à moins de 4 km de la Vina. Parmi ces villages fortement hyperendémiques, ceux qui sont en amont de Kouman (Ribao et Reh) sont moins intensément infestés: ceci est probablement dû au fait que les gîtes larvaires de la Vina, nombreux entre Kouman et Mbailara, sont en revanche très rares entre Kouman et Sora Mboum (Chauvet *et al.*, 1979; Prud'hom, comm. pers.). La chute du niveau d'endémie observée à l'ouest de Sora Mboum jusqu'à Ndok s'explique principalement par le fait que la route sur laquelle sont situés les villages s'éloigne brutalement de la rivière à partir de Sora Mboum. Cependant, on observe qu'entre Sora Mboum, situé pratiquement sur la Vina, et Mbeing, distant de plus de 10 km de ce cours d'eau, la prévalence et l'intensité de l'infestation varient peu (respectivement IMFA de 79,6% et 75,9% et CMFL de 22,0 et 27,6 microfilaires par biopsie). L'infestation des villages éloignés de la Vina est probablement assurée par les simules colonisant le Rao, affluent important qui coule pendant une bonne partie de l'année. La durée de la période pendant laquelle la transmission s'effectue dans ces localités est difficile à évaluer précisément.

La situation épidémiologique observée à Touboro est une transposition de la théorie de Rolland et Balay concernant les villages de première, seconde et troisième lignes, aux différents quartiers d'une même ville: les quartiers de Bikouni Mayo et de Man Pondo, dans lesquels on observe les CMFL les plus élevées, sont les plus proches de la Vina, qui coule à moins de deux kilomètres; leurs habitants cultivent les champs situés entre la ville et la rivière et quelques familles de pêcheurs y sont établies. Bikouni 1 et Bikouni Baya sont des quartiers de seconde ligne dont les cultivateurs travaillent à une plus grande distance de la Vina. Les habitants de Touboro 1 et de Biriba présentent des indices moins élevés. Ils sont probablement protégés de l'agressivité du vecteur par les quartiers de première et de deuxième lignes, mais par ailleurs l'activité des habitants, plus fréquemment commerçants ou notables, les expose beaucoup moins à l'infestation. Il faut cependant remarquer que même dans ces quartiers, qui sont probablement les moins atteints, les indices microfilariens sont loin d'être négligeables, puisqu'ils sont proches du seuil d'hyperendémicité. Les charges microfilariennes moyennes relevées dans les différents quartiers de Touboro sont proches de celles qu'on observe dans des villages comparables en ce qui concerne les indices microfilariens: l'effet de "dilution" de l'infestation (Hervouët et Prost, 1979) semble donc peu marqué dans cette ville.

La théorie de Rolland et Balay s'applique également aux villages situés au sud de Vogzom, au niveau de la partie moyenne du cours de la Vina: il existe au confluent du Djivorké un gîte larvaire à simules très productif, qui est à l'origine du niveau d'endémicité relativement élevé observé à Bana. Ce village, et ses voisins (Kol, Vore, Sini), situés à moins d'un km de la Vina, protègent Djangda et Kumbo, qui sont respectivement situés en deuxième et troisième lignes et qui malgré leur proximité avec la rivière (distante de 1,2 et 3,4 km) sont mésoendémiques.

Notre étude permet de préciser la situation épidémiologique des villages de la partie occidentale de la vallée de la Vina, et de mettre en évidence l'existence d'une petite zone à la limite entre la méso et l'hyperendémicité à proximité des chutes de Warak. Bérem, Nom Kandi et Mbang Mboum sont situés à moins de 2 km d'une longue série de rapides; malgré cela, l'intensité de l'infestation onchocercienne dans ces villages est relativement faible, les CMFL y étant inférieures à 10. Ceci est dû au fait que la population simulidienne est relativement peu abondante dans cette zone (Prud'hom, comm. pers.). A l'inverse, le fait que Ngan Ha soit hyperendémique est inattendu: ce village est en troisième ligne et situé à plus de 6 km de la Vina. Il est probable que la transmission soit assurée par les simules colonisant les petits affluents de la Vina proches de cette localité, et qu'elle soit donc saisonnière.

Dans la région de Tcholliré, il n'est pas surprenant que Mayo Galké, situé sur les berges du Mayo Rey, soit le village le plus lourdement infesté parmi ceux que nous avons

examinés. Les travailleurs de l'usine de la Sodécoton qui viennent de zones indemnes d'onchocercose courent un risque important d'être infestés sur place.

Un certain nombre de villages de la région se sont déplacés plus ou moins récemment, principalement à la suite de la construction de nouvelles routes. Ces localités se retrouvent donc actuellement dans des conditions d'exposition au parasite différentes de celles qu'elles subissaient auparavant. L'examen des cartes datant de 1963 montre que les villages de Voye et Man Rigara sont dans ce cas: ils étaient situés alors à 8 et 15 km au sud de la Vina, près d'un de ses principaux affluents: la Ligara. Il en est de même de Ngai Tougoulou et Ngai Ra, issus du regroupement de plusieurs petites communautés situées de part et d'autre de la rivière et à distance de celle-ci; de Bélaka, Homé, Mbem et Vongna, répartis sur une piste longeant le Rao, aux pieds des Monts Wal; de Bana, Sini, Vore et Kol, situés à plusieurs km au sud de la Vina, entre le Djivorké et l'Obogo. Ces quatre derniers villages se sont déplacés vers leur situation actuelle (au confluent Vina-Djivorké) dans les dix dernières années. D'une manière générale, tous ces villages qui étaient auparavant proches de ses affluents sont maintenant à proximité de la Vina. La transmission du parasite, qui présentait d'amples variations saisonnières est devenue continue et l'exposition de la population à l'infestation s'est probablement accrue. On peut penser qu'à la suite d'une telle migration, les indices parasitologiques évoluent progressivement jusqu'à des valeurs proches de celles que l'on aurait observé si la communauté était originaire du nouvel emplacement. Le délai au bout duquel ce phénomène se stabilise, difficile à évaluer, dépend de divers facteurs, mais principalement des intensités d'infestation initiale et définitive dans la population et de l'efficacité des réponses immunitaires des sujets. Du fait de leur proximité avec les affluents de la Vina, les villages que nous avons étudiés étaient certainement assez lourdement infestés avant leur migration et celle-ci est probablement assez ancienne pour que le niveau d'infestation actuel de ces localités ne soit pas différent de celui qui existerait si elles ne s'étaient jamais déplacées.

7.3. Relation entre les indices parasitologiques:

7.3.1. Indices après incubation des biopsies pendant 30 minutes et 24 heures:

De nombreux auteurs ont étudié les relations entre les indices parasitologiques obtenus en utilisant diverses méthodologies de traitement des prélèvements (Brinkmann, 1974; Sowa et Sowa, 1975; Prost, 1976a et b; Collins *et al.*, 1976; Scheiber *et al.*, 1976a et b; Albiez *et al.*, 1978; Schulz-Key, 1978; Awadzi *et al.*, 1980). Mais les résultats des examens après 30 mn et 24 h d'incubation en sérum physiologique n'ont fait jusqu'ici

l'objet d'aucune comparaison. L'intérêt de ce type d'étude est de rendre autant que possible comparables les résultats d'enquêtes menées selon des méthodologies différentes. Les résultats exposés ici ont été utilisés dans le cadre de la revue de la littérature sur la répartition de l'onchocercose en Afrique Centrale présentée dans le chapitre IV).

Dans certaines de ces enquêtes, les biopsies ont été examinées après 30 mn d'incubation en sérum physiologique (annexe I). Les indices microfilariens obtenus par cette méthode sont sous-évalués par rapport à ceux que l'on observerait en utilisant la technique recommandée par l'OMS qui comprend un contrôle après incubation de 24 heures en sérum physiologique des biopsies négatives à la lecture à 30 mn (Moreau *et al.*, 1978; Prost et Prod'hon, 1978). La différence de prévalence observée avec les deux délais d'incubation est relativement faible en zone hyperendémique (4-5%). Mais elle est probablement plus marquée dans les communautés présentant des niveaux d'endémie plus faibles car la probabilité d'obtenir un résultat négatif à l'examen d'une biopsie augmente quand l'intensité de l'infestation du sujet diminue (Yoshimura *et al.*, 1982), mais diminue au fur et à mesure que l'incubation se prolonge.

Il semble que globalement, dans une communauté hyperendémique, 50% des microfilaires dénombrées après 24 heures d'incubation en sérum physiologique soient déjà issues des biopsies après 30 mn. Prost, comparant les charges observées après incubation des biopsies pendant 30 minutes en eau distillée et 24 h en sérum physiologique (1976b) montre que les premières représentent environ 40% des secondes. En confrontant ces résultats avec les nôtres, on peut conclure que la sortie des microfilaires est plus rapide quand le prélèvement est incubé en sérum physiologique que quand il l'est dans de l'eau distillée. Cela confirme les observations de Collins *et al.* (1976) à propos des indices microfilariens.

Schulz-Key (1978) a montré grâce à l'utilisation de la collagénase que l'incubation dans le sérum physiologique, pourtant plus favorable à la sortie des microfilaires que l'eau distillée, ne permet cependant pas d'observer la totalité des parasites issus des biopsies. Cet inconvénient de la technique d'examen classique doit être pris en compte dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des différentes méthodes de lutte contre l'onchocercose (antivectorielle ou médicamenteuse), mais son importance doit être relativisée dans celui des enquêtes purement descriptives: dans ce cas, on cherche principalement à utiliser des méthodes simples et peu coûteuses. Il nous semble que le choix de l'incubation pendant 24 heures en sérum physiologique, rendue possible par l'utilisation des plaques à microtitration (Scheiber *et al.*, 1976a), répond à ces objectifs en offrant plusieurs avantages:

- le nombre de microfilaires issues des prélèvements est plus élevé et les indices sont donc plus précis que si l'on utilise un temps d'incubation plus court et/ou de l'eau distillée;

- dans les villages où les charges microfilariennes sont élevées, l'examen des biopsies après incubation de 30 minutes se fait parfois de manière précipitée, et les délais de lecture peuvent varier dans des proportions importantes; ceci a des conséquences sur la fiabilité des indices puisque le rythme de sortie des microfilaires est maximum au début de l'incubation;

- après 24 heures, toutes les microfilaires sont mortes et peuvent donc être précisément dénombrées.

Le fait que le rapport entre les charges parasitaires observées à 30 minutes et 24 heures diminue quand cette dernière baisse signifie que les microfilaires ont tendance à quitter plus facilement les biopsies quand leur densité augmente. Pour expliquer ce phénomène, on peut faire l'hypothèse que le déplacement des embryons est facilité par la réaction inflammatoire locale qui serait d'autant plus marquée que la charge est plus élevée. En ce qui concerne les différences de rapport selon l'âge, elles pourraient être dues à des différences de texture de la peau, les microfilaires ayant une plus grande facilité à émerger des biopsies des sujets âgés, dont la peau est plus lâche.

Il semble utile de poursuivre ce type de travaux qui permettent d'harmoniser les résultats d'enquêtes réalisées selon des méthodologies différentes. Cependant, les extrapolations entre indices doivent être prudentes: les résultats des études visant à comparer les indices obtenus après incubation des biopsies pendant 30 mn en eau distillée et pendant 24 heures en sérum physiologique sont extrêmement variables (Prost, 1976a et b; Schulz-Key, 1978; Albiez *et al.*, 1978).

7.3.2. Relation entre indices parasitologiques qualitatifs et quantitatifs:

Les relations entre prévalence et intensité de l'infestation onchocercienne ont été mises en évidence par quelques auteurs (Prost *et al.*, 1979; Kirkwood *et al.*, 1983a), mais n'ont jamais fait l'objet d'études quantitatives précises. Ce type d'étude a cependant été réalisé de manière générale dans le cadre de tentatives de modélisation des maladies parasitaires (Anderson et Medley, 1985). L'objectif de cette étude est de déterminer dans quelle mesure et dans le cadre de quelles interventions les indices qualitatifs suffisent à évaluer la situation épidémiologique dans une communauté donnée.

Il est certain que les simples mesures de prévalence ne permettent pas d'apprécier l'impact d'une lutte contre l'onchocercose, quel que soit son type:

- dans le cas de la lutte antivectorielle, il faut attendre que la dernière microfilarie pondue par le dernier ver adulte meure pour que le sujet ne soit plus infesté, et qu'il

participe à la baisse de la prévalence; pendant ce long intervalle (correspondant au maximum à la longévité du ver adulte ajoutée à celle des microfilaries), on observe une baisse des charges macro et microfilarienne, car la mortalité des parasites n'est plus compensée par les réinfestations; cette chute débute peu de temps après le début de l'interruption de la transmission: le délai correspond à la période comprise entre la pénétration d'une larve infectante et la première ponte du ver adulte qui en est issue. Afin d'optimiser la sensibilité du protocole d'évaluation d'OCP, Remme *et al.* (1986) ont proposé de surveiller les charges microfilariennes en ne prenant en compte que les sujets âgés de 20 ans et plus, et ont dans ce but construit un nouvel indice, la CMFL;

- dans le cas des traitements de masse par microfilaricides, l'éventuelle négativation des examens parasitologiques après traitement n'est que provisoire, car la ponte d'embryons par les filaires adultes se poursuit. L'effet de telles campagnes chimiothérapeutiques sur la prévalence de l'infestation est donc en général assez faible, comme cela a pu être constaté au cours d'essais à large échelle avec la diéthylcarbamazine (Rougemont *et al.*, 1976) et discuté dans le cadre de travaux théoriques (Anderson et May, 1982 et 1985; Anderson et Medley, 1985).

Il est en revanche possible que l'utilisation d'indices qualitatifs permette de délimiter les zones prioritaires pour des programmes chimiothérapeutiques de masse. Ces zones sont celles où l'onchocercose se manifeste par une augmentation significative de l'incidence de la pathologie oculaire. Cette gravité de l'infestation est liée à son intensité, mesurée par des indices quantitatifs, et Remme *et al.* (1989b et 1990a) ont pu déterminer pour les régions de savane d'Afrique de l'Ouest un seuil d'intolérabilité au dessus duquel l'onchocercose pose un problème de santé publique: ces auteurs estiment qu'il est atteint pour une CMFL de 10 microfilaries par biopsie (calculée à partir des charges obtenues après une incubation des biopsies pendant 30 mn en eau distillée, ce qui correspond à 25 microfilaries par biopsie avec la méthodologie utilisée lors de notre étude). Nous avons vu que cette valeur correspond dans les villages de savane du Nord Cameroun à un indice microfilarien de 80%. Si l'on choisit cette limite inférieure comme critère d'éligibilité pour une chimiothérapie de masse, le risque de ne pas traiter des villages où l'onchocercose a des répercussions sur la fonction visuelle est faible: ce n'est qu'au delà de cette valeur que l'intensité de l'infestation varie dans de larges limites quand bien même les prévalences sont relativement proches. Il est possible de limiter encore le risque en choisissant un IMFA-seuil plus bas; en savane d'Afrique Occidentale ou Centrale, on peut estimer que tous les villages où l'IMFA est supérieur à 60%, c'est à dire tous les villages hyperendémiques, doivent bénéficier rapidement d'un traitement chimiothérapeutique de masse. Il est certain que le problème se pose de manière différente en forêt où d'une part certains villages hyperendémiques sont relativement peu infestés en termes quantitatifs et

où d'autre part, même en cas de lourdes charges parasitaires, les répercussions oculaires sont généralement faibles (Dadzie *et al.*, 1989b et 1990c).

7.4. Structure du réservoir de parasites:

7.4.1. Répartition selon l'âge et le sexe:

Dans les trois zones hyperendémiques, les indices suivent le même type d'évolution en fonction de l'âge. Ce modèle est classique en ce qui concerne les indices microfilariens: ceux-ci sont régulièrement croissants et plafonnent à des valeurs situées entre 90 et 100% après un délai d'autant plus court que la transmission est plus intense; les indices de Knüttgen (première classe d'âge pour laquelle l'indice microfilarien est égal ou supérieur à 50%) sont d'autant plus bas que les niveaux d'endémie sont plus élevés; pour la plupart des classes d'âge, l'IMF de la population masculine est supérieur à celui de la population féminine. Chez les hommes, la croissance des charges parasitaires chez les sujets jeunes est d'autant plus rapide, élevée et prolongée que l'intensité de l'infestation est plus importante. Le fait que les charges microfilariennes se stabilisent d'autant plus tard que la transmission est plus intense suggère qu'il existe des mécanismes de limitation de ces charges, dont l'efficacité se manifeste d'autant plus précocément que l'intensité de transmission est plus faible. Il est difficile de déterminer l'origine de la différence d'évolution des charges observée chez les femmes (une augmentation régulière avec l'âge) et chez les hommes. Cela peut être lié aussi bien à des différences de modes d'exposition à l'infestation qu'à des différences dans la dynamique et l'intensité des réponses immunitaires entre les sexes (Brabin, 1990). Cependant, dans la plupart des villages examinés dans cette étude, les femmes, afin de pouvoir assurer plus facilement les travaux domestiques, cultivent les champs les plus proches de leur village; ce mode d'organisation de l'espace les expose moins aux piqûres des simules.

7.4.2. Répartition des charges dans la population totale:

L'étroite corrélation entre les indices quantitatifs et semi-quantitatifs (PS25, PS50 et PS100) peut avoir des conséquences très intéressantes: en zone hyperendémique, le dénombrement de la totalité des microfilaries issues des biopsies est très long, ce qui explique que la plupart des équipes se contentent d'établir un indice microfilarien. Si l'on utilise des indices semi-quantitatifs, le microscopiste ne comptera les microfilaries que par exemples jusqu'aux chiffres de 25, 50 ou 100, même si plusieurs centaines d'entre elles sont issues du prélèvement. Du fait du lien entre les charges moyennes et les proportions

de sujets fortement parasités (PS), on ne perd qu'un minimum d'information tout en gagnant un temps considérable. Ceci est appréciable aujourd'hui où, dans la perspective de campagnes chimiothérapeutiques de masse, les enquêtes préalables sont appelées à se multiplier.

7.5. Manifestations cliniques bénignes:

Avant que les biopsies cutanées puissent être effectuées à grande échelle, l'indice kystique (IK) fut pratiquement le seul moyen d'appréciation du niveau d'endémicité de l'onchocercose dans les communautés. Le dépistage des porteurs de nodules est actuellement encore effectué lors de la plupart des enquêtes. Il est certain que les résultats obtenus par cette méthodologie sont beaucoup moins précis que ceux apportés par la recherche des microfilaries dans les prélèvements cutanés. Mais la simplicité, la rapidité et le faible coût de l'examen clinique par rapport à l'examen parasitologique sont des avantages à prendre en compte dans la perspective des enquêtes préliminaires à d'éventuelles campagnes chimiothérapeutiques de masse: il est donc nécessaire de préciser la place actuelle de l'indice kystique.

Quand l'indice microfilarien est apparu comme l'"indice majeur" à partir duquel se définissent les différents niveaux d'endémicité, plusieurs auteurs se sont efforcés de rechercher les relations entre les indices kystique et microfilarien (Rives et Série, 1967; Anonyme, 1972a et b; Anonyme, 1976): cela permet d'évaluer la situation épidémiologique de certaines régions en extrapolant les résultats des enquêtes où seuls les indices kystiques étaient pris en compte. Cependant, les tableaux de correspondance entre IK et IMF élaborés par les divers auteurs ne se recoupent pas, et nos propres résultats diffèrent également des précédents. Les causes de ces discordances sont multiples; les principales sont probablement la variabilité de la méthodologie employée dans les examens cliniques et/ou parasitologiques et celle des tableaux cliniques observés dans les différentes régions considérées. C'est pourquoi, dans le cas où des enquêtes basées uniquement sur les IK étaient réalisées, il serait souhaitable de procéder auparavant à un "étalonnage" permettant si possible d'estimer les IMF à partir des IK obtenus; cette procédure devrait être renouvelée pour chaque examinateur et pour chaque zone d'endémie.

Il existe un problème de standardisation des examens dermatologiques lié aux faits que la symptomatologie cutanée est difficilement quantifiable et que les lésions sont souvent intriquées entre elles. Ceci est particulièrement net pour les atrophies cutanées et les pachydermies. Ainsi, la faible prévalence des atrophies cutanées relevées dans les

villages de la région de Tcholliré s'expliquent probablement par le fait que les examens cliniques n'y ont pas été menés par le même médecin que dans les villages de la vallée de la Vina. De plus, leur absence de spécificité et surtout de sensibilité font qu'aucun des signes cutanés étudiés ne peut être utilisé dans des enquêtes préliminaires à des traitements chimiothérapeutiques de masse dans des zones comparables à celles que nous avons étudiées, c'est à dire les régions de savane d'Afrique Centrale. Même la prévalence des dépigmentations, qui d'une manière générale reflète assez bien le niveau d'endémie, n'est pas satisfaisant puisque ce signe n'est pas rencontré dans certains villages hyperendémiques. Certains auteurs cependant estiment que ce symptôme pourrait être utilisé dans les enquêtes réalisées dans des régions où il est plus fréquent, notamment celles de forêt (Anderson *et al.*, 1974b) ou dans certaines zones de savane du Nigéria (Edungbola *et al.*, 1983 et 1990).

7.6. Manifestations oculaires:

7.6.1. Acuité visuelle:

Ainsi qu'on a pu le montrer dans de nombreux autres foyers situés en savane d'Afrique de l'Ouest (Prost *et al.*, 1979; Remme *et al.*, 1989b), les taux de cécité sont, dans la vallée de la Vina du Nord, en corrélation avec la prévalence et l'intensité de l'infestation.

Il semble cependant qu'à charge microfilarienne moyenne égale, les répercussions oculaires de l'onchocercose soient inférieures à celles que l'on observe en savane d'Afrique de l'Ouest. Les taux de cécité atteignent rarement 4%, même dans les localités situées en zone d'hyperendémie: dans la vallée de la Vina, seuls quatre villages présentent des taux de cécité égaux ou supérieurs à cette valeur. Louboutin-Croc et Madi Kambaba (1983) ont relevé dans les villages de la vallée de la Vina des taux de cécité bilatérale chez les sujets de plus de 15 ans atteignant au maximum 3,7% à Lagoye. Anderson *et al.* (1974b) ont observé au Nord-Cameroun, dans un ensemble de villages présentant des niveaux d'endémie variables, un taux de cécité moyen de 5,1%. Dans l'échantillon de villages étudiés par ces auteurs, ceux qui sont situés le long de la Mbéré, dont on sait qu'ils sont lourdement infestés (Le Bras *et al.*, 1976; Louboutin-Croc et Madi Kambaba, 1983) sont largement représentés. Cela peut expliquer ce taux de cécité relativement élevé par rapport à ce que nous avons nous-mêmes observé.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces taux de cécité relativement faibles relevés par certains spécialistes ayant travaillé aussi bien en Afrique Centrale qu'en Afrique de l'Ouest (Toufic et Claveau, comm. pers.):

- les taux de cécité que nous avons observés pourraient être sous-estimés du fait que les aveugles, généralement sans espoir de guérison, ne se présentent pas toujours spontanément aux équipes médicales; il nous semble cependant que ces personnes sont plus susceptibles de se déplacer pour des examens suivis d'un traitement, tels que nous les avons menés, que pour des enquêtes sans volet thérapeutique, comme cela était généralement le cas en Afrique de l'Ouest;

- il est possible que les souches parasitaires présentes au Nord-Cameroun soient moins pathogènes que celles de savane d'Afrique de l'Ouest;

- la surmortalité due à la cécité, démontrée par Prost et Vaugelade (1981), pourrait être particulièrement marquée dans la vallée de la Vina; il est certain que l'état général des aveugles examinés dans cette région est particulièrement médiocre, mais il est difficile de confronter ces observations avec la situation existant en Afrique de l'Ouest avant OCP; il faut cependant noter que dans l'échelle de standardisation d'OCP, les sujets de 30 à 49 ans et ceux de plus de 50 ans représentent respectivement 26,9 et 12,9% de la population de plus de cinq ans, alors que ces proportions ne sont que de 23,7 et 9% parmi la population traitée dans l'ensemble des villages situés entre Bonandika et Vongna qui sont en situation d'hypo, de méso et d'hyperendémie faible et moyenne;

- il est possible que les aveugles tendent à quitter les villages, où ils n'ont plus aucune activité, pour se rendre chez des membres de leur famille établis en ville; un grand nombre des sujets recensés lors de notre enquête spécifique à Touboro avaient habité pendant longtemps dans des villages de la vallée.

7.6.2. Lésions oculaires:

Les corrélations entre indices parasitologiques et fréquence des lésions oculaires au sein de diverses communautés n'ont été étudiées que par quelques auteurs: Prost *et al.* (1979) et Remme *et al.* (1989) en savane d'Afrique de l'Ouest et Dadzie *et al.* (1989b et 1990c) dans la forêt ivoirienne. Ces études concernent l'ensemble de la population des villages. Dans notre travail, pour des motifs exposés précédemment, les examens n'ont été réalisés dans la plupart des villages que sur un échantillon bien défini de la population. Les hommes de 15 à 35 ans ne sont évidemment pas représentatifs de l'ensemble de la communauté; par ailleurs, il est difficile et hasardeux d'évaluer la prévalence des diverses lésions dans la population totale en extrapolant les résultats obtenus sur un échantillon limité en ce qui concerne l'âge des sujets. Ceci limite les possibilités de confrontation de nos données avec celles des auteurs ayant examiné la totalité de la population des villages.

En ce qui concerne les lésions oculaires, toutes les prévalences présentées ici sont des prévalences brutes: elles ont été calculées sans ajustement à une population standardisée. Comme nous le verrons plus bas, cela peut expliquer certains résultats

inattendus, certaines lésions pouvant être surreprésentées dans l'échantillon si celui-ci est constitué principalement de sujets appartenant aux tranches les plus âgés (30-35 ans) ou les plus jeunes (15-20 ans).

Nous n'avons pas présenté de résultats concernant les microfilières dans la cornée (MFC). Celles-ci ont été assez rarement retrouvées. Mais le grossissement utilisé lors de l'examen à la lampe à fente (x16) ne permettait pas de les rechercher dans de bonnes conditions et nos résultats sont probablement très sous-estimés, comparés à ceux d'Anderson *et al.* (1974b) qui ont observé globalement dans huit villages du Nord-Cameroun une prévalence de MFC s'élevant à 44,4%.

Le lien étroit existant au niveau d'une population entre parasitisme cutané et parasitisme oculaire a été démontré par Prost *et al.* (1979) et Remme *et al.* (1989b). Ces auteurs en ont conclu que la prévalence des MFCA est un des meilleurs indicateurs ophtalmologiques d'intensité de l'infestation dans la communauté. Cependant, dans notre étude où l'on ne considère que la population masculine de 15 à 35 ans, la croissance de la prévalence des MFCA avec la charge microfilarienne moyenne dermique n'est nette que dans les villages hyperendémiques où l'IMFA est supérieur à 70%. La recherche des MFCA ne permet donc pas de distinguer entre eux les villages hypo et mésoendémiques. Si l'on utilise ce critère (la recherche des MFCA), il est possible d'apprécier le niveau d'endémie dans les villages, situés entre Touboro et Bogdibo (axe Tchad), où seuls des examens ophtalmologiques ont été réalisés. Il semble que la plupart de ces villages soient, comme Babidan et Koubao, en situation d'hyperendémie forte mais il est probable que les deux localités où la prévalence des MFCA est inférieure à 50% (Laoudjougué et Bitom) soient en situation d'hyperendémie moyenne. Il faut noter que ces deux villages sont assez importants et qu'il y existe probablement un phénomène de "dilution" de l'infestation. Dans tous les villages situés en amont de Ndok (à l'exception de Bélaka), moins de 10% des hommes de 15 à 35 ans présentent des MFCA. La prévalence de l'infestation y est donc probablement inférieure à 70%, comme cela est vérifié pour les localités où un examen parasitologique a été réalisé. On note que dans le village de Bérem, qui avec un IMFA de 61% est à la limite entre la méso et l'hyperendémicité, la prévalence des MFCA n'est que de 3,6%.

L'évolution de la prévalence des MFCA avec l'âge dépend également de la variation des charges parasitaires moyennes dermiques. On note ainsi que dans la zone d'hyperendémie moyenne (Kouman-Reh) la chute des densités microfilariennes cutanées chez les hommes de 25 à 35 ans s'accompagne d'une baisse de la prévalence des MFCA supérieure à 50%.

Le fait que chez des sujets présentant des charges microfilariennes similaires, la prévalence des MFCA varie en fonction du niveau d'endémie est difficile à interpréter.

L'existence simultanée de deux phénomènes pourrait conduire à ce résultat: il faudrait en effet:

- que les mécanismes immunologiques de destruction des microfilaires soient en rapport avec les potentiels de transmission;
- et que les microfilaires dermiques soient plus accessibles aux réactions immunitaires que celles qui sont dans les tissus oculaires.

Les KP sont considérées par la plupart des auteurs comme des lésions accompagnant les infestations précoces ou légères (Budden, 1957; Anderson et Fuglsang, 1977; Thylefors, 1978) et Anderson *et al.* (1974b) suggèrent qu'il s'agit de "la réponse d'une cornée à laquelle les microfílaires sont relativement étrangères". Nos résultats confirment que les KP sont les lésions le plus fréquemment retrouvées chez les sujets jeunes ou faiblement parasités. Mais on constate que dans le foyer de la Vina du Nord, la prévalence des KP ne varie pas significativement d'une part entre les diverses zones d'endémie et d'autre part, à l'intérieur de chacune de ces zones, entre sujets plus ou moins âgés ou présentant des charges dermiques plus ou moins élevées. En ce qui concerne l'évolution de la prévalence avec l'âge, nos résultats pourraient sembler en contradiction avec ceux d'Anderson *et al.* (1974b) et Thylefors et Brinkmann (1977) qui estiment que les KP sont nettement plus fréquentes chez les sujets jeunes. En réalité, et nos résultats le montrent, il serait plus juste de dire que la prévalence de ces lésions tend à s'abaisser très progressivement à partir de l'adolescence et qu'elle ne chute nettement pour devenir significativement plus faible qu'à partir de 40 ou 50 ans.

La relation entre la prévalence et l'intensité de l'infestation et la fréquence des lésions du fond d'oeil est si peu évidente que les ophtalmologistes se sont pendant longtemps livrés à une controverse à propos de l'étiologie de ces dernières. Actuellement, l'opinion de Kershaw *et al.* (1954) et de Budden (1955) est partagée par la plupart des spécialistes: ces auteurs estimaient que les lésions du fond d'oeil sont associées avec une infestation intense, mais qu'elles sont moins étroitement reliées à la densité microfilarienne existant à la partie supérieure du corps ou dans l'oeil que les lésions du segment antérieur. La relation entre l'intensité de l'infestation et les lésions du fond d'oeil a par la suite été démontrée lors d'études transversales (Anderson *et al.*, 1974a) et longitudinales (Anderson *et al.*, 1976). Notre étude confirme l'existence d'une corrélation positive entre d'une part la prévalence des trois principales lésions oculaires graves (kératites sclérosantes, chorioretinites et atrophies optiques) et d'autre part l'âge et surtout la charge microfilarienne des sujets. Cependant, si l'on considère des populations présentant divers niveaux d'endémie, les différences entre les prévalences de ces lésions oculaires sont relativement faibles par rapport à celles portant sur l'intensité de l'infestation.

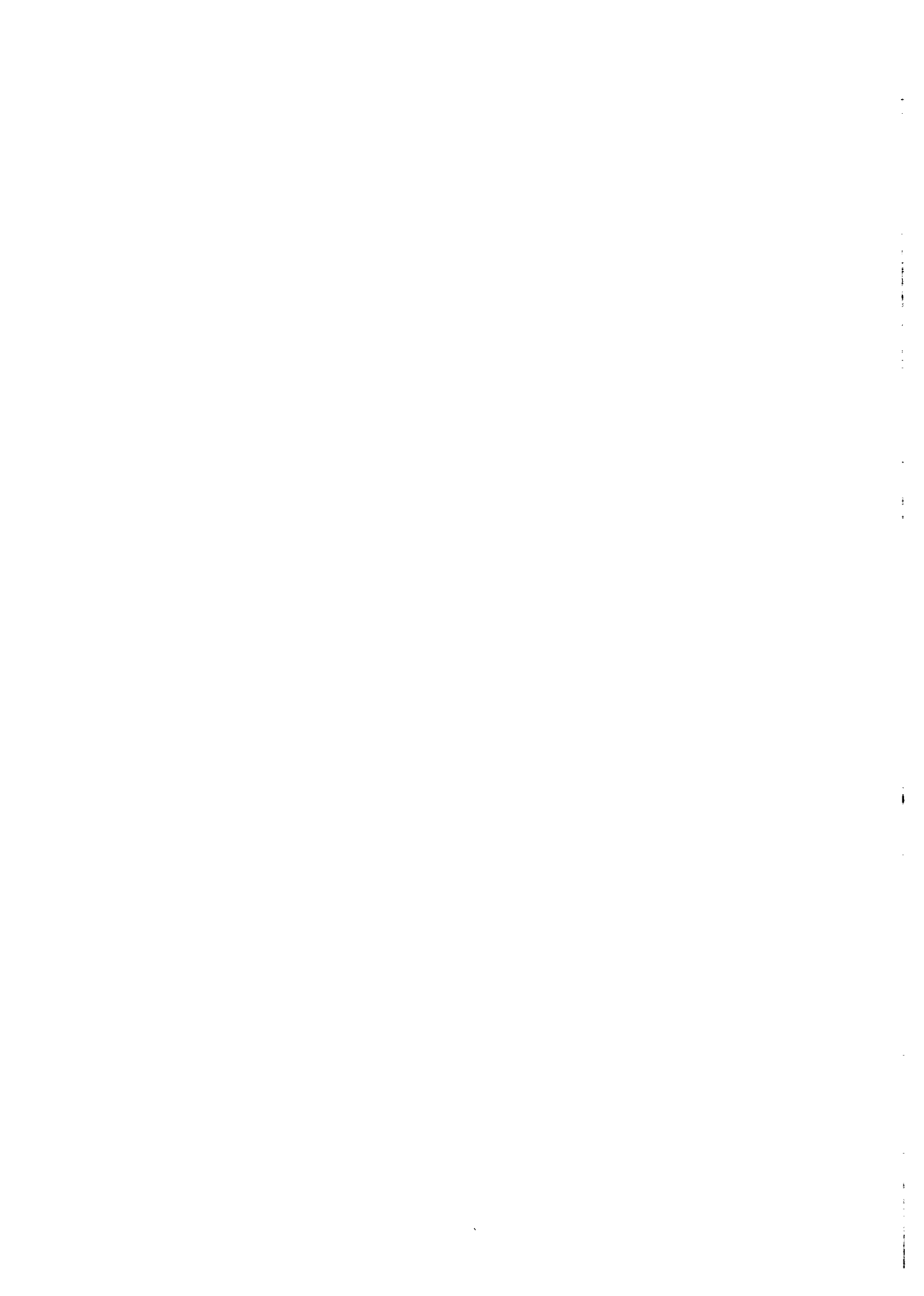
8. CONCLUSION:

La région que nous avons étudiée fait partie du foyer d'onchocercose Vina-Pendé-Logone qui est un des plus graves d'Afrique Centrale. L'impact de l'endémie onchocerquienne dans cette région doit être d'autant mieux reconnu que des opérations de développement agricole y sont entreprises, qui comprennent notamment l'implantation de populations non infestées. Ce foyer est un de ceux pour lesquels un traitement chimiothérapeutique de masse par ivermectine est prioritaire. Les limites de ce foyer, parfaitement connues au Cameroun, mériteraient d'être précisées au Tchad et en République Centrafricaine.

Notre travail montre que les lésions oculaires graves sont extrêmement fréquentes dans la population masculine de 15 à 35 ans. En revanche, les conséquences fonctionnelles de l'infestation semblent limitées. Des études complémentaires spécifiques doivent être entreprises avec pour objectif d'évaluer l'incidence, et non la prévalence, des baisses d'acuité visuelle et des cécités. Cela permettrait d'apprécier dans quelle mesure la faiblesse des taux de cécité observés dans cette région est liée à la surmortalité des aveugles.

L'examen des biopsies après 24 heures d'incubation en sérum physiologique nous semble être la méthode la mieux adaptée aux enquêtes de routine sur le terrain. En effet, elle concilie sensibilité, reproductibilité, simplicité et moindre coût.

La fréquence et l'intensité de l'infestation sont étroitement corrélées dans les communautés hypo et mésoendémiques. En conséquence, il nous semble que la simple prise en compte de l'indice microfilarien permette, dans le cadre des enquêtes préalables aux campagnes chimiothérapeutiques de masse, d'identifier les populations à traiter en priorité. Cependant, dans certaines zones, notamment en forêt où des communautés très différentes du point de vue de l'intensité de l'infestation peuvent présenter des prévalences similaires, l'utilisation d'indices semi-quantitatifs, correspondant au pourcentage de la population présentant des charges microfilariennes supérieures à un certain seuil, peut être très utile: cela permet en effet d'avoir une idée précise de la charge parasitaire dans la population tout en évitant le long dénombrement de la totalité des microfilaires issues des biopsies.



CHAPITRE 7

**EFFETS DU TRAITEMENT PAR IVERMECTINE
SUR LES INDICES PARASITOLOGIQUES**



1. DESCRIPTION ET COMPARAISON DES GROUPES DE SUIVI PARASITOLOGIQUE AVANT TRAITEMENT:

1.1. Rappel:

Six cohortes ont été définies, correspondant chacune à un protocole différent de traitement (à la posologie de 150 µg/kg) et de surveillance parasitologique (tableaux 14 et 15). Tous les sujets suivis sont originaires de villages d'hyperendémie moyenne, sauf ceux du groupe 3, constitué de sujets résidant en zones hyper, méso ou hypoendémique. Les protocoles étudiés sont les suivants:

- groupe 1: résultats six mois après un traitement (1121 personnes);
- groupe 2: résultats un an après un traitement (136 personnes);
- groupe 3: résultats un an après un traitement (433 personnes);
- groupe 4: résultats six mois après deux traitements espacés de six mois (369 personnes);
- groupe 5: résultats un an après deux traitements espacés de six mois (121 personnes);
- groupe 6: résultats six mois après trois traitements espacés de six mois (81 personnes).

1.2. Comparaison des groupes en fonction de l'âge et du sexe:

La distribution en fonction de l'âge (sexes confondus) diffère significativement (test du chi²) si l'on compare les groupes deux à deux; en particulier, la proportion des enfants des classes d'âge 5 à 14 ans est moins importante dans les groupes ayant subi des contrôles parasitologiques fréquents (tableau 1 en annexe III):

- elle est de 20,9 et 8,6% dans les groupes 4 et 6 examinés respectivement trois et quatre fois à six mois d'intervalle,
- et de 47,8 et 40,6% dans les groupes 2 et 3 examinés deux fois à un an d'intervalle.

La proportion des femmes est également moins importante dans les groupes examinés trois à quatre fois sur le plan parasitologique.

1.3. Comparaison des groupes en fonction de la prévalence de l'infestation:

La comparaison deux à deux (test du χ^2) des indices microfilariens des groupes de suivi permet de mettre en évidence certaines différences significatives (tableau III.2). Ainsi, les cohortes peuvent être réparties en trois classes en fonction de l'indice microfilarien ajusté (IMFA):

- une classe ne comprenant que le groupe 3 (IMFA = 80,1%), composé de sujets résidant en zones d'endémie de niveaux différents;
- une classe comprenant les groupes 1, 4 et 6 dont les IMFA, inférieurs à 90%, ne sont pas significativement différents entre eux; mais l'indice du groupe 6 (IMFA = 81,8%) n'est pas significativement différent de celui du groupe 3;
- une classe comprenant les groupes 2 et 5 avec des IMFA supérieurs à 90% (respectivement 93,6 et 92,5%); mais l'IMFA du groupe 5 ne diffère pas de ceux des groupes 1 et 4 (respectivement 87,4 et 86,5%).

1.3. Comparaison des groupes en fonction des charges microfilariennes:

Les charges microfilariennes dermiques ne diffèrent pas significativement* entre les groupes, exception faite du groupe 3 dont l'intensité d'infestation est plus faible (tableaux III.2 à III.4): en effet, la CMFL du groupe 3 n'est que de 31, tandis que dans les autres groupes, cet indice est supérieur à 75 microfilaires par biopsie. De même, la distribution des sujets en fonction de la charge microfilarienne est comparable dans les groupes 1, 2, 4, 5 et 6, où 50% des sujets présentent plus de microfilaires par biopsie (28,9% dans le groupe 3).

* Les charges microfilariennes moyennes dans les différents groupes ont été comparées deux à deux selon plusieurs méthodes:

- comparaison des moyennes de Williams des densités microfilariennes de l'ensemble des sujets (MWCB) et des sujets de 20 ans et plus (CMFL) selon le test de l'écart-réduit;
- comparaison des distributions après regroupement des charges dans les classes présentées dans le tableau 16 (test du χ^2);
- comparaison du pourcentage de sujets présentant plus de 100 et plus de 200 microfilaires par biopsie (PS100 et PS200).

(A)



(B)

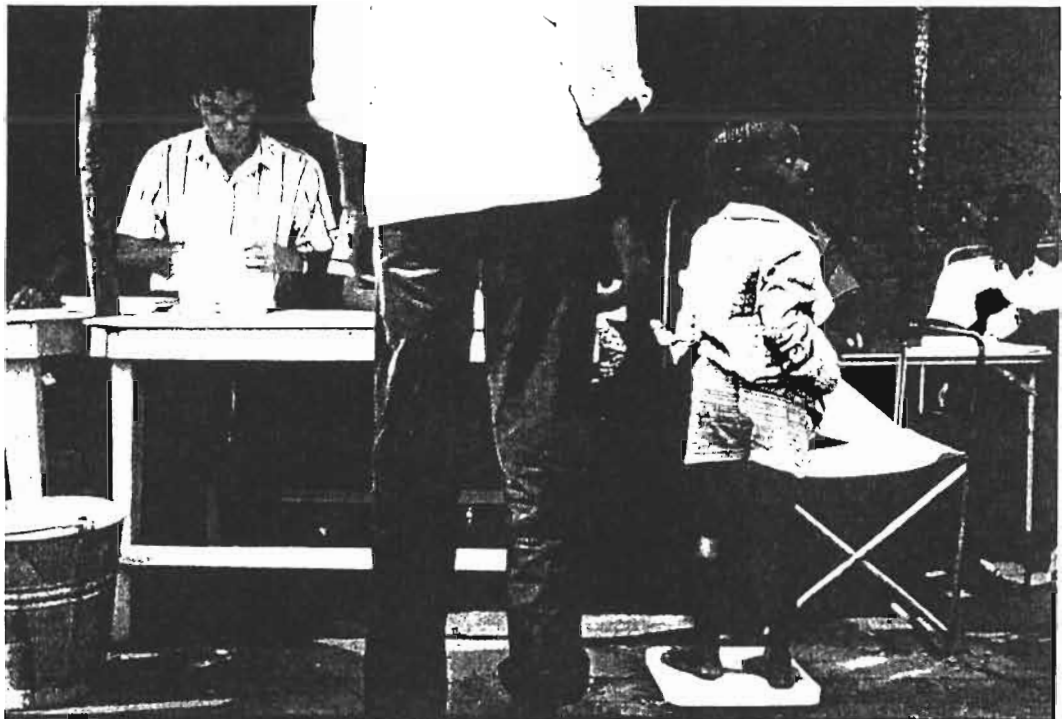


Planche 3: la campagne de traitement par ivermectine:

A: file d'attente avant le traitement.

B: pesée des sujets permettant de déterminer le nombre de comprimés à administrer.



Planche 4: la récolte du coton en décembre-janvier.

2. RESULTATS APRES TRAITEMENT:

Les indices pris en compte pour apprécier le résultat des différents protocoles thérapeutiques sur le réservoir de parasite sont les suivants (tableaux 14 et 15):

- l'indice microfilarien ajusté (IMFA);
- la moyenne de Williams des charges microfilariennes dans la population totale (MWCB) et chez les sujets de 20 ans et plus (CMFL);
- la moyenne arithmétique des charges par biopsie (MACB);
- la moyenne géométrique des charges par biopsie chez les sujets positifs (MGP).

Les comparaisons des indices microfilariens et des charges microfilariennes moyennes entre groupes et à l'intérieur de chaque groupe (séries appariées) ont été réalisées grâce aux tests de l'écart-réduit et du chi² (Schwartz, 1969; Snedecor et Cochran, 1971). Pour les tests concernant les prévalences, nous avons pris en compte les indices bruts, et non les IMFA.

Les répartitions précises des sujets des groupes de suivi parasitologique en fonction de la charge parasitaire avant et après traitement sont présentées en annexe (tableaux III.5 à III.10). Les distributions successives observées à l'intérieur de chaque groupe ont été comparées en utilisant des tests non paramétriques (test du signe ordonné (ou test T) de Wilcoxon sur des séries appariées) ou des tests du chi² en utilisant les distributions présentées dans le tableau 16.

2.1. Evolution des indices parasitologiques après un premier traitement:

2.1.1. Evolution de l'indice microfilarien ajusté (tableaux 14 et 15):

D'une manière générale, la prévalence de l'infestation cutanée est peu sensible au traitement par ivermectine. En zone d'hyperendémie forte, six mois après un traitement (groupes 1, 4, 5 et 6), la réduction de l'IMFA est de l'ordre de 15 à 30%.

Un an après une première cure, on observe une diminution significative (écart-réduit = 5,42) de la prévalence dans le groupe 3 (80,1 et 65,5% respectivement avant et après traitement). En revanche, la prévalence n'est pas significativement abaissée (écart-réduit = 0,71) chez les sujets fortement parasités: dans le groupe 2, l'IMFA est aux alentours de 94% avant et après traitement.

Tableau 14: Evolution des indices parasitologiques après traitements dans les groupes 1, 2, 3 et 4.

IMFA: Indice microfilarien ajusté; MWCB: Moyenne de Williams des charges par biopsie dans la population totale; CMFL: Community Microfilarial Load;

MACB: Moyenne arithmétique des charges par biopsie; MGP: Moyenne géométrique des charges chez les sujets positifs.

M6, M12 et M18: indices observés respectivement six mois, un an et 18 mois après le premier traitement.

	GROUPE 1			GROUPE 2			GROUPE 3			GROUPE 4		
EFFECTIF TOTAL	1121			136			433			369		
EFFECTIF >= 20 ans	667			60			220			256		
Examens	AVANT Ttt	APRES Ttt (M6)	TAUX DE REDUCTION	AVANT Ttt	APRES Ttt (M12)	TAUX DE REDUCTION	AVANT Ttt	APRES Ttt (M12)	TAUX DE REDUCTION	AVANT Ttt	APRES Ttt (M6) (M12)	TAUX DE REDUCTION
IMFA	87,4	72,6	16,9	93,65	93,57	0,09%	80,1	65,5	18,2	86,5	68,1 70,1	21,3 19
MWCB	47,72	3,64	92,4	72,33	26,94	62,8	17,62	6,78	61,5	59,45	3,09 4,14	94,8 93
CMFL	98,2	4,47	95,4	136,44	37,05	72,8	31,03	8,67	72,1	103,81	3,89 4,87	96,3 95,3
MACB	170,1	14,8	91,3	218,6	77,4	64,6	104	35,1	66,2	183,1	9,8 15,5	94,6 91,5
MGP	76,9	6,1	92,1	110,7	33,9	69,4	39,8	19,4	51,3	81,4	4,9 7,3	94 91

Tableau 15: Evolution des indices parasitologiques après traitements dans les groupes 5, 6, 7 et 8.

IMFA: Indice microfilarien ajusté; MWCB: Moyenne de Williams des charges par biopsie dans la population totale; CMFL: Community Microfilarial Load;

MACB: Moyenne arithmétique des charges par biopsie; MGP: Moyenne géométrique des charges chez les sujets positifs.

M6, M12 et M18: indices observés respectivement six mois, un an et 18 mois après le premier traitement.

	GROUPE 5 (Mbailara)			GROUPE 6 (Ngoumi)			GROUPE 7 (Babidan-Koubao) (tt : M0 à 75 µg/kg)			GROUPE 8 (Babidan-Koubao) (ttt : M0 à 75 et M6 à 150mcg/kg)		
EFFECTIF TOTAL	121			81			164			153		
EFFECTIF >= 20 ans	57			63			96			83		
	AVANT Ttt	APRES Ttt (M6) (M18)	TAUX DE REDUCTION	AVANT Ttt	APRES Ttt (M6) (M12) (M18)	TAUX DE REDUCTION	AVANT Ttt	APRES Ttt (M 6)	TAUX DE REDUCTION	AVANT Ttt	APRES Ttt (M12)	TAUX DE REDUCTION
IMFA	92,5	63,6 74	31,2 20	81,8	53 63,3 39,5	35,2 22,6 51,7	94,47	90,16	4,60%	96,83	89	8,09
MWCB	56,56	4,5 12,97	92 77,1	55,72	3,08 3,67 2,8	94,5 93,4 95	119,93	25,7	78,6	123,78	10,66	91,4
CMFL	109,69	4,44 16,19	96 85,2	75,91	3,67 3,97 3,15	95,2 94,8 95,9	228,2	26,89	88,2	282,54	11,05	96,1
MACB	193,3	15,2 52,3	92,1 72,9	164,8	11,5 15,3 10,2	93 90,7 93,8	332,5	87,1	73,8	327,9	30,4	90,7
MGP	86,4	7,8 24,6	91 71,5	60,4	6,1 7,9 5	89,9 86,9 91,7	154,3	35	77,3	150,3	13,9	90,8

Tableau 16: Répartition des charges microfilarieuses dermiques avant et après traitement dans les huit groupes de suivi parasitologique.

	Mois après premier traitement	Charge microfilarienne par biopsie							TOTAL
		0	0,5-24,5	25-49,5	50-99,5	100-249,5	250-499,5	≥ 500	
GROUPE 1	M0	136	202	97	135	293	167	91	1121
	M6	296	680	76	42	21	4	2	1121
GROUPE 2	M0	13	15	18	19	31	22	18	136
	M12	11	42	27	21	27	7	1	136
GROUPE 3	M0	101	104	46	57	72	34	19	433
	M12	147	147	61	33	37	7	1	433
GROUPE 4	M0	31	63	34	44	102	64	31	369
	M12	99	210	37	16	5	1	1	369
GROUPE 5	M0	12	26	9	12	31	17	14	121
	M6	30	70	14	4	2	1	0	121
	M18	26	45	12	14	19	5	0	121
GROUPE 6	M0	3	19	8	11	22	13	5	81
	M6	25	48	5	0	3	0	0	81
	M12	26	41	9	4	0	1	0	81
	M18	26	46	4	3	2	0	0	81
GROUPE 7	M0	9	22	13	13	29	41	37	164
	M6	16	57	27	23	27	9	5	164
GROUPE 8	M0	7	21	13	10	31	35	36	153
	M12	18	87	21	16	9	1	1	153

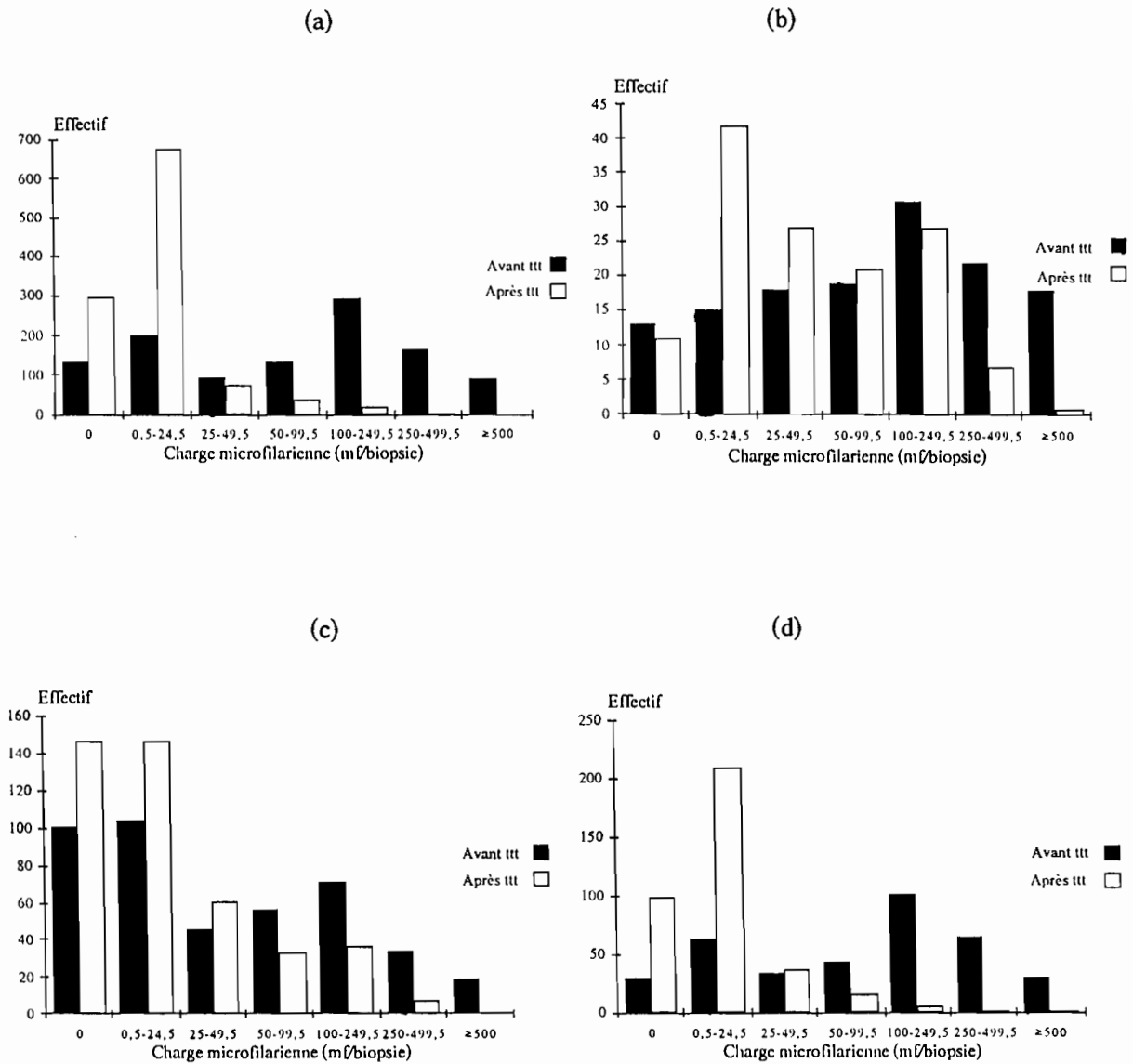


Figure 33 a-d : Evolution de la répartition des charges microfilariennes avant et après traitement par ivermectine dans les différents groupes de suivi parasitologique.

- a : groupe 1 ;
- b : groupe 2 ;
- c : groupe 3 ;
- d : groupe 4.

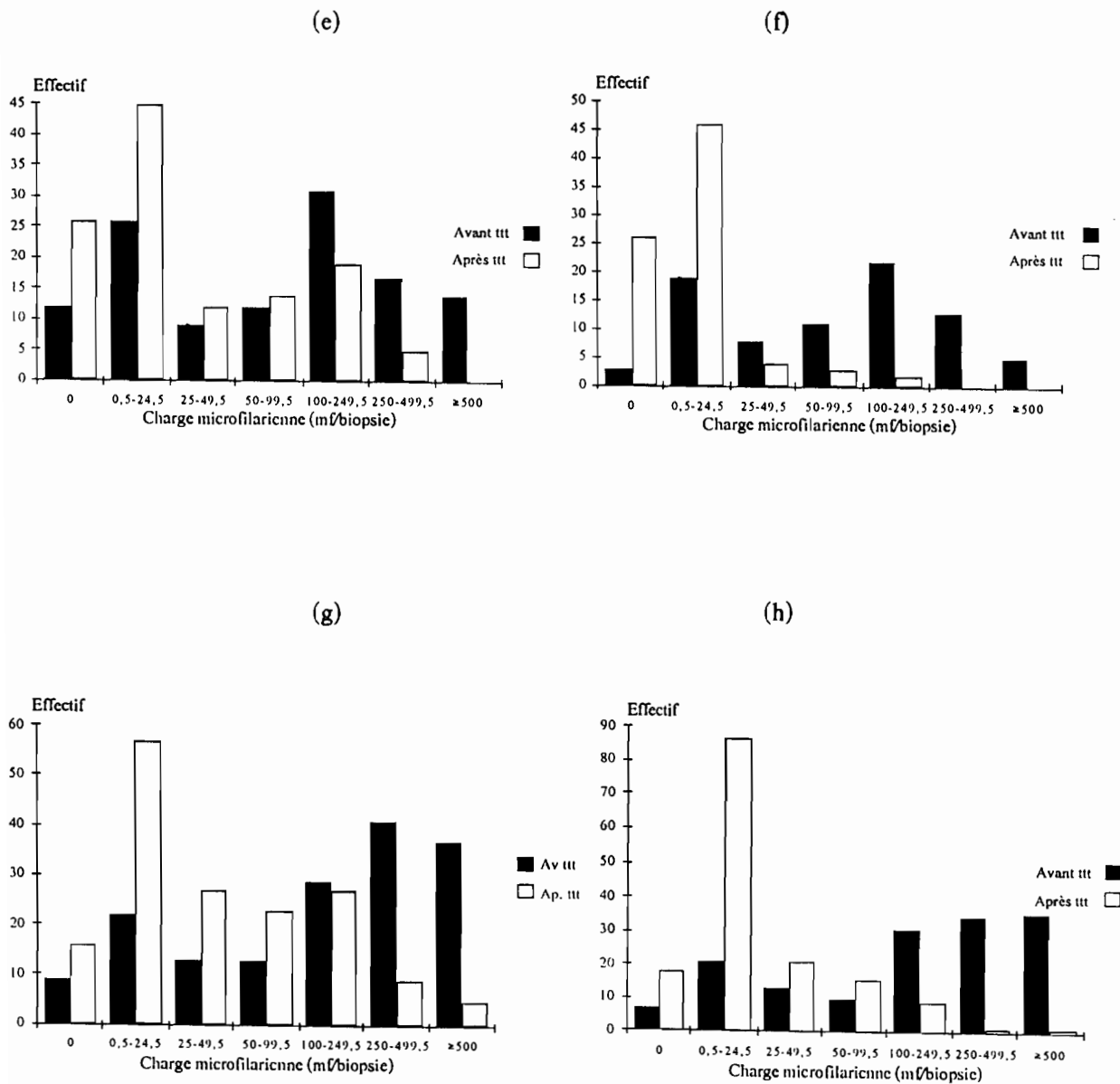


Figure 33 e-h : Evolution de la répartition des charges microfilariennes avant et après traitement par ivermectine dans les différents groupes de suivi parasitologique.

- e : groupe 5 ;
- f : groupe 6 ;
- g : groupe 7 ;
- h : groupe 8.

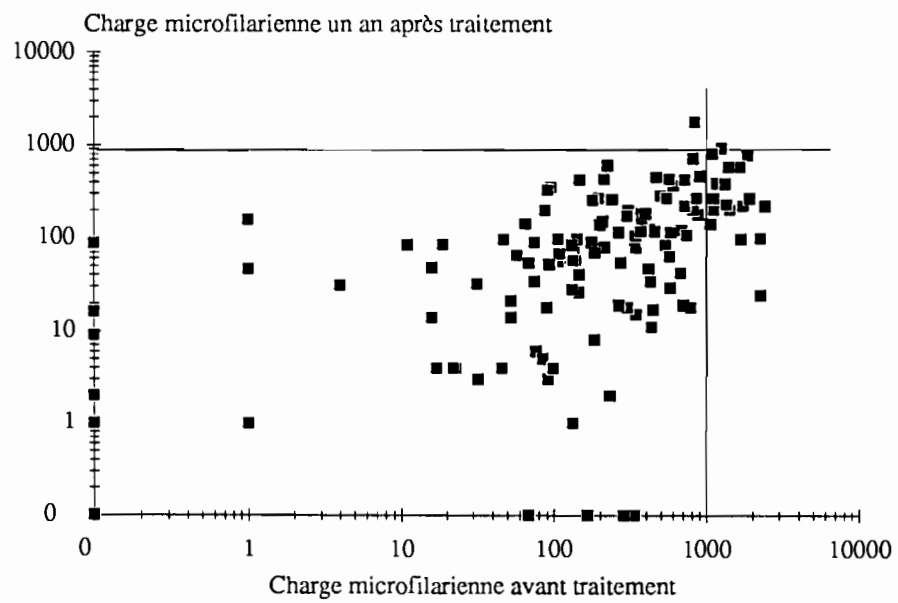


Figure 34: Relation, par individu, entre les charges microfilariennes observées avant et un an après un premier traitement par ivermectine (groupe 2).
Chaque point correspond à une personne traitée.

2.1.2. Evolution des charges microfilariennes moyennes:

La baisse des densités microfilariennes dermiques est spectaculaire six mois après la prise du médicament: le taux de réduction de la CMFL est supérieur à 95% quel que soit le groupe considéré (groupes 1, 4, 5 et 6).

La baisse des densités, quoique moins importante, reste toujours appréciable un an après traitement: elle est supérieure à 60% pour les MWCB et à 70% pour les CMFL (groupes 2 et 3).

2.1.3. Evolution de la distribution des charges microfilariennes:

Six mois après un premier traitement (groupe 1), les porteurs de microfilaires se répartissent dans les classes de charges les plus basses (tableau 16 et III.5 et figure 33a): près de 60% des sujets présentent moins de 5 microfilaires par biopsie (20,6% avant traitement) et 2,4% présentent plus de 100 microfilaires par biopsie (49,2% avant traitement).

Un an après un traitement (groupe 2), la répartition des charges microfilariennes est significativement différente de celle observée six mois après un traitement (tableau 16 et III.6 et figure 33b): 20,6% des sujets présentent moins de 5 microfilaires par biopsie (12,5% avant traitement) et 25,7% présentent plus de 100 microfilaires par biopsie (52,2% avant traitement).

Ainsi, les proportions de sujets très parasités remontent très significativement passé un délai de six mois après le premier traitement: les PS100 et les PS200 sont respectivement égales à 2,4 et 0,9% six mois après un traitement (groupe 1) et à 25,7 et 11% un an après (groupe 2) (χ^2 égal à 140,74 (PS100) et à 63,94 (PS200)).

2.2. Evolution des indices parasitologiques après des traitements répétés:

2.2.1. Evolution de l'indice microfilarien ajusté (tableaux 14 et 15):

On constate à nouveau que la prévalence de l'infestation cutanée est peu sensible au traitement par ivermectine.

Les IMFA mesurés juste avant et six mois après un deuxième traitement ne sont pas significativement différents:

- groupe 4: les IMFA sont de 68,1 et 70,1% respectivement avant et six mois après le deuxième traitement (écart réduit=0,34);
- groupe 6: les IMFA sont de 53 et 63,3% respectivement avant et six mois après le deuxième traitement (écart réduit=0,28).

Après trois traitements espacés de six mois (groupe 6), on observe une réduction significative (50%) de l'IMFA par rapport à sa valeur initiale (passage de 81,8 à 39,5%). Mais il n'existe pas de différence significative (écart-réduit=0) entre les prévalences observées juste avant et six mois après le troisième traitement (respectivement 63,3 et 39,5%).

Dans le groupe 5, 63,6% des sujets présentent une biopsie positive six mois après la première prise d'ivermectine. Un an après le deuxième traitement, l'IMFA est remonté de manière significative en passant à 74%, mais reste inférieur à sa valeur initiale (92,5%).

2.2.2. Evolution des charges microfilariennes moyennes:

2.2.2.1. A l'intérieur de chaque groupe:

Des traitements répétés tous les six mois maintiennent les taux de réduction, par rapport aux valeurs initiales, des densités microfilariennes moyennes à un niveau proche de celui observé six mois après la première prise du médicament.

Six mois après deux traitements espacés de six mois (groupe 4), le taux de réduction, par rapport aux charges initiales, des moyennes géométriques des densités microfilariennes (MWCB et CMFL) reste voisin de 95%. Cependant, la comparaison des deux distributions (test T de Wilcoxon) met en évidence une augmentation significative des densités microfilariennes entre les examens réalisés juste avant et six mois après le deuxième traitement (écart réduit = 4,56).

Six mois après trois traitements espacés de six mois (groupe 6), on observe le même phénomène: au fur et à mesure des contrôles successifs, le taux de réduction des densités microfilariennes moyennes (MWCB et CMFL) reste voisin de 95% par rapport à leur valeur initiale. La charge n'évolue pas significativement entre le deuxième et le

troisième traitement (écart-réduit = 1,92) ni entre le deuxième et le quatrième (écart-réduit = 1,10), mais la réduction est significative entre la troisième et la quatrième prise (écart-réduit = 2,56), la moyenne géométrique des charges (MWCB) passant de 3,67 à 2,80 microfilaires par biopsie.

Un an après deux cures espacées de six mois (groupe 5), on constate que les densités microfilariennes moyennes sont toujours réduites de façon spectaculaire par rapport à leurs valeurs initiales: la CMFL, notamment, qui passe de 109,7 à 16,2 microfilaires par biopsie est réduite de 85%. On note cependant qu'un an après deux traitements espacés de six mois, la charge microfilarienne moyenne est significativement supérieure à celle observée immédiatement avant le deuxième traitement (écart-réduit = 7,04): la MWCB passe de 4,5 à 13 microfilaires par biopsie (56,6 avant le premier traitement).

2.2.2.2. Comparaison entre groupes:

Quel que soit le test statistique utilisé, que l'on considère la répartition des charges microfilariennes ou les indices globaux, les densités parasitaires observées six mois après deux traitements semestriels (groupe 4) sont très significativement inférieures à celles relevées un an après un premier traitement (groupe 2).

Il en est de même si l'on compare les résultats obtenus d'une part six mois après trois traitements semestriels (groupe 6) et d'autre part un an après deux traitements espacés de six mois (groupe 5): le premier protocole est beaucoup plus efficace que le second.

2.2.3. Evolution de la proportion des sujets fortement parasités:

2.2.3.1. A l'intérieur de chaque groupe (tableau 16 et figures 33d, e et f):

La PS100 avant traitement dans les groupes 4, 5 et 6 s'élève respectivement à 53, 51 et 49%. La PS200 pour les mêmes groupes est de 31, 31 et 28%. Pour chacun de ces indices, les valeurs observées dans les trois groupes de sujets ne sont pas significativement différentes.

Six mois après une première prise d'ivermectine à 150 µg/kg, la PS100 et la PS200 des trois groupes ont chuté respectivement à moins de 4% et moins de 1% (tableau 16). L'administration d'un second traitement ne réduit pas significativement les valeurs de ces indices six mois après: dans les groupes 4 et 6, la PS100 est de 2 et 1%

tandis que la PS200 est de 1% pour les deux groupes. Six mois après une troisième cure d'ivermectine (groupe 6), deux sujets (2%) présentent encore plus de 100 microfilaries par biopsie, mais aucun plus de 200.

Dans le groupe 5, où les deux premiers traitements ont été administrés à six mois d'intervalle, 20% et 7% des sujets présentent respectivement plus de 100 et plus de 200 microfilaries par biopsie un an après la deuxième cure (51 et 31% avant la première).

2.2.3.2. Comparaison entre groupes:

Nous comparons les résultats obtenus un an après la première cure dans les groupes 2 et 4. Un protocole comprenant deux cures espacées de six mois est significativement plus efficace qu'un traitement unique: cette différence est mise en évidence aussi bien en ce qui concerne la PS100 (26 et 2% respectivement pour les groupes 2 et 4; $\chi^2=74,6$) que la PS200 (11 et 1% respectivement; $\chi^2= 30,18$).

Les résultats observés 18 mois après le premier traitement dans les groupes 5 et 6 peuvent également être confrontés. La PS100 atteinte après trois cures (2%) est significativement inférieure à celle observée un an après deux traitements espacés de six mois (20%) ($\chi^2= 13,05$).

2.3. Cas particulier d'un premier traitement à demi-dose (tableau 15):

Dans le but d'éviter le risque d'effets secondaires graves, les sujets habitant deux villages de la zone d'hyperendémie forte ont été traités la première fois à la dose de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Un deuxième traitement a été distribué six mois après à la dose de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Deux groupes ont ainsi été définis:

- groupe 7: résultats six mois après un traitement à demi-dose (164 personnes);
- groupe 8: résultats six mois après deux traitements espacés de six mois, le premier ayant été administré à demi-dose (153 sujets).

Les indices parasitologiques observés dans ces deux groupes sont significativement plus élevés que ceux des groupes 1 à 6 (tableaux III.2 à III.4).

Six mois après un traitement à 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (groupe 7), on observe une très faible réduction des IMFA (inférieure à 10%) mais une forte diminution des charges microfilariennes: le taux de réduction des CMFL est égal à 88,2% (tableau 15). Les

PS100 et les PS200, particulièrement élevées avant traitement (respectivement 65 et 54%), diminuent de manière importante six mois après une cure d'ivermectine à demi-dose: les valeurs de ces indices passent respectivement à 25 et 13% (tableau 16 et figure 33g).

Un deuxième traitement administré six mois après le premier (groupe 8) n'a pas d'action significative sur l'IMFA. En revanche, les densités microfilariennes moyennes sont encore abaissées de façon sensible: le taux de réduction de la CMFL par rapport à sa valeur initiale est de 96,1% (tableau 15). De même, les pourcentages de sujets fortement parasités chutent de façon spectaculaire six mois après la deuxième cure d'ivermectine, les PS100 et les PS200 passant respectivement de 67 à 7% et de 53 à 1% (tableau 16 et figure 33h).

3. EFFICACITE DU TRAITEMENT EN FONCTION DE FACTEURS INDIVIDUELS:

3.1. Efficacité en fonction du sexe:

Nous avons étudié l'évolution des densités microfilariennes en fonction du sexe et de la charge initiale dans le groupe 1, six mois après une première cure d'ivermectine (tableau III.13 en annexe). Dans cette cohorte, les densités microfilariennes des hommes et des femmes avant traitement sont très significativement différentes (les MWCB sont respectivement 68,4 et 28,0). Les taux de réduction globaux observés six mois après traitement dans les deux sexes sont similaires: 93,1% chez les hommes et 91,5% chez les femmes.

Cependant, il semble exister de minimes différences entre les sexes, notamment chez les sujets les plus parasités: chez ceux qui présentent une charge initiale supérieure à 50 microfilaires par biopsie, on constate que les taux de réduction des femmes sont supérieurs à ceux des hommes et que la charge microfilarienne après traitement dans la population masculine est environ 50% supérieure à celle observée dans la population féminine.

3.2. Efficacité en fonction de l'âge:

L'évolution des charges microfilariennes six mois après une première cure d'ivermectine a été analysée en fonction de l'âge et de la charge initiale (tableau III.14 en annexe).

On observe que globalement les taux de réduction des densités parasitaires après traitement augmentent avec l'âge des sujets. Ce phénomène est surtout marqué entre les trois premières classes d'âge, c'est à dire les sujets de 5 à 9, 10 à 14 et 15 à 29 ans, pour lesquels les charges sont réduites respectivement de 66, 83 et 95%.

3.3. Efficacité en fonction de la charge initiale:

Le taux de réduction des densités microfilariennes après traitement par ivermectine est d'autant plus important que la charge initiale est plus élevée (tableaux III.13 à III.15). Cependant, il n'y a pas de "nivelage" des charges indépendamment de leurs valeurs initiales: d'une manière générale, les sujets les plus fortement parasités avant traitement le resteront six mois après.

Ainsi, on observe que les taux de réduction des charges microfilariennes (MWCB) chez les sujets présentant plus de 25 microfilaries par biopsie avant traitement sont, six mois et un an après une première cure, respectivement supérieurs à 90 et 70% (tableaux III.14 et III.15). Ces résultats sont similaires chez les hommes et chez les femmes.

Le phénomène est retrouvé à l'intérieur de chacune des classes d'âge. Mais on observe que pour une densité microfilarienne initiale donnée, le taux de réduction tend à augmenter avec l'âge des sujets: chacun des deux facteurs joue donc un rôle dans l'importance du taux de réduction des charges parasitaires (tableau III.14).

3.4. Les sujets répondant faiblement au traitement:

Un certain nombre de sujets, fortement ou modérément parasités avant traitement, présentent encore six mois ou un an après la première prise d'ivermectine une charge microfilarienne relativement élevée par rapport à sa valeur initiale. Ces personnes, chez lesquelles l'efficacité du traitement semble avoir été nettement inférieure à celle observée dans la majorité de la population, sont appelées "sujets mauvais répondeurs".

La figure 34 présente l'évolution par individu des charges microfilariennes un an après une première cure en zone d'hyperendémie (groupe 2). Nous avons vu qu'après ce

déjà le taux de réduction des densités est globalement supérieur à 70% dans le groupe des sujets présentant plus de 25 microfilières par biopsie avant traitement (108 personnes). Dans ce sous-groupe, les charges microfilières de 35 personnes (32%) sont réduites de moins de 50% par rapport à leurs valeurs initiales.

4. DISCUSSION:

4.1. Rappel sur les essais thérapeutiques de l'ivermectine dans l'onchocercose humaine:

Les premiers essais de l'ivermectine sur l'onchocercose humaine ont été réalisés de 1981 à 1984 au Sénégal (Aziz *et al.*, 1982a et 1982b; Diallo *et al.*, 1984) à Paris (Coulaud *et al.*, 1983 et 1984) et au Ghana (Awadzi *et al.*, 1984 et 1985). Lors de ces études en phase 1, des doses de 5 à 200 µg/kg ont été administrées à des hommes adultes présentant des charges microfilières faibles ou modérées. Ces travaux ont permis d'établir que les posologies de 100 à 200 µg/kg entraînent une chute rapide, marquée et prolongée des charges microfilières dermiques et l'apparition d'effets secondaires bénins (tableau IV.1 en annexe).

Lors des essais en phase II, l'objectif principal était de comparer en double aveugle les effets d'un traitement par ivermectine à 200 µg/kg avec ceux d'une cure de 8 jours de diéthylcarbamazine (DEC, dose totale: 1,3 g) et ceux d'un traitement par placebo. Ces études ont été menées au Mali (Larivière *et al.*, 1985), au Libéria (Greene *et al.*, 1985b; Taylor *et al.*, 1986), au Sénégal (Diallo *et al.*, 1985 et 1986) et au Ghana (Awadzi *et al.*, 1986; Dadzie *et al.*, 1987). Certains des hommes adultes traités lors de ces essais présentaient des densités parasitaires élevées et des lésions oculaires onchocerquiennes graves. Ces travaux ont montré que la recolonisation du derme par les microfilières est moins rapide et que les effets secondaires sont moins fréquents et moins marqués après un traitement par ivermectine qu'après une cure de DEC. En revanche, l'effet à long terme des deux médicaments sur les microfilières intra-oculaires était comparable (tableaux IV.2 et IV.3).

Les essais en phase III avaient pour but de comparer l'efficacité de l'ivermectine administrée aux posologies de 100, 150 et 200 µg/kg. Ils ont été réalisés au Libéria (White *et al.*, 1987; Newland *et al.*, 1988; Taylor *et al.*, 1989b), au Togo (Helling *et al.*, 1987; Hussein *et al.*, 1987), au Mali (Vingtain *et al.*, 1988), au Ghana (Awadzi *et al.*,

1989; Dadzie *et al.*, 1989a), en Côte d'Ivoire (Larivière *et al.*, 1989a, b et c) et au Guatemala. Dans leurs conclusions, les auteurs conseillent l'emploi de l'ivermectine à une posologie de 150 µg/kg dans le traitement de l'onchocercose: son efficacité tant sur le plan parasitologique qu'ophtalmologique est significativement supérieure à celle d'un traitement à 100 µg/kg et les effets secondaires consécutifs sont significativement moins marqués que ceux suivant une prise d'ivermectine à 200 µg/kg. Par ailleurs l'âge minimum de traitement est ramené de 12 à 5 ans (Larivière *et al.*, 1989c) (tableaux IV.4 à IV.6).

Les études en phase I, II et III ont donc mis en évidence l'effet rapide et prolongé de ce médicament sur les charges microfilariennes dermiques et oculaires et la bénignité habituelle des effets secondaires survenant dans les jours suivant le traitement. Ces résultats très encourageants ont conduit à la mise en oeuvre des études en phase IV, dernière étape avant que l'ivermectine puisse être utilisée en campagne de masse. Les objectifs de ces essais, qui ont débuté en 1987, sont multiples, les principaux étant d'apprécier:

- le risque de survenue d'effets secondaires rares mais sévères;
- l'acceptabilité du traitement malgré l'existence d'effets secondaires modérés;
- l'effet d'un traitement de masse sur la transmission de la maladie;
- l'effet du traitement sur l'évolution des lésions oculaires graves;
- l'effet du traitement sur l'évolution des lésions cutanées;

et de déterminer le protocole optimal (et notamment la fréquence des prises médicamenteuses) permettant d'obtenir, avec des contraintes logistiques acceptables, une efficacité maximale du traitement.

Ces études ont été réalisées dans des régions très différentes du point de vue épidémiologique. Les premiers résultats ont été exposés en janvier 1989 à Ouagadougou (Anonyme, 1989). A la fin de l'année 1990, des données ont également été publiées concernant les travaux réalisés au Sierra Leone (Whitworth *et al.*, 1988, 1990a et 1990b), au Libéria (Pacqué *et al.*, 1989 et 1990), et dans l'aire d'OCP, notamment au Ghana (De Sole *et al.*, 1989a et b; Remme *et al.*, 1989a et 1990a; Awadzi *et al.*, 1990; Dadzie *et al.*, 1990a) et au Togo (Awissi *et al.*, 1990; Heuschkel *et al.*, 1990). L'essai mené au Cameroun dans la vallée de la Vina du Nord est le seul au cours duquel ont été étudiés simultanément l'efficacité parasitologique et ophtalmologique du médicament, la survenue d'effets secondaires rares et l'impact d'un traitement de masse sur la transmission naturelle du parasite.

4.2. Comparaison de nos résultats avec ceux des études similaires:

4.2.1. Présentation des autres essais en phase IV:

Actuellement n'ont été publiés de façon détaillée que les résultats des essais menés au Libéria et au Ghana dans la région d'Asubende.

La région d'Asubende est une zone d'hyperendémie onchocerquienne bien délimitée, située en savane à l'ouest du lac Volta. En 1986, des opérations de lutte antismulidienne y ont été menées dans le cadre d'OCP. Elles furent interrompues de juillet 1987 à février 1988 afin de permettre le rétablissement d'une population locale de simulies permettant d'étudier l'impact de la campagne chimiothérapique sur la transmission. Le traitement de la population a été effectué en octobre 1987 et des contrôles parasitologiques ont été réalisés deux, quatre, douze et quatorze mois après cette première prise d'ivermectine.

Au Libéria, la population traitée vit en forêt, dans la plantation d'hévéa de la Liberian Agricultural Company. L'onchocercose y sévit sur le mode hyperendémique mais les charges microfilariennes moyennes sont relativement faibles. La première phase de la campagne chimiothérapique se déroule de septembre à décembre 1987. Des examens parasitologiques sont réalisés 6 et 12 mois après, un deuxième traitement étant administré juste après ce dernier contrôle.

4.2.2. Evolution de la prévalence de l'infestation:

Cette évolution n'est pas présentée dans les publications concernant l'essai mené au Libéria (Pacqué *et al.*, 1989 et 1990).

A Asubende, l'indice microfilarien passe, dans un groupe suivi de 433 sujets, de 93,8% à 46,5 et 79,2% respectivement deux et quatre mois après le premier traitement (Remme *et al.*, 1989a). La différence entre les prévalences mesurées avant et quatre mois après cette cure est donc de 14,6%. Cette valeur est très proche de celle que l'on observe dans notre étude entre les indices microfilariens calculés avant et six mois après la première prise d'ivermectine (16,9%). Ainsi, si l'on considère cet indice il semble que la recolonisation du derme par les microfilaraires soit plus rapide chez les sujets traités au Ghana (où le contrôle n'a été fait qu'après quatre mois) que chez ceux du Nord-Cameroun.

Quoi qu'il en soit, les résultats de ces deux essais confirment le caractère transitoire de l'effet d'une première cure d'ivermectine sur la prévalence de l'infestation.

Ceci s'explique principalement par le fait que ce médicament n'a pas d'activité macrofilaricide.

Les données concernant l'efficacité de traitements répétés ne sont pas nombreuses: Whitworth *et al.* (1990b) indiquent qu'au Sierra Leone, la prévalence initialement de 72% chute à 37% six mois après deux traitements espacés de six mois.

Cette absence d'effet prolongé du traitement sur les indices microfilariens n'est pas de nature à remettre en cause son utilisation: l'onchocercose étant une maladie par accumulation, c'est l'intensité de l'infestation et non sa prévalence qui doit servir de critère d'efficacité pour les médicaments essayés contre cette affection. Toutefois, l'absence de stérilisation du réservoir de parasite après une campagne chimiothérapique de masse par ivermectine fait que la transmission de l'infestation peut se poursuivre.

Dans une certaine mesure, il existe un avantage au faible effet du traitement sur la prévalence de l'infestation: il est possible d'avoir une idée relativement précise de la situation épidémiologique initiale d'une communauté, même si l'enquête est effectuée après que la population ait été traitée. Ceci peut être important si l'on veut déterminer, après une première campagne chimiothérapique menée sans étude préalable, la fréquence des traitements suivants permettant de maintenir les charges à un niveau suffisamment bas.

4.2.3. Evolution de l'intensité de l'infestation:

4.2.3.1. Résultats après un premier traitement:

Les résultats d'un certains nombre d'études ont été exposés de façon détaillée:

- Pacqué *et al.* (1990) observent au Libéria une baisse de la moyenne géométrique des charges microfilariennes chez les sujets positifs de 86 et 78% respectivement six et douze mois après un premier traitement. Au Nord-Cameroun, après les mêmes délais, nous notons une réduction de 92 et 69% de la MGP.

- A Asubende, l'indice pris en compte par les auteurs est la moyenne arithmétique des charges. Celle-ci est réduite de 96,2 et 88% respectivement deux et quatre mois après la première prise (Remme *et al.*, 1989a). Un an et seize mois après la première cure, la densité moyenne est remontée respectivement à plus de 40 et de 60% de sa valeur initiale (Remme *et al.*, 1990a). Cette recolonisation du derme par les parasites est un peu plus rapide que celle observée au cours de notre étude au Cameroun où, un an après une première prise d'ivermectine, la charge moyenne n'est qu'à 34-35% de sa valeur avant traitement (MACB des groupes 2 et 3).

D'autres essais n'ont fait jusqu'à présent l'objet que de courts articles ou de rapports, résumés notamment dans le compte-rendu de la réunion qui s'est tenue à Ouagadougou en janvier 1989 (Anonyme, 1989). La méthodologie de recueil des données et le mode de calcul des indices parasitologiques n'y sont pas précisés. Les résultats de ces études sont les suivants:

- au Mali, sept mois après la première prise, la charge microfilarienne moyenne est réduite d'environ 79% par rapport à sa valeur initiale; ce taux de réduction n'est plus que de 67% un an après le premier traitement (Anonyme, 1989);

- dans l'étude menée au Sierra Leone, la moyenne géométrique des charges est réduite de 82% six mois après la première administration d'ivermectine (Whitworth *et al.*, 1990b);

- à Milo, en Guinée, ce même indice est réduit de 91% après le même délai (Anonyme, 1989);

- dans les études menées dans la région de Mako au Sénégal et de Pendié au Burkina Faso, la charge microfilarienne moyenne est remontée, un an après une première cure, à respectivement 45 et 98% de sa valeur initiale (Remme *et al.*, 1990a).

4.2.3.2. Résultats après plusieurs traitements:

L'étude de l'efficacité de cures d'ivermectine successives se poursuit encore actuellement. Ces travaux prennent en compte des effectifs de population beaucoup plus faibles que ceux présentés dans le paragraphe précédent.

A Asubende, un deuxième traitement administré un an après le premier permet d'abaisser les charges microfilariennes à des valeurs inférieures à celles obtenues après la première prise (Remme *et al.*, 1990a).

Au Sierra Leone, le taux de réduction de la CMFL est de 89% six mois après deux traitements espacés de six mois (nous avons vu qu'il était de 82% six mois après le premier) (Whitworth *et al.*, 1990b).

4.2.3.3. Comparaison des résultats:

Il apparaît de cet ensemble de résultats que la dynamique de recolonisation de la peau par les microfilaries après traitement varie considérablement d'un essai à l'autre:

- C'est au Nord-Cameroun et en Guinée, dans la région de Milo, que l'efficacité semble la meilleure au contrôle de six mois après la première prise d'ivermectine: les

densités microfilariennes sont encore inférieures à 10% de leurs valeurs initiales; après un an, les taux de réduction observés lors des études menées dans l'aire d'OCP pour lesquelles les données sont disponibles (Asubende, Mako et Pendié) sont inférieurs à ceux obtenus au cours des autres essais.

- Par ailleurs, les résultats obtenus sur les densités microfilariennes au cours des essais en phase IV sont moins spectaculaires que ceux des études en phase III, la remontée des charges parasitaires observée après traitement étant en général plus rapide au cours des premiers.

- Enfin, l'efficacité des traitements multiples sur les indices parasitologiques semblent varier d'une étude à l'autre: au Nord-Cameroun, contrairement à ce que l'on observe au Ghana et au Sierra Leone, l'administration répétée d'ivermectine à un rythme semestriel ne permet pas d'abaisser significativement les densités microfilariennes au dessous des valeurs obtenues dès la première prise.

4.2.3.4. Hypothèses sur l'origine des différences observées entre les résultats des divers essais en phase IV:

a - Variabilité des méthodologies employées:

- Variabilité des techniques de prélèvement et d'examen des biopsies:

Au cours de l'essai mené au Libéria, quatre biopsies cutanées ont été réalisées (une à chaque mollet, une à chaque crête iliaque) avec une pince de Castroviejo 2 mm, puis laissées à incuber pendant une nuit dans du RPMI avant le dénombrement des microfilaires. A Asubende, la méthodologie standardisée d'OCP a été utilisée: les deux prélèvements (un à chaque crête iliaque), réalisés avec une pince de Holth 2mm, ont été examinés après 30 minutes d'incubation dans de l'eau distillée. Au Cameroun, la technique choisie est proche de celle d'OCP, mais les biopsies ont été laissées pendant 24 heures dans du sérum physiologique avant d'être examinées.

Il est probable que le type de méthodologie employé peut influencer le résultat de l'étude. Ainsi, l'épaisseur moyenne des biopsies cutanée varie en fonction de la pince utilisée, et ceci peut avoir des conséquences sur le taux de réduction des charges observées après traitement par ivermectine. Il a été démontré en effet que ce médicament entraîne une migration des microfilaires dans les couches les plus profondes du derme (Jürgens et Schulz-Key, 1990).

Le milieu et surtout la durée d'incubation utilisés sont deux paramètres qui probablement peuvent influencer l'importance du taux de réduction des charges microfilariennes après traitement: nous avons vu que le rapport entre le nombre de microfilaires issues des biopsies après 30 minutes et 24 heures est d'autant plus faible

que la charge microfilarienne totale l'est également. Ce phénomène, associé à la diminution des densités microfilariennes après traitement par ivermectine, fait que le taux de réduction des charges après la campagne chimiothérapique est plus important si l'examen des biopsies est effectué après une incubation de 30 minutes que s'il l'est après 24 heures. Cette différence est négligeable quand la population est fortement parasitée avant traitement, car les sujets présentant de faibles charges ne constituent alors qu'une proportion minime de la communauté. En revanche, les taux de réduction obtenus après lecture à 30 minutes et à 24 heures peuvent être sensiblement différents si l'on traite des collectivités faiblement parasitées.

- Variabilité des formules permettant l'établissement d'un indice global:

Dans les essais menés dans l'aire d'OCP et au Cameroun, la charge individuelle est la moyenne arithmétique par biopsie des charges observées dans chacun des prélèvements, tandis qu'au Libéria, il s'agit de la moyenne géométrique de Williams des charges par milligramme de peau dans les quatre biopsies réalisées (Pacqué *et al.*, 1989). Nous avons calculé selon la formule de ces derniers auteurs (mais avec deux biopsies au lieu de quatre) les moyennes géométriques des charges microfilariennes avant traitement pour les groupes de suivi parasitologique 1 et 2: les valeurs obtenues sont respectivement 19,1 et 26,7 microfilaries par mg de peau. Avec la formule classique que nous avons utilisée ces moyennes étaient de 47,7 et 72,3 microfilaries par biopsie soit, si l'on considère que le poids moyen d'un prélèvement réalisé avec une pince Holth 2mm est de 2,84 mg (Prost et Prod'hon, 1978), 16,8 et 25,5 microfilaries par mg de peau. On constate donc que les résultats obtenus avec les formules qui semblaient très différentes utilisées au Libéria et au Nord-Cameroun sont en réalité très proches.

b - Variabilité des critères d'inclusion dans l'étude:

- Dans l'essai mené au Libéria, les enfants de 5 à 11 ans dont les biopsies étaient négatives ont été exclus du traitement. Or cette catégorie de population est celle où l'incidence de l'infestation est maximale: une grande partie de ces enfants, en période de prépatence lors du premier examen ont présenté des biopsies positives lors des contrôles suivants (Taylor *et al.*, 1990) et ceci aurait pu survenir de la même manière si ces sujets avaient été traités. Chez les enfants, dont l'infestation est récente, les charges microfilariennes moyennes ont donc tendance à augmenter, contrairement à ce que l'on observe dans le reste de la population; leur exclusion conduit à une surestimation du taux de réduction des charges après traitement par ivermectine.

- Il est probable d'ailleurs que l'efficacité supérieure du médicament observée lors des essais en phase II et III puisse également être expliquée par le type de population particulier inclu dans ces études. Elle est en effet constituée principalement d'adultes chez qui, de la même manière que précédemment, la production de microfilaries reste assez stable au cours des ans (les onchocercs nouvellement matures compensant ceux qui meurent ou ne sont plus féconds), contrairement à ce que l'on observe chez les enfants dont la charge microfilarienne croît avec l'âge. Ces derniers constituant une proportion importante des effectifs traités lors des essais en phase IV, il est logique que les taux de réduction des charges observés au cours de ces derniers soient inférieurs à ceux relevés lors des essais en phase II et III.

c - Variabilité de l'intensité initiale de l'infestation dans les communautés:

La densité microfilarienne moyenne initiale dans la population traitée au Libéria est nettement inférieure à celles observées dans les collectivités concernées par les autres essais, notamment ceux du Nord-Cameroun et du Ghana: elle n'est en effet dans le premier cas que de 2,2 microfilaries par mg de peau.

Il semble qu'au niveau de la communauté, le taux de réduction des charges microfilariennes dépende peu de l'intensité de l'infestation initiale. Nous pouvons le constater au Nord-Cameroun en confrontant les résultats obtenus un an après traitement à Kouman (village d'hyperendémie moyenne constituant le groupe 2) et Mbeing (village d'hyperendémie faible appartenant au groupe 3): nous avons observé dans le groupe 2 un taux de réduction de la CMFL de 72,8% (tableau 14). A Mbeing, où 147 sujets ont été contrôlés selon le même protocole que ceux du groupe 2, la CMFL, initialement de 25,1, passe à 7,6 microfilaries par biopsie, soit une réduction de 69,7%. Ainsi, malgré une importante différence d'intensité de l'infestation avant traitement, on observe que les taux de réduction dans ces deux communautés sont similaires.

d - Différences de situation en ce qui concerne les opérations antérieures de lutte contre l'onchocercose:

L'interruption de la transmission du parasite dans une région grâce à des campagnes larvicides conduit au vieillissement de la population des vers adultes et donc à la diminution progressive de la production de microfilaries; après une campagne chimiothérapique par ivermectine, le taux de réduction des densités microfilariennes dans une zone ainsi précédemment traitée sera supérieur à celui qu'on observe dans une communauté comparable mais non soumise aux opérations de lutte antisimulidienne.

Inversement, quand on réalise un traitement de masse dans une région où la transmission reprend après plusieurs années de contrôle antivectoriel efficace, l'importante incidence de l'infestation tendra à compenser l'effet microfilaricide de l'ivermectine. C'est ce que l'on a observé notamment dans le foyer de Pendié, au Burkina Faso, situé dans la zone centrale de l'aire d'OCP.

e - Différences de sensibilité du parasite au médicament:

Il est possible que la sensibilité du parasite au traitement varie en fonction de la souche concernée. Nous avons vu qu'un tel phénomène avait été démontré lors des essais du Mel W sur *Onchocerca volvulus* (Duke, 1970b). Seule une technique standardisée d'évaluation de la sensibilité des microfilaires à l'ivermectine permettrait de mettre en évidence ces différences.

4.3. Comparaison entre les différents protocoles étudiés au Nord-Cameroun:

4.3.1. Critères à prendre en compte:

Nous avons vu que l'évolution de la prévalence n'est pas un bon critère d'efficacité d'un traitement dans une maladie par accumulation.

En ce qui concerne les indices reflétant l'intensité de l'infestation, nous avons montré que les indices quantitatifs (moyennes des charges) et semi-quantitatifs (pourcentages de sujets présentant une charge supérieure à une certaine valeur) sont très fortement corrélés; nous pouvons donc prendre en compte indifféremment les uns ou les autres, et ceci d'autant plus que les résultats des tests de comparaison des différents protocoles thérapeutiques étudiés dans notre étude concordent quel que soit le type d'indice utilisé.

4.3.2. Choix du meilleur protocole:

4.3.2.1. Posologie:

Les résultats des essais en phase III ont conduit à l'adoption d'une posologie à 150 µg/kg en ce qui concerne le traitement de l'onchocercose humaine. Ce dosage a été utilisé dans les six premiers groupes de suivi parasitologique décrits dans notre étude.

Les groupes 7 et 8 ont été traités lors de la première cure à une posologie de 75 µg/kg dans le but d'atténuer les effets secondaires; on craignait en effet que ceux-ci soient particulièrement sévères dans ces deux groupes très fortement parasités. L'intensité de l'infestation avant traitement dans ces deux communautés étant significativement supérieure à celle des sujets traités à 150 µg/kg, il est impossible de comparer l'efficacité des traitements à 75 et 150 µg/kg. Le traitement à demi-dose est probablement moins efficace que celui administré selon la posologie habituelle, mais nous constatons cependant que le taux de réduction des charges six mois après une cure à 75 µg/kg est relativement important (75-80%) (groupe 7) et que si l'on donne alors un deuxième traitement avec une posologie classique, le résultat obtenu six mois après est excellent (groupe 8). Ce protocole mériterait probablement d'être étudié dans le cadre du traitement de populations très fortement infestées.

4.3.2.2. Fréquence des traitements:

Les organisateurs de campagnes chimiothérapeutiques de masse, quelle que soit l'affection à combattre et le médicament administré, sont avant tout confrontés au problème de la définition d'un protocole optimal, que nous avons déjà défini comme permettant d'obtenir, avec des contraintes logistiques acceptables, une efficacité maximale du traitement.

L'objectif des campagnes de masse par ivermectine contre l'onchocercose est d'abaisser l'intensité de l'infestation dans les populations au dessous d'un certain seuil, afin de diminuer l'incidence des lésions oculaires graves d'origine onchocerquienne. Nous avons vu au chapitre précédent que quelques auteurs seulement ont tenté de définir un tel seuil à partir d'indices parasitologiques:

- nous pensons que celui-ci ne correspond pas au "niveau d'intolérabilité" décrit par Prost *et al.* (1979), à partir duquel "la survie de la communauté en tant que groupe constitué est en jeu", situation qui pour ces auteurs définit l'hyperendémicité, mais qu'il serait plus proche de celui au delà duquel, toujours selon Prost *et al.*, "la maladie cesse d'être socialement inapparente et n'a pas atteint un niveau intolérable pour le groupe qu'elle affecte", c'est à dire quand l'infestation sévit sur le mode mésoendémique. Quoiqu'il en soit, ces niveaux d'endémie étant définis en fonction des indices microfilariens, ils ne peuvent être utilisés pour juger de l'efficacité d'un protocole thérapeutique;

- Remme *et al.* (1989b et 1990a), étudiant en savane d'Afrique de l'Ouest les corrélations entre charge microfilarienne et prévalence des lésions oculaires graves, montrent que les villages dont la CMFL est supérieure à 10 microfilaires par biopsie sont des communautés à risque, c'est à dire où "l'onchocercose oculaire commence à devenir

un important problème de santé publique". Compte tenu de la différence de méthodologie employée, nous avons vu que cette CMFL seuil correspond dans notre étude à la valeur de 25 microfilaires par biopsie.

C'est à partir de ce critère, défini à partir d'un indice quantitatif, que l'efficacité des différents protocoles thérapeutiques peut être discutée. Il est ainsi possible de préciser les deux aspects essentiels du protocole que sont l'intervalle entre les deux premières cures et le rythme des traitements ultérieurs.

Nous avons vu qu'un an après une première prise d'ivermectine, la CMFL du groupe 2, dont la valeur initiale était de 136, est remontée à une valeur de 37 microfilaires par biopsie. Cette CMFL est nettement supérieure au seuil de risque précédemment défini. En revanche, après deux traitements séparés de six mois (groupes 4 et 6), la densité microfilarienne moyenne reste très en dessous de cette même valeur limite: la CMFL est en effet maintenue à moins de 5 microfilaires par biopsie. Il apparaît donc qu'en ce qui concerne les communautés en situation d'hyperendémie moyenne ou forte, le bénéfice d'un traitement semestriel pendant la première année soit considérable et justifie largement l'effort logistique nécessaire.

Qu'en est-il pour les populations moins fortement parasitées? Nous avons vu que dans le village de Mbeing, en hyperendémie faible, la CMFL, initialement de 25,1 microfilaires par biopsie, c'est à dire à la limite du seuil de risque, est réduite à 7,6 un an après le traitement. Dans ce village, un traitement annuel suffirait probablement à limiter considérablement les manifestations graves de l'infestation. Le taux de réduction, d'environ 70%, variant peu en fonction de l'intensité de l'infestation, il est probable que dans les villages dont la CMFL avant traitement est inférieure à 80, deux cures initiales espacées d'un an suffisent à maintenir cet indice au dessous du seuil de risque de 25 microfilaires par biopsie ($80 \times 0,30 \approx 25$).

Nous avons déjà souligné que peu d'études concernent l'efficacité de plus de deux traitements successifs par ivermectine. Lors de notre essai, deux groupes vivant en zone d'hyperendémie moyenne (groupes 5 et 6) ont été surveillés du point de vue parasitologique avec un recul de 18 mois par rapport à la première prise médicamenteuse. Dans cette étude, nous montrons qu'un an après deux cures d'ivermectine espacées de six mois, la CMFL du groupe 5 (16,2 microfilaires par biopsie) est inférieure au seuil de risque. Dans l'hypothèse probable selon laquelle le taux de réduction de la CMFL observé dans le groupe 5 (85%) varie peu avec le niveau d'hyperendémicité, les communautés dont la CMFL initiale est inférieure à 160 verront cet indice maintenu au

dessous de sa valeur seuil avec le protocole thérapeutique suivi par le groupe 5 ($160 \times 0,15 \approx 25$). Pour les villages dont la CMFL est supérieure à 160 microfilaires par biopsie, les traitements devraient être plus fréquents si l'on veut atteindre rapidement une intensité d'infestation tolérable.

La nécessité de choisir le rythme des traitements successifs en fonction de la situation épidémiologique initiale a été soulignée par certains auteurs; Brown et Neu (1990), notamment, suggèrent que des cures espacées de 24 mois pourraient suffire dans des situations d'endémie relativement faible. En ce qui concerne le protocole proposé par Taylor (1990), établi à partir de résultats observés dans une zone relativement peu infestée du Libéria et basé sur une fréquence annuelle des traitements dès la première prise, notre étude montre qu'il ne saurait être conseillé pour des programmes chimiothérapeutiques intéressant des zones d'hyperendémie moyenne ou forte.

4.4. Influence des facteurs individuels dans l'efficacité du traitement:

Nous avons montré:

- d'une part qu'à l'intérieur d'une classe d'âge, le taux de réduction des densités microfilariennes chez les sujets présentant de faibles charges initiales est inférieur à celui qu'on observe chez les sujets fortement parasités avant traitement;

- d'autre part et inversement, que parmi les sujets présentant une charge initiale inférieure à 100 microfilaires par biopsie, le taux de réduction tend à diminuer avec l'âge des sujets.

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ces phénomènes:

- les sujets faiblement parasités, quel que soit leur âge, ne sont probablement exposés que depuis quelques années à la transmission du parasite. Chez ces sujets, la ponte de plus en plus massive d'embryons, conséquence des infestations successives et de la maturation d'un nombre croissant de vers adultes, se manifeste par une augmentation de la charge microfilarienne dermique. Cette croissance se poursuit jusqu'à ce que la mortalité des onchocercs compense la maturation des jeunes vers adultes. Le taux de réduction des densités microfilariennes après traitement représente la résultante de ce phénomène et de l'activité microfilaricide de l'ivermectine. C'est pourquoi, chez les sujets qui voient encore leur charge microfilarienne augmenter, et qui sont donc encore assez faiblement parasités, ce taux de réduction est inférieur à celui des personnes chez

lesquelles la population d'onchocercs adultes est en phase d'équilibre. Cette hypothèse est analogue à celle, exposée précédemment, qui visait à expliquer les différences d'efficacité du traitement dans les diverses zones d'étude par la variabilité des critères d'inclusion;

- il est possible que le statut immunitaire des patients vis à vis du parasite joue un rôle dans ces différences d'efficacité du médicament. Les modes d'action de l'ivermectine sur les parasites sont encore très mal connus, mais si l'activité microfilaricide fait intervenir des mécanismes immunologiques, il est probable qu'elle n'aura pas la même intensité chez les sujets dont l'infestation est débutante et chez ceux dont le système immunitaire est depuis longtemps sollicité. Dans une étude menée dans l'aire d'OCP, la surveillance de l'efficacité du traitement sur les indices parasitologiques est associée à une étude sérologique longitudinale (Anonyme, 1990). Les résultats de ce travail permettront probablement d'apporter des réponses à ces hypothèses.

5. CONCLUSION:

Nous avons tenté de définir dans ce chapitre des critères permettant de choisir entre les différents protocoles thérapeutiques proposés. Le but du traitement est d'abaisser les charges microfilarieuses au dessous d'un certain seuil, difficile à fixer, mais que l'on peut estimer à 25 microfilaires par biopsie dans l'ensemble de la communauté. Il est souhaitable, compte tenu de la rapidité d'évolution de certaines lésions oculaires graves, que cet objectif soit atteint le plus promptement possible. C'est pourquoi un intervalle de six mois entre les deux premières prises d'ivermectine (à 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$) nous semble nécessaire dès que la CMFL dépasse 80 microfilaires par biopsie.

Un certain nombre de points restent à éclaircir:

- l'intérêt d'un traitement initial à 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en cas de forte infestation de la communauté reste à définir;

- la dynamique de repopulation de la peau par les microfilaires après traitement devrait être précisée; il serait notamment intéressant de connaître le délai au bout duquel les charges sont revenues à leur niveau initial;

- les causes de la disparité des réponses des sujets au médicament devraient être également recherchées; les faibles réponses au traitement peuvent être liées à des facteurs familiaux ou acquis; ceux qui influencent l'absorption du médicament au niveau digestif mériteraient d'être élucidés; cela permettrait peut-être, en modifiant de façon minime le protocole de traitement, d'améliorer significativement son efficacité.

CHAPITRE 8

EFFETS DU TRAITEMENT PAR IVERMECTINE SUR LES LÉSIONS OCULAIRES ET DERMATOLOGIQUES



1. DESCRIPTION ET COMPARAISON DES GROUPES DE SUIVI OPHTALMOLOGIQUE:

1.1. Description:

1.1.1. Suivi de l'évolution de l'acuité visuelle:

Deux groupes ont été considérés:

- un échantillon de 929 sujets âgés de cinq ans et plus, résidant en zone d'hyperendémie moyenne (Bonandika-Ngoumi), examiné avant et six mois après un premier traitement;
- un échantillon de 327 hommes de 15 à 35 ans, résidant en zone d'endémie moyenne ou faible (Kouman-Lagoye), examinés avant et un an après un premier traitement.

1.1.2. Suivi de l'évolution des lésions oculaires:

Cette étude n'a concerné que des hommes de 15 à 35 ans. Plusieurs cohortes de sujets ont été suivies (sauf précision, les traitements ont été administrés à la dose de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$):

- groupe 1: 323 sujets, résidant en zone d'hyperendémie moyenne ou faible (Kouman-Lagoye), examinés avant et un an après un premier traitement;
- groupe 2: 248 sujets, résidant en zone de méso-hypoendémie (Ndok-Vongna), examinés avant et un an après un premier traitement;
- groupe 3: 138 sujets, résidant en zone d'hyperendémie moyenne (Bonandika-Ngoumi), examinés avant et un an après un second traitement administré six mois après le premier;
- groupe 4: 90 sujets, résidant en zone d'hyperendémie moyenne (Bonandika-Ngoumi), examinés avant et six mois après un troisième traitement (les trois prises étant espacées de six mois);
- groupe 5: 63 sujets, résidant en zone d'hyperendémie forte (Babidan-Koubao), examinés avant et un an après un premier traitement à demi-dose (75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) suivi six mois après d'un traitement à dose de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

1.2. Comparaison des groupes de suivi des lésions oculaires:

La comparaison a porté sur la prévalence des quatre principales lésions oculaires prises en compte dans ce chapitre: microfiliaires dans la chambre antérieure de l'oeil (MFCA), kératites ponctuées (KP), chorioretinite (CR) et atrophie optique (AO).

Avant traitement, la prévalence des kératites ponctuées dans le groupe 2, méso-hypoendémique, est significativement supérieure à celle observée dans le groupe 1, hyperendémique ($\chi^2=11,57$). L'inverse est constaté en ce qui concerne la prévalence des MFCA ($\chi^2=51,2$). Les chorioretinites sont aussi fréquentes dans les deux groupes considérés ($\chi^2=0,001$) (tableau 17).

La prévalence des KP et des MFCA avant traitement est identique dans les groupes 3 et 4 (respectivement $\chi^2=1,89$ et $0,01$). En revanche, les chorioretinites sont significativement plus fréquentes dans le groupe 3 ($\chi^2=4,14$). Il en est de même en ce qui concerne les atrophies optiques (tableau 18).

2. EVOLUTION DE L'ACUITE VISUELLE:

Nous avons analysé oeil par oeil l'évolution de l'acuité visuelle après traitement par ivermectine (tableaux V.1 et V.2 en annexe).

Six mois après un premier traitement (929 sujets examinés, soit 1858 yeux), 83% des examens ne sont pas modifiés, l'acuité visuelle augmente dans 6,5% des cas et diminue dans 10,5% des cas. Si l'on ne considère que les variations de l'acuité visuelle égales ou supérieures à 3/10, les résultats s'améliorent dans 2,4% des cas et s'aggravent dans 2,7% des cas. Ainsi, globalement, l'acuité visuelle ne semble pas modifiée dans les six premiers mois suivant un traitement par ivermectine. Nous avons calculé le rapport entre le nombre d'améliorations et le nombre d'aggravations en fonction de l'acuité visuelle initiale (tableau 20). On constate que lorsque l'acuité visuelle avant traitement est "intermédiaire" (de 1/20 à 8/10), les améliorations sont plus fréquentes que les aggravations: notamment, si l'acuité visuelle initiale est comprise entre 3/10 et 5/10, les

améliorations sont environ quatre fois plus nombreuses que les aggravations. Par ailleurs, parmi les 55 cas de vision nulle avant traitement, 17 (31%) s'améliorent.

Un an après un premier traitement (327 hommes de 15 à 35 ans, soit 654 yeux), l'acuité visuelle augmente dans 4,4% des cas et diminue dans 13% des cas (tableau V.2); ces chiffres sont respectivement de 1,5% et de 2,6% en ne prenant en compte que les variations de 3/10 et plus.

Nous avons confronté ces résultats à ceux de l'examen lésionnel: on constate qu'il est en général difficile de rattacher les variations de l'acuité visuelle supérieures à 3/10 à une modification du tableau lésionnel, notamment en ce qui concerne les améliorations.

A plusieurs reprises, des sujets nous ont signalé spontanément que leur acuité visuelle s'était améliorée après le traitement.

3. EVOLUTION DES LESIONS OCULAIRES:

3.1. Microfilaires dans la chambre antérieure:

3.1.1. Evolution de la prévalence des MFCA:

Quel que soit le groupe considéré, la prévalence des MFCA chute de manière significative après traitement par ivermectine*.

Un an après la première prise d'ivermectine, le pourcentage de porteurs de MFCA est réduit de 84% en zone hyperendémique (groupe 1) et de 90% en zone mésoendémique (groupe 2) (tableau 17). L'importance de cette chute n'est pas significativement différente entre les deux groupes ($\chi^2 = 0,21$).

Six mois après un premier traitement, la prévalence des MFCA dans les groupes 3 et 4 est comprise entre 21 et 22%. Ce pourcentage important est probablement lié à l'existence de fortes charges microfilariennes initiales. Un an après une deuxième prise d'ivermectine, cette prévalence est réduite de 73% dans le groupe 3 et de 68% dans le groupe 4, ce dernier ayant reçu un troisième traitement six mois après le second (tableau 18). L'importance de cette chute n'est pas significativement différente entre les deux groupes ($\chi^2 = 0,06$).

* Ecart-réduits obtenus: 7,95 (groupe 1), 3,00 (groupe 2), 4,31 (groupe 3), 2,84 (groupe 4).

Il semble donc que si un deuxième traitement permet d'accroître l'effet du premier sur la prévalence des MFCA, une troisième prise d'ivermectine n'entraîne de ce point de vue aucun avantage supplémentaire.

3.1.2. Evolution du nombre moyen de MFCA par oeil examiné:

L'effet du traitement par ivermectine se manifeste non seulement sur la prévalence, mais également sur le nombre moyen de parasites observés dans la chambre antérieure de l'oeil: dans le groupe 1, avant traitement, plus de 20% des yeux porteurs de MFCA présentaient une charge supérieure à 20 microfilaires. Un an après traitement, ce pourcentage n'est plus que de 15% (tableau V.3).

En zone méso-hypoendémique (groupe 2), aucun sujet ne présente plus de cinq microfilaires dans la chambre antérieure un an après un premier traitement.

Si, comme nous l'avons constaté, un troisième traitement ne renforce pas l'effet des précédents sur la prévalence des MFCA, il ne semble pas en être de même si l'on prend en compte le nombre de microfilaires résiduelles: un an après deux traitements, 25% des yeux porteurs de MFCA présentent plus de cinq microfilaires dans la chambre antérieure. Après trois traitements, toutes les charges résiduelles sont inférieures à cette valeur.

3.2. Kératites ponctuées:

3.2.1. Evolution de la prévalence des kératites ponctuées:

Un an après un premier traitement, la prévalence des KP a augmenté de façon significative dans le groupe 1 (hyperendémie moyenne ou faible) (écart-réduit = 2,32). Cette augmentation est toutefois relativement faible, puisque le pourcentage de porteurs de KP passe de 34,7 à 41,5% (tableau 17). En revanche, en zone méso-hypoendémique (groupe 2), on observe une baisse significative de la prévalence des KP, qui passe de 48,8 à 28,2% (écart-réduit = 5,81).

Un an après un deuxième traitement, on observe dans les groupes 3 et 4 une baisse de la prévalence des kératites ponctuées: le pourcentage de porteurs de KP passe de 50,7 à 42,8% dans le groupe 3 et de 60 à 51,1% dans le groupe 4, qui a reçu un troisième traitement. Toutefois, cette baisse n'est pas significative (écarts-réduits respectivement de 1,91 et 1,51).

3.2.2. Evolution du nombre moyen de kératites ponctuées par oeil examiné:

Si l'on ne considère que les yeux présentant des lésions de kératites ponctuées, on constate qu'avant traitement, en zone hyperendémique (groupe 1), 10,5% d'entre eux présentent plus de cinq opacités. Ce pourcentage passe à 14,2% un an après traitement. En zone mésoendémique (groupe 2), la proportion passe de 9% avant traitement à 5,1% un an après. Ces évolutions (augmentation pour le groupe 3, baisse pour le groupe 4) sont similaires à celles que l'on a décrites à propos de la prévalence des kératites ponctuées.

Le pourcentage d'yeux présentant plus de cinq KP diminue nettement après un deuxième traitement: dans le groupe 3, il passe de 13,7% avant la deuxième prise d'ivermectine à 7,4% un an après; dans le groupe 4, les proportions respectives sont de 16,2 et 5,9%.

3.3. Chorioretinites:

Un an après un premier traitement, on constate qu'en zone hyperendémique (groupe 1), la prévalence des chorioretinites, en passant de 13 à 15,8%, n'évolue pas de façon significative (écart-réduit = 1,88). En revanche, après ce délai, la prévalence a significativement diminué (passage de 12,9 à 7,3%) en zone méso-hypoendémique (écart-réduit = 3,13) (tableau 17).

Après un deuxième traitement, le pourcentage de porteurs de chorioretinites n'évolue pas de manière significative (passage de 29,7 à 27,5% dans le groupe 3), même quand un troisième traitement est administré (passage de 17,8 à 18,9% dans le groupe 4) (tableau 18).

3.4. Atrophies optiques:

Un an après un premier traitement la prévalence des atrophies optiques dans le groupe 1 reste à 1,9% (tableau 17).

Un an après une seconde cure d'ivermectine, cette prévalence, en passant de 5,1 à 5,8%, n'évolue pas de façon significative (tableau 18).

4. SUIVI DES LESIONS DU FOND D'OEIL PAR RETINOGRAPHIES:

Un certain nombre de lésions du fond d'oeil ont été photographiées à plusieurs reprises au cours des examens successifs. Pour certaines de ces lésions, des clichés ont été pris avant et après le premier traitement; pour d'autres, aucune photographie n'a été prise avant le premier traitement, mais il est possible d'analyser l'évolution au cours des retraitements successifs. Certaines lésions ont été photographiées à quatre reprises, de décembre 1987 à mai 1989.

Les comparaisons portent sur 81 lésions observées sur 66 yeux chez 49 hommes de 15 à 35 ans.

Les lésions observées peuvent être réparties en quatre principaux types:

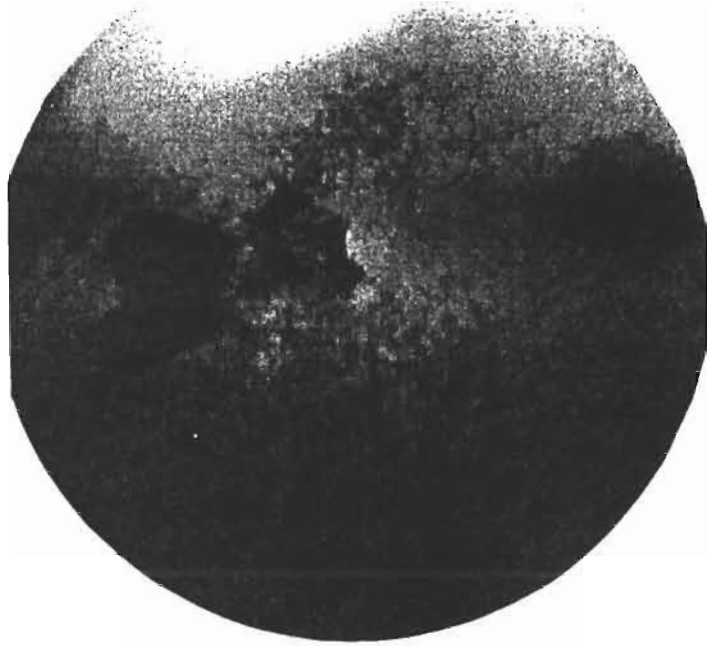
- les dépôts rétiniens punctiformes, dont l'aspect correspond dans certains cas à la rétinoopathie ponctuée albescente de Védý *et al.* (1971); l'évolution de ce type de lésion est appréciée sur le nombre de ponctuations observées;

- les altérations de l'épithélium pigmentaire, se présentant sous des aspects "pommelé", "mité" ou "granité" de la rétine;

- les foyers chorioretiniens avec choroïde visible et/ou migration pigmentaire avec pigment en amas; trois critères ont été utilisés pour juger de leur évolution: la taille du foyer, l'existence ou non d'amas pigmentaires, la taille des amas de pigments préexistants;

- les atrophies optiques, dont l'évolution est difficilement appréciable.

(A)



(B)

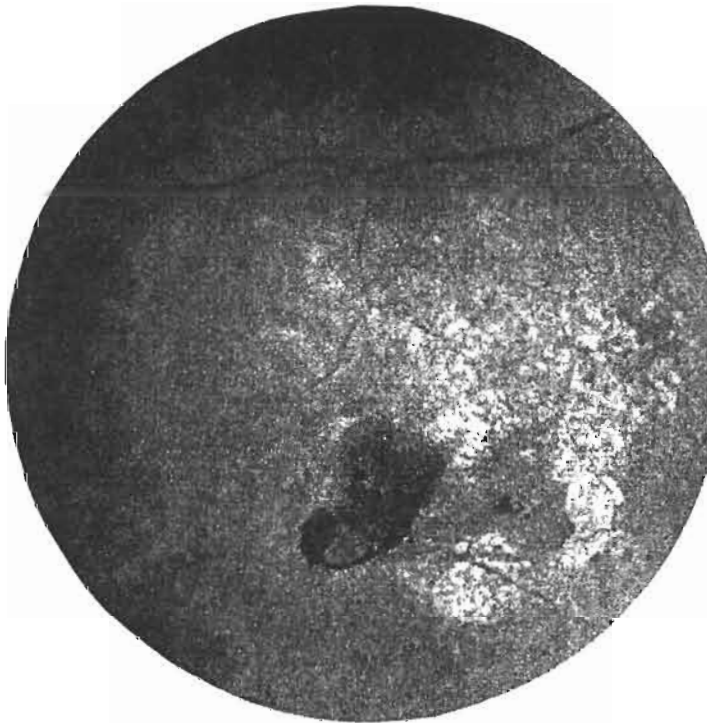


Planche 5: rétino-graphies montrant chez un homme de 28 ans résidant à Ngoumi 3 l'évolution d'une lésion chorio-rétinienne avec dépôt de pigment.

A: décembre 1987 (avant le premier traitement par ivermectine)

B: mai 1989 (un an après deux traitements espacés de six mois).

Conclusion: extension très minime du foyer chorio-rétinien à droite et au dessous de l'amas de pigment.

(A)



(B)

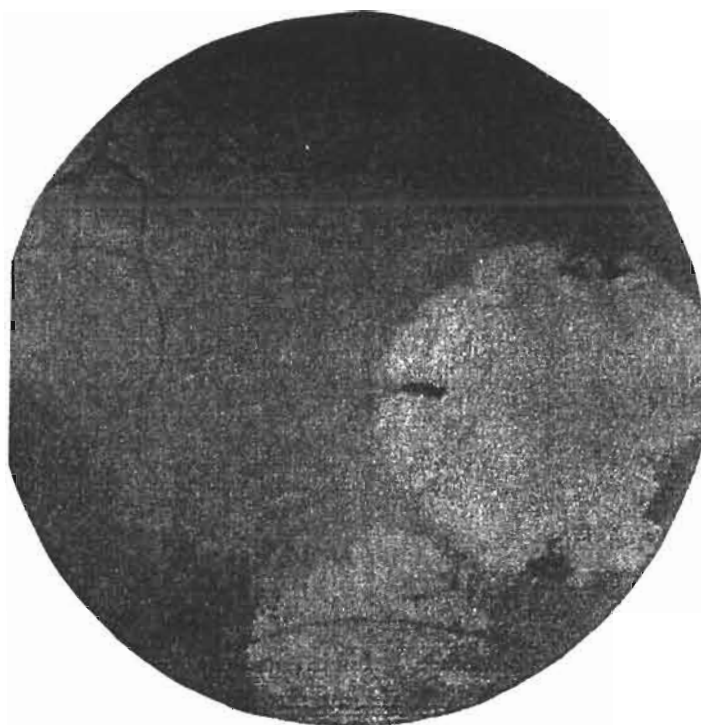


Planche 6: rétinoographies montrant chez un homme de 32 ans résidant à Ribao l'évolution d'un foyer chorio-rétinien avec dépôt de pigment.

A: mai 1988 (avant le premier traitement par ivermectine)

B: mai 1989 (un an après le premier traitement).

Conclusion: extension minimale du foyer chorio-rétinien et de l'amas de pigment.

Sur les 81 lésions photographiées à plusieurs reprises, 68 sont restées stables au cours des examens successifs, 11 se sont aggravées et deux se sont améliorées:

- les 11 cas d'aggravation portent sur des foyers chorio-rétiniens; pour la plupart, ils ne diffèrent par aucun signe de l'évolution naturelle des lésions en l'absence de traitement: dans cinq cas, on observe une augmentation de la taille des amas de pigment ou une apparition de nouveaux amas et dans six cas, une augmentation de la surface du foyer; cependant, il faut souligner que dans trois des six dernières observations, la limite du foyer, relativement floue initialement, tend à devenir plus nette, cette évolution évoquant un processus de cicatrisation ou de fixation de la lésion;

- un des deux cas d'amélioration concerne une lésion correspondant à une rétinopathie ponctuée albescente onchocercienne; dans l'autre cas, il s'agit d'une diminution du pigment au niveau d'un foyer chorio-rétinien.

5. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DE BIOPSIES CUTANÉES AVANT ET APRES TRAITEMENT PAR IVERMECTINE:

Des biopsies cutanées destinées à être étudiées du point de vue histologique ont été prélevées avant et six mois après un premier traitement chez 10 sujets habitant un quartier hyperendémique de Touboro. Ces personnes présentaient des lésions d'atrophie cutanée plus ou moins marquées et leurs charges microfilariennes variaient de 19,5 à 437,5 microfilaries par biopsie. Les prélèvements ont été réalisés au niveau de la jambe, à un travers de doigt au dessous de la tête du péroné.

Les biopsies ont été coupées puis colorées soit à l'hématoxyline, soit à l'orcéine.

Avant traitement, le derme apparaît envahi par un tissu cicatriciel constitué de rares fibroblastes visibles entre d'épaisses fibres collagènes; les vaisseaux capillaires sont peu nombreux, voire absents; la coloration à l'orcéine met en évidence, dans toutes les biopsies, une disparition complète des fibres élastiques.

Six mois après le premier traitement par ivermectine, on constate que les fibres collagènes ont une organisation normale et la présence de fibres élastiques légèrement fragmentées ou épaissies; par ailleurs, les capillaires sont devenus visibles. Il semble donc que l'ivermectine entraîne une réduction de la fibrose cutanée décrite dans l'onchocercose.

6. DISCUSSION:

Seule une comparaison de l'évolution des lésions oculaires entre un groupe traité par ivermectine et un groupe témoin aurait permis de faire la part de l'effet de l'ivermectine dans nos observations. Il est évident, compte tenu des résultats ophtalmologiques des études en phase III, qu'une telle étude comparative est inconcevable et que tous les sujets présentant des lésions oculaires onchocerquiennes doivent être traités le plus rapidement possible par ivermectine.

6.1. Evolution de l'acuité visuelle:

Afin de limiter le risque de considérer comme une amélioration (ou une aggravation) ce qui ne serait qu'une simple fluctuation des résultats d'un examen sur l'autre, nous n'avons considéré comme significatives que les variations d'acuité de 3/10 ou plus. Même avec cette restriction, la proportion des sujets présentant une amélioration de l'acuité visuelle après traitement est relativement importante: six mois après une première cure, 2,4% des yeux examinés se sont améliorés.

Des cas d'amélioration semblables ont été signalés au cours d'études en phase III (Newland *et al.*, 1988; Taylor *et al.*, 1989; Dadzie *et al.*, 1989a). Ces derniers auteurs précisent que les cas d'amélioration sont observés en proportion comparable dans les trois groupes traités par ivermectine et dans le groupe témoin.

Les données concernant l'évolution de l'acuité visuelle au cours des autres traitements de masse par ivermectine sont extrêmement rares: seuls Dadzie *et al.* (1990a) présentent des résultats concernant 586 personnes traitées au Ghana en zone de savane. Ces auteurs observent que quatre mois et un an après une première prise d'ivermectine, "les acuités visuelles sont restées parfaitement stables" par rapport à celles mesurées avant traitement.

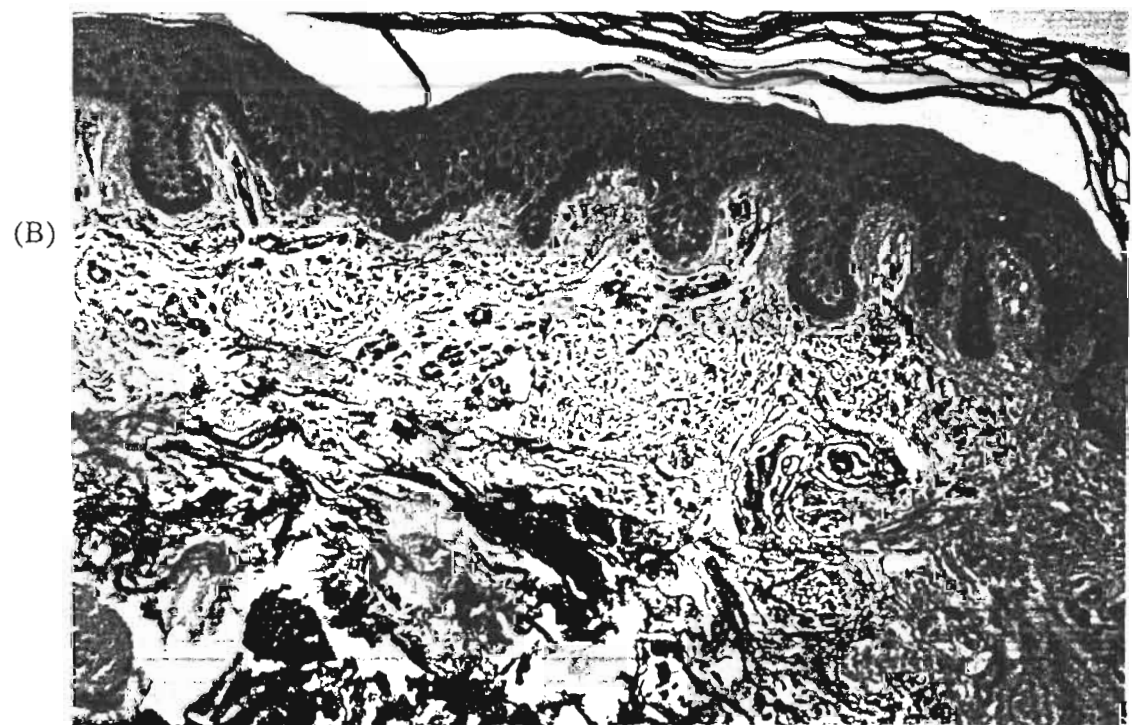
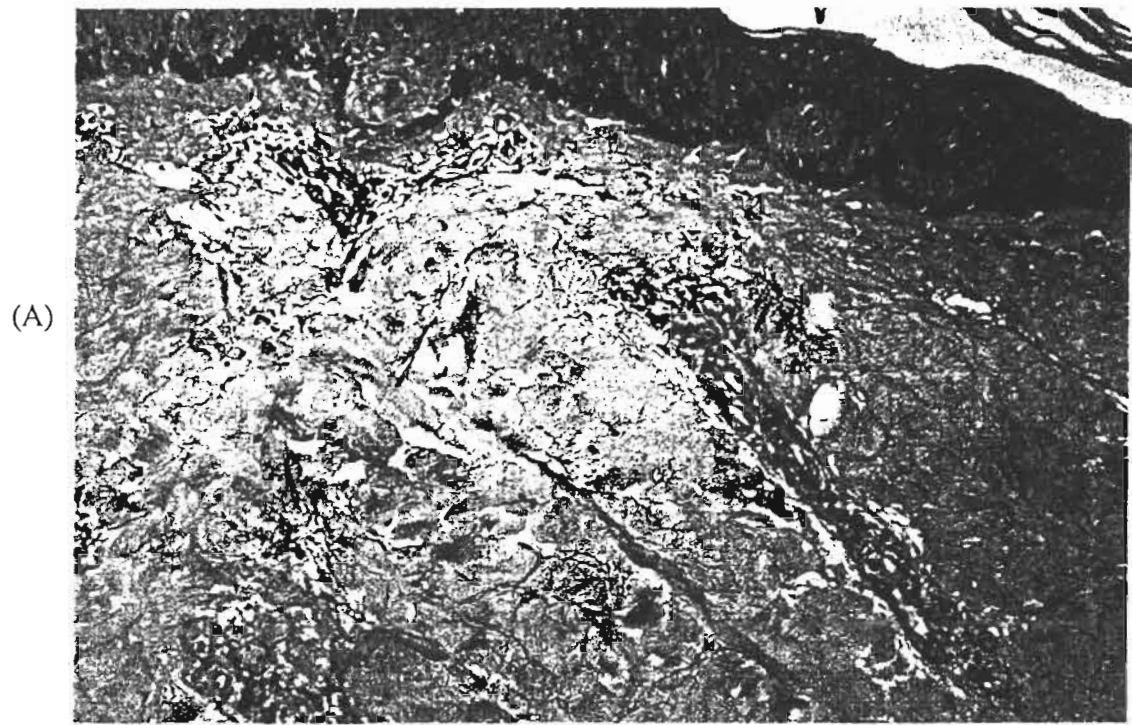


Planche 7: Coupes de biopsies cutanées colorées à l'hématoxyline-éosine.

A: avant traitement par ivermectine

B: six mois après traitement.

6.2. Evolution des lésions oculaires:

6.2.1. Evolution des MFCA:

La chute spectaculaire, après traitement par ivermectine, de la prévalence des MFCA et de la charge microfilarienne intraoculaire ont été mises en évidence dès les essais en phase I (Coulaud *et al.*, 1984; Awadzi *et al.*, 1984 et 1985). Le nombre moyen de microfilaries dans la chambre antérieure baisse progressivement jusqu'au troisième mois, puis reste proche de zéro pendant plus d'un an (Taylor *et al.*, 1986 et 1989; Dadzie *et al.*, 1987; Newland *et al.*, 1988; Vingtain *et al.*, 1988). Ce résultat est particulièrement important du fait que la présence de nombreuses MFCA est un facteur de risque de complications oculaires graves (Thylefors et Brinkmann, 1977).

Nos données confirment largement ces résultats; ils permettent de montrer en plus qu'un deuxième traitement renforce l'effet du premier mais qu'une troisième cure n'entraîne pas de baisse supplémentaire de la prévalence des MFCA. Ces observations sont à rapprocher des résultats parasitologiques présentés au chapitre 7, où l'on a montré qu'en zone hyperendémique, des prises successives d'ivermectine ne permettent pas d'abaisser les charges microfilariennes dermiques au dessous d'une certaine valeur.

6.2.2. Evolution des kératites ponctuées:

Nous avons constaté dans la vallée de la Vina que quel que soit le niveau d'endémie, la proportion des porteurs de kératites ponctuées évolue relativement peu après traitement, même si des augmentations ou des baisses significatives peuvent être observées. Ces résultats diffèrent sensiblement de ceux rapportés par les autres auteurs: au cours des essais en phase II et III, il a été constaté en effet que la prévalence des kératites ponctuées était considérablement abaissée après la prise d'ivermectine, le niveau le plus bas étant atteint entre le troisième et le sixième mois (Larivière *et al.*, 1985; Taylor *et al.*, 1986, Dadzie *et al.*, 1987 et 1989a; Newland *et al.*, 1988; Taylor *et al.*, 1989).

Cette discordance est probablement liée à une différence dans les critères de diagnostic: au Nord-Cameroun, tous les stades de la kératite ponctuée ont été pris en compte, y compris ceux où la lésion est en voie de régression et n'est presque plus visible. Il est probable que nos résultats se seraient rapprochés de ceux des autres études si nous n'avions considéré que les lésions franchement "actives".

6.2.3. Evolution des lésions du fond d'oeil:

D'après l'ensemble des études en phases II et III, il apparaît que l'ivermectine a peu d'effet sur l'évolution naturelle des lésions du fond d'oeil (Semba *et al.*, 1990); il semble même que dans certains cas, le traitement n'ait pas permis de prévenir l'apparition de nouvelles lésions. De même, Dadzie *et al.* (1990a) n'observent aucune évolution significative de la prévalence des lésions du fond d'oeil un an après un traitement à large échelle.

Nos résultats permettent de préciser ces observations. S'il est peu probable que les lésions avancées, pour une large part cicatricielles, régressent de façon significative, il semble en revanche que l'ivermectine est susceptible d'avoir un effet sur la progression des foyers chorio-rétiniens évolutifs. Certains aspects évocateurs d'une stabilisation de ces lésions doivent être confirmés par la poursuite de l'étude rétinographique longitudinale menée au Nord-Cameroun.

6.3. Effet de l'ivermectine sur les lésions cutanées:

Les résultats concernant l'évolution de la structure du derme après traitement par ivermectine sont assez surprenants. Macroscopiquement, nous avons pu constater, en réalisant des biopsies chez des sujets traités plus de deux fois, que la peau de ces derniers était plus facile à saisir, signe d'une diminution de l'infiltration cutanée. Nous avons pu observer également dans certains cas une régression des lésions de gale filarienne dans les mois suivant un premier traitement par ivermectine. L'interprétation de ces observations est relativement aisée, la disparition des microfilaries dermiques pouvant entraîner une diminution des processus inflammatoires. Mais il semble difficile de rattacher la régression des lésions de fibrose à l'activité microfilaricide du produit. Des études complémentaires doivent être entreprises afin de déterminer le mode d'action de l'ivermectine qui permet d'aboutir à ce résultat.

7. CONCLUSION:

Il est prévu de poursuivre au Nord-Cameroun pendant cinq années supplémentaires l'étude de l'évolution des lésions du fond d'oeil chez les sujets traités par ivermectine. Cela permettra d'apprécier dans quelle mesure cette évolution est liée à la présence de microfilaires dans l'oeil. Les données obtenues devront être confrontées à celles concernant l'évolution des lésions en l'absence de toute mesure de lutte contre l'onchocercose (Budden, 1957; Rolland, 1974; Anderson *et al.*, 1976b; Rolland *et al.*, 1978) et dans les suites de programmes de lutte antivectorielle (Thylefors et Rolland, 1976; Rolland et Thylefors, 1979; Thylefors et Tonjum, 1980; Rolland, 1981).

Tableau 17: Prévalence des lésions oculaires avant et un an après traitement par ivermectine en zone hyperendémique (Kouman-Lagoye) (323 sujets) et en zone méso-hypoendémique (Ndok-Vongna) (248 sujets).
 KP: Kératite ponctuée; MFCA: microfilaires dans la chambre antérieure; CR: chorioretinite; AO: atrophie optique.

SECTEUR		K. P.		M. F. C. A.		C. R.		A. O.	
		avant ttt	après ttt	avant ttt	après ttt	avant ttt	après ttt	avant ttt	après ttt
Groupe 1 (Kouman-Lagoye)	n %	112 34,7%	134 41,5%	86 26,6%	14 4,3%	42 13,0%	51 15,8%	6 1,9%	6 1,9%
Groupe 2 (Ndok-Vongna)	n %	121 48,8%	70 28,2%	10 4,0%	1 0,4%	32 12,9%	18 7,3%	1 0,4%	0 0%

Tableau 18: Prévalence des lésions oculaires avant et un an après un deuxième traitement par ivermectine en zone hyperendémique hyperendémique avec ou sans traitement intermédiaire (respectivement groupes 4 (90 sujets) et 3 (138 sujets)).

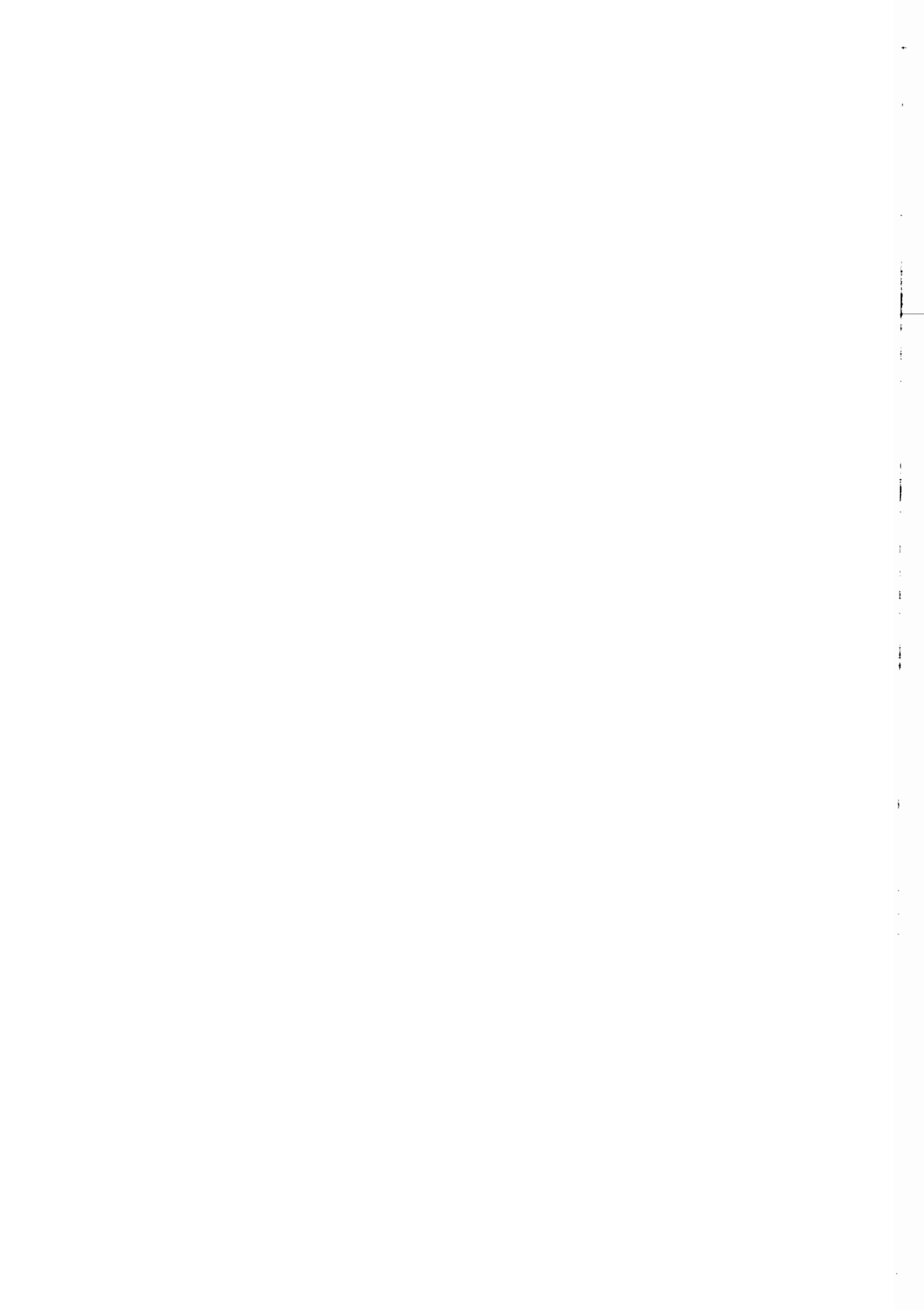
SECTEUR		K. P.		M. F. C. A.		C. R.		A. O.	
		avant 2° ttt	Un an après 2° ttt	avant 2° ttt	Un an après 2° ttt	avant 2° ttt	Un an après 2° ttt	avant 2° ttt	Un an après 2° ttt
Groupe 3	n %	70 50,7%	59 42,8%	30 21,7%	8 5,8%	41 29,7%	38 27,5%	7 5,1%	8 5,8%
Groupe 4	n %	54 60,0%	46 51,1%	19 21,1%	6 6,7%	16 17,8%	17 18,9%	2 2,2%	1 1,1%

Tableau 19: Prévalence des lésions oculaires avant et six mois après deux traitement espacés de six mois, le premier ayant été administré à la dose de 75 µg/kg, en région d'hyperendémie forte (Babidan-Koubao) (63 sujets).

		K. P.	M. F. C. A.	C. R.	A. O.
Avant traitement	n %	38 60,3%	40 63,5%	21 33,3%	5 7,9%
Après traitement	n %	17 27,0%	15 23,8%	20 31,7%	8 12,7%

Tableau 20: Evolution globale des acuités visuelles six mois après traitement par ivermectine en région hyperendémique (Bonandika-Ngoumi) (929 sujets, soit 1858 yeux).

A.V. avant TTT (en /10)	10	9	de 6 à 8	de 3 à 5	de 0,6 à 2	de P.L. à 0,4	Vision nulle	TOTAL
Nb d'yeux dont l'A.V. n'est pas modifiée	1462	12	8	7	5	10	38	1542
Nb d'yeux dont l'A.V. s'améliore	-	11	47	28	9	8	17	120
Nb d'yeux dont l'A.V. s'aggrave	130	14	27	6	8	11	-	196
Rapport amélior°/aggrav°	-	0,79	1,74	4,67	1,12	0,73	-	0,61



CHAPITRE 9

ETUDE DES EFFETS SECONDAIRES AU TRAITEMENT PAR IVERMECTINE

1. EFFETS SECONDAIRES BENINS:

1.1. Recensement et description (tableau 21):

Le prurit est d'intensité variable, en général intermittent. Dans certains cas, il est associé à une sensation de gêne au niveau des yeux, décrit comme un picotement généralement sans larmoiement associé.

Les oedèmes sont le plus souvent localisés à un membre, dans plus des trois quarts des cas un membre inférieur, au niveau de la cheville, de la jambe ou de la cuisse. Une dizaine de cas d'oedème de la face, touchant notamment les paupières, ont été notés. Nous n'avons observé aucun oedème généralisé. Parmi l'ensemble des effets secondaires, l'oedème est ressenti comme un des plus gênants par la population.

Les éruptions papuleuses peuvent être retrouvées sur les membres ou sur le tronc, assez souvent au niveau de l'abdomen. La lésion élémentaire est de diamètre variable, mais celui-ci ne dépasse pas un centimètre; elle est associée à un prurit marqué.

Les adénopathies douloureuses sont dans la très grande majorité des cas situées au niveau inguino-crural ; cependant, des localisations axillaires ont été observées. Elles sont souvent bilatérales et la peau située en regard présente des signes d'inflammation. Des adénopathies banales préexistaient en général au traitement.

Les douleurs, quelle que soit leur localisation, ne sont pas systématisées. Elles sont rarement intenses. Les douleurs épigastriques sont présentées comme une sensation de "chaud au coeur", mais un interrogatoire précis permet de les situer au niveau de la sphère digestive.

Certains sujets ont signalé la survenue de sensations vertigineuses mais aucun cas de vertige vrai n'a été observé.

Les effets secondaires les plus fréquents ont été regroupés en trois grands syndromes:

- prurit;
- syndrome algique, regroupant arthralgies, myalgies et céphalées;
- syndrome inflammatoire, regroupant oedèmes, éruptions papuleuses et adénopathies douloureuses.

1.2. Fréquence (tableau 21):

1.2.1. En fonction du protocole de recueil des données:

A partir de 1988, un interrogatoire standardisé, mené systématiquement juste avant l'administration du médicament, a permis de recenser les symptômes présentés par chacun des sujets avant traitement. Les villages traités pour la première fois en 1987, situés entre Bonandika et Ngoumi, n'ont pas bénéficié de ce protocole. Il est donc difficile en ce qui concerne les habitants de ces localités de distinguer les véritables effets secondaires qui ont suivi le premier traitement, notamment les signes subjectifs, de la symptomatologie préexistante à la prise d'ivermectine. Les résultats des deux groupes de villages d'hyperendémie moyenne (Bonandika-Ngoumi et Kouman-Reh) sont donc présentés séparément dans le tableau 21.

Pour chacun des effets secondaires considérés (à l'exception des sensations vertigineuses et de la fièvre), les incidences observées dans les deux groupes de villages sont significativement différentes: par exemple, 13,4% des sujets se sont plaints d'arthralgies dans les villages de Bonandika à Ngoumi, alors qu'entre Kouman et Reh, cet effet secondaire n'a été signalé que par 6,3% de la population. Quatre effets secondaires seulement ont été rencontrés plus fréquemment dans les villages de Kouman à Reh que dans ceux situés entre Bonandika et Ngoumi: il s'agit de l'œdème, des myalgies, de l'asthénie et des éruptions papuleuses. En revanche, pour la plupart d'entre eux, l'incidence est plus importante dans le groupe de villages dont les habitants n'avaient pas été soumis à un interrogatoire préalable. La différence est particulièrement nette pour les effets secondaires douloureux: arthralgies (fréquence x2), céphalées (x4), douleurs abdominales (x5), adénopathies douloureuses (x2,5), douleurs épigastriques (x4).

Elle est en revanche relativement faible en ce qui concerne les réactions cutanées: prurit, œdèmes et éruptions papuleuses.

1.2.2. En fonction de l'intensité de l'infestation dans la communauté:

1.2.2.1. Après un premier traitement:

Nous avons étudié les relations entre d'une part la prévalence et l'intensité de l'infestation et d'autre part la proportion de sujets présentant au moins une réaction secondaire au traitement (tableau VI.1 et figures 35a et b). On constate que la fréquence d'apparition des effets secondaires augmente rapidement à partir d'un indice microfilarien de 60-70%. Elle semble plus étroitement liée avec la charge microfilarienne moyenne

qu'avec la prévalence de l'infestation. Elle passe d'environ 10% des sujets traités dans les villages dont la CMFL est proche de 10 microfilaires par biopsie, à 35-40% dans les communautés présentant des CMFL supérieures à 100.

Lors de leur premier traitement, tous les villages situés entre Kouman et Vongna ont été examinés selon le même protocole. Nous avons vu que ces communautés peuvent être regroupées en fonction de l'intensité de l'infestation et que l'on peut distinguer:

- une zone d'hyperendémie moyenne (de Kouman à Reh);
- une zone d'hyperendémie faible (de Sora Mboum à Lagoye);
- une zone de mésoendémie (de Ndok à Vongna).

On observe que globalement la proportion de sujets se plaignant d'effets indésirables après traitement par ivermectine est trois à quatre fois plus élevée dans les villages d'hyperendémie moyenne que dans ceux d'hyperendémie faible (respectivement 35,8 et 9,3% de la population traitée). En revanche, bien qu'elles soient significativement différentes ($\chi^2 = 6,84$), l'incidence des réactions secondaires dans les zones d'hyperendémie faible est proche de celle relevée dans les villages mésoendémiques (respectivement 9,3 et 11,8% des sujets).

Quelle que soit l'importance de l'infestation dans la communauté, le prurit est de loin l'effet secondaire le plus fréquent. Son incidence varie largement en fonction du niveau d'endémie: elle est maximale dans les villages les plus atteints (16%), mais c'est paradoxalement dans les villages d'hyperendémie faible qu'elle est la moins élevée (3,1%).

Le syndrome algique est beaucoup plus fréquent en zone d'hyperendémie moyenne que dans les autres villages. Mais la proportion de sujets se plaignant d'arthralgies, de myalgies et de céphalées dans les villages d'hyperendémie faible (respectivement 0,9; 0,6 et 1% de la population) n'est pas significativement supérieure à celle observée après traitement des communautés mésoendémiques (1,1; 0,6 et 0,6%) (χ^2 respectivement de 0,14 ; 0,01 et 2,63).

L'incidence des divers signes constituant le syndrome inflammatoire est plus étroitement liée au niveau d'endémie préexistant que celle du syndrome algique. Ceci est particulièrement net en ce qui concerne les oedèmes, dont la fréquence d'apparition passe de 0,7% en zone mésoendémique à 1,5 et 6,5% respectivement dans les villages d'hyperendémie faible et moyenne. Cette croissance progressive de l'incidence en fonction de l'intensité de l'infestation est également observée pour les éruptions papuleuses et les adénopathies douloureuses.

Tableau 21: Fréquence d'apparition de chacun des effets secondaires en fonction du niveau d'endémie et de la phase de traitement.
 Le premier traitement de la zone Bonandika-Ngoumi n'a été accompagné d'aucun interrogatoire concernant la symptomatologie préexistante.
 N: nombre de sujets présentant chaque effet secondaire.

EFFET SECONDAIRE	ZONE D'HYPERENDEMIE MOYENNE (Bonandika-Ngoumi) 1° traitement (2253 traités)		ZONE D'HYPERENDEMIE MOYENNE (Kouman-Reh) 1° traitement (1113 traités)		ZONE D'HYPERENDEMIE FAIBLE (Sora Mboum-Lagoye) 1° traitement (1699 traités)		ZONE DE MESOENDEMIE (Ndok-Vongna) 1° traitement (2937 traités)		ZONE D'HYPERENDEMIE MOYENNE (Bonandika-Ngoumi) 2° traitement (2024 traités)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Prurit	453	20,1	178	16,0	52	3,1	226	7,7	86	4,2
Oedème	105	4,7	72	6,5	26	1,5	21	0,7	18	0,9
Arthralgie	302	13,4	70	6,3	16	0,9	31	1,1	20	1,0
Myalgies	47	2,1	46	4,1	10	0,6	18	0,6	8	0,4
Céphalée	273	12,1	36	3,2	17	1,0	17	0,6	26	1,3
Asthénie	25	1,1	22	2,0	3	0,2	13	0,4	16	0,8
Eruption papuleuse	14	0,6	18	1,6	24	1,4	17	0,6	4	0,2
Douleurs abdominales	156	6,9	15	1,3	7	0,4	4	0,1	15	0,7
Adénopathie douloureuse	75	3,3	13	1,2	10	0,6	7	0,2	2	0,1
Douleurs épigastriques	69	3,1	9	0,8	5	0,3	6	0,2	6	0,3
Sensation vertigineuse	18	0,8	8	0,7	3	0,2	3	0,1	8	0,4
Fièvre	8	0,4	3	0,3	0	0	0	0	1	0
Nausées	18	0,8	0	0	1	0,1	5	0,2	3	0,1
Consultation	-	-	399	35,8	158	9,3	346	11,8	179	8,8

Tableau 22: Fréquence d'apparition, en fonction de l'âge et de la charge microfilarienne initiale, des trois principaux types d'effets secondaires après un premier traitement par ivermectine en zone d'hyperendémie (Kouman-Lagoye).

CHARGE MICROFILARIENNE AVANT TRAITEMENT (mf/biopsie)	NOMBRE DE SUJETS TRAITES				EFFET SECONDAIRE											
					PRURIT				SYNDROME ALGIQUE				SYNDROME INFLAMMATOIRE			
	5 - 14 ans	15 - 39 ans	≥ 40 ans	Total	5 - 14 ans	15 - 39 ans	≥ 40 ans	Total	5 - 14 ans	15 - 39 ans	≥ 40 ans	Total	5 - 14 ans	15 - 39 ans	≥ 40 ans	Total
0	270	72	14	356	6 (2,2)	5 (6,9)	3 (21,4)	14 (3,9)	3 (1,1)	5 (6,9)	0 (0)	8 (2,2)	2 (0,7)	1 (1,4)	0 (0)	3 (0,8)
0,5 - 4,5	89	63	18	170	5 (5,6)	5 (7,9)	2 (11,1)	12 (7,1)	1 (1,1)	1 (1,6)	2 (11,1)	4 (2,4)	2 (2,2)	2 (3,2)	0 (0)	4 (2,4)
5 - 49,5	106	186	58	350	16 (15,1)	21 (11,3)	8 (13,8)	45 (12,9)	4 (3,8)	12 (6,5)	4 (6,9)	20 (5,7)	4 (3,8)	9 (4,8)	0 (0)	13 (3,7)
50 - 99,5	65	94	33	192	9 (13,8)	13 (13,8)	2 (6,1)	24 (12,5)	3 (4,6)	5 (5,3)	3 (9,1)	11 (5,7)	7 (10,8)	9 (9,6)	0 (0)	16 (8,3)
100 - 199,5	53	120	49	222	7 (13,2)	16 (13,3)	7 (14,3)	30 (13,5)	4 (7,5)	16 (13,3)	6 (12,2)	26 (11,7)	2 (3,8)	8 (6,7)	1 (2,0)	11 (5,0)
≥ 200	49	145	72	266	4 (8,2)	32 (22,1)	9 (12,5)	45 (16,9)	6 (12,2)	17 (11,7)	8 (11,1)	31 (11,7)	8 (16,3)	10 (6,9)	6 (8,3)	24 (9,0)
Total	632	680	244	1556	47 (7,4)	92 (13,5)	31 (12,7)	170 (10,9)	21 (3,3)	56 (8,2)	23 (9,4)	100 (6,4)	25 (4,0)	39 (5,7)	7 (2,9)	71 (4,6)

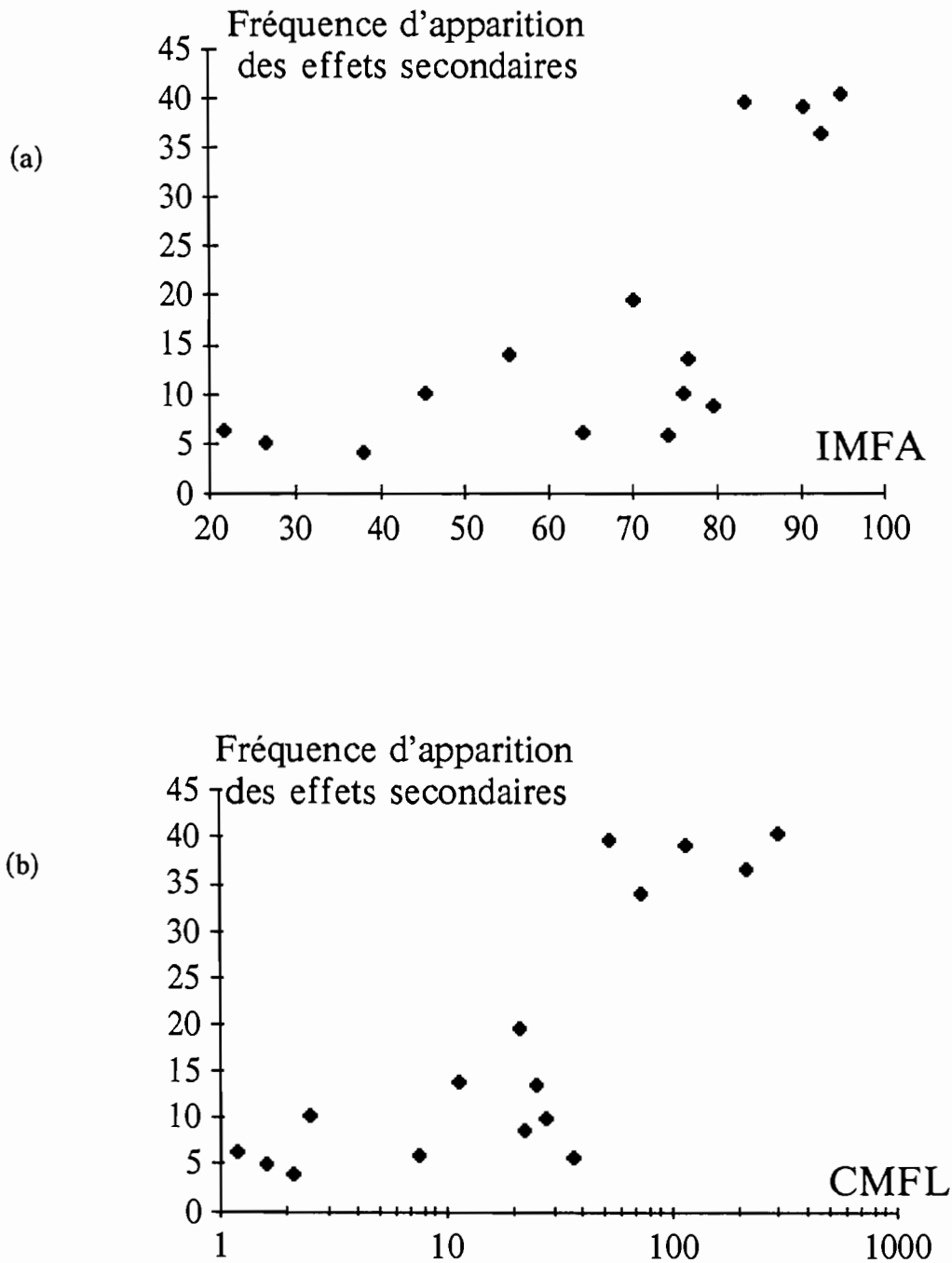


Figure 35 a-b : Relation entre les indices parasitologiques et le pourcentage de sujets présentant des effets secondaires après traitement par ivermectine. Chaque point correspond à un village.

- a : indice microfilarien ajusté (IMFA) ;
- b : charge microfilarienne de communauté (CMFL).

1.2.2.2. Après un deuxième traitement:

La fréquence d'apparition des effets secondaires après un deuxième traitement par ivermectine a été étudiée dans les villages situés entre Bonandika et Ngoumi (tableau 21). Ces communautés, en situation d'hyperendémie moyenne avant le début de la campagne chimiothérapique, présentent juste avant la deuxième distribution d'ivermectine des charges microfilariennes moyennes très faibles par rapport aux valeurs initiales: la CMFL y est inférieure à 5 microfilaries par biopsie. Juste avant la deuxième prise d'ivermectine, nous avons pris connaissance par interrogatoire de la symptomatologie présentée habituellement par chacun de ces sujets, selon le même protocole que les habitants des villages de Kouman à Vongna traités pour la première fois.

Dans la semaine qui a suivi la deuxième cure d'ivermectine, 8,8% des sujets traités présentent des réactions indésirables. A nouveau, la réaction la plus fréquente est le prurit, qui est à l'origine de près de la moitié des plaintes. On observe qu'après un deuxième traitement, l'incidence des effets secondaires dans cette population fortement infestée initialement est comparable à celle qui suit une première administration d'ivermectine dans des villages mésoendémiques: les seules différences importantes concernent l'incidence du prurit, plus forte dans les villages mésoendémiques, et celles des céphalées et des douleurs abdominales, plus importantes au contraire dans les localités initialement hyperendémiques.

1.2.3. En fonction de facteurs individuels:

La fréquence d'apparition, en fonction de l'âge et de la charge microfilarienne initiale, des trois principaux types d'effets secondaires, a été analysée dans les villages hyperendémiques après une première prise d'ivermectine (tableau 22). Les données concernant l'ensemble des villages, quel que soit leur niveau d'endémie, situés entre Kouman et Vongna sont présentées en annexe (tableau VI.2).

1.2.3.1. Age:

On constate que la fréquence d'apparition du prurit et du syndrome algique est significativement plus faible chez les enfants de 5 à 14 ans que chez les patients plus âgés. En revanche, l'incidence de ces deux types de réactions ne varie pas significativement entre les sujets de 15 à 39 ans et ceux de plus de 40 ans (chi² respectivement de 0,11 et 0,33 en ce qui concerne le prurit et le syndrome algique). En ce qui concerne le syndrome inflammatoire, son incidence varie peu avec l'âge.

1.2.3.2. Charge microfilarienne initiale:

Pour chaque effet secondaire, il existe une corrélation entre la charge microfilarienne initiale et l'incidence des effets secondaires (figure 36).

La fréquence d'apparition du prurit augmente progressivement avec la charge des patients quand celle-ci est inférieure à 50 microfilaires par biopsie; pour les sujets présentant une charge microfilarienne supérieure à cette valeur, l'incidence du prurit varie peu et reste aux alentours de 13-16%. On retrouve globalement le même schéma à l'intérieur de la classe d'âge 5-14 ans (tableau 22). En revanche, chez les patients de 15 à 39 ans, l'incidence du prurit continue à augmenter avec la charge jusqu'à des valeurs supérieures à 200 microfilaires par biopsie. Pour les sujets de plus de 40 ans, son incidence semble indépendante de l'intensité de l'infestation. On constate notamment qu'une forte proportion de sujets dont les biopsies étaient négatives initialement se plaignent d'un prurit après traitement.

La fréquence de survenue du syndrome algique augmente très nettement avec la charge initiale: elle est de 2 à 2,5%, de 5 à 6% et d'environ 12% pour les patients présentant respectivement moins de 5, de 5 à 100 et plus de 100 microfilaires par biopsie. On retrouve ce type de liaison à l'intérieur de chacune des classes d'âge considérées.

Le syndrome inflammatoire est observé chez moins de 4% des patients présentant moins de 50 microfilaires par biopsie. En revanche, son incidence est maximale (9%) chez les sujets dont la charge est supérieure à 200 microfilaires par biopsie. On note également que chez les sujets jeunes, ce type de réaction peut survenir alors que la charge parasitaire est faible, tandis que chez les personnes de plus de 40 ans, il n'a été rencontré que chez des sujets fortement parasités.

Après un deuxième traitement, il existe toujours une corrélation entre l'incidence des trois principaux types d'effets secondaires et la charge microfilarienne observée immédiatement avant la prise d'ivermectine (tableau 23):

- l'incidence du prurit croît progressivement pour atteindre environ 11% chez les sujets présentant plus de 50 microfilaires par biopsie; cette valeur n'est que légèrement inférieure à celle observée après une première prise d'ivermectine dans des villages de niveau d'endémie similaire, c'est à dire ceux situés entre Kouman et Reh;

- la liaison entre fréquence d'apparition du syndrome algique et densité microfilarienne est nettement moins marquée: l'incidence de ce type d'effet secondaire chez les patients dont la charge est supérieure à 50 microfilaires par biopsie (4,7%) est à

peine supérieure à celle observée chez les sujets moins parasités (3,9 et 3,4% chez ceux qui présentent, respectivement, 0,5 à 4,5 et 5 à 49,5 microfilaires par biopsie).

- en ce qui concerne le syndrome inflammatoire, on note qu'il survient chez moins de 2% des sujets présentant une charge inférieure à 50 microfilaires par biopsie. En revanche, l'incidence de ce type de réaction indésirable est beaucoup plus importante chez les patients dont la charge est supérieure à cette valeur, puisqu'elle atteint alors presque 8%. Cette proportion est très proche de celle observée après une première prise d'ivermectine dans des villages de niveau d'endémie comparable (7,5%).

1.2.3.3. Taux de réduction de la charge microfilarienne après traitement:

Nous avons tenté de déterminer s'il existait une liaison entre la fréquence d'apparition des effets secondaires et le taux de réduction des densités microfilariennes après traitement. Nous avons calculé l'incidence des trois principaux types de réactions indésirables chez les sujets dont le taux de réduction des densités un an après traitement est supérieur ou inférieur à 90% (tableau 24). Les résultats prennent en compte la charge microfilarienne initiale. Malgré la faiblesse des effectifs, il semble qu'à charge microfilarienne initiale égale, la fréquence d'apparition du prurit et du syndrome inflammatoire soit supérieure chez les patients dont le taux de réduction des densités après ivermectine est supérieur à 90%.

1.3. Délai d'apparition:

1.3.1. Après un premier traitement:

1.3.1.1. En fonction de l'intensité de l'infestation dans la communauté:

Nous avons analysé la répartition, en fonction du délai d'apparition, des trois principaux types d'effets secondaires dans les villages hyperendémiques et mésoendémiques après une première prise d'ivermectine (tableau 25 et figure 37).

En zone hyperendémique, plus de la moitié des cas de prurit (51,8%) surviennent le lendemain du traitement. La fréquence de ce type de réaction diminue ensuite progressivement: un quart des cas surviennent le surlendemain et le reste (le dernier quart), après un délai de 72 heures. Dans les villages mésoendémiques, l'apparition du

prurit est un peu plus tardive: seulement un peu plus du quart des cas de prurit y sont observés le lendemain de la prise d'ivermectine, tandis que la moitié sont recensés le surlendemain.

Dans les villages hyperendémiques, les plaintes concernant le syndrome algique débutent le lendemain du traitement (un quart des cas) et sont recensées en nombre à peu près identique pendant les deux jours suivants. En zone mésoendémique en revanche, les trois quarts des réactions de ce type sont observées le lendemain de la prise du médicament; passé ce délai, rares sont les plaintes pour des sensations douloureuses.

En ce qui concerne le syndrome inflammatoire, on observe schématiquement, dans les localités hyperendémiques, un quart et la moitié des cas respectivement le lendemain et le surlendemain de la prise médicamenteuse. Un quart de ces réactions surviennent donc après un délai 72 heures suivant le traitement. On constate par ailleurs que ce type réaction est assez "tenace", même après un traitement par corticoïdes par voie orale.

Il est important de noter qu'en certaines occasions, notamment dans le cas des oedèmes et du prurit, le délai d'apparition des effets secondaires peut être réduit à une heure.

1.3.1.2. En fonction de la charge microfilarienne initiale:

Nous avons étudié la répartition des sujets en fonction de leur charge microfilarienne avant traitement et du jour d'apparition des effets secondaires qu'ils ont présentés (tableaux VI.3 à VI.5 en annexe). Dans le cadre de cette analyse, les patients ont été rassemblés quel que soit le niveau d'endémie de leur village.

Il semble que l'apparition du prurit soit d'autant plus précoce que la charge microfilarienne avant traitement était plus élevée. Le délai de survenue de ce type d'effet secondaire chez les sujets présentant moins de 5 microfilaries par biopsie est le plus souvent de 48-72 heures, tandis qu'il est de 24-48 heures chez les patients plus fortement parasités. De plus, alors qu'à peine 50% des sujets présentant un prurit se plaignent de ce symptôme le lendemain du traitement quand leur charge est de 5 à 200 microfilaries par biopsie, ce même pourcentage est de plus de 60% pour les personnes présentant une charge supérieure à cette valeur.

Les résultats sont moins nets en ce qui concerne le syndrome algique. Cependant, 35% des sujets présentant une réaction douloureuse au traitement s'en plaignent le jour même ou dès le lendemain si leur charge est supérieure à 100 microfilaries par biopsie, cette proportion n'étant que de 19% chez les sujets présentant une charge inférieure.

De même, si l'on considère le syndrome inflammatoire, 31 et 19% des cas apparaissent dès le lendemain du traitement chez les sujets présentant respectivement plus et moins de 100 microfilaires par biopsie.

1.3.2. Après un deuxième traitement:

En ce qui concerne le prurit, les résultats sont similaires à ceux décrits après une première prise d'ivermectine: son apparition est d'autant plus précoce que l'infestation préalable est plus importante (tableau 26). Les charges microfilariennes avant la deuxième cure étant inférieures à celles existant avant la première, le prurit apparaît en moyenne un peu plus tardivement, pour une population donnée, après le deuxième traitement qu'après le premier.

En revanche, le délai d'apparition du syndrome algique semble paradoxalement inférieur après le deuxième traitement: respectivement 85% des cas surviennent dans les 72 premières heures (pour 58% après la première prise).

L'effectif des sujets présentant un syndrome inflammatoire est trop faible pour que l'on puisse comparer les délais de survenue de cet effet secondaire après des traitements successifs.

1.4. Traitement des effets secondaires bénins:

Pour chacun des effets secondaires, nous avons défini une conduite à tenir standardisée, précisant le produit à administrer et la durée du traitement en fonction de la sévérité des symptômes. Le protocole suivant a été adopté (sauf précision, le traitement était donné pour une seule journée):

- prurit: Polaramine® (3 comprimés répartis dans la journée);
- oedème, éruption papuleuse ou adénopathie douloureuse: bétaméthasone pendant un ou deux jours selon la gravité (3 comprimés par jour à 0,5 mg, répartis dans la journée);
- arthralgies, myalgies, céphalées: aspirine (3 comprimés à 500 mg, répartis dans la journée) ou paracétamol (même posologie) en cas de douleur abdominale ou épigastrique;
- asthénie ou sensations vertigineuses: dragées polyvitaminées;
- douleurs épigastriques: paracétamol (3 comprimés répartis dans la journée);
- fièvre: aspirine et chloroquine.

Tableau 23: Fréquence d'apparition, en fonction de la charge microfilarienne initiale, des trois principaux types d'effets secondaires après un deuxième traitement par ivermectine en zone d'hyperendémie (villages de Bonandika à Ngoumi).

Charge microfilarienne initiale (mf/biopsie)	NOMBRE DE SUJETS TRAITES	EFFECTIF ET PROPORTION DES SUJETS PRESENTANT DES EFFETS SECONDAIRES		
		Prurit	Syndrome algique	Syndrome inflammatoire
0	310	11 (3,6)	4 (1,3)	2 (0,6)
0,5 - 4,5	380	22 (5,8)	15 (3,9)	5 (1,3)
5 - 49,5	355	18 (5,1)	12 (3,4)	2 (0,6)
≥ 50	64	7 (10,9)	3 (4,7)	5 (7,8)
Total	1109	58 (5,2)	34 (3,1)	14 (1,3)

Tableau 24: Fréquence d'apparition des trois principaux types d'effets secondaires en fonction de la charge microfilarienne initiale et du taux de réduction des densités un an après un premier traitement par ivermectine.

TAUX DE REDUCTION DES CHARGES MICROFILARIENNES	Charge microfilarienne initiale (mf/biopsie)	NOMBRE DE SUJETS TRAITES	EFFECTIF ET PROPORTION DES SUJETS PRESENTANT DES EFFETS SECONDAIRES		
			Prurit	Syndrome algique	Syndrome inflammatoire
< 90%	0,5 - 49,5	43	2 (4,7)	2 (4,7)	0 (0)
	50 - 199,5	70	4 (5,7)	2 (2,9)	5 (7,1)
	≥ 200	48	3 (6,2)	8 (16,7)	4 (8,3)
≥ 90%	0,5 - 49,5	66	8 (12,1)	0 (0)	0 (0)
	50 - 199,5	33	2 (6,1)	2 (6,1)	4 (12,1)
	≥ 200	21	3 (14,3)	1 (4,8)	3 (14,3)

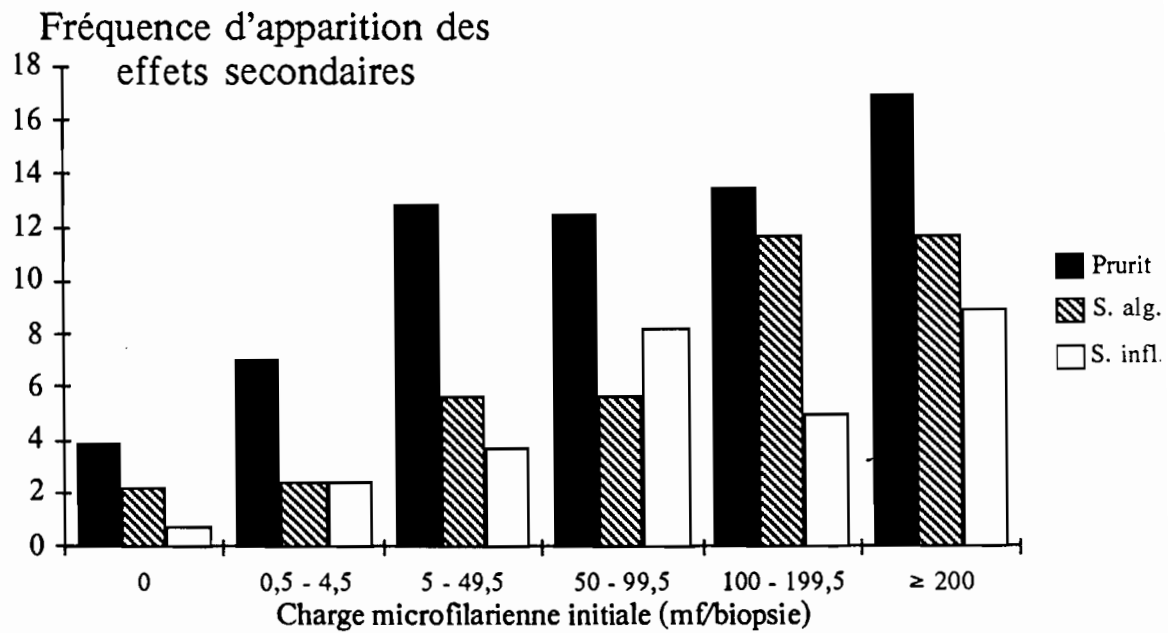


Figure 36 : Relation entre la charge microfilarienne avant traitement et le pourcentage d'apparition des trois principaux types d'effets secondaires.

Tableau 25: Délai d'apparition de chacun des trois principaux types d'effets secondaires en zone d'hyperendémie (Kouman-Lagoye) ou de mésoendémie (Ndok-Vongna) après un premier traitement par ivermectine.

EFFET SECONDAIRE	NIVEAU D'ENDEMIÉ	Nb Sujets traités	JOUR D'APPARITION							
			J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J1-J7
PRURIT	Hyperendémie	1556	0 0%	88 51,8%	42 24,7%	29 17,1%	4 2,4%	6 3,5%	1 0,6%	170
	Mésoendémie	1085	1 1,4%	20 28,6%	36 51,4%	3 4,3%	6 8,6%	2 2,9%	2 2,9%	70
SYNDROME ALGIQUE	Hyperendémie	1556	2 2,4%	16 19,0%	31 36,9%	27 32,1%	1 1,2%	5 6,0%	2 2,4%	84
	Mésoendémie	1085	0 0%	10 62,5%	1 6,3%	1 6,3%	4 25,0%	0 0%	0 0%	16
SYNDROME INFLAMMATOIRE	Hyperendémie	1556	0 0%	12 19,0%	27 42,9%	15 23,8%	6 9,5%	1 1,6%	2 3,2%	63
	Mésoendémie	1085	0 0%	6 75,0%	2 25,0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	8

Tableau 26: Délai d'apparition de chacun des trois principaux types d'effets secondaires en zone d'hyperendémie moyenne (Bonandika-Ngoumi) après un second traitement par ivermectine (résultats sur 1109 sujets).

EFFET SECONDAIRE	JOUR D'APPARITION							
	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J1-J7
PRURIT	2 3,4%	26 44,8%	25 43,1%	3 5,2%	2 3,4%	0 0%	0 0%	58
SYNDROME ALGIQUE	4 11,8%	10 29,4%	15 44,1%	4 11,8%	0 0%	0 0%	1 2,9%	34
SYNDROME INFLAMMATOIRE	2 14,3%	2 14,3%	4 28,6%	0 0%	3 21,4%	2 14,3%	1 7,1%	14

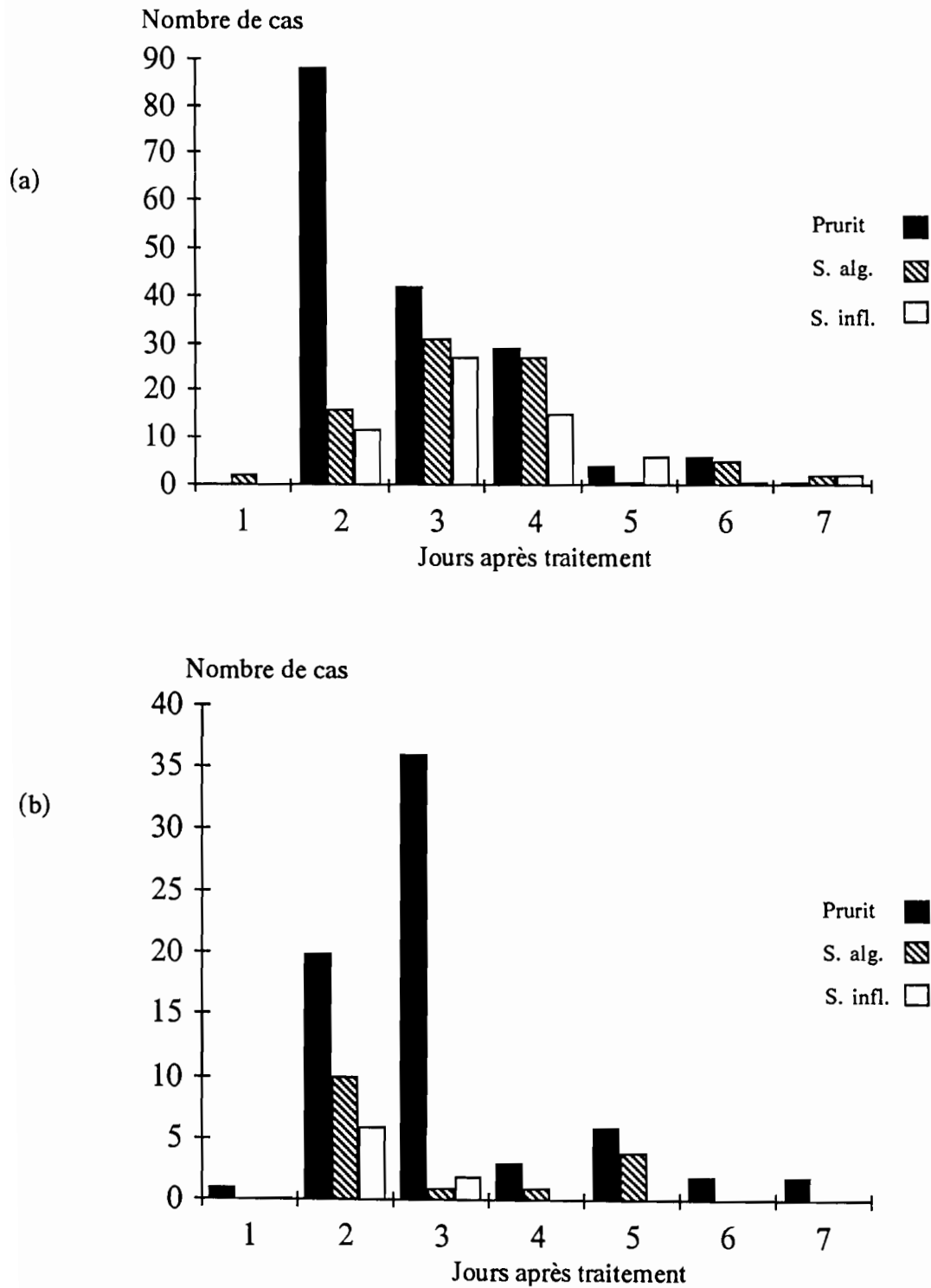


Figure 37 a-b: Délai d'apparition des trois principaux types d'effets secondaires en zone hyperendémique (a) et méso-hypoendémique (b). S. alg.: Syndrome algique; S. infl.: Syndrome inflammatoire.

Tableau 27: Evolution de la tension artérielle moyenne (TAM) dans les 48 heures suivant un premier traitement par ivermectine (150mcg/kg) chez des sujets de plus de 15 ans en zone d'hyperendémie onchocerquienne (quartiers de première ligne de Touboro).

	TAM	BAISSE MOYENNE DE LA TAM	% DE POPULATION AVEC CHUTE DE TAM > 3	BAISSE MAXIMUM DE LA TAM
24 heures après traitement (274 sujets)	Couché	0,38	3,6	5,00
	Debout	0,45	1,8	5,67
48 heures après traitement (295 sujets)	Couché	0,72	5,4	5,33
	Debout	0,76	4,1	7,00

Ce schéma thérapeutique a permis dans plus de 90% des cas de soulager les patients présentant des réactions secondaires. Une faible proportion de sujets revenait le lendemain ou le surlendemain de la première consultation, généralement pour se plaindre des mêmes symptômes que précédemment. La principale cause de ces demandes médicamenteuses répétées était le prurit. Un nouveau traitement selon le même protocole que le premier entraînait généralement la disparition complète des symptômes.

1.5. Effets secondaires rares et bénins:

1.5.1. Bulles cutanées:

L'apparition, dans les suites de la prise d'ivermectine, d'une bulle cutanée a été observée à deux occasions:

- le premier cas est un homme de 22 ans, dont la charge microfilarienne avant traitement est inconnue, habitant un village hyperendémique de l'axe Tchad. Deux jours après le traitement, il présentait une bulle d'environ 7 mm de diamètre au niveau de la partie moyenne du sternum. Ce sujet présentait également un prurit assez intense, traité par Polaramine®. Il est probable que le grattage soit à l'origine de la lésion bulleuse, qui a progressivement disparu en quelques jours.

- le deuxième cas est une femme de 40 ans, dont la charge microfilarienne avant traitement est également inconnue, habitant un village d'hyperendémie faible. Elle a présenté trois jours après la prise d'ivermectine une lésion bulleuse d'un peu plus d'un centimètre de diamètre au niveau du poignet. Cette patiente se plaignait également d'un prurit, traité selon le protocole décrit précédemment. Après rupture, la lésion a évolué sans complication vers la cicatrisation.

1.5.2. Evacuation d'helminthes intestinaux:

Plusieurs personnes ont signalé à l'équipe de surveillance l'évacuation de vers adultes dans leurs selles. Les spécimens que quelques-uns d'entre eux nous ont apportés appartenaient tous à l'espèce *Ascaris lumbricoides*. Ces nématodes étaient émis le plus souvent après un délai de trois à quatre jours.

1.5.3. Effets secondaires observés à Mbébé-Kikot (bassin de la Sanaga):

Même si elles ne concernent pas la zone faisant l'objet de cette étude, il nous semble utile de rapporter quelques observations faites au cours d'un traitement par ivermectine réalisé en juillet 1989 dans le village de Mbébé-Kikot. Cette localité est située sur la Sanaga, dans une région de mosaïque savane-forêt où l'onchocercose est hyperendémique: on y relève un indice microfilarien de 97,7% et la CMFL atteint 144 microfilaires par biopsie (Chippaux *et al.*, 1990). Les lésions de dermatite onchocerquienne y sont très fréquentes et graves.

Sur 131 sujets traités, quatre cas de fistulisation spontanée d'un nodule à la peau ont été spontanément rapportés. Celles-ci sont survenues dans un délai de 5 jours à un mois après la prise d'ivermectine.

Un homme de 49 ans a signalé l'extériorisation d'onchocerques adultes: deux jours après le traitement est apparu un oedème important d'une jambe; celui-ci a évolué pour constituer un abcès qui s'est rompu trois semaines après la prise médicamenteuse; le sujet rapporte avoir noté l'existence, au milieu du pus évacué, d'un ver fin et long de 10 cm environ.

Quatre cas d'oedème généralisé ont été observés chez des sujets âgés. Un simple traitement par corticoïdes administrés par voie orale a permis dans tous les cas d'améliorer le tableau clinique en quelques jours.

2. EFFETS SECONDAIRES GRAVES:

Nous rassemblons sous ce terme les effets secondaires pour lesquels un traitement par voie parentérale et/ou une hospitalisation peuvent être envisagés. Des cas d'hypotension artérielle symptomatique ayant nécessité un traitement par corticoïdes injectables ont été signalés lors des essais menés au Ghana (De Sole *et al.*, 1989b). C'est pourquoi nous incluons dans ce paragraphe nos résultats concernant l'évolution de la tension artérielle après traitement par ivermectine.

2.1. Effets sur la tension artérielle:

Une étude de l'évolution de la tension artérielle dans la semaine suivant un traitement par ivermectine a été réalisée chez 295 personnes de plus de 15 ans habitant un quartier hyperendémique de Touboro.

2.1.1. Résultats globaux:

Le lendemain de la prise d'ivermectine, la moyenne des tensions artérielles moyennes (TAM) prises couché et debout a chuté respectivement de 0,39 et 0,45 (tableau 27). Le surlendemain, cette chute s'est accentuée, les différences avec les moyennes des TAM mesurées avant traitement étant respectivement de 0,72 et 0,76. La chute de la tension artérielle semble légèrement plus marquée en position debout qu'en position couchée (tableau VI.6).

Ce phénomène semble se prolonger pendant la semaine suivant le traitement, puisque la chute moyenne des TAM est d'environ un point le quatrième (0,93 et 1,01 respectivement pour les tensions prises couché et debout) et le sixième jours (1,05 et 1,13) suivant la prise du médicament. On constate à nouveau que la chute est légèrement supérieure pour les TAM prises debout que pour celles mesurées en position couchée.

Nous avons estimé qu'une chute supérieure à 3 points était un facteur de risque d'apparition de symptômes d'hypotension artérielle. Le lendemain du traitement, 3,6 et 1,8% de la population examinée présentent une baisse de la TAM (respectivement couché et debout) supérieure à ce seuil. Le surlendemain, une chute aussi importante de la tension artérielle est observée chez environ 5% des sujets (tableau 27).

Les baisses de tension peuvent être très marquées puisqu'elles peuvent atteindre dans certains cas 5, 6 ou même 7 points (tableau VI.8). Cependant, ces hypotensions n'ont jamais entraîné de symptômes inquiétants et nous n'avons dans aucun cas, ni lors de cette étude spécifique, ni d'une manière générale au cours du traitement des villages de la vallée, observé de tableau clinique nécessitant un traitement médicamenteux. Le seul cas d'hypotension symptomatique sévère dont nous ayons eu connaissance est celui d'une femme, dont la tension systolique mesurée le lendemain de la prise d'ivermectine en position couchée était de 8, et qui a pu reprendre ses activités au champ après une journée de repos au lit.

2.1.2. Résultats en fonction de la charge microfilarienne initiale:

On constate que 24 heures après le traitement, les chutes de tension par rapport aux valeurs initiales sont nettement plus importantes chez les sujets présentant plus de 50 microfilaries par biopsie que chez ceux dont la charge est inférieure à cette valeur, et ceci aussi bien pour les tensions prises debout que couché (tableau VI.6). Cette différence en fonction de la densité microfilarienne initiale est beaucoup plus faible après un délai de 48 heures: il semble donc que les hypotensions apparaissent d'autant plus rapidement que les sujets sont plus fortement parasités.

Quatre et six jours après la prise médicamenteuse, la baisse moyenne des tensions artérielles prises en position couchée est à nouveau plus importante chez les sujets les plus parasités. On n'observe en revanche pas de différence en fonction de la charge en ce qui concerne les baisses de tensions prise en position debout (tableau VI.7).

2.2. Autres réactions secondaires:

Une crise d'épilepsie a été notée chez un sujet n'ayant pas signalé ses antécédents comitiaux lors de l'interrogatoire préalable au traitement.

Deux sujets, un homme et une femme âgé chacun de plus de 40 ans, ont présenté une crise d'asthme dans les 48 heures suivant la prise du médicament. Le traitement par salbutamol et aminophylline a permis d'améliorer le tableau clinique. A l'interrogatoire, il est apparu que ces patients avaient des antécédents d'épisodes identiques.

Enfin, nous avons observé trois cas de bronchopneumopathie fébrile survenant brutalement dans les 48 premières heures suivant le traitement. Un des cas a nécessité une hospitalisation de trois jours: il s'agissait d'une femme présentant une fièvre à 39°, une dyspnée modérée, une aphonie qui a persisté 36 heures et des râles bronchiques à l'auscultation. L'examen a permis par ailleurs de constater l'existence d'une adénite inflammatoire jugulo-carotidienne droite. Une antibiothérapie poursuivie pendant une semaine a conduit dans les trois cas à la guérison complète des patients.

3. ETUDE DE LA TERATOGENICITE EVENTUELLE DE L'IVERMECTINE:

L'interrogatoire préalable visant à exclure les femmes enceintes du traitement n'a pas permis d'éviter que certaines d'entre elles soient traitées par inadvertance.

3.1. Estimation du nombre de femmes enceintes traitées par inadvertance par ivermectine:

Sur les 3718 femmes traitées en 1988, un peu moins de 2000 (1942 exactement) étaient âgées de 15 à 45 ans, c'est à dire susceptibles d'être enceintes pendant la campagne de traitement. La connaissance de l'effectif de la population totale et du taux de natalité dans la région permet d'estimer le nombre de femmes qui étaient effectivement

enceintes durant cette période. D'après les données du recensement national de la population effectué en 1987, les villages traités en 1988 rassemblent 11371 personnes (villages de Bonandika à Vongna). Le taux de natalité actuel du Cameroun est d'environ 45‰. Il est probable qu'il soit inférieur à cette valeur dans la vallée de la Vina puisqu'il était estimé à 26‰ seulement en 1971 au sein de la population Mboum concernée par notre campagne chimiothérapique. En choisissant la valeur moyenne de 35‰, nous estimons que 398 enfants naissent chaque année, c'est à dire qu'à un instant donné, un peu plus de 300 femmes sont enceintes ($398 \times (9/12)$).

En 1988, 164 femmes qui s'étaient présentées au traitement en ont été exclues pour cause de grossesse. Après avoir recensé, lors des consultations de PMI, les enfants nés dans les neuf mois suivant la distribution d'ivermectine et examiné les fiches de traitement de leurs mères, nous avons constaté que 50 femmes avaient été certainement traitées alors qu'elles étaient enceintes. Parmi ces dernières, 21 (42%), 5 (10%) et 11 (22%) ont été traitées respectivement pendant les premier, deuxième et troisième mois de grossesse. Ainsi, un quart des femmes traitées malgré leur grossesse l'ont été après le premier trimestre de gestation.

3.2. Résultats de l'enquête sur les femmes traitées en cours de grossesse:

3.2.1. Examen des nourrissons nés dans les neuf mois suivant le traitement:

Nous avons pu examiner plus de 200 nourrissons à l'occasion des consultations de protection maternelle et infantile menées une fois par mois par les infirmières de Touboro. Aucun des enfants ne présentait de malformation congénitale.

Les résultats, portés sur les carnets de santé, concernant les enfants nés de mères traitées ou non par ivermectine pendant leur grossesse ne permettent pas de mettre en évidence d'effet de ce médicament sur le poids ou l'état clinique des nouveaux-nés.

3.2.2. Interrogatoire des agents de santé primaires et des matrones de village:

Deux cas de malformation congénitale ont été observés, chez des enfants morts-nés, depuis le début du programme:

- un enfant né d'une femme traitée au premier mois de grossesse, présentant une agénésie d'un membre supérieur et d'un membre inférieur avec une hydrocéphalie; la

mère dont les huit autres enfants sont en bonne santé, avait présenté un coma hépatique d'origine inconnue il y a quelques années; elle n'avait pas pris d'autre traitement que l'ivermectine pendant sa dernière grossesse, sinon quelques comprimés de chloroquine;

- une agénésie d'un membre inférieur a été constatée chez un des deux jumeaux nés d'une femme non traitée par ivermectine.

4. DISCUSSION:

4.1. Effets secondaires bénins:

4.1.1. Méthode de recensement des effets secondaires au Nord-Cameroun:

La présence pendant plusieurs jours, dans les villages mêmes, d'une équipe médicale délivrant gratuitement un certain nombre de médicaments d'usage courant a certainement incité une partie de la population traitée lors de cet essai à réapprovisionner la "pharmacie familiale" en certains produits, notamment en aspirine ou en chloroquine. La plupart des plaintes portant sur des signes subjectifs, il était difficile de faire la part de celles qui correspondaient réellement à un effet secondaire à l'ivermectine. Ces difficultés, déjà signalées par Larivière *et al.* (1989b) lors de l'essai en phase III réalisé en Côte d'Ivoire, ont été également rencontrées par les autres auteurs ayant mené des campagnes chimiothérapeutiques de masse par ivermectine. Afin de recueillir les données les plus fiables possibles, nous avons expliqué à la population que nous étions prêts à accéder jusqu'à un certain point à toutes les demandes de médicaments, qu'elles soient justifiées ou non par l'existence d'un effet secondaire, à condition que les déclarations des sujets concernant la date et le mode de début de leurs symptômes soient sincères. L'interrogatoire préalable au traitement permettant dans une certaine mesure de contrôler ce dernier point, nous estimons que les résultats obtenus grâce à l'utilisation de ce protocole sont relativement fiables.

Ces précautions n'ayant pas été prises lors du premier traitement des localités situées entre Bonandika et Ngoumi, il est probable que l'incidence des effets secondaires observée dans ces villages soit nettement surévaluée. Cependant, d'autres causes que le mode de recueil des données peuvent expliquer au moins en partie la différence observée entre les zones Kouman-Reh et Bonandika-Ngoumi: nous devons prendre en compte le fait que d'une part l'intensité de l'infestation initiale était légèrement supérieure dans ces derniers et d'autre part le fait que le premier traitement des villages de Bonandika à Ngoumi ait été effectué en décembre (celui des autres localités ayant été réalisé en juin),

c'est à dire pendant la période de récolte du coton, travail pouvant être à l'origine d'une part importante des plaintes de la population, notamment celles concernant le syndrome algique.

4.1.2. Comparaison de la fréquence des effets secondaires observée au Nord-Cameroun et lors les autres essais de phase IV:

Les études réalisées au Libéria (Pacqué *et al.*, 1989 et 1990), au Sierra Leone (Whitworth *et al.*, 1988, 1990a et 1990b) et dans divers pays de l'aire d'OCP (De Sole *et al.*, 1989b), notamment le Ghana (De Sole *et al.*, 1989a) ont permis d'évaluer la fréquence des effets secondaires après un traitement de masse par ivermectine.

4.1.2.1. Incidence globale après un premier traitement:

Au Nord-Cameroun, la fréquence d'apparition des effets secondaires dans la semaine suivant le premier traitement par ivermectine est d'environ 35% en zone d'hyperendémie moyenne et d'environ 10% dans les villages d'hyperendémie faible ou de mésoendémie. Au Sierra Leone, cette incidence est de 34,2% et l'activité habituelle est perturbée chez 4,6% des sujets (Whitworth *et al.*, 1988); au Libéria, elle est de 1,1% si l'on ne considère que les réactions modérées ou sévères (Pacqué *et al.*, 1989 et 1990); au Togo, elle est de 14% (2% des sujets traités n'ont pu travailler pendant au moins une journée) (Heuschkel *et al.*, 1990; Awissi *et al.*, 1990) et à Asubende, au Ghana, de 14,9% (avec 3,5% de réactions sévères) (De Sole *et al.*, 1989a). Dans les autres études menées dans l'aire d'OCP, les résultats sont les suivants (De Sole *et al.*, 1989b):

- Kara (zone faiblement infestée du Togo et du Bénin): 4,8% (0,8% de réactions sévères);
- Pendié (zone faiblement infestée du Burkina Faso): 5% (2,2% de réactions sévères);
- Comoe (zone faiblement infestée de Côte d'Ivoire): 6% (1,6% de réactions sévères);
- Mako (zone moyennement infestée du Sénégal): 7,9% (0,3% de réactions sévères);
- Tienfala (zone moyennement infestée du Mali): 9,5% (0,8% de réactions sévères);
- Milo (zone fortement infestée de Guinée): 15,7% (1,7% de réactions sévères).

La fréquence d'apparition des effets secondaires après une première prise d'ivermectine varie donc largement entre les différentes études. Plusieurs éléments peuvent être à l'origine de cette variabilité:

- la différence d'intensité de l'infestation préexistant au traitement dans les diverses communautés concernées: ainsi, nous avons noté dans le chapitre 7 que les charges microfilariennes des sujets traités au Libéria, dont seulement 1,1% ont présenté des effets secondaires modérés ou sévères, étaient très faibles en comparaison de celles calculées à Asubende et au Nord-Cameroun, où l'on a noté respectivement 15 et 35% de plaintes après traitement;

- le protocole de surveillance des effets indésirables: au Sierra Leone, un médecin ou un infirmier est resté dans le village durant les quatre jours suivant la distribution d'ivermectine et y est revenu 10 et 20 jours après (Whitworth *et al.*, 1988); au Libéria, la population traitée n'était examinée par l'équipe médicale qu'au troisième jour suivant la cure; une certaine proportion d'effets secondaires a donc été recensée à l'occasion de cette visite, mais la plupart des réactions l'ont été au cours de consultations menées à l'hôpital de la plantation; par ailleurs, au cours de cet essai, seuls les effets secondaires "modérés ou sévères" ont été pris en compte; des réactions mineures étaient cependant signalées chez 25% de la population après un premier traitement (Pacqué *et al.*, 1989 et 1990); à Asubende, le suivi des effets secondaires était effectué pendant les 72 heures suivant la prise d'ivermectine, soit par un infirmier résidant dans le village pendant cette période, soit par une équipe médicale mobile passant au moins une fois par jour dans chaque localité. Rappelons qu'au Nord-Cameroun, c'est cette dernière méthode de surveillance qui a également été adoptée, mais que les visites quotidiennes dans les villages se sont poursuivies pendant une semaine. Ainsi, au Libéria, à l'exception du troisième jour après traitement, les sujets avaient à se déplacer parfois sur plusieurs dizaines de kilomètres pour atteindre l'hôpital et faire traiter leurs effets secondaires; dans ces conditions, il est probable qu'une forte proportion de réactions indésirables ait échappé au recensement. Ceci peut sans doute expliquer en grande partie la faible incidence des effets secondaires observée lors de cette étude (Pacqué *et al.*, 1989 et 1990). A l'inverse, le fait qu'au Nord-Cameroun la surveillance ait été prolongée pendant une semaine, et que les effets secondaires apparus après un délai de trois jours aient donc pu être pris en compte, a probablement influé sur le résultat, caractérisé par une plus grande fréquence de réactions indésirables que dans les autres essais.

4.1.2.2. Incidence de chaque effet secondaire après un premier traitement:

L'incidence du prurit dans la semaine suivant la première prise d'ivermectine lors des essais réalisés en Sierra Leone, au Libéria et à Asubende, est respectivement de 8,7%, 0,2% et 3,7%. Ces valeurs sont à rapprocher de celles observées au Nord-Cameroun: 16%, 3,1% et 7,7% respectivement pour les zones d'hyperendémie moyenne et faible et de mésoendémie. Alors que cet effet indésirable est au Cameroun le plus fréquent quel que soit le niveau d'endémicité, il n'est qu'en seconde place en Sierra Leone (juste après le rejet d'*Ascaris*, mais ceux-ci sont rares en savane camerounaise), et au Libéria (juste après les oedèmes, observés chez 0,5% des sujets traités). A Asubende, les douleurs (sans précision de localisation), la fièvre et les oedèmes sont plus fréquemment rencontrés que le prurit (respectivement 11%, 5,7% et 4,4% des cas). Le résultat le plus marquant de cette comparaison est la fréquence relativement faible du prurit observée au cours de l'essai du Ghana, où les populations traitées présentaient pourtant de fortes charges microfilariennes avant traitement.

Les oedèmes, deuxième effet secondaire par ordre de fréquence au Nord-Cameroun (respectivement 6,5%, 1,5% et 0,7% pour les zones d'hyperendémie moyenne et faible et de mésoendémie), ont été également, nous l'avons vu, souvent rencontrés lors des autres campagnes chimiothérapeutiques: ce symptôme a été observé chez respectivement 3,5 et 4,4% des sujets traités en Sierra Leone et à Asubende. On peut constater que la fréquence de ce signe, qui est un des seuls dont l'existence peut être objectivement constatée, varie relativement peu entre les différentes études.

Au Nord-Cameroun, le syndrome algique est observé chez 6,4 et 1,5% des sujets dans les zones hyper et mésoendémique respectivement. L'incidence de ce type de réaction est de 11% au Ghana. Au Sierra Leone, 7,8% des sujets traités ont présenté des arthralgies ou des myalgies et 6,8% des céphalées. Il semble donc que ce syndrome ait été légèrement moins fréquemment observé au Nord-Cameroun que dans les autres essais réalisés en région hyperendémique.

Au cours des essais menés en Sierra Leone et à Asubende, respectivement 7,2 et 5,7% des patients ont présenté une fièvre dans les suites du traitement. Ce type d'effet secondaire a été beaucoup plus rarement observé au Libéria, où son incidence est inférieure à 1‰, et au Nord-Cameroun (incidence de 0,3% dans les villages d'hyperendémie forte, et nulle dans les autres communautés). Il est probable que certains cas de fièvre, recensés comme des effets secondaires au traitement par l'ivermectine, aient en réalité une toute autre origine. Le paludisme est probablement une des principales causes de telles erreurs de diagnostic.

Un des résultats caractéristiques de l'essai mené au Nord-Cameroun est l'apparition de signes digestifs après traitement, notamment de douleurs abdominales ou épigastriques. Ce type de réaction n'est pas signalé en Sierra Leone et seuls quelques cas de nausées ont été recensés au Libéria. En ce qui concerne l'étude d'Asubende, il est possible que ces signes abdominaux aient été regroupés dans les rubriques "douleurs" ou "autres plaintes". Il est possible que cette symptomatologie soit liée à l'activité de l'ivermectine sur les helminthes intestinaux. Si l'ascaridiase est rare dans la vallée de la Vina, un sondage réalisé chez les écoliers nous a permis de trouver assez fréquemment des ankylostomes et des trichocéphales.

4.1.2.3. Incidence après des traitements répétés:

Au cours de l'étude réalisée en Sierra Leone, la fréquence des effets secondaires après les deuxième et troisième prises d'ivermectine ne sont pas significativement supérieures à celle observée après un traitement par placebo (Whitworth *et al.*, 1990b).

Au Libéria, la proportion de sujets présentant des effets secondaires, quelle que soit leur intensité, passe de 25 % après un premier traitement à 10% après un second. La différence est également très significative si l'on ne prend en compte que les réactions modérées ou sévères: leur incidence est de 0,62 et 0,34% respectivement chez les sujets traités pour la première et la seconde fois (Pacqué *et al.*, 1990).

Au Mali, deux traitements ont été distribués à un an d'intervalle dans la vallée de la Koba. Des effets secondaires ont été observés chez respectivement 15,2 et 3,7% des sujets après la première et la seconde prise d'ivermectine (Anonyme, 1989).

Ainsi, nos résultats concordent avec ceux des autres essais en phase IV: la fréquence et l'intensité des effets secondaires au traitement par ivermectine diminue au fur et à mesure des cures successives. Il semble que globalement leur incidence chute des deux tiers entre la première et la deuxième prise du médicament. Ceci est probablement lié au fait que fréquence et gravité des réactions sont corrélées avec la charge microfilarienne avant traitement.

4.1.3. Fréquence de chaque type d'effets secondaires en fonction de la charge initiale:

Bien que l'existence d'une liaison entre l'intensité de l'infestation et la survenue des effets secondaires ait été suggérée auparavant, c'est au cours des essais en phase IV que la démonstration en a été faite de manière définitive (De Sole *et al.*, 1989a). Il est cependant nécessaire de nuancer ces observations en distinguant les différents types d'effets secondaires. Nous avons ainsi montré que le risque d'apparition des syndromes

algique et inflammatoire est d'autant plus important que les sujets sont plus fortement parasités. En revanche, la fréquence du prurit est quasiment identique quelle que soit l'intensité de l'infestation dès lors que la densité parasitaire est supérieure à 5 microfilaires par biopsie. Ces résultats sont à rapprocher de ceux de De Sole *et al.* (1989b) qui constatent que si la corrélation avec la charge microfilarienne est évidente en ce qui concerne la fréquence du syndrome algique, de la fièvre, des adénopathies douloureuses et des oedèmes, elle est en revanche beaucoup moins nette quand on considère l'incidence des réactions cutanées (prurit et éruptions à type de rash). Les conclusions de ces deux études sont donc similaires: l'incidence du prurit après traitement par ivermectine est beaucoup moins étroitement liée à l'intensité de l'infestation que celle des autres réactions indésirables. Il est donc probable que l'apparition de chacun des types d'effets secondaires fasse intervenir des mécanismes différents. Néanmoins, il semble que l'on puisse conclure avec De Sole *et al.* (1989a), que "la plupart des réactions recensées sont associées à l'effet microfilaricide du médicament et ne sont liées ni à une toxicité intrinsèque du produit, ni à une pathologie indépendante du traitement".

4.1.4. Délai d'apparition des effets secondaires:

En Sierra Leone, 97% des effets secondaires observés surviennent durant les 72 premières heures suivant la prise d'ivermectine (44% le jour du traitement, 42% le lendemain et 11% le surlendemain) (Whitworth *et al.*, 1988).

Au cours des essais menés dans l'aire d'OCP, 52 et 32% environ des réactions sont recensées respectivement le lendemain et le surlendemain du traitement (De Sole *et al.*, 1989b). Le pourcentage d'effets secondaires observés le jour même de la prise du médicament est très faible. L'apparition du prurit est un peu plus précoce que celle des autres réactions bénignes: à Asubende, 53% des cas de réaction cutanée sont signalés dès le lendemain du traitement, cette proportion étant respectivement de 45, 40 et 42% en ce qui concerne les douleurs, les oedèmes et les adénopathies douloureuses (De Sole *et al.*, 1989a). Ceci rejoint nos observations où 45% des cas de prurit, 26% des plaintes pour un syndrome algique et 41% de celles pour un syndrome inflammatoire sont recensés le lendemain de la prise médicamenteuse.

De Sole *et al.* (1989a et 1989b) montrent que les réactions secondaires tendent à survenir d'autant plus précocement qu'elles sont plus intenses. Les résultats obtenus au Nord-Cameroun ne peuvent ni confirmer ni infirmer cette observation car nous n'avons pas classé les effets secondaires en fonction de leur intensité. Cependant, nous avons signalé que les sujets les plus fortement parasités avaient tendance à présenter des réactions secondaires plus précoces. Or, si l'on considère que l'intensité des effets

secondaires est liée à la charge microfilarienne initiale, cela conduit aux mêmes conclusions que De Sole *et al.*

4.1.5. Les effets secondaires rares et bénins:

4.1.5.1. Bulles cutanées:

L'apparition de bulles cutanées après un traitement par ivermectine fut signalée pour la première fois chez deux patients traités au Libéria (Pacqué *et al.*, 1989). Un cas similaire a été observé au Malawi chez un homme de 19 ans (Anonyme, 1989). Il faut souligner que contrairement à ce que nous avons noté au Nord-Cameroun, les lésions observées au Libéria sont apparues après un délai relativement long de deux ou trois semaines après le traitement. Leur mécanisme de survenue est inconnu.

4.1.5.2. Action sur les helminthes intestinaux:

L'action de l'ivermectine sur *Ascaris lumbricoides* a été mise en évidence à diverses reprises (Richard-Lenoble *et al.*, 1988, 1989 et 1990; Naqira *et al.*, 1989; Larivière *et al.*, 1989c; Freedman *et al.*, 1989; Gbakima *et al.*, 1990; Moyou *et al.*, 1990; Testa *et al.*, 1990). Nous avons rappelé que l'évacuation d'ascaris avait été la principale réaction secondaire observée lors du programme mené en Sierra Leone (Whitworth *et al.*, 1988). Ces auteurs pensent même que cet effet, bien accueilli par la population, était susceptible d'améliorer le taux de présentation aux traitements ultérieurs.

Rappelons que ce médicament est également actif contre *Strongyloides stercoralis* (Naqira *et al.*, 1989; Larivière *et al.*, 1989c; Moyou *et al.*, 1990; Richard-Lenoble *et al.*, 1990; Scaglia *et al.*, 1990; Testa *et al.*, 1990).

En revanche, plusieurs auteurs ont démontré que l'ivermectine a peu d'activité sur *Necator americanus* et *Ancylostoma duodenale* (Aziz *et al.*, 1982a; Awadzi *et al.*, 1985; Diallo *et al.*, 1985; Richard-Lenoble *et al.*, 1988, 1989 et 1990; Naqira *et al.*, 1989; Moyou *et al.*, 1990; Testa *et al.*, 1990) et *Trichuris trichiura* (Richard-Lenoble *et al.*, 1988, 1989 et 1990; Naqira *et al.*, 1989; Larivière *et al.*, 1989a et 1989c; Moyou *et al.*, 1990).

L'efficacité de l'ivermectine sur certains nématodes intestinaux est certes un avantage supplémentaire susceptible d'élargir les indications de ce médicament. Cependant, dans le cadre d'un traitement de masse concernant plusieurs milliers de sujets, son effet apparaît moindre que lors des essais à échelle plus réduite: ainsi, au Libéria, le pourcentage de selles contenant des oeufs d'*Ascaris*, de *Strongyloides* ou de *Trichuris* passe de 39% avant traitement à 31% au cours du trimestre suivant le

traitement, soit une baisse de prévalence de 8% seulement. Les auteurs soulignent par ailleurs que cet effet n'est probablement que très transitoire du fait de la poursuite des réinfestations (Pacqué *et al.*, 1990).

4.2. Effets secondaires graves:

4.2.1. Hypotensions artérielles symptomatiques:

4.2.1.1. Rappels sur les essais de phase I, II et III:

Les premiers cas d'hypotension artérielle consécutifs à la prise d'ivermectine ont été signalés au cours de l'essai en phase I mené au Ghana: sur 19 sujets traités, quatre avaient présenté une chute de la tension artérielle en position debout, accompagnée chez l'un d'eux d'une faiblesse générale et de bâillements irrépressibles (Awadzi *et al.*, 1985).

Par la suite, Greene *et al.* (1985b) observent lors de l'étude en phase II réalisée au Libéria deux cas d'hypotension modérée asymptomatique survenant aux deuxième et huitième jours après la prise de médicament (sur 10 sujets traités par ivermectine). D'autres cas ont été observés lors d'un essai similaire effectué au Ghana (Awadzi *et al.*, 1986).

Lors de l'essai en phase III mené au Libéria, un sujet (sur 152 personnes traitées) a présenté une hypotension ayant nécessité la pose d'une perfusion; il est difficile cependant d'attribuer cet épisode à la prise d'ivermectine, ce sujet ayant débuté trois jours auparavant un traitement diurétique (White *et al.*, 1987). C'est au Ghana qu'ont été décrits les premiers cas d'hypotensions artérielles orthostatiques symptomatiques sévères (HOSS) (severe, symptomatic, postural hypotension ou SSPH), définis par l'impossibilité pour le patient de rester debout pendant 2 mn du fait d'une faiblesse générale ou de sensations vertigineuses pouvant être reliées à une chute marquée de la tension artérielle (De Sole *et al.*, 1989b). Lors de l'essai en phase III mené au nord du pays, 13 patients (sur 139 traités par ivermectine) ont présenté un tel syndrome, qui a cédé rapidement au repos allongé, et qui n'a pas nécessité de traitement spécifique (Awadzi *et al.*, 1989).

4.2.1.2. Observations lors des essais en phase IV:

C'est au cours des essais menés dans l'aire d'OCP que les observations les plus inquiétantes ont été rapportées, des HOSS ayant été observées au cours de la plupart d'entre eux. Sur les 49 cas recensés entre août 1987 et mai 1988 sur plus de 50.000

sujets traités, 37 l'ont été dans le foyer d'Asubende, où 15.000 personnes environ avaient reçu le traitement. L'épisode dure cinq heures en moyenne, mais peut se prolonger pendant 22 heures. Un traitement par corticoïdes administré par voie intraveineuse s'est révélé nécessaire chez neuf sujets chez qui le tableau clinique s'est ensuite amélioré en deux à quatre heures. (De Sole *et al.*, 1989a et 1989b; Awadzi *et al.*, 1990).

En Sierra Leone, aucun cas d'HOSS n'a été observé. Cependant, 2,1% des sujets traités par ivermectine se sont plaints de sensations vertigineuses, pour 1,3% seulement parmi ceux ayant reçu un placebo (Whitworth *et al.*, 1988).

Au Libéria, trois personnes seulement (sur 7699 sujets traités) se sont présentées à l'équipe de surveillance, trois jours après le premier traitement, pour des sensations vertigineuses. Après le second traitement, ce type d'effet secondaire n'a été observé que chez une seule personne. De même qu'au cours de l'étude réalisée en Sierra Leone, ces réactions n'ont nécessité aucun traitement par voie parentérale (Pacqué *et al.*, 1989 et 1990).

On constate donc que la fréquence de ce type de réaction secondaire grave varie largement en fonction de l'étude considérée. De Sole *et al.* (1989b) pensent que les différences relevées entre les essais menés dans l'aire d'OCP sont dues en partie à une modification des modalités de surveillance: en effet, c'est au cours des essais où les sujets avaient à se déplacer jusqu'à l'équipe médicale pour faire recenser leurs effets secondaires que la fréquence des HOSS est maximale. Il est probable cependant que d'autres facteurs entrent en jeu dans cette variabilité, notamment l'intensité de l'infestation dans la communauté avant traitement: on constate en effet d'une part que les HOSS ont été le plus souvent observées dans la région d'Asubende, où les communautés sont très fortement parasitées et d'autre part qu'à l'intérieur de chaque communauté, les HOSS sont d'autant plus fréquentes que les sujets présentent des charges microfilariennes plus élevées. Nos résultats concernant la baisse moyenne des tensions artérielles en fonction de la charge microfilarienne initiale tendent à confirmer ces hypothèses.

4.2.2. Autres réactions secondaires:

4.2.2.1. Abscesses:

Au Libéria, sur les 7700 sujets traités en 1987, deux seulement furent brièvement hospitalisés dans les suites du traitement. L'un présentait, le surlendemain du traitement, un oedème de la région inguinale avec douleurs des membres inférieurs et l'autre, trois semaines après la prise d'ivermectine, un abcès du scrotum (Pacqué *et al.*, 1989).

Des abcès principalement localisés au niveau des membres inférieurs ont été observés chez cinq personnes traitées dans la région d'Asubende; un certain nombre de ces sujets avaient présenté des épisodes infectieux identiques auparavant (De Sole *et al.*, 1989a et 1989b).

Il n'est pas certain que l'apparition de ces lésions soient liée à la prise d'ivermectine. Cela expliquerait qu'aucun épisode de ce type n'ait été observé au cours de l'étude menée au Nord-Cameroun.

4.2.2.2. Troubles respiratoires:

Trois tableaux cliniques de dyspnée sévère ont été recensés au cours des essais menés dans l'aire d'OCP. L'un d'eux, lié à l'apparition d'un oedème laryngé, a été observé chez un sujet qui présentait une infection des voies aériennes supérieures avant la prise d'ivermectine. Les deux autres correspondaient à des crises d'asthme survenant chez des sujets ayant des antécédents d'épisodes similaires. Ces trois cas sont les plus graves jamais décrits dans le cadre des traitements de masse par ivermectine: ils mettaient en jeu le pronostic vital des sujets et ont nécessité une "intervention médicale prompte et intense" (De Sole *et al.*, 1989a et 1989b; Awadzi *et al.*, 1990). De même, au Malawi, deux asthmatiques connus présentèrent une crise dans les suites du traitement (Anonyme, 1989). Nous avons vu que ce type de réaction a également été observé dans la vallée de la Vina.

Au cours de la campagne chimiothérapique d'Asubende, une pneumopathie sévère a été signalée chez une jeune fille de 14 ans, qui présentait également des abcès multiples; la guérison a été obtenue grâce à un traitement conduit à l'hôpital de Tamale (De Sole *et al.*, 1989a). A nouveau, des observations similaires ont été faites au Nord-Cameroun, sans que l'on puisse les rattacher avec certitude au traitement par ivermectine.

Lors d'une étude limitée dans la région de Lunsar en Sierra Leone, un patient (sur 87 sujet traités) a présenté un stridor probablement lié à l'apparition d'un oedème laryngé et qui n'a pas nécessité de traitement particulier (Stilma *et al.*, 1990). Ce type d'effet secondaire doit être évidemment rattaché aux oedèmes cutanés fréquemment observés; il est cependant difficile de connaître la cause de la localisation particulière des oedèmes, chez certains sujets, au niveau des voies aériennes supérieures.

4.2.3. Délai d'apparition des effets secondaires graves:

Cet aspect du problème doit être analysé avec un soin particulier car la faisabilité de campagnes chimiothérapiques de masse en dépend pour une large part: plus le délai d'apparition des effets secondaires graves est important, plus l'immobilisation de l'équipe

médicale de surveillance est longue et moins les traitements de masse peuvent être facilement réalisés.

Les cas de dyspnée sévère relevés à Asubende sont apparus dans les 36 premières heures suivant la prise d'ivermectine. En ce qui concerne les HOSS, la plupart (84,8%) surviennent au cours du premier jour de surveillance, mais une proportion non négligeable est observée pendant les deuxième et troisième jours suivant le traitement (respectivement 9,1 et 6,1%, ce qui correspond à 3 et 2 cas) (De Sole *et al.*, 1989a).

Les épisodes ayant nécessité un traitement par voie parentérale étant tous apparus semble-t-il dans les 36 heures suivant la prise d'ivermectine, il est indispensable que l'équipe de surveillance des effets secondaires reste dans les villages pendant une durée au moins égale à ce laps de temps.

4.3. Etude de la tératogénicité de l'ivermectine:

Dans le cadre de l'étude menée au Libéria, la population a été suivie à moyen terme de manière rigoureuse dans le but notamment de dépister toute grossesse pathologique, particulièrement chez les femmes ayant été traitées par inadvertance par ivermectine. Cette surveillance n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les groupes traités ou non par ivermectine en ce qui concerne tant le déroulement des grossesses que l'examen des nouveaux-nés (Anonyme, 1989; Pacqué *et al.*, 1989). Ces observations coïncident avec celles réalisées dans la vallée de la Vina.

Une étude menée dans la vallée de la Vina par Chippaux *et al.* (1990) montre que 17,5% des femmes enceintes risquent d'être traitées par inadvertance malgré un interrogatoire soigneux préalable. En dépit de ces résultats rassurants, les femmes traitées malgré leur grossesse doivent continuer à faire l'objet d'une surveillance particulière, et ceci d'autant plus que leur nombre va considérablement augmenter dans les années qui viennent, au fur et à mesure que se multiplieront les programmes chimiothérapeutiques de masse. Il est possible par ailleurs que cette utilisation généralisée et donc moins soigneusement contrôlée du médicament entraîne des surdosages; les conséquences de ces dernières sont à l'heure actuelle tout à fait inconnues, notamment du point de vue de l'embryotoxicité. Il est utile de rappeler à ce sujet que des anomalies peu fréquentes ont été observées chez les embryons de souris, de rats et de lapin soumis à des dosages d'ivermectine très élevés, proches de ceux provoquant des signes sévères de maternotoxicité (Sutherland et Campbell, 1990).

5. CONCLUSION:

Les effets indésirables consécutifs à la prise d'ivermectine sont analogues à ceux qui constituent la réaction de Mazzotti observée après un traitement par diéthylcarbamazine, à la différence près qu'ils sont, dans le premier cas, beaucoup moins fréquents et surtout beaucoup moins marqués. Cette bénignité des réactions secondaires permet pour la première fois d'envisager la mise en oeuvre de programmes chimiothérapeutiques de masse contre l'onchocercose.

Il est cependant impossible d'écarter l'éventualité de la survenue de réactions graves, c'est à dire nécessitant l'administration rapide d'un traitement par voie parentérale. Il est donc indispensable de définir précisément les modalités de surveillance des effets secondaires à l'ivermectine. Les points qui doivent être particulièrement établis sont les suivants:

- le niveau de compétence de l'équipe médicale;
- la durée de la surveillance;
- les modalités permettant une information et une intervention thérapeutique rapides.

Il semble que la survenue éventuelle de crises d'asthme et d'épilepsie ne doive pas être prise en compte dans l'établissement de ce protocole: ces pathologies ne mettent pas en jeu le pronostic vital et, en ce qui concerne l'asthme, un traitement bronchodilatateur en "spray" permet en général de faire céder assez rapidement la crise. On note par ailleurs que bien que le rôle de l'ivermectine dans le déclenchement de ces crises ne soit pas écarté, les antécédents comitiaux ou de bronchospasme ne sont plus considérés comme des motifs de contre-indication au traitement (Anonyme, 1989). Les manifestations bronchopulmonaires à type de pneumopathie fébrile, observées après la prise d'ivermectine mais dont l'origine est encore discutée ne semblent pas non plus devoir influencer sur les modalités de surveillance des réactions secondaires: le tableau clinique n'est jamais suffisamment grave pour nécessiter la mise en oeuvre immédiate d'un traitement par voie parentérale. La pose d'une perfusion contenant des antibiotiques peut attendre les quelques heures nécessaires au transfert du patient dans la structure sanitaire, dispensaire ou hôpital, où le traitement pourra être assuré.

Deux types d'effets secondaires doivent donc être pris en compte: les hypotensions sévères et les oedèmes laryngés. Ces deux réactions peuvent nécessiter un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse. Ces injections constituent le geste le plus spécialisé que les membres de l'équipe de suivi doivent être capables d'effectuer. Il doivent également savoir faire le diagnostic de ces effets secondaires sévères et connaître les signes de gravité qui rendent indispensable la corticothérapie. Compte tenu de ces obligations, il semble difficile de confier le suivi d'un traitement de masse par ivermectine

aux seuls agents de santé primaire. Chaque équipe de surveillance doit donc comprendre un médecin ou un infirmier spécialement formé capable de faire face à toutes les éventualités.

Le problème de la durée de la surveillance a fait l'objet de nombreuses discussions, que nous avons déjà évoquées. Leur conclusion, reposant principalement sur les observations faites à Asubende, est qu'"après un premier traitement par ivermectine, un professionnel de la santé expérimenté (par exemple, un infirmier ou un médecin) doit pouvoir intervenir rapidement dans la communauté pendant au moins les 36 premières heures suivant la prise du médicament" (Anonyme, 1989). On constate que seule une durée minimale de surveillance a été proposée. Nous pensons que celle-ci doit pouvoir se poursuivre pendant 60 heures, sinon dans tous les cas, du moins après le premier traitement des villages hyperendémiques. Cela permettrait d'une part de pouvoir intervenir en cas d'effet secondaire grave, et d'autre part de traiter un grand nombre d'effets secondaires bénins qui, s'ils n'étaient pas atténués, pourraient influencer sur le taux de présentation aux traitements ultérieurs.

Le diagnostic rapide des effets secondaires graves doit pouvoir être assuré. Dans ce but, il est nécessaire d'informer la population de la possibilité de survenue de telles réactions et des capacités d'intervention de l'équipe médicale. Celle-ci désignera pour chaque village une personne qui, en cas de réaction sévère chez un patient, devra être prévenue par les proches de ce dernier et sera chargée de transmettre l'information au personnel expérimenté. Il est possible en effet, si plusieurs villages ont été traités simultanément, que ce dernier ne soit pas présent sur place. Nous pensons que ces modalités permettraient d'inclure utilement les agents de santé dans l'équipe de surveillance. Il est certain que l'utilisation de moyens de communication tels que des émetteurs-récepteurs portables pourrait rendre de grands services en raccourcissant les délais d'intervention.

Les considérations précédentes concernent principalement la surveillance des réactions survenant après un premier traitement par ivermectine. Il reste à définir si le protocole doit être modifié au cours des traitements ultérieurs. L'apparition éventuelle d'effets secondaires sévères ne peut être écartée, même si les charges microfilariennes ont été considérablement abaissées. C'est pourquoi nous estimons que s'il est possible de réduire le délai de surveillance à 36 heures, le niveau de compétence de l'équipe médicale ne doit en revanche pas être modifié.

CHAPITRE 10

ETUDE EXPERIMENTALE DE L'EFFET
D'UN TRAITEMENT PAR IVERMECTINE
SUR LA TRANSMISSION DE L'ONCHOCERCOSE

1. ETUDE QUANTITATIVE DE L'INGESTION DES MICROFILAIRES D'*ONCHOCERCA VOLVULUS* PAR *SIMULIUM DAMNOSUM* S.L.:

1.1. Simulies gorgées sur des sujets onchocerquiens non traités par ivermectine:

1.1.1. Relation entre la charge microfilarienne cutanée et la proportion de simulies ayant ingéré des microfilaires:

Le pourcentage de simulies ayant ingéré des microfilaires après s'être gorgées sur des sujets onchocerquiens est assez étroitement corrélé avec la charge microfilarienne dermique de ces derniers (tableau 28 et figure 38a). On observe schématiquement que 65, 80 et 90% des simulies ingèrent des parasites quand elles prennent un repas de sang sur des sujets présentant respectivement 10, 30 et plus de 300 microfilaires par biopsie. On constate cependant que la corrélation est moins étroite chez les onchocerquiens présentant une faible densité microfilarienne cutanée: chez les sujets dont la charge est inférieure à 2 microfilaires par biopsie, la proportion de simulies positives varie entre 0 et 65%.

1.1.2. Relation entre la charge microfilarienne cutanée et le nombre moyen de microfilaires ingérées par les simulies:

La corrélation observée entre densité microfilarienne dermique et nombre moyen de microfilaires ingérées est analogue à celle prenant en compte la proportion de simulies positives (tableau 28 et figure 38b): la liaison est d'autant plus étroite que la charge parasitaire est plus importante. Si l'on considère les moyennes géométriques du nombre

de parasites ingérés, on observe que schématiquement, les simules se gorgeant sur un sujet présentant trois microfilaires par biopsie en ingèrent en moyenne une seule. Si les charges dermiques sont de 30, 100 et 300, le nombre moyen de parasite par repas de sang passe respectivement à 3, 10 et 30: il existe donc, à partir d'une certaine densité parasitaire dermique, une relation linéaire selon laquelle les simules ingèrent en moyenne un dixième de la charge microfilarienne observée par biopsie (avec la méthodologie de prélèvement et d'examen décrite précédemment).

1.1.3. Etude de la distribution des simules gorgées sur un même sujet en fonction du nombre de microfilaires ingérées:

Le nombre de microfilaires ingérées par des simules prenant leur repas de sang sur un même sujet est très variable (figures 39a, b et c). Cette grande hétérogénéité est mise en évidence par l'importance du rapport, pour chaque distribution, entre la variance et la moyenne du nombre de microfilaires ingérées (tableau 28).

Nous avons essayé de déterminer la loi de répartition à laquelle correspondent les distributions observées:

- la représentation des fréquences cumulées sur papier gaussien-logarithmique donne un graphique à concavité tournée vers le haut; il est donc évident que ces distributions ne peuvent être considérées comme log-normales;

- la variance du nombre de microfilaires ingérées est, pour chaque distribution observée, beaucoup plus élevée que sa moyenne; ces répartitions sont donc par définition surdispersées et ne peuvent correspondre à une distribution de Poisson, où la variance est égale à la moyenne;

- la quasi totalité des distributions peuvent être représentées par une loi binomiale négative, dont l'exposant k , par définition inversement proportionnel à la surdispersion de la distribution, a été calculé*. La validité de l'ajustement de chacune des distributions observées aux distributions théoriques a été testée selon trois méthodes (tests du χ^2 , du 2^o moment et du 3^o moment)* (tableau 28).

En considérant l'ensemble des distributions, on observe que la valeur de l'exposant k n'est pas constante: elle varie en effet de 0,01 à 1,24 et si l'on étudie la liaison entre k et la moyenne du nombre de microfilaires ingérées, on constate que ces deux valeurs sont corrélées positivement (figure 40).

* Les calculs ont été réalisés grâce au logiciel PARADIS de G. Pichon et C. Mullon.

1.1.4. Influence de l'âge physiologique des simulies:

Le taux de positivité des repas de sang et le nombre moyen de microfilaires ingérées ont été analysés en fonction de l'âge physiologique des simulies. La distinction entre pares et nullipares n'a été réalisée que pour celles ayant pris leur repas de sang sur les sujets n° 21, 25 et 27 (tableau 29). Les résultats ne varient pas de manière significative en fonction de l'âge physiologique des simulies.

1.2. Simulies gorgées sur des sujets onchocerquiens traités par ivermectine:

1.2.1. Relation entre la charge microfilarienne cutanée et la proportion de simulies ayant ingéré des microfilaires:

On constate, comme chez les sujets non traités, l'existence d'une corrélation positive entre la charge microfilarienne et la proportion de simulies présentant des parasites dans leur repas de sang (tableau 30):

- environ 20, 55 et 80% des simulies ingèrent des parasites quand elles se gorgent sur des sujets traités par ivermectine deux à trois jours auparavant et qui présentent respectivement 40, 100 et 200 microfilaires par biopsie. Si les simulies avaient pris leur repas de sang sur des sujets présentant des charges similaires mais non traités (sujets témoins), on aurait pu s'attendre à des pourcentages de positivité d'environ 80, 85 et 90% (figure 38a). Il semble donc qu'à densité microfilarienne dermique égale, la proportion de simulies ingérant des parasites soit diminuée quand les sujets ont été traités par ivermectine deux à trois jours avant le repas de sang;

- 45 et 84% des simulies ingèrent des microfilaires quand elles prennent leur repas de sang sur des onchocerquiens traités trois semaines auparavant et dont les charges sont respectivement de 6 et 66 microfilaires par biopsie. Dans ce cas, les pourcentages de positivité sont relativement proches de ceux que l'on aurait obtenus après gorgement des simulies sur des sujets témoins;

- après un délai de deux mois, quatre des sujets traités par ivermectine présentent des charges parasitaires inférieures à 2 microfilaires par biopsie. Nous avons vu qu'il est difficile de prévoir le pourcentage de positivité des simulies quand elles se gorgent sur des sujets très peu parasités. Nous ne prendrons en compte donc que le sujet n°1, dont la charge est encore de 42 microfilaires par biopsie: 78% des simulies prenant leur repas de sang sur cet onchocerquien ingèrent des parasites. Ce pourcentage est tout à fait similaire à celui que l'on aurait observé si le patient n'avait pas été traité.

1.2.2. Relation entre la charge microfilarienne cutanée et le nombre moyen de microfilaires ingérées par les simulies (tableau 30):

Les résultats concernant le nombre de microfilaires ingérées sont semblables à ceux observés dans l'étude de la relation entre charge microfilarienne cutanée et proportion de simulies positives:

- les simulies prenant leur repas de sang sur un sujet traité par ivermectine deux ou trois jours auparavant ingèrent beaucoup moins de microfilaires que si elles se gorgeaient sur un onchocerquien présentant une charge microfilarienne dermique similaire, mais n'ayant pas reçu de traitement. Ainsi, les simulies se gorgeant sur le sujet traité n°1, dont la charge est de 262 microfilaires par biopsie, n'ingèrent en moyenne que 7 parasites, alors qu'elles en auraient absorbé plus de 30 si le sujet n'avait pas été traité. De même, les repas de sang des simulies s'étant gorgées sur les sujets n° 4 et 5, dont les charges après traitement sont les plus faibles (44 microfilaires par biopsie), ne contiennent en moyenne que 0,20-0,30 parasites, alors qu'on en aurait observé environ 4 si les simulies s'étaient nourries sur des sujets témoins;

- les résultats sont sensiblement différents après un délai de trois semaines: le nombre moyen de parasites ingérés par les simulies se gorgeant sur le sujet traité n°1, dont la charge cutanée est alors de 66 microfilaires par biopsie, correspond à celui qu'on observe chez les simulies ayant pris leur repas de sang les onchocerquiens non traités (5-10 microfilaires par repas). Il semble, en revanche, que les simulies se gorgeant sur ceux des sujets traités dont les charges sont les plus faibles ingèrent moins de microfilaires que celles prenant leur repas sanguin sur des onchocerquiens témoins;

- de la même manière que précédemment, nous ne pouvons prendre en compte, deux mois après le traitement, que les données concernant le sujet n°1 (dont la charge cutanée est alors de 42 microfilaires par biopsie). Les simulies gorgées sur ce sujet ingèrent en moyenne 11,2 microfilaires par repas de sang (tableau 30); ce résultat n'est pas différent de celui que l'on aurait observé si le sujet n'avait pas été traité: les simulies gorgées sur un sujet non traité présentant une charge de 41 microfilaires par biopsie ingèrent en moyenne 12,7 microfilaires par repas sanguin (tableau 28).

Tableau 28: Ingestion des microfilaires par les simulies gorgées sur des sujets non traités par ivermectine, en fonction de la charge parasitaires de ces derniers.

Charge (microfilaires par biopsie): CID et CIG: Crêtes Iliques Droite et Gauche; Ep.: Région scapulaire; Mol.: Mollet;

MA/BCE: moyenne arithmétique du nombre de microfilaires par biopsie; N: effectif des simulies disséquées;

% MF+: Pourcentage de simulies ayant ingéré des microfilaires; MA/S, MW/S et MC/S: respectivement moyenne arithmétique, moyenne géométrique de Williams et moyenne selon la formule de Collins et Campbell, du nombre de microfilaires ingérées par les simulies.

k: paramètre de surdispersion de la distribution binomiale négative (BN); T (chi2), T (3°M) et T (2°M): résultats des tests du chi2, du 3° et du 2° moment de comparaison entre les distributions observée et théorique; S et ns: respectivement différences significatives et non significatives.

SUJET	Charge (mf/BCE)				MA/BCE	MW/BCE (Mollet)	MC/BCE	N	% MF+	MA/S	MW/S	MC/S	B N			
	CID	CIG	Ep.	Mol.									k	T (chi2)	T (3°M)	T (2°M)
1	0	0	0	0	0	0	0	104	1	0,01	0,01	0,01	-	-	-	-
2	0	0	0	0	0	0	0	115	4,7	5,63	1,44	2,78	0,18	ns	ns	ns
3	0	0	0	0	0	0	0	147	8,2	1,12	0,18	0,4	0,02	ns	ns	ns
4	0	1	0	0	0,25	0	0,05	32	6,2	0,72	0,14	0,29	0,09	ns	ns	ns
5	0	1	0	0	0,25	0	0,05	150	3,3	0,4	0,07	0,15	0,01	ns	ns	ns
6	1	0	1	0	0,5	0	0,10	95	63,2	8,91	2,65	4,97	0,28	ns	ns	ns
7	2	5	0	1	2	0,12	0,40	156	61,5	5,99	2,35	3,9	0,34	ns	ns	ns
8	0	0	9	0	2,25	0	0,38	86	4,7	0,23	0,07	0,12	0,02	ns	ns	ns
9	1	2	7	0	2,5	0	0,48	100	1,9	0,91	0,29	0,48	0,08	ns	ns	ns
10	5	3	0	6	3,5	0,70	0,70	100	5,0	2,99	1,07	1,74	0,25	ns	ns	S
11	7	1	4	5	4,25	0,59	0,87	159	75,5	20,91	5,47	11,27	0,31	ns	ns	ns
12	14	6	0	0	5	0	0,89	155	4,0	1,17	0,59	0,82	0,32	ns	ns	ns
13	2	5	0	16	5,75	1,88	1,04	182	13,7	0,75	0,18	0,32	0,05	S	ns	S
14	1	12	3	11	6,75	1,29	1,31	151	62,9	7,64	2,61	4,53	0,31	ns	ns	ns
15	9	5	0	21	8,75	2,46	1,61	99	30,3	0,9	0,45	0,63	0,23	ns	ns	ns
16	2	1	8	26	9,25	3,05	1,62	116	65,5	7,62	2,75	4,65	0,34	ns	ns	ns
17	24	4	0	15	10,75	1,76	1,94	142	60,6	2,99	1,44	2,07	0,44	ns	ns	ns
18	18	34	9	0	15,25	0	2,76	137	77,4	8,6	3,66	5,74	0,48	ns	ns	ns
19	24	31	4	8	16,75	0,94	3,21	220	55,5	2,43	1,02	1,51	0,35	S	S	S
20	27	6	1	49	20,75	5,75	3,58	157	90,4	21,32	9,59	13,47	0,62	S	ns	ns
21	37	45	-	-	41	-	8,63	128	84,4	12,71	6,16	9,14	0,63	ns	ns	ns
22	70	73	1	50	48,5	5,87	8,80	151	84,8	9,17	4,83	6,82	0,72	ns	ns	ns
23	87	111	24	12	58,5	1,41	10,70	101	66,3	7,2	2,8	4,64	0,36	ns	ns	ns
24	100	50	11	88	62,25	10,33	11,86	211	8,2	17,42	5,91	10,39	0,42	ns	ns	S
25	96	84	-	-	90	-	18,97	139	90,6	14,62	7,32	10,55	0,72	ns	ns	S
26	139	89	3	171	100,5	20,07	17,75	192	91,1	43,4	19,45	30,87	0,64	ns	ns	ns
27	140	122	-	-	131	-	27,61	85	84,7	10,61	5,12	7,5	0,63	ns	ns	ns
28	267	-	-	-	267	-	56,34	44	95,5	28,14	12,65	21,65	0,91	ns	ns	ns
29	296	-	-	-	296	-	62,46	42	97,6	34,95	22,49	28,83	1,24	ns	ns	ns
30	659	590	121	225	398,75	26,41	76,22	93	98,9	282,83	137,81	210,98	0,79	ns	ns	ns
31	1332	1162	-	-	1247	-	262,81	29	96,6	276,1	141,82	209	0,87	ns	ns	-

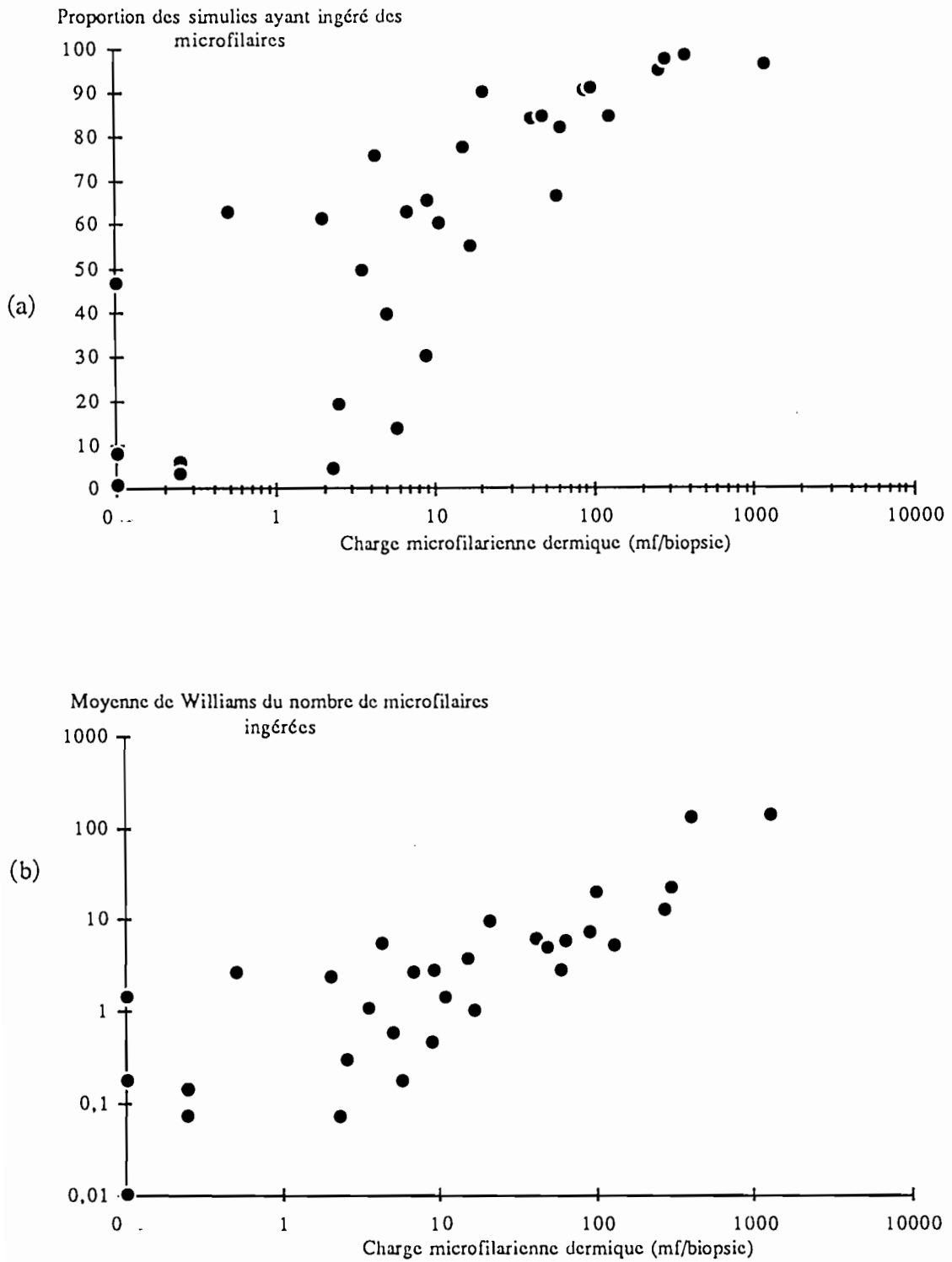


Figure 38 a-b : Relation entre la charge microfilarienne dermique des sujets et:
- a : le pourcentage de similies ingérant des microfilaires après prise de repas de sang sur ces sujets;
- b : le nombre moyen de microfilaires ingérées par les similies gorgées sur ces sujets.

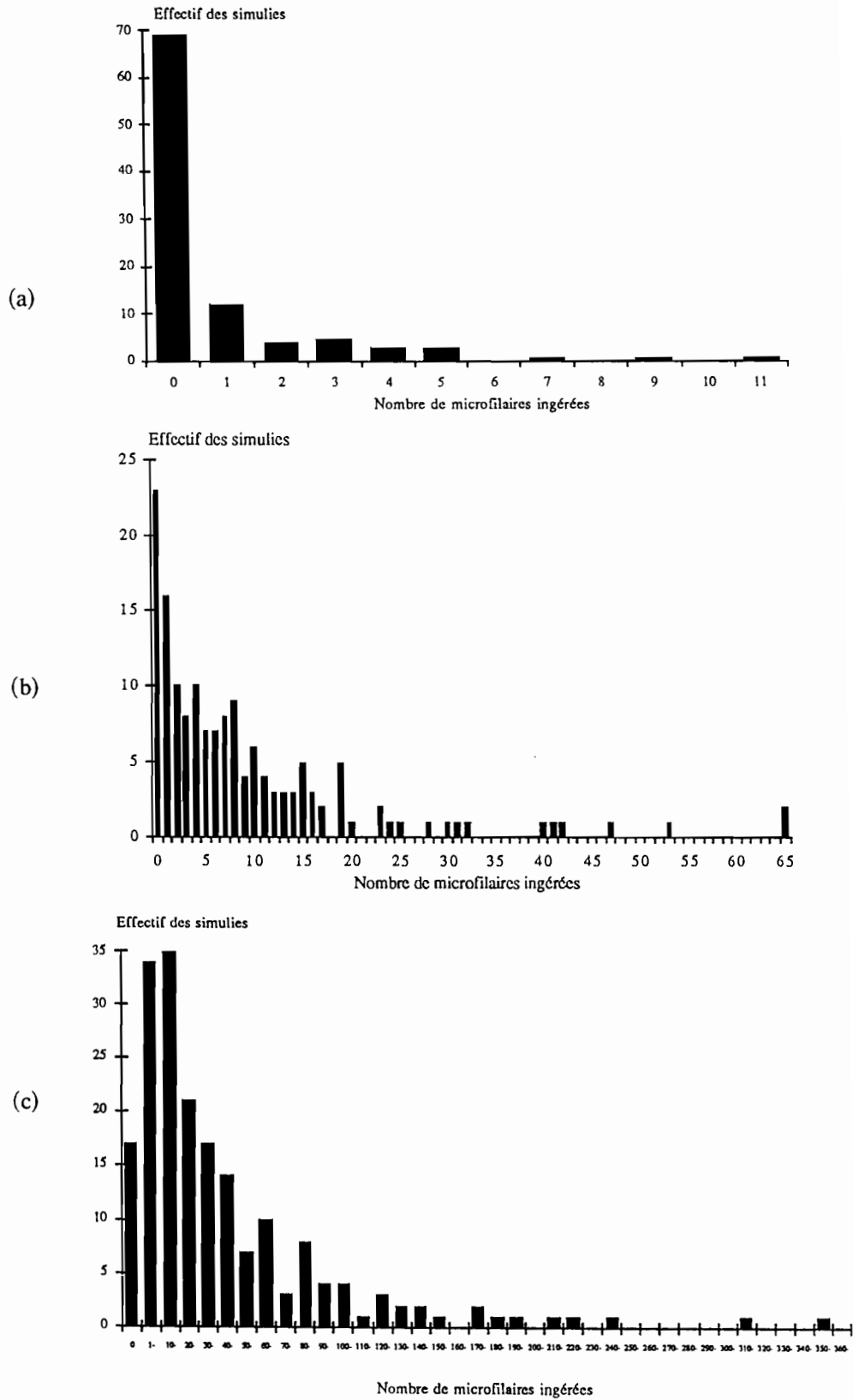


Figure 39 a-c : Répartition des simules en fonction du nombre de microfilaries ingérées:

- a : simules gorgées sur un sujet faiblement parasité;
- b : simules gorgées sur un sujet moyennement parasité;
- c : simules gorgées sur un sujet fortement parasité.

Tableau 29: Nombre moyen de microfilaries ingérées par les simules en fonction de l'âge physiologique de ces dernières.

% MF+: Pourcentage de simules ayant ingéré des microfilaries;

N: Nombre de simules disséquées;

MA/S et MW/S: respectivement moyenne arithmétique et moyenne géométrique de Williams du nombre de microfilaries ingérées par les simules.

SUJET	PARTURITE	N	% MF+	MA/S	MW/S
2 1	Pares	80	85,0	14,3	6,8
	Nullipares	48	83,3	10,0	5,2
2 5	Pares	79	92,4	13,0	6,8
	Nullipares	60	88,3	16,9	8,0
2 7	Pares	60	86,7	11,6	5,4
	Nullipares	25	80,0	8,2	4,5

Tableau 30: Ingestion des microfilaries par les simules gorgées sur des sujets traités par ivermectine, en fonction de la charge parasitaires de ces derniers.

MA/BCE: moyenne arithmétique du nombre de microfilaries par biopsie;

% MF+: Pourcentage de simules ayant ingéré des microfilaries;

N: Nombre de simules disséquées;

MA/S et MW/S: respectivement moyenne arithmétique et moyenne géométrique de Williams du nombre de microfilaries ingérées par les simules.

DELAI APRES TTT	SUJET	MA/BCE	N	% MF+	MA/S	MW/S
H24-H72	1	262,0	66	84,8	14,98	7,05
	2	187,0	95	54,7	1,83	0,86
	3	70,0	102	56,9	2,32	1,26
	4	44,0	99	21,2	0,42	0,23
	5	44,0	124	26,6	0,51	0,28
J20-J22	1	66,0	124	83,9	17,38	6,93
	2	6,0	100	45	0,98	0,57
	3	3,0	100	40	1,25	0,53
	4	2,0	104	3,8	0,12	0,05
	5	1,0	108	0,9	0,04	0,02
J60-J65	1	42,0	102	78,4	11,22	4,34
	2	0,5	103	32	0,58	0,34
	3	1,5	103	20,4	0,27	0,18
	4	0,0	103	2,9	0,06	0,03
	5	0,5	99	2	0,09	0,03

2. ETUDE QUANTITATIVE DE LA TRAVERSEE DE LA PAROI STOMACALE DE *S. DAMNOSUM* S.L. PAR LES MICROFILAIRES D'*O. VOLVULUS*:

2.1. Simulies gorgées sur des sujets non traités par ivermectine:

2.1.1. Résultats globaux:

Nous avons calculé, en fonction du nombre de microfilaires ingérées, la proportion et la quantité moyenne de microfilaires ayant traversé la paroi stomacale des simulies (tableau 31 et figure 41).

Il existe une corrélation positive entre le nombre de microfilaires ingérées et celui des parasites ayant réussi à passer dans l'hémocèle. On constate cependant que ce dernier reste relativement faible même quand le nombre de microfilaires ingérées est important: quand le repas sanguin des simulies contient 100 à 200 parasites, moins de 10 en moyenne traversent la paroi de l'estomac. En revanche, pour des prises supérieures à 200 microfilaires par repas de sang, on retrouve un très grand nombre de parasites dans l'hémocèle.

Le pourcentage de microfilaires traversant la paroi stomacale tend à diminuer au fur et à mesure que la quantité de parasites ingérés augmente: de 42% quand les repas sanguins ne contiennent qu'une ou deux microfilaires, cette proportion chute à 20-30% quand le nombre de parasites ingérés varie entre 3 et 10, puis de 5 à 10% pour des prises de 25 à 200 microfilaires.

2.1.2. Influence de l'âge physiologique des simulies:

Nous avons effectué une analyse du passage des microfilaires dans l'hémocèle en fonction de l'âge physiologique des simulies (tableau 32). La traversée de la paroi stomacale par les parasites semble plus importante chez les simulies pares que chez les nullipares, notamment dans les cas où le nombre de microfilaires ingérées est faible: pour les repas de sang contenant 2, 3 et 4 parasites, les pourcentages de microfilaires passant dans l'hémocèle sont respectivement de 45, 30 et 22% chez les pares et de 38, 17 et 20% chez les nullipares. Les différences observées sont plus faibles quand le nombre de microfilaires ingérées est plus élevé.

2.1.3. Résultats concernant les fortes prises de microfilaires:

Nous avons cherché à savoir s'il existait une relation entre le nombre de microfilaires ingérées et le pourcentage, au sein de la population de simulies, de "passages massifs" à travers la paroi stomacale. Nous estimons qu'il y a eu un "passage massif" des parasites quand plus de 30% des microfilaires ingérées sont retrouvées dans l'hémocèle. L'analyse n'a été réalisée que pour les simulies présentant 10 microfilaires ou plus dans leur repas de sang (tableau 31).

On constate que moins de 15% des simulies sont le siège d'un passage massif de parasites à travers leur paroi stomacale quand les repas de sang contiennent moins de 200 parasites. En revanche, le pourcentage passe à 17 et 40% pour les simulies ayant ingéré respectivement 200 à 500 et plus de 500 microfilaires: il semble que l'ingestion d'un très grand nombre de microfilaires entraîne un passage massif des parasites vers l'hémocèle.

2.2. Simulies gorgées sur des sujets traités par ivermectine:

Nous avons étudié le passage des microfilaires dans l'hémocèle chez des simulies gorgées sur des sujets traités par ivermectine moins de cinq jours auparavant (tableau 33). Passé ce délai, l'expérimentation n'a pas été poursuivie car le nombre de parasites ingérés par les vecteurs était alors trop faible.

Dès le premier jour suivant la prise d'ivermectine, la proportion de microfilaires traversant la paroi stomacale est considérablement diminuée: chez les simulies ayant ingéré moins de 20 microfilaires, le taux de passage est abaissé à moins de 10%, alors qu'il est d'environ 20% après repas de sang pris sur des sujets non traités. Les simulies gorgées sur des sujets ayant pris de l'ivermectine plus de 24 heures et moins de cinq jours auparavant ingèrent des parasites dont seule une très faible proportion, inférieure à 5%, parviendra dans l'hémocèle.

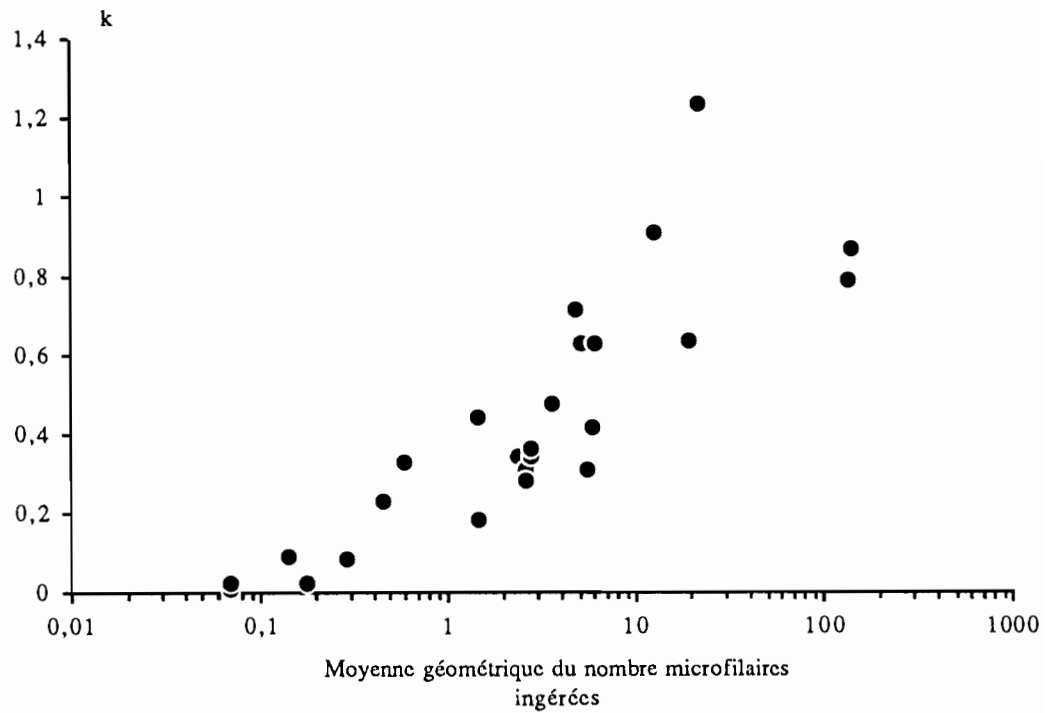


Figure 40: Relation entre le nombre moyen de microfilaries ingérées et le paramètre de surdispersion k de la distribution des similies en fonction du nombre de parasites observés dans les repas de sang

Pourcentage de microfilaries passées dans l'hémocèle

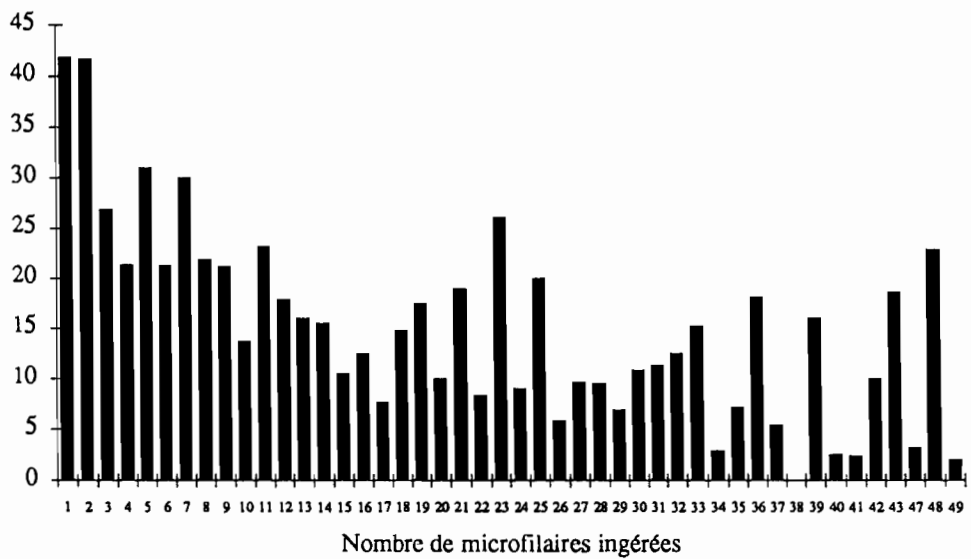


Figure 41: Pourcentage de microfilaries passées dans l'hémocèle en fonction du nombre de microfilaries ingérées.

MI	N	MA.MP	%MP	% S. avec (MP/MI) >30%
1	31	0,42	41,9	-
2	36	0,83	41,7	-
3	31	0,81	26,9	-
4	28	0,86	21,4	-
5 - 9	99	1,64	24,5	-
10 - 14	74	2,04	17,4	17,6
15 - 19	36	2,17	12,8	8,3
20 - 24	26	2,85	13,0	7,7
25 - 29	17	2,71	10,1	5,9
30 - 39	28	4,11	11,9	10,7
40 - 49	15	4,20	9,7	13,3
50 - 74	27	3,48	5,8	0,0
75 - 99	14	7,07	8,4	7,1
100 - 199	15	8,13	6,7	6,7
200 - 499	12	49,50	15,0	16,7
≥ 500	5	202,60	26,0	40,0

Tableau 31: Nombre moyen et pourcentage de microfilaries ayant passé la paroi de l'estomac en fonction du nombre de microfilaries ingérées.

MI: nombre de microfilaries ingérées; N: nombre de simules disséquées;

MA.MP: moyenne arithmétique du nombre de microfilaries passées;

%MP: pourcentage des microfilaries passées par rapport au nombre de microfilaries ingérées.

% S. avec (MP/MI)>30%: pourcentage de simules chez lesquelles plus de 30% des microfilaries ingérées sont passées dans l'hémocèle le calcul n'est fait que pour les simules ayant ingéré au moins 10 microfilaries.

MI	PARES			NULLIPARES		
	N	MA.MP	%MP	N	MA.MP	%MP
1	22	0,41	40,9	9	0,44	44,4
2	22	0,91	45,4	13	0,77	38,5
3	23	0,91	30,4	8	0,50	16,7
4	18	0,89	22,2	10	0,80	20,0
5 - 9	61	1,79	26,8	38	1,39	20,9
10 - 19	75	2,16	15,8	36	1,92	14,7
20 - 29	27	2,78	11,9	16	2,81	11,4
30 - 49	28	4,79	12,5	15	2,93	8,1
50 - 74	19	2,89	4,9	8	4,88	7,6

Tableau 32: Nombre moyen et pourcentage de microfilaries ayant passé la paroi de l'estomac en fonction du nombre de microfilaries ingérées et de l'âge physiologique des simules.

MI: nombre de microfilaries ingérées; N: nombre de simules disséquées;

MA.MP: moyenne arithmétique du nombre de microfilaries passées;

%MP: pourcentage des microfilaries passées par rapport au nombre de microfilaries ingérées.

	MI	N	MA.MP	%MP
H0-H24	1 - 19	31	0,68	9,4
	20 - 49	9	3,33	12,0
	50 - 99	5	0,80	1,0
	100 - 199	4	0,75	0,5
	200 - 499	4	10,75	3,6
	≥ 500	5	0,60	0,1
H24-H48	1 - 19	20	0,30	5,0
	20 - 99	2	0,00	0,0
	≥ 100	1	0,00	0,0
H72-H108	1 - 19	31	0,1	2,2
	≥ 20	1	0	0,0

Tableau 33: Nombre moyen et pourcentage de microfilaires ayant passé la paroi de l'estomac en fonction du nombre de microfilaires ingérées chez les imulies gorgées sur des sujets traités par ivermectine moins de 24 heures auparavant (H0-H24), le jour précédent (H24-H48) ou plus de 48 heures auparavant (H48-H108).

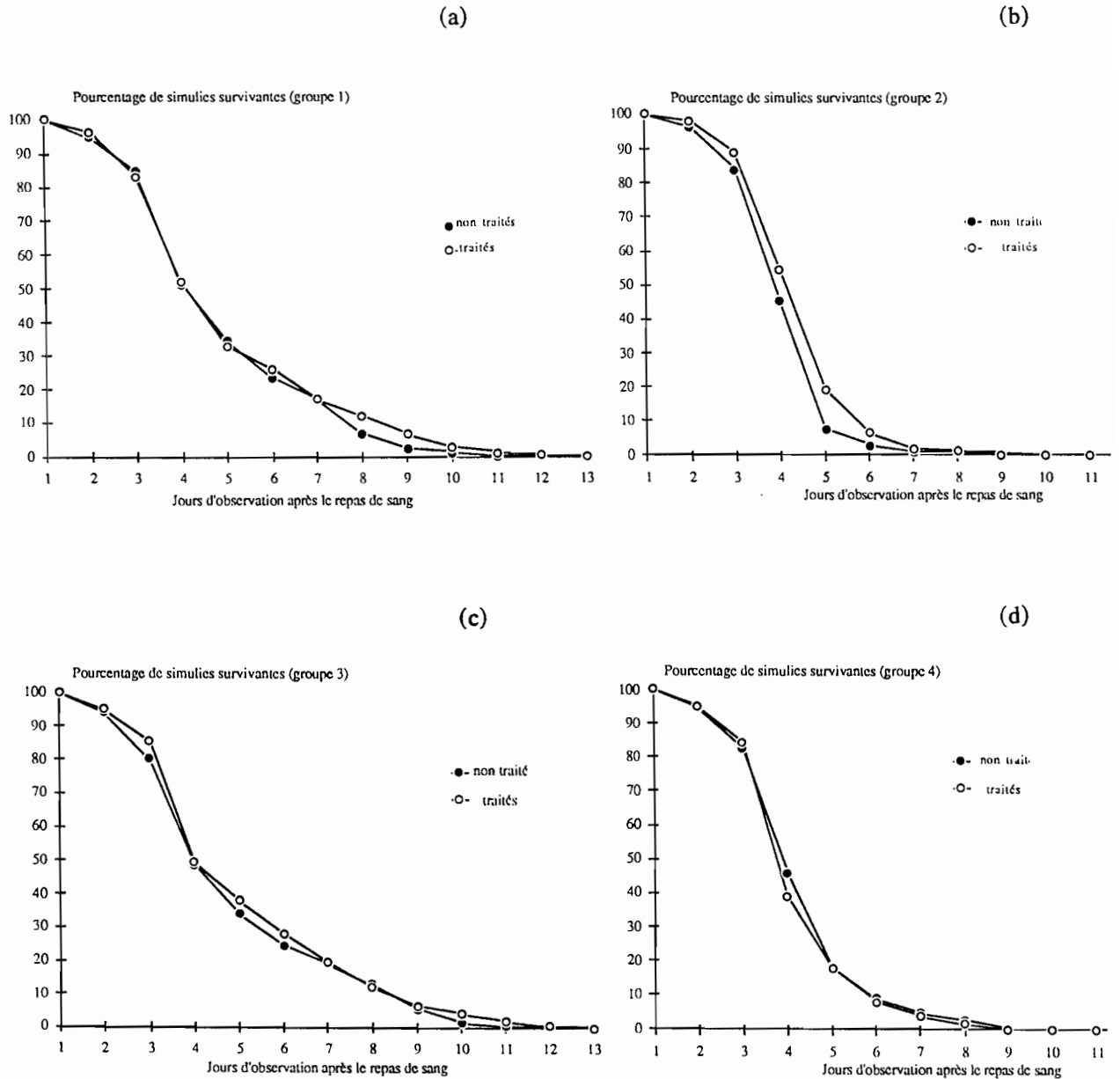
MI: nombre de microfilaires ingérées; N: nombre de simules disséquées;

MA.MP: moyenne arithmétique du nombre de microfilaires passées;

%MP: pourcentage des microfilaires passées par rapport au nombre de microfilaires ingérées.

Tableau 34: Mortalité des similies gorgées sur des sujets non onchocerquiens et non traités par ivermectine (NO/NT), non onchocerquiens et traités (NO/TT), onchocerquiens (avec de faibles charges) et non traités (O/NT) et onchocerquiens (fortes charges) et traités (O/TT).
 J3-J6 et J7-J13: intervalles de capture après la distribution d'ivermectine;
 N: nombre de similies mortes pendant l'intervalle d'observation; %S: pourcentage de similies survivantes au début de l'intervalle d'observation;

Intervalles d'observation après capture	NO/NT				O/NT				NO/TT				O/TT			
	J3 - J6		J7 - J13		J3 - J6		J7 - J13		J3 - J6		J7 - J13		J3 - J6		J7 - J13	
	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S
H12-H24	17	100,0	8	100,0	19	100,0	20	100,0	16	100,0	6	100,0	19	100,0	16	100,0
H24-H48	32	94,7	27	96,3	46	94,2	43	94,5	56	96,3	31	98,2	35	95,0	33	94,9
H48-H72	107	84,7	84	83,9	103	80,1	134	82,7	136	83,3	115	88,9	137	85,7	143	84,4
H72-H96	54	51,4	82	45,2	48	48,6	102	46,0	82	51,9	118	54,5	43	49,3	67	39,0
H96-H120	36	34,6	10	7,4	31	33,9	33	18,1	30	32,9	43	19,2	37	37,9	31	17,8
H120-H144	20	23,4	4	2,8	18	24,5	16	9,0	38	25,9	15	6,3	32	28,1	13	7,9
H144-H168	33	17,1	0	0,9	20	19,0	7	4,7	22	17,1	2	1,8	29	19,6	7	3,8
H168-H192	14	6,9	1	0,9	24	12,8	9	2,7	23	12,0	4	1,2	20	11,9	5	1,6
H192-H216	4	2,5	1	0,5	13	5,5	1	0,3	17	6,7	0	0,0	10	6,6	0	0,0
H216-H240	3	1,2	0	0,0	3	1,5	0	0,0	7	2,8	0	0,0	8	4,0	0	0,0
H240-H264	1	0,3	0	0,0	1	0,6	0	0,0	3	1,2	0	0,0	5	1,9	0	0,0
H264-H288	0	0,0	0	0,0	1	0,3	0	0,0	1	0,5	0	0,0	2	0,5	0	0,0
> H288	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
TOTAL	321		217		327		365		432		334		377		315	



Figures 42 a-d: Comparaison des courbes de survie des simulies gorgées sur des sujets traités ou non par ivermectine.

- a : groupe 1: simulies gorgées entre le 3^e et le 6^e jour suivant le traitement sur des sujets à biopsie négative;
- b : groupe 2: simulies gorgées entre le 7^e et le 13^e jour suivant le traitement sur des sujets à biopsie négative;
- c : groupe 3: simulies gorgées entre le 3^e et le 6^e jour suivant le traitement sur des sujets à biopsie positive;
- d : groupe 4: simulies gorgées entre le 7^e et le 13^e jour suivant le traitement sur des sujets à biopsie positive;

3. COMPARAISON DE LA LONGEVITE DES SIMULIES GORGEEES SUR DES SUJETS TRAITES OU NON PAR IVERMECTINE:

3.1. Répartition des simulies en différents groupes:

Nous avons distingué quatre groupes de simulies en fonction du délai entre le traitement et les repas de sang et de la charge microfilarienne dermique des sujets sur lesquels elles se sont gorgées; à l'intérieur de chacun des groupes existe un lot de simulies gorgées sur des sujets traités par ivermectine (appelé lot traité) et un autre lot de simulies gorgées sur des sujets non traités (appelé lot témoin):

- groupe 1: simulies gorgées entre le 3^o et le 6^o jour suivant le traitement sur des sujets à biopsie négative;
- groupe 2: simulies gorgées entre le 7^o et le 13^o jour suivant le traitement sur des sujets à biopsie négative;
- groupe 3: simulies gorgées entre le 3^o et le 6^o jour suivant le traitement sur des sujets à biopsie positive;
- groupe 4: simulies gorgées entre le 7^o et le 13^o jour suivant le traitement sur des sujets à biopsie positive.

En ce qui concerne les groupes 3 et 4, les charges des sujets témoins sont comprises entre 1 et 7,5 microfilaries par biopsie et celles des sujets traités entre 151,5 et 470 microfilaries par biopsie avant traitement.

Pour comparer la longévité des simulies dans les différents lots, nous avons calculé la proportion de simulies survivantes après quatre et sept jours de mise en survie.

3.2. Comparaison de la longévité des simulies à l'intérieur de chaque groupe:

Pour chaque lot de simulies, nous avons mesuré quotidiennement le pourcentage de survivantes par rapport à l'effectif initial (tableau 34) et des courbes de survie ont été tracées à l'intérieur de chaque groupe (figures 42a à d).

La proportion de simulies survivantes après quatre jours n'est pas significativement différente entre les lots traités et témoins des groupes 1, 3 et 4 (chi² respectivement de 0,24; 1,21 et 0,01). Dans le groupe 2, la longévité des simulies gorgées sur des sujets traités est significativement supérieure à celle des simulies du lot témoin (chi²=14,73).

La proportion de simules survivantes après une semaine n'est pas significativement différente entre les lots traités et témoins des groupes 3 et 4 (χ^2 respectivement de 0,13 et 1,04). Dans le groupe 1, la longévité des simules gorgées sur des sujets traités est significativement supérieure à celle des simules du lot témoin ($\chi^2=5,58$). Les effectifs survivant dans le groupe 2 sont trop faibles pour que l'on puisse effectuer un test du χ^2 .

Il apparaît donc que la longévité des simules n'est pas réduite après la prise d'un repas de sang sur des sujets traités par ivermectine au cours des deux semaines précédentes.

3.3. Comparaison de la longévité des simules entre groupes:

Nous avons voulu déterminer l'influence de la présence ou non de microfilaries dermiques dans le sang ingéré sur la longévité des simules des lots traités. On constate que le pourcentage de simules survivantes après quatre jours n'est pas significativement différent quand les repas sanguins sont pris sur des sujets onchocerquiens ou non; ce résultat est observé aussi bien chez les simules gorgées du 3^o au 6^o jour après traitement ($\chi^2=2,26$) que chez celles ayant pris leur repas de sang du 7^o au 13^o jour ($\chi^2=0,21$). Cette absence de différence significative est retrouvée si l'on considère les taux de survie des simules sept jours après leur capture (prise du repas sanguin du 3^o au 6^o jour après le traitement: $\chi^2=0,13$; du 7^o au 13^o jour après traitement: $\chi^2=0,18$).

Il semble donc que le fait que les sujets traités présentent ou non des microfilaries dermiques avant la prise d'ivermectine n'a aucune influence sur la survie des simules.

4. DISCUSSION:

4.1. Ingestion des microfilaries:

4.1.1. En l'absence de traitement par ivermectine:

4.1.1.1. Relation avec la charge microfilarienne dermique: présentation des expérimentations antérieures:

Les études quantitatives sur l'ingestion des microfilaries par les vecteurs en fonction de la charge microfilarienne des sujets sur lesquels ils se gorgent sont

relativement nombreuses en ce qui concerne les filarioses à microfilaires sanguines (Pichon *et al.*, 1980a). En revanche, ce type d'étude est assez rare en ce qui concerne *Onchocerca volvulus*. Ceci est lié principalement au fait que la mesure des charges microfilariennes dermiques est plus difficile à standardiser que celle de la microfilarémie. Certains des travaux concernant l'ingestion des microfilaires par les simules entrent dans le cadre des "transmissions croisées" évoquées dans le chapitre I, mais nous discuterons principalement les résultats de ceux où parasites et simules proviennent de la même zone géographique.

La plupart des études ont été effectuées en Amérique Latine:

- De Leon et Duke (1966) ont étudié au Guatemala l'ingestion des microfilaires d'*O. volvulus* par *S. ochraceum*, *S. metallicum* et *S. callidum*. Ils ont observé qu'à charges microfilariennes dermiques similaires, le nombre moyen de microfilaires ingérées par les simules est beaucoup plus important lorsqu'elles prennent leur repas de sang sur des sujets guatémaltèques que lorsqu'elles se nourrissent sur des onchocerquiens venant du Cameroun (deux volontaires de chaque pays ont participé à l'étude). Les auteurs suggèrent que les simules de ces trois espèces exercent une attraction sur les microfilaires de souche guatémaltèque et non sur celles d'origine africaine;

- une étude a été réalisée selon le même principe au Venezuela par Duke (1970c), avec trois onchocerquiens de ce pays et deux volontaires camerounais. Duke constate qu'il existe un phénomène de concentration des microfilaires de souche vénézuélienne par *S. metallicum* et *S. exiguum*, d'intensité similaire à celui décrit par De Leon et Duke au Guatemala avec les simules locales;

- un travail similaire a été mené au Brésil, avec cinq onchocerquiens volontaires, dans un foyer où *S. sanguineum* est probablement le vecteur d'onchocercose (Shelley *et al.*, 1979). Les auteurs montrent qu'il existe un phénomène de concentration des microfilaires d'*O. volvulus* par les simules de cette espèce, similaire à celui décrit chez d'autres vecteurs au Guatemala par De Leon et Duke;

- des travaux ont été à nouveau réalisés au Guatemala sur *S. ochraceum* par Collins *et al.* (1977) et Campbell *et al.* (1980). La première de ces études a concerné dix sujets dont les charges parasitaires cutanées variaient entre 0 et 61 microfilaires par biopsie. Au cours de la seconde, 13 volontaires présentant de 1 à 112 microfilaires par biopsie ont été employés. Les auteurs mettent en évidence l'existence d'une relation linéaire entre les densités microfilariennes dermiques et le nombre moyen de parasites ingérés;

- Takaoka *et al.* (1984) ont comparé au Guatemala sur un sujet onchocerquien l'ingestion des microfilaires par *S. ochraceum* et *S. haematopotum* et le développement ultérieur des larves chez ces deux vecteurs. Ces auteurs ont, en particulier, analysé la

relation entre la charge parasitaire au niveau des diverses parties du corps et le nombre moyen de microfilaries retrouvées dans les repas de sang des simulies.

En Afrique, les principaux travaux sont ceux de Duke (1962a), Philippon (1977) et Prod'hon *et al.* (1986):

- Duke a travaillé avec quinze volontaires vivant en zone de forêt dans l'ouest du Cameroun. Dans cette région, les simulies vectrices d'*Onchocerca volvulus* appartiennent principalement aux espèces *S. squamosum* et *S. mengense*, *S. damnosum* s.s. ne jouant qu'un rôle très réduit dans la transmission (Crosskey, 1987; Enyong, 1987). Duke observe que le nombre moyen de parasites ingérés par les simulies n'est corrélé positivement avec la charge microfilarienne dermique que lorsque celle-ci est inférieure à 150 microfilaries par mg de peau. Au delà de cette valeur, l'ingestion des microfilaries tend à diminuer et l'auteur explique ce phénomène par le fait que les fortes infestations sont souvent accompagnées d'un épaissement de la peau qui rend les parasites moins accessibles aux simulies;

- les résultats de Philippon concernent trois sujets originaires de savane soudanienne d'Afrique de l'Ouest et un autre venant d'une zone de forêt de Côte d'Ivoire. Deux des onchocerquiens de savane ont travaillé dans leur région d'origine, où les simulies appartiennent aux espèces *S. sirbanum* et *S. damnosum* s.s. et les deux autres volontaires ont été employés dans le cadre de l'étude des transmissions croisées;

- l'étude de Prod'hon *et al.* (1986) entre dans le cadre de l'évaluation de l'effet d'un traitement par ivermectine sur la transmission d'*O. volvulus*. Dans ce but, le nombre moyen de microfilaries ingérées avant traitement par les simulies a été mesuré chez 16 onchocerquiens présentant des charges parasitaires dermiques variant entre 12 et 460 microfilaries par biopsie. Les simulies appartenaient aux espèces *S. soubrense* et *S. sanctipauli*.

4.1.1.2. Relation avec la charge microfilarienne dermique: comparaison des résultats obtenus au Nord-Cameroun (vallée de la Vina) avec ceux des expérimentations précédentes:

a - Transformation des données:

Les méthodologies de recueil et de traitement des données utilisées dans ces études sont très variables; c'est pourquoi, afin de pouvoir comparer les résultats des diverses expérimentations, nous avons réalisé certaines transformations sur les charges microfilariennes dermiques de nos volontaires du Nord-Cameroun:

- dans l'étude de Duke (1966), les biopsies sont laissées à incuber pendant 15 minutes dans du sérum physiologique. Nous estimons qu'après ce délai, un tiers environ des microfilières sont issues des prélèvements cutanés par rapport à la charge observée après une incubation de 24 heures dans le même milieu. Par ailleurs, Duke exprime les charges microfilariennes dermiques par mg de peau; nous avons donc divisé nos résultats par le poids moyen des biopsies prélevées avec la pince que nous avons utilisée, qui est, nous l'avons vu de 2,84 mg (Prost et Prod'hon, 1978). Dans l'étude de Duke, les biopsies cutanées sont effectuées au mollet; nos transformations (division par un facteur 8,52 (=3x2,84)) ont donc été réalisées sur les charges observées au niveau de cette localisation;

- Philippon (1977) a effectué la lecture de ses biopsies après une incubation de 30 mn en eau distillée, ainsi que le recommande l'OMS, et exprime les charges cutanées par mg de peau.

- Collins *et al.* (1977) et Campbell *et al.* (1980) effectuent la lecture de leurs biopsies après une incubation de 30 mn dans du milieu NCTC 135. Nous pensons, d'après les résultats de Collins *et al.* (1980), que les charges observées en employant cette méthode correspondent à 60% de celles que l'on obtiendrait si les prélèvements étaient laissés pendant 24 heures en eau physiologique. Comme précédemment, nous avons tenu compte du fait que ces auteurs expriment les charges microfilariennes dermiques par mg de peau. Les valeurs (C) obtenues pour chacun de nos prélèvements ont donc été multipliées par un facteur 0,211, correspondant à (0,60/2,84) et nos données ont donc été transformées selon la formule suivante, employée par Collins et Campbell:

$$[(\sum \sqrt{(Cx0,211)+1})/4]^2 - 1;$$

- la méthodologie utilisée par Prod'hon *et al.* (1986) est très proche de celle que nous avons choisie pour notre expérimentation. Les seules différences concernent le site des biopsies: au cours de l'étude menée en Côte d'Ivoire, six biopsies ont été prélevées pour chaque onchocercarien, une à chaque cuisse, à chaque mollet et à chaque cheville; la charge microfilarienne dermique était définie comme la moyenne arithmétique des densités observées dans chacun des prélèvements. Nous avons calculé à partir de nos données une charge microfilarienne moyenne selon la formule suivante: $[(CID+CIG+(2xMOL))/4]$, où CID, CIG et MOL sont respectivement les densités observées aux crêtes iliaques droite et gauche et au mollet. Les densités parasitaires aux crêtes iliaques étant très proches de celles observées au niveau des cuisses, nous estimons que cette transformation conduit à une valeur assez proche de celle que l'on aurait obtenue avec la méthode de Prod'hon *et al.*

b - Comparaison des résultats (tableaux 35 et 36):

Parmi les volontaires de Duke (1962a), six seulement présentent des densités parasitaires comparables à celles de nos propres sujets. En effet, les charges des premiers sont en moyenne beaucoup plus importantes que celles des seconds: 10 des 15 volontaires employés par Duke présentent une charge microfilarienne supérieure à la charge maximale observée parmi les sujets employés dans la vallée de la Vina. Cela limite les possibilités de comparaison des résultats. Il semble cependant que pour des charges microfilariennes cutanées similaires, les simulies du Nord-Cameroun ingèrent beaucoup plus de parasites que celles vivant en zone de forêt, à l'ouest du même pays: en zone de savane, les simulies prenant leur repas de sang sur des sujets présentant environ 10 microfilaries par biopsie en ingèrent en moyenne 5 à 10. En forêt, le nombre moyen de parasites ingérés n'est que de 0,2 à 1,3. Il en est de même en ce qui concerne les onchocerciens présentant de fortes charges: au Nord-Cameroun, les simulies se gorgeant sur les sujets n° 30 et 31, qui présentent probablement plus de 100 microfilaries par biopsie au mollet, ingèrent en moyenne (moyennes géométriques) 130-140 parasites par repas de sang (tableau 28); pour des charges cutanées similaires, les vecteurs de forêt n'ingèrent que 3 à 20 microfilaries par repas.

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ce phénomène:

- les techniques de prélèvement et d'examen des biopsies utilisées dans les deux études sont, nous l'avons vu, sensiblement différentes; les transformations réalisées à partir des données recueillies au Nord-Cameroun ont pour but de rendre comparables les résultats de ces études; s'il est certes possible que cet objectif n'ait pas été parfaitement atteint, il semble cependant que cela ne soit pas à même d'expliquer les importantes différences observées entre les résultats des deux expérimentations. La différence de technique d'examen des simulies a pu jouer également un certain rôle: dans l'étude de Duke, les repas de sang, étalés sur une lame juste après la piqûre puis laissés à sécher, ont été ensuite déshémoglobinisés, fixés et colorés avant examen, tandis qu'au Nord-Cameroun, la lecture a été réalisée "à frais";

- il est possible que les quantités de sang ingéré varient entre les différentes espèces vectrices; il est cependant peu probable que cette variation puisse rendre compte des différences relativement importantes concernant le nombre de parasites ingérés;

- il est possible qu'il existe chez les simulies de savane un phénomène d'attraction des microfilaries analogue à celui décrit par De Leon et Duke (1966), puis Shelley *et al.* (1979) au Guatemala;

- le fait que la quantité de microfilaries ingérée par les simulies soit plus ou moins importante en fonction des études peut être également liée à une différence d'accessibilité des parasites pour les vecteurs:

- ainsi, Kershaw *et al.* (1956) et Duke (1962a) ont montré que le nombre de parasites ingérés par les simulies dépend pour une large part de l'épaisseur de la peau des sujets. Or aucun des volontaires employés au cours de notre étude ne présentait de signe de pachydermie, ce signe étant, nous l'avons vu, rare en zone de savane camerounaise. En revanche, les deux tiers des sujets de l'étude de Duke présentaient des signes de lichénification cutanée plus ou moins importants, ce symptôme étant très fréquent en zone de forêt;

- certains auteurs (Bain *et al.*, 1986; Vuong *et al.*, 1988) ont montré que, même chez les sujets ne présentant pas de symptomatologie cutanée, la profondeur moyenne à laquelle sont situées les microfilaries dans le derme n'est pas la même en savane et en forêt: pour des charges inférieures à 50 microfilaries par biopsie, les parasites sont localisés plus profondément dans la peau des sujets venant de savane que chez ceux de forêt, l'inverse étant observé pour des charges microfilariennes supérieures; inversement, la profondeur à laquelle parviennent les pièces buccales des simulies dans la peau varie probablement en fonction de l'espèce (*S. squamosum* et *S. mengense* dans l'étude de Duke, *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum* au Nord-Cameroun). Il est possible que ces différences aient une influence sur la quantité de microfilaries ingérées. Cette hypothèse est à rapprocher des observations de Duke (1967) et de Philippon (1977) selon lesquelles les simulies de forêt ingèrent en moyenne moins de microfilaries que celles de savane quand elles prennent leur repas de sang sur un même sujet; le rapport entre le nombre moyen de parasites ingérés par les deux populations de simulies peut être important puisqu'il peut varier de 1 à 5. En définitive, il semble que ces différences d'accessibilité des microfilaries jouent un rôle majeur dans l'intensité de la transmission du parasite. La réalisation d'examen histopathologiques en association avec des études purement quantitatives permettrait certainement d'évaluer l'importance de ce facteur.

Les résultats concernant l'ingestion cités dans l'étude de Philippon (1977) sont comparables à ceux obtenus au Nord-Cameroun: ingestion en moyenne de 11 et 162 microfilaries par simulie après repas de sang pris sur des onchocerquiens présentant respectivement 18 et 162 microfilaries par biopsie (Philippon, 1977) et au Nord-Cameroun, ingestion en moyenne de 5-20 et 138-142 microfilaries par biopsie, respectivement, après repas de sang pris sur des onchocerquiens dont l'intensité d'infestation est analogue (tableau 35).

Quand on compare les résultats des études de Collins *et al.* (1977) et de Campbell *et al.* (1980) avec les nôtres (tableau 36), on constate qu'à charge microfilarienne

dermique égale, le nombre moyen de microfilaires ingérées par *S. ochraceum* au Guatemala est beaucoup plus élevé que celui observé chez les espèces sylvicoles du Nord-Cameroun. Cette différence est d'autant plus marquée que la charge est plus importante. Ainsi, les repas de sang pris sur des sujets présentant de 10 à 20 microfilaires par biopsie contiennent en moyenne respectivement 15-25 parasites chez *S. ochraceum* et 5-30 chez les simulies du Nord-Cameroun. Si l'on considère les onchocerci dont la charge est de 30-50 microfilaires par biopsie, le nombre moyen de parasites ingérés est en moyenne de 80 à 300 dans le premier cas et de 7 à 20 dans le second. Toutes les hypothèses exposées précédemment à propos des différences entre les résultats de Duke et ceux obtenus au Nord-Cameroun peuvent être reprises en ce qui concerne les observations faites au Guatemala. De Leon et Duke (1966) ont notamment suggéré, nous l'avons vu, que *S. ochraceum* a un pouvoir attractif sur les microfilaires de certaines souches de parasites et quelques auteurs ont observé une augmentation de la densité des microfilaires dans des biopsies pratiquées avant et juste après le repas de sang des simulies sur le site même de la piqûre (Strong *et al.*, 1934; Dalmat, 1955). D'autres auteurs ont montré que *S. ochraceum* possède certaines caractéristiques par rapport aux simulies africaines: Bain *et al.* (1974) et Omar et Garms (1975) ont ainsi mis en évidence un phénomène de destruction des microfilaires par l'armature bucco-pharyngée des simulies de cette espèce.

Si l'on compare nos résultats avec ceux de Prod'hon *et al.* (1986), il apparaît qu'à charge microfilarienne dermique égale, les simulies des espèces *S. soubrense* et *S. sanctipauli* ingèrent des quantités légèrement moindres de microfilaires que celles des espèces *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*. A nouveau, il est impossible de déterminer la cause des différences observées au cours de ces deux expérimentations. Seules des études prenant en compte chacun des paramètres évoqués (poids du repas de sang, profondeur des microfilaires dans la peau, ...) permettraient de conclure plus précisément.

c - Conclusion:

A ce premier stade de régulation de la transmission qu'est l'ingestion des microfilaires, on constate qu'il existe des différences importantes entre les différents couples vecteur-parasite. Ces différences, qui se manifestent par une absorption plus ou moins importante des microfilaires par les simulies reposent sur des phénomènes qualitatifs de facilitation ou de limitation de l'ingestion dont l'étude mériterait d'être approfondie.

4.1.1.3. Etude de la distribution des simulies selon le nombre de microfilaires ingérées:

a - lois de distribution observées au cours des études précédentes: rappels:

Plusieurs auteurs ont tenté de rattacher à des lois de répartition classiques la distribution des simulies gorgées sur un même individu en fonction du nombre de microfilaires ingérées:

- un certain nombre d'entre eux, ayant travaillé dans l'ouest du Cameroun en zone de forêt, ont indiqué que ces distributions se faisaient selon une loi log-normale (Kershaw, 1958; Duke, 1962a; Duke et Lewis, 1964; Laurence, 1966);

- Collins *et al.* (1977) et Campbell *et al.* (1980) utilisent la transformation racine carrée pour normaliser la distribution d'une population de *S. ochraceum* en fonction du nombre de microfilaires ingérées;

- Bain (1971), puis Philippon et Bain (1972), travaillant dans une région où les vecteurs sont principalement *S. sirbanum* et *S. damnosum* s.s., observent que la répartition des simulies en fonction du nombre de microfilaires ingérées est surdispersée. Pour expliquer ce phénomène, Bain émet l'hypothèse que ces répartitions sont la résultante de deux types de distribution correspondant chacune à une population de microfilaires, caractérisée un type de répartition dans les tissus de l'hôte: la première serait une distribution de Poisson, correspondant à l'ingestion de microfilaires réparties de façon homogène et la seconde une distribution non poissonienne, correspondant à l'ingestion de parasites répartis de façon anarchique et en densités plus fortes. Par la suite, ce même auteur (Bain, 1976), reprenant les constatations de Merny et Déjardin (1970), attribue le caractère surdispersé des distributions observées aux phénomènes d'agrégation observés dans toutes les populations animales dès que celles-ci dépassent un certain seuil de densité;

- Philippon (1977) a étudié l'ingestion des microfilaires d'*O. volvulus* par les simulies de chacune des espèces vectrices en Afrique de l'Ouest. Cet auteur pense qu'il existe "deux groupements de prises de microfilaires, tous deux à distribution log-normale" qui sont à l'origine du "caractère bimodal de la distribution des prises de microfilaires" et rapproche ses observations des hypothèses de Bain (1971) sur l'existence de deux populations de microfilaires. Par ailleurs, Philippon montre que la répartition des simulies est plus proche d'une distribution log-normale quand elles prennent leur repas de sang sur des onchocerciens de forêt que lorsqu'elles se nourrissent sur des sujets vivant en savane. Cela doit être rapproché des observations de

Kershaw, de Duke, et des autres auteurs ayant travaillé dans l'ouest du Cameroun, en région de forêt, qui ont constaté, nous l'avons vu, que ce type de distribution correspondait à la répartition des simulies en fonction du nombre de microfilaries ingérées;

- Quillévéré (1979), au cours de ses transmissions expérimentales, observe en Afrique de l'Ouest que quelles que soient l'origine des onchocerquiens et l'espèce du vecteur, la distribution des simulies en fonction du nombre de microfilaries ingérées peut être assimilée à une distribution log-normale.

b - hypothèses concernant l'origine de la surdispersion:

Au Nord-Cameroun, les répartitions suivent parfaitement une loi de distribution binomiale négative. Diverses hypothèses peuvent être proposées pour expliquer le caractère surdispersé des distributions de simulies en fonction du nombre de parasites ingérés:

- une fluctuation du volume des repas de sang pourrait être à l'origine d'un tel phénomène; cependant, les captureurs ayant participé à cette expérimentation étaient tous très expérimentés et par ailleurs, aucune variation perceptible de la quantité de sang ingérée n'a été observée au cours des dissections;

- l'existence d'une fluctuation de la densité microfilarienne dermique au cours de la journée pourrait également expliquer le caractère surdispersé des distributions. Mais un tel phénomène, observé aussi bien en zone de savane qu'en zone de forêt (Lartigue, 1966; Duke *et al.*, 1967; Thomas *et al.*, 1973), est considéré comme négligeable par d'autres auteurs (Kershaw *et al.*, 1954; Picq et Jardel, 1974; Prost et Prod'hon, 1978). Par ailleurs, Philippon et Bain (1972) n'observent pas de variation des quantités moyennes de microfilaries ingérées au cours de la journée;

- une autre hypothèse, envisagée par Pichon *et al.* (1975b) à propos des moustiques vecteurs de *Wuchereria bancrofti*, serait l'existence d'un pouvoir attractif des microfilaries dont l'intensité varierait d'une simulie à l'autre; un tel phénomène est évidemment difficile à mettre en évidence;

- il est probable que les simulies capturées au cours de ces expérimentations n'appartiennent pas toutes à la même espèce. Nous avons vu notamment que les vecteurs présents au Nord-Cameroun sont principalement *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*, indistinguables morphologiquement au stade adulte. Il est possible que bien que très proches, ces espèces diffèrent du point de vue de l'ingestion des microfilaries et qu'ainsi nos résultats correspondent à la résultante de deux distributions ou plus, chacune

concernant l'une des espèces vectrices; dans ce cas on peut envisager que la distribution globale soit surdispersée;

- cependant, le caractère surdispersé des distributions observées est probablement principalement lié à l'existence d'une hétérogénéité de la répartition des microfilaires dans la peau. Celle-ci peut être envisagée à la fois des points de vue macroscopique et microscopique:

- de nombreux auteurs ont montré que la densité microfilarienne dermique varie considérablement selon la région du corps considérée. Ces variations peuvent être mises en évidence à l'échelle d'un membre, notamment les membres inférieurs, seules parties du corps exposées aux piqûres au cours des expérimentations menées en Afrique (Kershaw *et al.*, 1954; Woodruff *et al.*, 1963).

- les variations sont également parfois perceptibles à une échelle beaucoup plus réduite, c'est à dire à des distances de l'ordre du centimètre: Duke (1962b), à la suite de Kershaw *et al.* (1954), estime que la répartition des microfilaires est approximativement uniforme dans les limites d'une surface de peau assez réduite, mais il constate que la densité parasitaire dans des biopsies adjacentes peut varier parfois dans un rapport de 1 à 3. Les variations rapportées par Zea Flores *et al.* (1980) au Guatemala sont beaucoup plus importantes: le rapport entre les charges minimale et maximale observées dans des biopsies prélevées à 5 mm de distance est en moyenne de 1/9,7.

- la densité des microfilaires varie également en fonction de la profondeur par rapport à la surface de la peau (Bain *et al.*, 1986; Vuong *et al.*, 1988; Jürgens & Schulz-Key, 1990). Cette hétérogénéité, associée au fait que les simules ne piquent probablement pas à une profondeur constante, permettrait également d'expliquer en partie le caractère surdispersé des distributions des simules en fonction du nombre de microfilaires ingérées.

c - le paramètre de surdispersion k:

La valeur de k a été calculée pour un certain nombre de couples vecteur/microfilaires sanguicoles: on observe notamment qu'elle se situe aux alentours de 1 (et la loi de distribution binomiale négative se simplifie alors en loi géométrique) en ce qui concerne l'ingestion des microfilaires de la forme subpériodique de *W. bancrofti* par *Aedes aegypti*, *Ae. polynesiensis* et *Culex pipiens fatigans* (Pichon *et al.*, 1975b, 1975c et 1980a). La valeur de ce paramètre n'a en revanche jamais été évaluée pour le couple *S. damnosum* s.l./*O. volvulus*; notre étude, réalisée avec des populations de simules et d'onchocerques du Nord-Cameroun, est donc la première de ce type. On constate que la valeur de k, variable en fonction du nombre moyen de microfilaires ingérées, est en

général inférieure à 0,30 et 0,70 pour les distributions de simules gorgées sur des sujets présentant respectivement moins de 10 et moins de 100 microfilaires par biopsie. La distribution des simules en fonction du nombre de microfilaires d'*O. volvulus* ingérées présente donc un caractère plus surdispersé que celle concernant les couples moustiques/*W. bancrofti*. Ceci est probablement lié en grande partie au fait que les microfilaires de ces deux espèces vivent dans des milieux très différents.

En général, la valeur de k est constante quelle que soit l'intensité de l'infestation chez l'hôte et cette valeur est caractéristique du système vecteur-parasite (Pichon *et al.*, 1980b). Cette loi générale ne semble pas s'appliquer chez le couple *S. damnosum* - *O. volvulus*. L'interprétation de ce phénomène est délicate. Cette variation de k pourrait signifier que les microfilaires sont réparties dans le derme de manière d'autant plus homogène, c'est à dire d'autant plus au hasard, que leur densité est plus importante.

4.1.1.4. Influence de l'âge physiologique des simules:

Malgré la faiblesse des effectifs pris en compte au cours de notre étude, nous pouvons conclure semble-t-il que le nombre de parasites ingérés par les simules ne dépend pas de l'âge physiologique de ces dernières. Cela confirme les résultats de Philippon et Bain (1972) et de Philippon (1977).

4.1.2. Après traitement par ivermectine:

Il n'est pas surprenant que des simules prenant leur repas de sang sur des sujets traités par ivermectine ingèrent moins de microfilaires que celles se gorgeant sur des sujets non traités. Cette différence, mise en évidence par de nombreux auteurs (Prod'hon *et al.*, 1986 et 1987; Bissan *et al.*, 1986; Cupp *et al.*, 1986 et 1989), est principalement liée au fait que les charges microfilariennes dermiques sont considérablement réduites après la prise du médicament.

Prod'hon *et al.* (1986 et 1987) ont effectué leur étude dans une région de forêt de Côte d'Ivoire où les simules vectrices d'*O. volvulus* appartiennent aux espèces *S. soubrense* et *S. sanctipauli*. Ils ont comparé la quantité de microfilaires ingérées par des lots de simules gorgées:

- sur des sujets non traités et présentant des charges microfilariennes variables;
- sur des sujets traités par ivermectine 7 à 28 jours auparavant;
- sur des sujets traités par ivermectine six mois auparavant.

Cette expérimentation leur permet de montrer que même lorsque les sujets traités et non traités par ivermectine présentent des charges microfilariennes similaires, le nombre moyen de microfilaries ingérées par les simulies nourries sur des sujets traités une semaine auparavant est 100 fois inférieur à celui que l'on observe chez celles qui se sont gorgées sur les sujets témoins; toutefois, ce phénomène n'est plus retrouvé six mois après la prise du médicament. Les auteurs l'ont désigné sous le terme de phénomène de sous-ingestion des microfilaries et suggèrent qu'il soit causé par "une distribution particulière des microfilaries dans l'épaisseur du derme après traitement, rendant ainsi plus difficile leur prélèvement par les simulies". Cette hypothèse a été confirmée par l'étude de Jürgens et Schulz-Key (1990) qui montre que la distance moyenne des microfilaries par rapport à la surface de la peau passe de 0,7 mm avant traitement à 2,5 mm 28 jours après.

Notre étude montre qu'un phénomène analogue existe au Nord-Cameroun avec les espèces savaniques vectrices d'*O. volvulus*: *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*. Sa durée est inférieure à deux mois et il semble qu'il ait presque totalement disparu trois semaines après le traitement par ivermectine. De ce fait, il ne peut avoir qu'un effet modéré sur l'intensité de la transmission du parasite.

Le mécanisme induisant la mobilisation des microfilaries au niveau de la peau est inconnu. Il est intéressant de noter que la migration provoquée par le traitement par ivermectine est différente de celle que l'on observe après un traitement par diéthylcarbamazine: en effet, dans ce dernier cas, on peut mettre en évidence un passage des microfilaries du derme vers l'épiderme qui débute dès les premières heures suivant la prise du médicament et qui prélude à leur destruction dans des micro-abcès (Connor *et al.*, 1970; Anonyme, 1974; Rougemont *et al.*, 1974; Mimori, 1985).

Nos résultats sur la sous-ingestion sont à rapprocher de ceux de Barbazan *et al.* (1990) et de Cartel *et al.* (1990) qui observent un phénomène identique avec le couple *W. bancrofti*-*Ae. polynesiensis*. De la même manière que précédemment il est possible qu'une modification de la répartition des microfilaries, mais cette fois dans le réseau sanguin, soit à l'origine de ces résultats: cela signifierait que la microfilarémie mesurée par la technique de filtration ne reflète pas la densité des parasites dans le sang ingéré par les moustiques. Cependant, le fait que des observations analogues aient été faites avec des microfilaries vivant dans des milieux aussi différents que la peau et la circulation sanguine doit faire rechercher d'autres explications au phénomène de sous-ingestion.

4.2. Passage de la membrane péritrophique par les microfilaires:

4.2.1. Simulies gorgées sur des sujets non traités par ivermectine:

4.2.1.1. Rappels sur le phénomène de limitation:

Les différents types de relations numériques entre le nombre de microfilaires ingérées et le nombre de parasites passant dans l'hémocèle ont été mis en évidence par Bain et Brengues (1972) et Brengues et Bain (1972). Ces auteurs ont défini trois types de phénomènes: la facilitation, la limitation et la proportionnalité du passage qui correspondent respectivement aux cas où la proportion des microfilaires quittant l'estomac augmente, diminue ou reste constante quand le nombre de microfilaires ingérées s'accroît.

Certains couples vecteurs-parasites concernant les filarioses humaines ont été particulièrement étudiés:

- la facilitation ne semble être rencontrée que dans le couple *W. bancrofti*-*Anopheles gambiae* A (Brengues et Bain, 1972); Bain et Brengues (1972) montrent que ce phénomène peut être expliqué par une hypertrophie des cellules digestives consécutive au passage des premières microfilaires et qui faciliterait celui des parasites suivants.

- le nombre de microfilaires passées est proportionnel au nombre de parasites ingérés dans le couple *O. volvulus*-*S. ochraceum* (Bain *et al.*, 1974);

- le phénomène de limitation est observé dans les couples *W. bancrofti*-*Ae. polynesiensis* (Rosen, 1955; Prod'hon *et al.*, 1980), *W. bancrofti*-*C. pipiens fatigans* (Jordan et Goatly, 1962; Prod'hon *et al.*, 1980), *W. bancrofti*-*Ae. aegypti* (Brengues et Bain, 1972) et *O. volvulus*-*S. damnosum* s.l. en zone de savane guinéenne ou soudanienne d'Afrique de l'Ouest (Philippon et Bain, 1972; Philippon, 1977). Bain et Chabaud (1975) et Bain *et al.* (1976) montrent que le mécanisme qui est à l'origine du phénomène de limitation varie en fonction du couple vecteur-parasite: chez *Ae. aegypti* ayant ingéré des microfilaires de *Molinema* (ex *Dipetalonema*) *dessetae*, "les cellules de l'épithélium stomacal attaquées par une microfilaire présentent une lyse particulière qui engluie le parasite et cela seulement chez des moustiques fortement infestés", tandis que "chez *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*, le passage des microfilaires d'*O. volvulus* est limité lors des repas riches en parasites car ceux-ci entraînent une hypertrophie de la membrane péritrophique, inexistante chez les simulies saines ou très peu infestées".

Pichon (1974) et Pichon *et al.* (1975a), analysant les données concernant sept couples vecteur-parasite, parviennent à établir une relation mathématique entre le nombre de microfilaires ingérées (x) et le nombre de parasites atteignant l'hémocèle ou parvenant au stade infectant (y):

$$y=(JHx)/(H+Jx),$$

où J et H sont deux constantes caractéristiques du couple. Le paramètre H, positif dans le cas de la limitation et négatif dans celui de la facilitation, est considéré comme une constante de réceptivité, mesurant l'adaptation réciproque vecteur-parasite. Le paramètre J correspond, dans le cas de la limitation, à la probabilité maximum qu'une microfilaire ingérée traverse la paroi de l'estomac ou se transforme en larve infectante (et, dans le cas de la facilitation, à sa probabilité minimum). Dans la plupart des exemples étudiés par ces auteurs, J est égal à 1; pour le couple *S. damnosum*-*O. volvulus*, J est égal à 0,3 (Pichon, 1974 et 1975a d'après les données de Bain, 1971). Pichon (1974) pense que cette constante, propre au vecteur, est inversement corrélée avec la vitesse de croissance de la membrane péritrophique.

4.2.1.2. Comparaison de nos résultats avec ceux de Bain (1971):

a - Résultats globaux:

Nos résultats sont relativement proches de ceux obtenus par Bain (1971) au Burkina Faso, dans une région où les simulies appartiennent aux mêmes espèces qu'au Nord-Cameroun. Il semble cependant que quel que soit le nombre de microfilaires ingérées, la proportion de parasites atteignant l'hémocèle soit supérieure au Nord-Cameroun. Ceci est particulièrement frappant en ce qui concerne les repas de sang contenant 5 à 9 et 10 à 14 microfilaires: dans le premier cas, le pourcentage de microfilaires passées dans l'hémocèle est de 7,4% au Burkina Faso et 24,5% au Cameroun; dans le second cas, ces proportions sont respectivement de 9,2 et 17,4%. Cette différence est également observée quand les prises de parasites sont plus importantes: quand des repas de sang contiennent 100 à 200 microfilaires, la proportion de parasites traversant la paroi stomacale est respectivement de 2% et 6,7% chez les simulies du Burkina Faso et du Nord-Cameroun.

Cette distorsion pourrait être attribuée à des différences concernant les conditions expérimentales:

- l'effectif des simulies disséquées est plus faible au Burkina Faso qu'au Cameroun, notamment en ce qui concerne celles qui ont ingéré un petit nombre de microfilaires; en conséquence, les résultats obtenus au Burkina Faso sont moins précis; toutefois, cela n'explique pas pourquoi les pourcentages de microfilaires passées sont systématiquement plus élevés au Cameroun, quel que soit le nombre de parasites ingérés;

- la non similitude des résultats des deux expérimentations peut être liée à une différence de structure d'âge des populations vectorielles. En effet, il semble que l'âge physiologique des simulies ait une influence sur le passage des microfilaires dans l'hémocèle: Philippon et Bain (1972) puis Philippon (1977) montrent qu'"en savane soudanienne, la proportion de microfilaires passées dans l'hémocèle est significativement plus élevée chez les femelles pares que chez les nullipares"; nos résultats confirment en partie ceux de ces auteurs: nous avons également observé que le passage des parasites à travers la paroi stomacale est plus important chez les simulies pares mais la différence que nous avons relevée est beaucoup moins marquée que celle constatée en Afrique de l'Ouest. Au Nord-Cameroun, au cours de notre étude, 68,9% des simulies disséquées étaient pares; le pourcentage correspondant au Burkina Faso n'est pas précisément connu mais on sait qu'il varie entre 60 et 70% (Philippon et Bain, 1972). Il semble donc que les conditions concernant l'âge physiologique des femelles disséquées au cours des deux expérimentations soient similaires et que ce paramètre ne puisse pas rendre compte des différences observées au niveau du passage des microfilaires;

- une éventuelle différence concernant l'intervalle entre capture et dissection des simulies ne permet pas non plus d'expliquer la distorsion des résultats obtenus lors des deux études: ce délai est en effet identique (12 heures).

La non similitude des souches de simulies et/ou d'onchocercs dans les deux aires d'endémie pourrait également rendre compte de la différence entre les résultats obtenus au Cameroun et au Burkina Faso. La variation concernant la relation vecteur-parasite pourrait notamment concerner les modalités du passage des microfilaires à travers la paroi stomacale: il est ainsi possible que la rapidité de constitution ou l'épaisseur de la membrane péritrophique varient en fonction de la région considérée, même quand les simulies appartiennent aux mêmes espèces. Des études histologiques comparatives, réalisées selon la méthodologie de Bain et Philippon (1970) permettraient d'apporter des éléments de réponses à ces questions.

b - Discussion sur l'existence d'un seuil de limitation:

Bain (1971) observant le passage des microfilaires à travers la paroi stomacale dans trois couples vecteur-parasite obtient des résultats qui semblent indiquer que "la proportion de microfilaires passant dans l'hémocèle est constante quand le repas sanguin est pauvre en microfilaires, et qu'elle diminue au delà d'un nombre critique de microfilaires ingérées, appelé seuil de limitation". Ce seuil varie avec le couple considéré; en ce qui concerne *Simulium damnosum* s.l. et *Onchocerca volvulus*, il se situe aux

alentours de 3 avec les espèces présentes au Burkina Faso (Bain, 1971), et semble supérieur à 10 en région de forêt d'Afrique de l'Ouest (Philippon, 1977). Bain suggère que l'existence de ce seuil soit liée à la présence simultanée de deux populations de microfilaires: l'une, peu dense, constituée de parasites aptes à traverser la paroi stomacale, et l'autre, plus denses, constituée de microfilaires passant plus difficilement dans l'hémocèle.

Par la suite, Pichon (1974), puis Bain (1976) après avoir étudié le passage des microfilaires de *M. dessetae* chez *A. aegypti* estiment qu'il n'existe pas de seuil de limitation et que le phénomène est progressif. Nos données, recueillies sur un nombre relativement important de simulies, semblent confirmer ces conclusions, puisque les taux de passage tendent à diminuer progressivement au fur et à mesure que le nombre de microfilaires ingérées augmente.

4.2.1.3. Résultats concernant les fortes prises de microfilaires:

Nos résultats semblent indiquer que l'ingestion de plusieurs centaines de microfilaires par les simulies perturbe les modalités habituelles de passage des parasites dans l'hémocèle, telles qu'elles ont été décrites précédemment. Ce résultat est à rapprocher des observations de Bain (1971), qui mettent en évidence l'existence de "passages anormaux" en cas de prises importantes de microfilaires par certains vecteurs de filarioses: cet auteur dénombre notamment 185 parasites dans l'hémocèle d'une similie ayant ingéré 250 à 300 microfilaires d'*O. volvulus*. Philippon (1977) montre que "l'ingestion de très fortes quantités de microfilaires contrecarre la formation de la membrane péritrophique, d'où résultent une sortie massive des microfilaires dans tout l'hémocèle, des perforations du tube digestif et la mort de la femelle".

La surmortalité des simulies hyperinfectées, déjà signalée par Duke (1962c), survient durant les 24 premières heures (Philippon et Bain, 1972). Ces derniers auteurs considèrent comme hyperinfectées les femelles qui présentent plus de 16 microfilaires dans l'hémocèle. Ces cas sont en réalité très rares, ainsi que nous l'avons nous-mêmes constaté, et cette hypermortalité n'affecte en rien la transmission de la maladie.

4.2.2. Simulies gorgées sur des sujets traités par ivermectine:

Notre étude met en évidence l'apparition d'un blocage presque complet du passage des microfilaires à travers la paroi stomacale dès les 12 premières heures suivant la prise d'ivermectine. L'examen par Prod'hon *et al.* (1986) de simulies gorgées sur des

sujets traités 24 heures auparavant, avaient déjà permis à ces auteurs de signaler que "l'ivermectine semblait affecter partiellement la potentialité des microfilaires à franchir la membrane stomacale". Toutefois, le phénomène mis en évidence en Côte d'Ivoire avec *S. soubrense* et *S. sanctipauli* semble beaucoup moins marqué que celui observé au Nord-Cameroun.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Barbazan *et al.* (1990) et Cartel *et al.* (1990) qui mettent en évidence un phénomène identique, six mois après le traitement de sujets filariens par ivermectine, avec le couple *Ae. polynesiensis/W. bancrofti*.

L'origine du phénomène que nous appellerons "sous-passage" (par analogie avec la "sous-ingestion" définie précédemment) observé après traitement par ivermectine reste à déterminer. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées, certaines concernant le vecteur (constitution plus rapide, augmentation de l'épaisseur ou modification de la consistance de la membrane péritrophique) et d'autres, le parasite. Parmi ces dernières, une des plus probable serait une diminution de la mobilité des microfilaires. Plusieurs auteurs ont décrit l'effet *in vitro* de fortes concentrations d'ivermectine sur la mobilité des vers adultes du genre *Onchocerca* (Nowak *et al.*, 1987; Townson *et al.*, 1987 et 1990). Les avis sont plus partagés en ce qui concerne l'activité de ce médicament sur la mobilité des microfilaires: une immobilisation de ces dernières a été observée *in vitro* avec *O. lienalis* (Devaney et Howells, 1984) et *in vitro* et *in vivo* avec *O. volvulus* (Soboslay *et al.*, 1987); en revanche, Mössinger *et al.* (1988) considèrent que l'ivermectine ne paralyse et n'immobilise pas les microfilaires d'*O. volvulus*. Des études supplémentaires doivent être entreprises afin de savoir ce qu'il en est réellement. Il est impossible de déterminer actuellement dans quelle mesure le phénomène de sous-passage est spécifique de l'ivermectine: Philippon et Séchan (1977) et Agoua *et al.* (1979) n'observent aucune perturbation du potentiel évolutif des microfilaires d'*O. volvulus* chez les simules gorgées sur des sujets traités par suramine ou diéthylcarbamazine. En revanche, certains auteurs ont montré que l'évolution des microfilaires de *W. bancrofti* dans différents vecteurs était perturbée si les sujets filariens avaient été préalablement traités par diéthylcarbamazine (Chen et Fan, 1977; Samarawickrema *et al.*, 1985).

L'évolution des larves d'*O. volvulus* après leur passage dans l'hémocèle des simules n'a pas été étudiée au Cameroun. Les résultats de Prod'hon *et al.* (1986) en Côte d'Ivoire semblent indiquer qu'elle n'est pas modifiée après traitement des sujets par ivermectine.

4.3. Etude de l'effet systémique de l'ivermectine sur les insectes hématophages vecteurs de parasitoses:

De nombreux auteurs ont démontré que le spectre d'activité de l'ivermectine sur les arthropodes est très large (Campbell *et al.*, 1983; Campbell et Benz, 1984; Jackson, 1989). Cependant, parmi l'ensemble des études effectuées, celles qui concernent l'activité systémique du médicament sur les stades adultes des insectes hématophages vecteurs de parasites sont relativement rares:

- les premiers travaux ont été réalisés par Distelmans *et al.* (1983) sur des glossines (*Glossina palpalis palpalis*) gorgées sur des chèvres ayant reçu de très fortes doses d'ivermectine (10 mg/kg): ces auteurs observent chez les mouches un taux de mortalité de 100% dans les cinq jours suivant le repas de sang. Les glossines de cette même espèce gorgées sur des lapins ou des cobayes traités à des doses de 0,5, 1, ou 2 mg/kg voient leur fécondité significativement réduite, mais aucun effet n'est observé quand la dose administrée n'est que de 200 µg/kg (Van Den Abbeele *et al.*, 1986 et 1988). Des résultats analogues ont été obtenus avec *G. morsitans morsitans* (Langley et Roe, 1984);

- les premières études sur l'effet systémique de l'ivermectine sur les moustiques ont été réalisées par Hougard et Prod'hon (1984) avec des femelles d'*Ae. aegypti*. Ces auteurs mettent en évidence une augmentation de la mortalité des moustiques ayant pris leur repas sanguin sur des sujets traités 3 ou 4 jours auparavant avec une dose de 200 µg/kg. D'autres travaux ont été menés par Pampiglione *et al.* (1985) avec *Ae. aegypti*, *C. pipiens* et *An. stephensi* puis Tesh *et al.* (1990) avec *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* et *C. quinquefasciatus*. Ces derniers auteurs observent des taux de mortalité de 100% chez les moustiques ayant ingéré du sang humain contenant plus de 10 µg d'ivermectine par ml; à une concentration de 1 µg/ml, ces taux sont de 96-97% pour les deux espèces d'*Aedes* et de 50% pour *C. quinquefasciatus* et le nombre moyen d'œufs pondus par les femelles survivantes est significativement réduit. Par ailleurs, la viabilité des œufs est abaissée dès que la concentration du médicament atteint 0,01 µg/ml. La concentration de l'ivermectine dans le sang des sujets traités à la dose habituelle de 150 µg/kg étant de l'ordre de 0,02 à 0,04 µg/ml (Fink et Porras, 1989), les auteurs pensent que l'utilisation de ce médicament en médecine humaine ou vétérinaire peut avoir des répercussions notables sur les populations de moustiques. Hooghof *et al.* (1990) ont étudié l'effet du traitement sur les anophèles. Ces derniers apparaissent beaucoup plus sensibles à l'ivermectine que les *Aedes* et les *Culex* puisque des taux de mortalité de 100% sont observés dès que la concentration du médicament dans le sang atteint 0,01 µg/ml. Cet effet semble extrêmement transitoire puisqu'il ne dure que du deuxième au cinquième jour suivant le traitement, les taux de mortalité chutant rapidement après ce délai;

- Azambuja *et al.* (1985) ont effectué une étude sur *Rhodnius prolixus* (Hemiptera, Triatominae), vecteur majeur de *Trypanosoma cruzi* : ces auteurs observent une mortalité importante et une réduction de la ponte chez les triatomes ayant pris leur repas de sang sur des souris traitées à une posologie de 200 µg/kg.

Il semble ainsi qu'aux posologies employées pour le traitement des populations humaines, l'ivermectine entraîne une surmortalité chez certains insectes hématophages (*Rhodnius prolixus* et probablement *Ae. aegypti*) mais pas chez d'autres (*C. quinquefasciatus* et glossines). Le mode d'action du produit sur les arthropodes est mal connu; il semble que l'ivermectine provoque une interruption de la neurotransmission à médiation GABA (gamma-amino butyric acid) au niveau de leur système nerveux central et des jonctions neuro-musculaires (Jackson, 1989). Toutefois, cela n'explique pas la variabilité de l'action systémique de l'ivermectine en fonction des espèces considérées.

Notre étude, qui est la première de ce type concernant les simulies, montre qu'un traitement par ivermectine n'a aucun impact sur la longévité de ces insectes. L'effet du produit sur leur fécondité est inconnu et les études qui permettraient de l'apprécier semblent difficiles à mettre en place compte tenu des difficultés rencontrées dans l'élevage des simulies. Malgré ces incertitudes, il est probable que les éventuelles répercussions d'un traitement chimiothérapeutique sur la dynamique des populations simulidiennes soient trop limitées pour entraîner un effet sur la transmission d'*O. volvulus*.

4.4. Effet d'un traitement chimiothérapeutique de masse par ivermectine sur la transmission de l'onchocercose:

4.4.1. Considérations théoriques à partir des résultats obtenus au Nord-Cameroun:

A partir de l'ensemble des résultats obtenus au Nord-Cameroun, il est possible de prévoir qu'un traitement chimiothérapeutique de masse par ivermectine n'aura qu'un effet limité sur la transmission du parasite:

- même si les sujets sur lesquels elles se gorgent présentent de faibles charges parasitaires, la proportion des simulies ingérant des microfilaries est relativement importante. On constate notamment qu'environ 50% des simulies se nourrissant sur un onchocerquien dont la charge est de 3 microfilaries par biopsie présentent des parasites dans leur repas de sang. Or, après un traitement par ivermectine, les charges microfilariennes dermiques ne sont que rarement réduites à zéro et la plupart des patients

présentent à nouveau, quelques mois après la prise du médicament, des densités parasitaires suffisantes pour infester la plupart des simules qui se gorgeraient sur eux;

- du fait de l'existence d'un phénomène de limitation chez *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*, l'impact d'un traitement chimiothérapique de masse sur la transmission de l'onchocercose en zone de savane est d'autant plus faible que les charges microfilariennes initiales des sujets sont plus basses. Certains auteurs ont décrit cette situation avant que l'ivermectine ait été découverte et utilisée en campagne de masse: ainsi, selon Pichon (1974), le phénomène de limitation et l'action microfilaricide ont un "rôle antagoniste" et selon Bain (1976), "la chimiothérapie est vraisemblablement sans effet prophylactique dans tous les cas où il y a proportionnalité faible ou limitation bien marquée";

- dans toute campagne chimiothérapique de masse, quels que soient le médicament distribué et l'affection à combattre, une importante proportion de la population échappe au traitement: une partie de la communauté en est exclue d'emblée selon des critères prédéfinis et une autre ne se présente pas aux équipes médicales pour diverses raisons. D'une manière générale, il semble difficile d'assurer une couverture thérapeutique supérieure à 65% de la population recensée (Remme *et al.*, 1990a);

- notre étude avait pour but d'évaluer l'importance de certains phénomènes qui auraient pu potentialiser l'impact d'un traitement de masse par ivermectine sur la transmission d'*O. volvulus* : sous-ingestion, sous-passage et surmortalité. Les résultats obtenus sont, nous l'avons vu, relativement décevants: absence de surmortalité des simules gorgées sur des sujets traités et durée du phénomène de sous-ingestion limitée à un mois maximum. Cependant, compte tenu des résultats obtenus avec le couple *Ae. polynesiensis/W. bancrofti* , il est possible que le phénomène de sous-passage dure suffisamment longtemps pour avoir un impact significatif sur la transmission.

4.4.2. Confrontation des résultats des études expérimentales et de l'impact sur la transmission naturelle de la maladie observé après une campagne chimiothérapique de masse:

Afin d'évaluer l'impact de la campagne de masse menée au Nord-Cameroun sur la transmission naturelle d'*O. volvulus*, un suivi entomologique a été effectué pendant le mois précédant et les deux mois suivant le traitement. Les principaux résultats sont les suivants (Prud'hom, 1991):

- le nombre de larves infectantes pour 1000 femelles pares* est abaissé de 77% au cours du mois suivant le premier traitement d'une zone d'hyperendémie faible (région de

* seules les larves infectantes dont la taille est comprise entre 600 et 740 microns ont été prises en compte: ces limites sont les plus communément admises pour les larves d'*O. volvulus* .

Mbang Mboum); au cours du mois suivant, ce même indice est réduit de 90% par rapport à sa valeur initiale; sur l'ensemble de la zone de traitement, on observe une réduction importante du nombre de larves pour 1000 femelles pares: respectivement 111 et 41 larves un mois avant (6750 pares disséquées) et durant les deux mois suivant le traitement (19950 pares disséquées);

- les taux de transmission observés un an après traitement sont significativement plus bas que les taux initiaux;

- chacun des retraitements provoque une nouvelle chute des taux de transmission; cette chute, importante dès le premier mois suivant le traitement, se poursuit pendant le deuxième mois;

- l'impact de la campagne chimiothérapique sur la transmission est maximal au centre de la zone de traitement: respectivement 82 et 17 larves infectantes pour 1000 femelles pares avant et après traitement;

- la proportion des simulies présentant un nombre élevé de larves infectantes est fortement abaissée après traitement.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus au cours de programmes similaires menés en Afrique de l'Ouest:

- Remme *et al.* (1989a) observent dans le foyer d'Asubende (Ghana), où les vecteurs d'onchocercose sont les mêmes que dans la vallée de la Vina, une réduction de 74% du nombre de larves infectantes pour 1000 femelles pares; ce taux est très proche de celui obtenu au Nord-Cameroun. En revanche, contrairement à ce qui a été noté dans la vallée de la Vina, ces auteurs n'observent pas de chute significative du nombre moyen de larve infectante par femelle infectieuse. Après un deuxième traitement, la transmission est réduite de 65 à 85% en fonction du mois de surveillance considéré (Remme *et al.*, 1990a);

- dans le foyer de Bui (Ghana), la chute des taux de réduction des indices entomologiques après traitement varie entre 68 et 77%; dans cette zone, contrairement à Asubende, les opérations de lutte antivectorielle n'ont pas été interrompues pendant la durée des traitements par ivermectine; il n'est donc pas facile d'évaluer le pourcentage de simulies provenant de régions voisines (où elles ont pu prendre leur repas sanguin sur des sujets non traités) et donc de savoir dans quelle mesure la baisse des indices est liée à la campagne chimiothérapique (Remme *et al.*, 1990a);

- dans le foyer de Milo (Mali), les indices entomologiques n'ont été abaissés que de 23% après le traitement de la population; ce résultat est probablement lié au fait que dans cette région une large proportion de simulies sont infectées par des onchocerques d'origine animale, indifférenciables morphologiquement d'*O. volvulus* (Remme *et al.*, 1990a).

Malgré l'existence de mécanismes qui, nous l'avons vu, tendent à assurer une certaine stabilité dans la dynamique de transmission d'*O. volvulus*, l'effet d'un traitement de masse par ivermectine sur cette dernière apparaît relativement important. Il est probable qu'au cours du mois suivant la campagne chimiothérapique, le phénomène de sous-ingestion joue un rôle majeur dans la réduction des indices entomologiques. L'absence de remontée de ces indices au cours du mois suivant, malgré la disparition du phénomène de sous-ingestion, ne s'explique pas par une chute supplémentaire des charges microfilarieuses dermiques: celles-ci ont, au contraire, tendance à remonter entre le premier et le troisième mois suivant le traitement. Il est possible que la persistance du phénomène de sous-passage soit à l'origine de ce maintien des indices entomologiques à un niveau relativement bas.

5. CONCLUSION:

Les limites concernant l'impact des traitements microfilaricides de masse sur la transmission des filarioses ont été signalées par de nombreux auteurs à propos des campagnes par diéthylcarbamazine contre les filarioses lymphatiques (Laigret *et al.*, 1966; Mahoney et Kessel, 1971; Eberhard *et al.*, 1988). Les conclusions de ces auteurs peuvent être largement reprises à propos des programmes de lutte contre l'onchocercose par ivermectine, notamment en ce qui concerne les possibilité de combinaison entre chimiothérapie et lutte antivectorielle.

Une fois démontrée la faisabilité d'une chimiothérapie de masse par ivermectine, il s'agit d'en déterminer les conséquences sur la stratégie de la lutte antisimulidienne menée depuis une quinzaine d'année en Afrique de l'Ouest. Pour ce faire, un logiciel de modélisation de la transmission de l'onchocercose (ONCHOSIM) a été utilisé (Plaisier *et al.*, 1990; Habbema *et al.*, 1990). Il apparaît que l'ivermectine administrée à un rythme annuel ne permet pas d'interrompre la transmission de l'onchocercose dans les zones hyperendémiques ou dans les régions passées de l'hyper à la mésoendémicité grâce à la lutte antivectorielle. En revanche, une campagne chimiothérapique de masse permettrait de maîtriser la survenue d'une éventuelle recrudescence de la transmission dans des foyers où cette dernière se poursuivrait à un très bas niveau après l'arrêt des opérations de lutte antivectorielle; cependant, pour qu'un traitement de masse par ivermectine suffise à contrôler ces recrudescences, il faudrait que ces dernières soient détectées suffisamment tôt (Remme *et al.*, 1990a). Ainsi, comme le dit ce même auteur, "l'ivermectine pourrait être le principal moyen de sauvegarder à long terme le succès d'OCP".

Tableau 35: Etude quantitative de l'ingestion des microfilaries par les simules: comparaison des résultats obtenus au Nord-Cameroun avec ceux de Duke (1962) en zone de forêt de l'ouest du Cameroun, de Philippon (1977) en zone de savane d'Afrique de l'Ouest et de Prod'hon et al. (1986) en zone de forêt de Côte d'Ivoire: les résultats concernant chacun des sujets employés au cours des études antérieures sont confrontés avec ceux obtenus au Nord-Cameroun avec les onchocerquiens dont les charges microfilariennes sont les plus proches.

	ETUDES ANTERIEURES		ETUDE DANS LA VALLEE DE LA VINA	
	Charge microfilarienne dermique	Nombre moyen de microfilaries ingérées par les simules	Charge microfilarienne dermique	Nombre moyen de microfilaries ingérées par les simules
Duke, 1962	2	0,05	1,76 - 1,88 - 2,46 - 3,05	0,18 - 0,45 - 1,44 - 2,75
	8	0,2	5,75 - 5,87 - 10,33	4,83 - 5,91 - 9,59
	9	1,3	10,33	5,91
	13	0,7	10,33	5,91
	13	0,2	10,33	5,91
	33	4,8	20,07 - 26,41	19,45 - 137,81
	38	3		
	55	2		
	89	3,4		
	104	5,8		
	137	9		
	139	20		
	176	6		
	290	5		
292	3			
Philippon, 1977	17,75	10,6	14,15 - 18,45	5,12 - 19,45
	96,5	162	56,16 - 175,63	137,81 - 141,82
Prod'hon et al., 1986	12,2	0,58	13 - 13,75 - 14 - 14,5	0,9 - 2,99 - 7,62 - 8,5
	14,3	0,82	13 - 13,75 - 14 - 14,5	0,9 - 2,99 - 7,62 - 8,5
	81	11,59	81,5	17,42
	98	9,13	81,5	17,42
	126	39,9	131 - 142,5	10,61 - 43,4
	134	7,04	131 - 142,5	10,61 - 43,4
	135	11,3	131 - 142,5	10,61 - 43,4
	144	9,35	131 - 142,5	10,61 - 43,4
	147	8,8	131 - 142,5	10,61 - 43,4
	189	43,57	142,5 - 267	28,14 - 43,4
	199	21,7	142,5 - 267	28,14 - 43,4
	228	10,88	142,5 - 267	28,14 - 43,4
	283	27,25	267 - 296	28,14 - 34,95
	346	28,7	296	34,95
	401	30,25	424,75	292,83
	460	19,7	424,75	292,83

Tableau 36: Etude quantitative de l'ingestion des microfilaries par les simules: comparaison des résultats obtenus au Nord-Cameroun avec ceux de Collins et al. (1977) et de Campbell et al. (1980) au Guatemala: les résultats concernant chacun des sujets employés au cours des études antérieures sont confrontés avec ceux obtenus au Nord-Cameroun avec les onchocerquiens dont les charges microfilarieuses sont les plus proches.

	ETUDES ANTERIEURES		ETUDE DANS LA VALLEE DE LA VINA	
	Charge microfilarienne dermique	Nombre moyen de microfilaries ingérées par les simules	Charge microfilarienne dermique	Nombre moyen de microfilaries ingérées par les simules
Collins et al., 1977	0	1,7	0 - 0 - 0 - 0,05 - 0,05	0,01-0,15-0,29-0,40-2,78
	0,5	44,7	0,38 - 0,40 - 0,48 - 0,70	0,12 - 0,48 - 1,74 - 3,90
	2,8	2,6	2,76 - 3,21	1,51 - 5,74
	6,3	12,5	8,63 - 8,80	6,82 - 9,14
	6,5	51,1	8,63 - 8,80	6,82 - 9,14
	17,7	26,9	17,75 - 18,97	10,55 - 30,87
	28,5	43,1	27,61	7,5
	30,3	24,2	27,61	7,5
	60,8	117,8	56,34 - 62,46	21,65 - 28,83
	83,6	82,2	76,22	210,98
Campbell et al., 1980	1,26	3,92	1,31 - 1,61	0,63 - 4,53
	2,36	0,17	1,94 - 2,76	2,07 - 5,74
	6,88	14,58	8,63 - 8,80	6,82 - 9,14
	12,82	15,79	10,70 - 11,86	4,64 - 10,39
	15,55	25,56	17,75 - 18,97	10,55 - 30,87
	18,62	15,73	17,75 - 18,97	10,55 - 30,87
	25,82	37,98	27,61	7,5
	35,22	83,7	27,61	7,5
	48,49	193,29	56,34	21,65
	53,22	301,85	56,34	21,65
	86,79	137,4	76,22	210,98
	97,28	83,72	76,22	210,98
	111,82	249,68	76,22	210,98

CONCLUSIONS GENERALES

Les essais thérapeutiques de phase I à III ont montré d'une part qu'un traitement par ivermectine, administré par voie orale en dose unique, entraîne une baisse rapide, importante et prolongée des charges microfilariennes d'*Onchocerca volvulus* et d'autre part que les réactions indésirables au traitement sont en général modérées. Suite à ces résultats très encourageants, des études ont été menées pour déterminer si ce médicament pouvait être appliqué en campagne de masse contre l'onchocercose. Les résultats de notre étude au Nord-Cameroun permettent de répondre favorablement à cette question:

- plus de 20000 personnes ont été traitées de une à quatre fois, avec une couverture thérapeutique satisfaisante;

- les effets secondaires au traitement, fréquents surtout après la première prise, sont dans la plupart des cas bénins; ils n'influent pas sur le taux de présentation des sujets lors des traitements ultérieurs; leur surveillance ne nécessite une présence médicale que pendant 48 heures;

- en zone hyperendémique, deux traitements initiaux espacés de six mois permettent d'aboutir rapidement à un niveau d'infestation tolérable pour la communauté; par la suite, un rythme annuel de retraitement suffit à maintenir cette situation.

Il est prévu que des examens ophtalmologiques de contrôle soient poursuivis pendant cinq années supplémentaires, juste avant chaque nouvelle campagne de retraitement. Cette étude, basée sur la prise de rétinographies successives, permettra de compléter nos résultats concernant l'évolution sous traitement des lésions oculaires graves.

Cette étude en phase IV, ainsi que celles menées dans les autres pays, ont permis de répondre à un certain nombre de questions. D'autres points d'interrogations apparaissent:

Quelles seront les modalités de distribution de l'ivermectine ?

La faisabilité de campagnes chimiothérapeutiques de masse par ivermectine est à présent démontrée et les Laboratoires Merck, Sharp et Dohme se sont engagés à fournir gratuitement les comprimés aux pays qui en feraient la demande. Nous devons maintenant évoquer, pour tenter de les résoudre, certains problèmes qui risquent de retarder la mise en oeuvre de la distribution du médicament:

- il est nécessaire, avant toute chose, de définir les populations devant être traitées en priorité: il s'agit, à partir d'un indice épidémiologique simple, de déterminer le seuil au delà duquel on considère que l'infestation, du fait de son intolérabilité, doit être

rapidement combattue. Nous considérons ainsi qu'en zone de savane, tout village hyperendémique doit être traité de façon prioritaire. Dans les zones de forêt, en revanche, où les données concernant les répercussions oculaires de l'infestation sont moins nombreuses et moins précises, les populations cibles restent à définir; il faut noter ici que, dans certaines communautés, les lésions cutanées justifient à elles seules, par leur gravité, un traitement rapide;

- après avoir été définies selon des critères épidémiologiques, les zones de traitement prioritaires doivent être délimitées géographiquement. Or, la répartition de l'onchocercose n'est pas toujours parfaitement connue, notamment en Afrique Centrale: si, en savane, les zones hyperendémiques sont en général bien identifiées, il n'en est pas de même en forêt, où les enquêtes ont été plus rares. Ces imprécisions ne doivent cependant pas hypothéquer la mise en place de campagnes chimiothérapeutiques par ivermectine: il est possible, à partir des localités pour lesquelles les données existent et qui donc peuvent être traitées sans autre étude préalable, d'effectuer simultanément une évaluation épidémiologique des villages proches; au vu des résultats de l'enquête, l'équipe médicale appréciera si le programme de distribution médicamenteuse doit se poursuivre prioritairement ou non dans telle ou telle zone; ce couplage des activités thérapeutiques et de prospection permettrait de mettre à profit l'indispensable période de surveillance des effets secondaires;

- les contraintes de surveillance des effets secondaires et l'éventuelle toxicité du médicament en cas de posologies trop importantes ou de cures trop rapprochées contre-indiquent l'emploi de l'ivermectine en automédication. Des structures chargées de la distribution du médicament doivent donc être définies; il faut notamment déterminer si les opérations de traitement peuvent s'intégrer dans des structures préexistantes (dépistage et traitement de la lèpre, campagnes de vaccination, ...) ou si au contraire elles doivent être envisagées de manière autonome; les populations résidant dans certaines zones particulièrement atteintes seront probablement systématiquement traitées, sans dépistage préalable, par des équipes mobiles spécialement formées à la mise en place de campagnes chimiothérapeutiques de masse (il s'agit d'un traitement "actif"); dans les autres régions d'endémie, où l'onchocercose n'est pas un problème de santé publique, le traitement sera essentiellement "passif": ne seront traités que les sujets se présentant aux centres de santé et chez qui l'on aura fait la preuve de l'infestation. En réalité, la stratégie mise en oeuvre par les autorités sanitaires des états concernés dépendra pour une large part des possibilités locales; il est probable que les organisations non gouvernementales soient appelées à jouer un rôle important dans les opérations de distribution de l'ivermectine;

- du fait de son caractère insidieux et chronique, l'onchocercose n'est pas toujours ressentie comme un problème de santé majeur par les populations concernées, par ailleurs souvent isolées et mal informées. Cette conscience partielle de la gravité de la parasitose

peut avoir des répercussions sur la mobilisation des communautés devant recevoir un traitement par ivermectine. Il est donc nécessaire, avant de débiter une campagne chimiothérapique, non seulement d'identifier les populations prioritaires, mais également de les sensibiliser aux éventuelles complications liées à l'infestation ainsi qu'aux bénéfices apportés par le traitement.

Quelles seront les places respectives de la lutte antivectorielle et de la lutte chimiothérapique ?

L'impact d'un programme de lutte antisimulidienne sur les charges microfilariennes, et donc sur le risque de survenue de lésions oculaires graves, n'est véritablement perceptible qu'au bout de quelques années. A l'inverse, l'effet d'un traitement par ivermectine sur les charges microfilariennes est immédiat; la mise en place de campagnes chimiothérapiques est donc indiquée dès que le risque de complications oculaires dans la communauté est trop important. Mais cela ne doit pas faire oublier qu'en l'absence de macrofilaricide utilisable en campagne de masse, seule une lutte antivectorielle poursuivie pendant de longues années permet d'aboutir à une stérilisation du réservoir de parasites. C'est ce qui se produit actuellement dans la zone centrale du Programme de lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP).

Ces constatations et la mise en évidence de la faisabilité de campagnes chimiothérapiques de masse contre l'onchocercose ont conduit, dans une certaine mesure, à une redéfinition de la stratégie d'OCP: les épandages de larvicides vont se poursuivre dans l'aire centrale du programme et dans certaines zones d'extension, principales sources de réinvasions simulidiennes; en revanche, seul des traitements par ivermectine seront mis en oeuvre dans les régions où les opérations de lutte antivectorielle ne sont pas rentables. En ce qui concerne les régions situées hors de l'aire d'OCP, les traitements larvicides ne seront effectués que dans des zones très limitées où les piqûres de simules constituent une nuisance intolérable.

Quelles sont les perspectives concernant les médicaments macrofilaricides?

Le fait que, dans les années à venir, les traitements de masse par ivermectine vont probablement se multiplier, ne doit pas faire interrompre l'effort de recherche sur les molécules macrofilaricides: en effet, du fait de son inefficacité sur les onchocercs adultes, l'ivermectine doit être distribuée pendant de nombreuses années pour maintenir

les charges microfilariennes au dessous du seuil d'intolérabilité; l'administration à intervalles beaucoup plus grands de traitements macrofilaricides permettrait d'aboutir au même résultat et de réduire donc de manière considérable le coût des programmes chimiothérapeutiques, en général très onéreux du fait de la logistique à mettre en place.

Un certain nombre de produits sont à l'étude, mais aucun ne peut actuellement être administré en campagne de masse:

- le CGP 6140 est un dérivé de l'amoscanate fabriqué par Ciba-Geigy; il est administré par voie orale en deux prises par jour pendant trois jours de suite et présente un indice thérapeutique étroit;

- le CGI 18041 (dérivé du benzothiazole) semble très prometteur; il n'en est qu'au stade des études précliniques mais les premières essais sur des volontaires sont prévus pour le second semestre de 1991;

- le CGP 20309 et le CGP 21833 (Ciba-Geigy) sont également des dérivés du benzothiazole qui ont manifesté une bonne activité macrofilaricide sur *O. gibsoni* chez les bovins; ils sont soumis actuellement aux études toxicologiques préliminaires;

- de nombreux autres produits sont en cours de développement, notamment les benzimidazoles UMF 058, UMF 078 et UMF 173, les analogues du thiophanate UMF 135 et UMF 359 (Université du Michigan), les époxy- et éthyne-sulfonamides (Université Paris Sud) et les guanidines.

Par ailleurs, des études se poursuivent concernant l'efficacité de protocoles thérapeutiques associant l'ivermectine à d'autres médicaments, notamment l'albendazole.

Quelles sont les possibilités d'élargissement des indications de l'ivermectine ?

L'activité microfilaricide de l'ivermectine ne se manifeste pas uniquement sur *O. volvulus* :

- des essais thérapeutiques sont en cours dans plusieurs pays dans le but de déterminer le meilleur protocole de traitement de la filariose à *Wuchereria bancrofti*. Il a été proposé que les traitements, à la dose de 100 µg/kg, soient renouvelés tous les six mois jusqu'à ce que les charges microfilariennes aient été suffisamment abaissées; par la suite, des traitements annuels permettraient de maintenir les densités à un niveau tolérable. Actuellement, une série d'études visant à comparer l'efficacité de l'ivermectine et de la diéthylcarbamazine (DEC) sur les charges microfilariennes et la symptomatologie des filarioses lymphatiques se poursuivent dans divers pays. Il est probable que du fait de

son efficacité en dose unique, l'ivermectine soit appelée à remplacer la DEC dans les programmes chimiothérapeutiques de masse menés contre ces filarioses;

- un certain nombre d'études ont été réalisées au Gabon sur des sujets parasités par *Loa loa*. On constate que les microfilarémies sont réduites de plus de 85% quinze jours et un mois après un traitement par ivermectine à la dose de 200 µg/kg. Des travaux à plus large échelle sont actuellement entrepris au Cameroun. D'après notre expérience personnelle, le prurit et les oedèmes semblent s'atténuer pendant les deux à trois mois suivant la prise d'ivermectine. Une confirmation de ces résultats permettrait enfin de proposer un traitement aux sujets atteints de loase dont les symptômes constituent un motif de consultation très fréquent dans les zones de forêt d'Afrique Centrale.

On constate donc que de nombreux travaux doivent encore être entrepris pour que l'ensemble des potentialités de l'ivermectine puissent être utilisées: recherches cliniques, études opérationnelles, mais également travaux plus fondamentaux, concernant notamment les modes d'action de ce médicament, qui restent encore mal connus.

On observe également que les autorités sanitaires des pays où l'onchocercose constitue un problème de santé publique entreprennent de mettre en place des structures visant à faciliter la distribution de l'ivermectine. Ceci est fondamental en ce sens qu'il ne suffit pas qu'un traitement soit disponible pour qu'il soit administré aux populations qui pourraient en bénéficier, comme le démontre l'insuffisance de la couverture vaccinale dans certaines régions. Il faut à nouveau souligner à ce propos qu'un des avantages principaux de l'ivermectine est sa souplesse d'utilisation: il n'est en effet pas nécessaire de pouvoir traiter de vastes zones d'endémie pour débiter les opérations de distribution du médicament dans les communautés les plus fortement infestées.

LISTE BIBLIOGRAPHIQUE



- Anonyme. (1966). *Activité des Services des Grandes Endémies-OCEAC. Synthèse globale.* p. 88-89.
- Anonyme. (1967). *Activité des Services des Grandes Endémies-OCEAC. Synthèse globale.* p. 97-98.
- Anonyme. (1968). *Activité des Services des Grandes Endémies-OCEAC. Synthèse globale.* p. 126
- Anonyme. (1969). *Activité des Services des Grandes Endémies-OCEAC. Synthèse globale.* p. 131
- Anonyme (1972a). *Chimiothérapie de l'onchocercose: pratique, perspectives et besoins.* Document OMS non publié. WHO/ONCHO/72.91 Rev.1.
- Anonyme (1972b). *L'onchocercose, parasitose et maladie.* Document OMS non publié. ONCHO/WP/72.2.
- Anonyme (1972c). *Documents on the epidemiology of onchocerciasis in the savannah areas of West and Central Africa.* Document OMS non publié. ONCHO/WP/72.12.
- Anonyme (1972d). *Consultation sur la chimiothérapie de l'onchocercose.* Genève, 4-6 septembre 1972. Rapport. Document OMS non publié. WHO/ONCHO/72.91.
- Anonyme (1973). *Prévention de la cécité.* Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS. Série de Rapports Techniques n°518.
- Anonyme (1974). *Onchocerciasis. Symptomatology, pathology, diagnosis.* A.A. Buck ed., WHO, Geneva, 80p.
- Anonyme (1976). *Méthodologie des enquêtes onchocercose en vue d'établir ou de compléter la cartographie de l'endémie en Afrique Centrale et d'en estimer les véritables répercussions en matière de santé publique. Orientations souhaitables des enquêtes à venir.* Document OCEAC non publié.
- Anonyme (1981). *Projet Sénégal-Gambie. Lutte contre l'onchocercose en Guinée, Guinée-Bissau, Mali, Sénégal et Sierra Leone.* Document OMS non publié. WHO/VBC/81.2.
- Anonyme. (1983). *Rapport sur la présence d'onchocercose dans la Nyanga (Gabon).* *Bull. OCEAC*, n°56: 39-40.
- Anonyme (1985). *Dix années de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'ouest. Bilan des activités du Programme de lutte contre l'onchocercose dans la région du Bassin de la Volta de 1974 à 1984.* Document OMS non publié. OCP/GVA/85.1A.
- Anonyme. (1987a). *Troisième Rapport.* Comité OMS d'experts de l'onchocercose. Série de Rapports techniques n°752.
- Anonyme. (1987b). *Onchocercose. Congo.* *Relevé épidém. hebdomadaire*, n°19. 8 mai 1987.
- Anonyme. (1989). *Report of a meeting of the TDR/OCP/OCT Subcommittee for monitoring of community trials of ivermectin.* Document OMS non publié. TDR/OCP/OCT/IVERMECTIN/89.3.
- Anonyme. (1990). *Rapport sur l'état d'avancement en 1990 du projet de chimiothérapie de l'onchocercose (OCT).* Document OCP non publié. JPC11.5.

Agoua, H., Denke, A.M. & Kasse, Y. (1979). Etude de l'action de la diéthylcarbamazine sur le développement des microfilaries d'*O. volvulus* Leuckart, 1893 chez *Simulium damnosum* Theobald, 1903. Document OCP non publié, OCP/EPI/79.49.

Albiez, E.J., Schulz-Key, H. & Brinkmann, U.K. (1978). Comparative studies on the quantitative assessment of microfilarial densities in onchocerciasis. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **72**: 417-419.

Amadou, A. (1984). Enquête onchocercose dans la Haute Bénoué au Nord Cameroun. Aspects cliniques et parasitologiques. Mémoire de Diplôme de Technicien Supérieur en Santé Publique, OCEAC, Yaoundé.

Ambassa, P. & Josseran, R. (1985). Résultats in: Eteki, D., Ambassa, P. & Keuzeta, J.-J. (1985). Logiciel d'exploitation sur micro-ordinateur Microméga 32 des enquêtes épidémiologiques sur les maladies parasitaires d'Afrique Centrale. Document OCEAC non publié.

Anderson, J. & Fuglsang, H. (1976). Onchocerciasis in the Mbanjock area. Rapport ONAREST, Div. 1 Kumba.

Anderson, J. & Fuglsang, H. (1977). Ocular onchocerciasis. *Trop. Dis. Bull.*, **74**: 257-272.

Anderson, J., Fuglsang, H. & Bird, A.C. (1976a). The morphology of posterior segment lesions of the eye in patients with onchocerciasis. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **70**: 378-395.

Anderson, J., Fuglsang, H., Hamilton, P.J.S. & Marshall, T.F. de C. (1974a). Studies on onchocerciasis in the United Cameroon Republic. I. Comparison of populations with and without *Onchocerca volvulus*. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **68**: 190-208.

Anderson, J., Fuglsang, H., Hamilton, P.J.S. & Marshall, T.F. de C. (1974b). Studies on onchocerciasis in the United Cameroon Republic. II. Comparison of onchocerciasis in rain-forest and sudan-savanna. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **68**: 209-222.

Anderson, J., Fuglsang, H. & Marshall, T.F. de C. (1976b). Studies on onchocerciasis in the United Cameroon Republic. III. A four year follow-up of 6 rain-forest and Sudan-savanna villages. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **70**: 362-373.

Anderson, J., Fuglsang, H. & Marshall, T.F. de C. (1976c). Effects of diethylcarbamazine on ocular onchocerciasis. *Tropenmed. Parasit.*, **27**: 263-275.

Anderson, R.I., Thomas, D.B., MacRae, A.A. & Buck, A.A. (1975). Onchocerciasis: prevalence of microfilaruria and other manifestations in a village of Cameroon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **24**: 66-70.

Anderson, R.M. & May, R.M. (1982). Population dynamics of human helminth infections: control by chemotherapy. *Nature*, **297**: 557-563.

Anderson, R.M. & May, R.M. (1985). Helminth infections of humans: mathematical models, population dynamics, and control. *Advances in Parasitology*, **24**: 1-101.

Anderson, R.M. & Medley, G.F. (1985). Community control of helminth infections of man by mass and selective chemotherapy. *Parasitology*, **90**: 629-660.

Andréani, F. (1985). Gabon, filaires et oeil. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Marseille, n° 263.

Atangana, S., Foubi, J., Charlois, M., Ambroise-Thomas, P. & Ripert, C. (1979). Etude épidémiologique de l'onchocercose et du paludisme dans la région du lac de retenue de Bamendjin - Cameroun. Faune malacologique locale et possibilités d'implantation des bilharzioses. *Méd. Trop.*, **39**: 537-543.

Awadzi, K., Dadzie, K.Y., De Sole, G. & Remme, J. (1990). Reactions to ivermectin treatment in onchocerciasis patients. *Acta Leidensia*, **59**: 193-199.

Awadzi, K., Dadzie, K.Y., Kläger, S. & Gilles, H.M. (1989). The chemotherapy of onchocerciasis. XIII. Studies with ivermectin in onchocerciasis patients in northern Ghana, a region with long lasting vector control. *Trop. Med. Parasit.*, **40**: 361-366.

Awadzi, K., Dadzie, K.Y., Schulz-Key, H., Gilles, H.M., Fulford, A.J. & Aziz, M.A. (1986). The chemotherapy of onchocerciasis XI. A double-blind comparative study of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo in human onchocerciasis in Northern Ghana. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **80**: 433-442.

Awadzi, K., Dadzie, K.Y., Schulz-Key, H., Haddock, D.R.W., Gilles, H.M. & Aziz, M.A. (1984). Ivermectin in onchocerciasis. *Lancet*, **2**: 921.

Awadzi, K., Dadzie, K.Y., Schulz-Key, H., Haddock, D.R.W., Gilles, H.M. & Aziz, M.A. (1985). The chemotherapy of onchocerciasis X. An assessment of four single dose treatment regimes of MK-933 (Ivermectin) in human onchocerciasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **79**: 63-78.

Awadzi, K., Roulet, H. & Bell, D.R. (1980). The chemotherapy of onchocerciasis V. A standard method for the determination of microfilarial density in skin snips. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, **74**: 363-366.

Awissi, D., Heuschkel, C., Banla, M. & Schulz-Key, H. (1990). Ivermectine dans le traitement de l'onchocercose: praticabilité, compliance et efficacité d'un traitement de masse au Togo. 3^e Congrès International de Médecine Tropicale de langue française, Lomé, 5-8 Novembre 1990.

Azambuja, P. de, Gomes, J.E., Lopes, F. & Garcia, E.S. (1985). Efficacy of ivermectin against the bloodsucking insect, *Rhodnius prolixus* (Hemiptera, Triatominae). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **80**: 439-442.

Aziz, M.A., Diallo, S., Diop, I.M., Larivière, M. & Porta, M. (1982a). Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet*, **2**: 171-173.

Aziz, M.A., Diallo, S., Larivière, M., Diop, I.M., Porta, M. & Gaxotte, P. (1982b). Ivermectin in onchocerciasis. *Lancet*, **2**: 1456-1457.

Bain, O. (1971). Transmission des filarioses. Limitation des passages des microfilaries ingérées vers l'hémocèle du vecteur; interprétation. *Ann. Parasitol.*, **46**: 613-631.

Bain, O. (1976). Traversée de la paroi stomacale du vecteur par les microfilaries: techniques d'étude utilisées, importance épidémiologique. *Bull. Org. mond. Santé*, **54**: 397-401.

Bain, O. & Brengues, J. (1972). Transmission de la wuchérieriose et de la sétarirose bovine: étude histologique de la traversée de la paroi stomacale d'*Anopheles gambiae* A et d'*Aedes aegypti* par les microfilaries. *Ann. Parasit. Hum. Comp.*, **47**: 399-412.

Bain, O. & Chabaud, A.G. (1975). Note préliminaire sur le mécanisme assurant la régulation de la traversée de la paroi stomacale du vecteur par les microfilaries (*Dipetalonema dessetae*-*Aedes aegypti*). *C.R. Acad. Sc. Paris*, **281**: 1199-1202.

Bain, O., Durette-Desset, M.-C. & De Leon, R. (1974). Onchocercose au Guatemala: l'ingestion des microfilaries par *Simulium ochraceum* et leur passage dans l'hémocèle de ce vecteur. *Ann. Parasit. Hum. Comp.*, **49**: 467-487.

Bain, O. & Philippon, B. (1970). Mécanisme de la traversée de la paroi stomacale par les microfilaries chez *Anopheles stephensi* et *Simulium damnosum*. Mise en évidence d'un séjour des microfilaries dans l'épithélium digestif. *Ann. Parasitol.*, **45**: 295-320.

Bain, O., Philippon, B., Séchan, Y. & Cassone, J. (1976). Corrélation entre le nombre de microfilaries ingérées et l'épaisseur de la membrane péritrophique du vecteur dans l'onchocercose de savane africaine. *C.R. Acad. Sc. Paris*, **283**: 391-392.

Bain, O., Vuong Ngoc, P., Petit, G., Prod'hon, J., Ranque, P. & Chabaud, A.G. (1986). Différences dans la localisation des microfilaries d'*O. volvulus* en savane et en forêt: implications cliniques éventuelles. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, **61**: 125-126.

Baker, R.H.A. & Abdelnur, O.M. (1985). Onchocerciasis in Sudan: the distribution of the disease and its vectors. Document OMS non publié WHO/ONCHO/85.165, WHO/VBC/85.922.

Barbazan, P., Séchan, Y., Boutin, J.-P., Spiegel, A., Cartel, J.-L. & Roux, J.-F. (1990). Effect of ivermectin and diethylcarbamazine (DEC) single dose treatments of *Wuchereria bancrofti* carriers on transmission in vector *Aedes polynesiensis*. Proc. ICOPA 7, Paris, 1990. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, **8**: (supplément 2): 1170.

Barbiero, V. (1982). Studies on the vectorial capacity of members of the *Simulium damnosum* complex in southern Togo. Rapport non publié.

Bartlett, A., Turk, J., Ngu, J., Mackenzie, C.D., Fuglsang, H. & Anderson, J. (1978). Variation in delayed hypersensitivity in onchocerciasis. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **72**: 372-377.

Barka, T. & Anderson, P.J. (1962). Histochemical methods for acid phosphatase using hexazonium pararosalin as coupler. *J. Histochem. Cytochem.*, **10**: 741-753.

Bellec, C. (1974). Les méthodes d'échantillonnage des populations adultes de *Simulium damnosum* Theobald, 1903 (Diptera, Simuliidae) en Afrique de l'Ouest. Thèse de Doctorat 3^e cycle, ORSTOM/Paris, 237 p.

Bilong, C. (1985). L'onchocercose au Cameroun. A propos d'un nouveau foyer: dépistage parasitologique et immunologique. Thèse pour le Doctorat en Pharmacie, Montpellier.

Bird, A.C., El-Sheikh, H., Anderson, J. & Fuglsang, H. (1980). Changes in visual function and in the posterior segment of the eye during treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine citrate. *Brit. J. Ophthalmol.*, **64**: 191-200.

Bissan, Y., Vingtain, P., Doucouré, K., Doumbo, O., Dembélé, D., Ginoux, J., Cozettes, P. & Ranque, P. (1986). L'ivermectine (MK-933) dans le traitement de l'onchocercose, son incidence sur la transmission d'*Onchocerca volvulus* en savane soudanienne au Mali. *Méd. Afr. Noire*, **33**: 81-93.

Botto, C., Escalante, A., Arango, M. & Yarzabal, L. (1988). Morphological differences between Venezuelan and African microfilariae of *Onchocerca volvulus*. *J. Helminthol.*, **62**: 345-351.

Boutrais, J. (1978). Peuplement et milieu naturel en zone soudanienne: le cas de la plaine Koutine. *Cah. ORSTOM, sér. Sci. Hum.*, **15**: 103-143.

- Brabin, L. (1990). Factors affecting the differential susceptibility of males and females to onchocerciasis. *Acta Leidensia*, **59**: 413-426.
- Bradley, A.K. (1976). Effects of onchocerciasis on settlement in the Middle Hawal Valley, Nigeria. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **70**: 225-229.
- Bradley, D. (1987). DNA probe for river blindness. *Nature*, **327**: 365-366.
- Brattig, N.W., Tischendorf, F.W., Albiez, E.J. & Büttner, D.W. (1986). HLA-A, B, C, and -DR antigens in localised and generalised form of onchocerciasis. *Trop. Med. Parasit.*, **37**: 71.
- Brattig, N.W., Tischendorf, F.W., Albiez, E.J. & Büttner, D.W. (1987). Activated T-cell compartment in chronic hyper-reactive (localized) onchocerciasis. *Trop. Med. Parasit.*, **38**: 62.
- Braun-Munzinger, R.A. & Southgate, B.A. (1977). Preliminary studies on the histochemical differentiation of strains of *Onchocerca volvulus* microfilariae in Togo. *Bull. Wld Hlth Org.*, **55**: 569-575.
- Bregues, J. (1976). Discussion. Rapp. 11° Conf. Tech. OCEAC, 626.
- Bregues, J. & Bain, O. (1972). Passage des microfilaires de l'estomac vers l'hémocèle du vecteur, dans les couples *Wuchereria bancrofti*-*Anopheles gambiae* A, *W. bancrofti*-*Aedes aegypti* et *Setaria labiatopapillosa*-*A. aegypti*. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, **10**: 235-249.
- Bregues, J., Le Bras, J., Ferrara, L. & Ovazza, L. (1975). Enquête sur les filarioses en pays Bamiléké-Bamoun, République Unie du Cameroun. Rapp. 10° Conf. Tech. OCEAC, 258-301.
- Brinkmann, U.K. (1974). The assessment of microfilarial densities in skin snips from onchocerciasis patients under field conditions. *Tropenmed. Parasit.*, **25**: 160-166.
- Brinkmann, U.K., Kramer, P., Presthus, G.T. & Sawadogo, B. (1976). Transmission in utero of microfilariae of *Onchocerca volvulus*. *Bull. Wld Hlth Org.*, **54**: 708-709.
- Brown, A.W.A. (1962). A survey of *Simulium* control in Africa. *Bull. Wld Hlth Org.*, **27**: 511-527.
- Brown, K.R. & Neu, D.C. (1990). Ivermectin - Clinical trials and treatment schedules in onchocerciasis. *Acta Leidensia*, **59**: 169-175.
- Bryant, J. (1935). Endemic retino-choroiditis in the Anglo-Egyptian Sudan and its possible relationship to *Onchocerca volvulus*. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **28**: 523-532.
- Bryceson, A.D.M., Van Veen, K.S., Oduloju, A.J. & Duke, B.O.L. (1976). Antigenic diversity among *Onchocerca volvulus* in Nigeria, and immunological differences between onchocerciasis in the savanna and forest of Cameroon. *Clin. exp. Immunol.*, **24**: 168-176.
- Buchon, D. (1980). Rapport sur le foyer d'onchocercose de l'Ogooué-Lolo, par le secteur 7 du Service des Grandes Endémies, novembre 1978. Rapp. 13° Conf. Tech. OCEAC, 763-770.
- Buck, A.A., Anderson, R.I., Colston Jr., J.A.C., Wallace, C.K., Connor, D.H., Harman Jr., L.E., Donner, M.W. & Ganley, J.P. (1971). Microfilaruria in onchocerciasis. A clinical and epidemiological follow-up study in the Republic of Chad. *Bull. Wld Hlth Org.*, **45**: 353-369.

- Buck, A.A., Anderson, R.I., Kawata, K. & Hitchcock Jr., J.C. (1969). Onchocerciasis: some new epidemiologic and clinical findings. Results of an epidemiologic study in the Republic of Chad. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **18**: 217-230.
- Buck, A.A., Anderson, R.I., MacRae, A.A. (1973). Serum immunoglobulin levels in five villages of the Republic of Chad and in onchocerciasis patients with and without microfilaruria. *Z. Tropenmed. Parasit.*, **24**: 21-31.
- Buck, A.A., Anderson, R.I., Sasaki, T.T. & Kawata, K. (1970). Santé et maladie au Tchad. Epidémiologie, culture et milieu dans cinq villages. John Hopkins Press, Baltimore, Maryland. Edit.
- Buckley, J.J.C. (1951). Studies on human onchocerciasis and *Simulium* in Nyanza Province, Kenya. II. The disappearance of *S. neavei* from a bush-cleared focus. *J. Helminthol.*, **25**: 213-222.
- Budden, F.H. (1955). Incidence of human infection with onchocerciasis in different communities in relation to incidence and type of ocular lesions. *Brit. J. Ophthalm.*, **39**: 321-332.
- Budden, F.H. (1956). The epidemiology of onchocerciasis in Northern Nigeria. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **50**: 366-378.
- Budden, F.H. (1957). Natural history of onchocerciasis. *Brit. J. Ophthalm.*, **41**: 214-227.
- Budden, F.H. (1963a). Comparative study of ocular onchocerciasis in savannah and rain forest. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **57**: 64-70.
- Budden, F.H. (1963b). The incidence of microfilariae in the eye and of ocular lesions in relation to the age and sex of persons living in communities where onchocerciasis is endemic. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **57**: 71-75.
- Büttner, D.W., V. Laer, G., Mannweiler, E. & Büttner, M. (1982). Clinical, parasitological and serological studies on onchocerciasis in the Yemen Arab Republic. *Tropenmed. Parasit.*, **33**: 201-212.
- Cabrera, Z., Parkhouse, R.M.E., Forsyth, K., Gomez Priego, A., Pabon, R. & Yarzabal, L. (1989). Specific detection of human antibodies to *Onchocerca volvulus*. *Trop. Med. Parasit.*, **40**: 454-459.
- Calvo Pico, J.L. (1962). Estudio sobre la oncocercosis ocular en Guinea. *Revista de Sanidad e Higiene Publica*, **36**: 157-179.
- Campbell, C.C., Collins, R.C., Huong, A.Y. & Figueroa Marroquin, H. (1980). Quantitative aspects of the infection of *Simulium ochraceum* by *Onchocerca volvulus*: the relation of skin microfilarial density to vector infection. *Tropenmed. Parasit.*, **31**: 475-478.
- Campbell, W.C. & Benz, G.W. (1984). Ivermectin: a review of efficacy and safety. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, **7**: 1-16.
- Campbell, W.C., Fisher, M.H., Stapley, E.O., Albers-Schönberg, G. & Jacob, T.A. (1983). Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science*, **221**: 823-828.
- Carne, B. (1987). L'onchocercose en République Populaire du Congo. Bilan des études menées par le Programme National Onchocercose au 30 Juin 1987. Conclusions. Document non publié.

- Carme, B., Yébakima, A. & Menez, B. (1982). Enquête pluridisciplinaire sur l'onchocercose dans la zone de Kibouende (région du Pool, République populaire du Congo). *Revue Méd. Congo*, 2: 19-26.
- Cartel, J.-L., Séchan, Y., Boutin, J.-P., Célérier, P., Plichart, R. & Roux, J.-F. (1990). Ivermectin for treatment of bancroftian filariasis in French Polynesia: efficacy in man, effect on transmission by vector *Aedes polynesiensis*. *Trop. Med. Parasitol.*, 41: 241-244.
- Cavallo, A.P. (1983). Evaluation de la charge parasitaire chez les onchocerquiens porteurs de kystes et de lésions oculaires. *Bull. OCEAC*, n°58, 107-116.
- Cavallo, A.P. (1984). Enquête-sondage sur l'endémie onchocerquienne en R.C.A. dans le foyer de l'Ouham-Pendé. Document OCEAC non publié DOC/OCEAC/ST. n° 470/84.
- Chandenier, J. (1983). Les filarioses à microfilaires dermiques au Gabon. Résultats préliminaires à propos de sept enquêtes récentes. Thèse pour le Doctorat en Médecine. Paris Pitié-Salpêtrière.
- Chauvet, G. & Traoré-Lamizana, M. (1980). Etudes sur les populations larvaires du complexe *Simulium damnosum* dans un foyer d'endémie onchocerquienne: la zone d'aménagement agricole du S.E. Bénoué. Perspectives de lutte (Cameroun - 1979-1980). Rapp. 13° Conf. Tech. OCEAC, 825-837.
- Chauvet, G., Traoré-Lamizana, M. & Bouchité, B. (1979). Enquête préliminaire sur les gîtes larvaires de *Simulium damnosum* dans une région d'endémie onchocerquienne: la zone d'aménagement du Sud-Est Bénoué. Document ONAREST/IMPM non publié, n°1/79.
- Chen, C.C. & Fan, P.C. (1977). The effect of diethylcarbamazine treatment on the development of bancroftian microfilaraemia in *Culex fatigans*. *Southeast Asian J. trop. Med. Pub. Health*, 8: 53-55.
- Chippaux, J.-P., Banos, M.-T., Ernould, J.-C., Boussinesq, M., Gazin, P. & Prod'hon, J. (1990). Etude parasitologique et ophtalmologique de l'onchocercose sur la Sanaga. Document d'Entomologie médicale et de Parasitologie du Centre Pasteur du Cameroun n°6/90.
- Chippaux, J.-P., Gardon, N., Ernould, J.-C. & Gardon, J. (1990). Dépistage systématique des grossesses en campagne de masse. 3° Congrès International de Médecine tropicale de langue française, Lomé, 5-8 novembre 1990.
- Choyce, D.P. (1958). Some observations on the ocular complications of onchocerciasis and their relationship to blindness. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 52: 112-121.
- Choyce, D.P. (1964). Ocular onchocerciasis in Central America, Africa and British Isles (with a note on equine periodic ophthalmia). *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 58: 11-36 (Discussion: 37-47).
- Choyce, D.P. (1966). Onchocerciasis: ophtalmic aspects. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 60: 720-726 (Discussion: 727-734).
- Christensen, N.O., Nansen, P., Fagbemi, B.O. & Monrad, J. (1987). Heterologous antagonistic and synergistic interactions between helminths and between helminths and protozoans in concurrent experimental infection of mammalian hosts. *Parasitol. Res.*, 73: 387-410.
- Cianchi, R., Karam, M., Henry, M.C., Villani, F., Kumlien, S. & Bullini, L. (1985). Preliminary data on the genetic differentiation of *Onchocerca volvulus* in Africa (Nematoda: Filarioidea). *Acta Tropica*, 42: 341-351.

Collins, R.C., Brandling-Bennett, A.D., Holliman, R.B., Campbell, C.C. & Darsie, R.F. (1980). Parasitological diagnosis of onchocerciasis: comparisons of incubation media and incubation times for skin snips. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **29**: 35-41.

Collins, R.C., Campbell, C.C. & Wilton, D.P. (1976). The skin biopsy in the diagnosis of onchocerciasis. A comparative study of NCTC 135, saline and water. Document OMS non publié. WHO/ONCHO/76.128.

Collins, R.C., Campbell, C.C., Wilton, D.P. & Newton, L. (1977). Quantitative aspects of the infection of *Simulium ochraceum* by *Onchocerca volvulus*. *Tropenmed. Parasit.*, **28**: 235-243.

Coly, M. (1975a). Le foyer d'onchocercose de Baïbokoum (Sud du Tchad). D'après rapport et publication du Dr. M. Nebout - 1970. Rapp. 10^o Conf. Tech. OCEAC, 310-316.

Coly, M. (1975b) Le foyer d'onchocercose du Mayo Kebbi (Tchad). Rapp. 10^o Conf. Tech. OCEAC, 321-331.

Connor, D.H., Morrison, N.E., Kerdel-Vegas, F., Berkoff, H.A., Johnson, F., Tunnifliffe, R., Failing, F.C., Hale, L.N. & Lindquist, K. (1970). Onchocerciasis. Onchocercal dermatitis, lymphadenitis, and elephantiasis in the Ubangi territory. *Hum. Path.*, **1**: 553-579.

Coulaud, J.P., Larivière, M., Gervais, M.C., Gaxotte, P., Aziz, A., Deluol, A.M. & 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.A., Gervais, M.C., Gaxotte, P., Deluol, A.M. & Cenac, J. (1984). Ivermectin in onchocerciasis. *Lancet*, **2**: 526-527.

Crofton, H.D. (1971). A quantitative approach to parasitism. *Parasitology*, **62**: 179-193.

Crosskey, R.W. (1981). A review of *Simulium damnosum* s.l. and human onchocerciasis in Nigeria, with special reference to geographical distribution and the development of a Nigerian National Control Campaign. *Tropenmed. Parasit.*, **32**: 2-16.

Crosskey, R.W. (1987). A taxa summary for the *Simulium damnosum* complex, with special reference to distribution outside the control areas of West Africa. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, **81**: 181-192.

Cuéllar, C.B. (1972). Considerations on the transmission and epidemiology of onchocerciasis in West Africa. Document OMS non publié, WHO/ONCHO/72.94.

Cupp, E.W., Bernardo, M.J., Kiszewski, A.E., Collins, R.C., Taylor, H.R., Aziz, M.A. & Greene, B.M. (1986). The effects of ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus*. *Science*, **231**: 740-742.

Cupp, E.W., Ochoa A., O., Collins, R.C., Ramberg, F.R. & Zea F., G. (1989). The effect of multiple ivermectin treatments on infection of *Simulium ochraceum* with *Onchocerca volvulus*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **40**: 501-506.

Dadzie, K.Y., Awadzi, K., Bird, A.C. & Schulz-Key, H. (1989a). Ophthalmological results from a placebo controlled comparative 3-dose ivermectin study in the treatment of onchocerciasis. *Trop. Med. Parasit.*, **40**: 355-360.

- Dadzie, K.Y., Bird, A.C., Awadzi, K., Schulz-Key, H., Gilles, H.M. & Aziz, M.A. (1987). Ocular findings in a double-blind study of ivermectin versus diethylcarbamazine versus placebo in the treatment of onchocerciasis. *Br. J. Ophthalmol.*, **71**: 78-85.
- Dadzie, K.Y., Remme, J., Alley, E.S. & De Sole, G. (1990a). Changes in ocular onchocerciasis four and twelve months after community-based treatment with ivermectin in a holoendemic onchocerciasis focus. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **84**: 103-108.
- Dadzie, K.Y., Remme, J., Baker, R.H.A., Rolland, A. & Thylefors, B. (1990c). Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. III. West African rainforest foci of the vector *Simulium sanctipauli*. *Trop. Med. Parasitol.*, **41**: 376-382.
- Dadzie, K.Y., Remme, J. & De Sole, G. (1990b). Epidemiological impact of vector control. II. Changes in ocular onchocerciasis. *Acta Leidensia*, **59**: 127-139.
- Dadzie, K.Y., Remme, J., Rolland, A. & Thylefors, B. (1989b). Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. II. West African rainforest foci of the vector *Simulium yahense*. *Trop. Med. Parasit.*, **40**: 348-354.
- Dalmat, H.T. (1955). The black-flies (Diptera, Simuliidae) of Guatemala and their role as vectors of onchocerciasis. *Smithson. miscel. Collect.*, **125** (1): 425p. Smithsonian Institute, Washington, USA.
- Davies, J.B. (1968). The *Simulium* control scheme at Abuja, Northern Nigeria, and its effect on the prevalence of onchocerciasis in the area. *Bull. Wld Hlth Org.*, **39**: 187-207.
- Davies, J.B., Crosskey, R.W., Johnston, M.R.L. & Crosskey, M.E. (1962). The control of *Simulium damnosum* at Abuja, Northern Nigeria, 1955-60. *Bull. Wld Hlth Org.*, **27**: 491-510.
- Dawaye, O. (1981). Contribution à l'étude épidémiologique de l'onchocercose au Cameroun. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Yaoundé.
- De Leon, J.R. & Duke, B.O.L. (1966). Experimental studies on the transmission of Guatemalan and West African strains of *Onchocerca volvulus* by *Simulium ochraceum*, *S. metallicum* and *S. callidum*. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **60**: 735-752.
- De Rougé, B. (1974). Le foyer d'onchocercose du Mayo Kebbi (Tchad). Bilan de huit années de lutte. perspectives d'avenir. Thèse pour le Doctorat de Médecine, Paris Necker-Enfants-Malades, n°158.
- De Sole, G., Awadzi, K., Remme, J., Dadzie, K.Y., Ba, O., Giese, J., Karam, M., Keita, F.M., Opoku, N.O. (1989a). A community trial of ivermectin in the onchocerciasis focus of Asubende, Ghana. II. Adverse reactions. *Trop. Med. Parasit.*, **40**: 375-382.
- De Sole, G., Remme, J., Awadzi, K., Accorsi, S., Alley, E.S., Ba, O., Dadzie, K.Y., Giese, J., Karam, M. & Keita, F.M. (1989b). Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin: combined results from eight community trials. *Bull. Wld Hlth Org.*, **67**: 707-719.
- De Sole, G., Remme, J. & Dadzie, K.Y. (1990). Epidemiological impact of vector control. I. Incidence and changes in prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection. *Acta Leidensia*, **59**: 119-126.
- Devaney, E. & Howells, R.E. (1984). The microfilaricidal activity of ivermectin in vitro and in vivo. *Tropenmed. Parasit.*, **35**: 47-49.

- D'Haussy, R., Rit, J.M. & Lagraulet, J. (1958). Contribution à l'étude des lésions du fond de l'oeil dans l'onchocercose. *Méd. Trop.*, **18**: 340-367.
- Diallo, S., Aziz, M.A., Larivière, M., Diallo, J.S., Diop-Mar, I., N'Dir, O., Badiane, S., Py, D., Schulz-Key, H., Gaxotte, P. & Victorius, A. (1986). A double-blind comparison of the efficacy and safety of ivermectin and diethylcarbamazine in a placebo controlled study of Senegalese patients with onchocerciasis. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **80**: 927-934.
- Diallo, S., Larivière, M., Diallo, J.S., Diop-Mar, I., Aziz, M.A., Ndir, O., Badiane, S., Gaxotte, P., Victorius, A., Schulz-Key, H., Coulibaly, A., Diagne, S., Traoré (1985). Etude comparative en double aveugle de la tolérance et de l'efficacité de l'Ivermectine (MK 933) et du citrate de diethylcarbamazine (DEC.C) dans le traitement de l'onchocercose humaine. *Méd. Afr. Noire*, **32**: 417-438.
- Diallo, S., Larivière, M., Diop Mar, I., N'Dir, O., N'Diaye, R., Badiane, S., Porta, M., Aziz, M., Coulibaly, A. & Diagne, S. (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.
- Distelmans, W., D'Haeseleer, F. & Mortelmans, J. (1983). Efficacy of systemic administration of ivermectin against tsetse flies. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **63**: 119-125.
- Doll, A. (1962). Répartition géographique et incidence de l'onchocercose dans la République du Congo (capitale Brazzaville). Epidémiologie locale. Document OMS non publié. WHO/Onchocerciasis/26.
- Doumdé, N. (1988). Perspectives de la lutte contre l'onchocercose en Afrique centrale. *Bull. OCEAC*, n°86, 73-75.
- Doumdé, N. & Balbangui, J. (sous presse). Etudes parasito-cliniques et entomologiques sur la faisabilité d'une campagne de lutte contre l'onchocercose de savane au Tchad. *Bull. OCEAC*.
- Dubois, A. (1916). Le rôle pathogène de *Onchocerca volvulus* Leuckart. *Bull. Soc. Path. exot.*, **9**: 305-309.
- Dujardin, J.P., Fain, A. & Maertens, K. (1982). Enquête sur les filarioses humaines dans la région de Bwamanda au nord-ouest du Zaïre. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **62**: 315-342.
- Duke, B.O.L. (1962a). Studies on factors influencing the transmission of onchocerciasis. II. The intake of *Onchocerca volvulus* microfilariae by *Simulium damnosum* and the survival of the parasites in the fly under laboratory conditions. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, **56**: 255-263.
- Duke, B.O.L. (1962b). A standard method of assessing microfilarial densities on onchocerciasis surveys. *Bull. Wld Hlth Org.*, **27**: 629-632.
- Duke, B.O.L. (1962c). Studies on factors influencing the transmission of onchocerciasis. I. The survival rate of *Simulium damnosum* under laboratory conditions and the effect upon it of *Onchocerca volvulus*. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, **56**: 130-135.
- Duke, B.O.L. (1966). *Onchocerca-Simulium* complexes. III.-The survival of *Simulium damnosum* after high intakes of microfilariae of incompatible strains of *Onchocerca volvulus*, and the survival of the parasite in the fly. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **60**: 495-500.

- Duke, B.O.L. (1968). The effects of drugs on *Onchocerca volvulus*. 1. Methods of assessment, population dynamics of the parasite and the effects of diethylcarbamazine. *Bull. Wld Hlth Org.*, **39**: 137-146.
- Duke, B.O.L. (1970a). Ecology of onchocerciasis in man and animals. In: Ecology and physiology of parasites. (ed. A.M. Fallis), Adam Hilger Ltd, London. p. 213-222.
- Duke, B.O.L. (1970b). The effects of drugs on *Onchocerca volvulus*. 4. Trials of Melarsonyl Potassium. *Bull. Wld Hlth Org.*, **42**: 115-127.
- Duke, B.O.L. (1970c). *Onchocerca-Simulium* complexes. VI.- Experimental studies on the transmission of Venezuelan and West African strains of *Onchocerca volvulus* by *Simulium metallicum* and *S. exiguum* in Venezuela. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **64**: 421-431.
- Duke, B.O.L. (1976). Strains of *Onchocerca volvulus* and their pathogenicity. *Tropenmed. Parasit.*, **27** (suppl.): 21-22.
- Duke, B.O.L. (1980). Observations of *Onchocerca volvulus* in experimentally infected chimpanzees. *Tropenmed. Parasit.*, **31**: 41-54.
- Duke, B.O.L. (1981). Geographical aspects of onchocerciasis. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **61**: 179-186.
- Duke, B.O.L. (1990). Effects of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus*. Preliminary results. Proc. ICOPA 7, Paris, 1990. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, **8**: (supplément 2): 1037.
- Duke, B.O.L. & Anderson, J. (1972). A comparison of the lesions produced in the cornea of the rabbit eye by microfilariae of 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., Anderson, J. & Fuglsang, H. (1975a). The *Onchocerca volvulus* transmission potentials and associated patterns of onchocerciasis at four Cameroon Sudan-savanna villages. *Tropenmed. Parasit.*, **26**: 143-154.
- Duke, B.O.L. & Beesley, W.N. (1958). The vertical distribution of *Simulium damnosum* bites on the human body. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **52**: 274-281.
- Duke, B.O.L. & Garner, A. (1976). Fundus lesions in the rabbit eye following inoculation of *Onchocerca volvulus* microfilariae into the posterior segment. I. The clinical picture. *Tropenmed. Parasit.*, **27**: 3-17.
- Duke, B.O.L. & Lartigue, J.-J. (1966). Chimiothérapie et autres méthodes cliniques employées en traitement individuel et en campagnes de masse dans la lutte contre l'onchocercose. Document OMS non publié. WHO/ONCHO/66.46.
- Duke, B.O.L. & Lewis, D.J. (1964). Studies on factors influencing the transmission of onchocerciasis. III. Observations on the effect of the peritrophic membrane in limiting the development of *Onchocerca volvulus* microfilariae in *Simulium damnosum*. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **58**: 83-88.
- Duke, B.O.L., Lewis, D.J. & Moore, P.J. (1966). *Onchocerca-Simulium* complexes. I.- Transmission of forest and Sudan-savanna strains of *Onchocerca volvulus*, from Cameroon, by *Simulium damnosum* from various West African bioclimatic zones. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **60**: 318-336.
- Duke, B.O.L. & Moore, P.J. (1968). The contributions of different age groups to the transmission of onchocerciasis in a Cameroon forest village. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **62**: 22-28.

- Duke, B.O.L., Moore, P.J. & Anderson, J. (1972). Studies on factors influencing the transmission of onchocerciasis. VII. A comparison of the *Onchocerca volvulus* transmission potentials of *Simulium damnosum* populations in four Cameroon rain-forest villages and the pattern of onchocerciasis associated therewith. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, **66**: 219-234.
- Duke, B.O.L., Moore, P.J. & Vincelette, J. (1975b). Factors influencing the passage of *Onchocerca volvulus* microfilariae into the urine. *Tropenmed. Parasit.*, **26**: 449-468.
- Duke, B.O.L., Scheffel, P.D., Guyon, J. & Moore, P.J. (1967). The concentration of *Onchocerca volvulus* microfilariae in skin snips taken over twenty-four hours. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **61**: 206-219.
- Duke, B.O.L., Thylefors, B. & Rougemont, A. (1981). Current views on the treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine citrate and suramin. Document OMS non publié. WHO/ONCHO/81-156.
- Duke, B.O.L., Zea-Flores, G. & Gannon, R.T. (1990). On the reproductive activity of the female *Onchocerca volvulus*. *Trop. Med. Parasitol.*, **41**: 387-402.
- Dull, H.B. (1990). Mectizan Donation and the Mectizan Expert Committee. *Acta Leidensia*, **59**: 399-403.
- Dunbar, R.W. (1966). Four sibling species included in *Simulium damnosum* Theobald (Diptera: Simuliidae) from Uganda. *Nature*, **209**: 597-599.
- Dunbar, R.W. & Vajime, C.G. (1971). Etude cytotaxonomique du complexe *Simulium damnosum*. Document OMS non publié. WHO/ONCHO/71.87.
- Eberhard, M.L., Lowrie Jr., R.C. & Lammie, P.J. (1988). Persistence of microfilaremia in bancroftian filariasis after diethylcarbamazine citrate therapy. *Trop. Med. Parasit.*, **39**: 128-130.
- Edungbola, L.D., Oni, G.A. & Aiyedun, B.A. (1983). Babana Parasitic Diseases Project. I. The study area and a preliminary assessment of onchocercal endemicity based on the prevalence of "leopard skin". *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **77**: 303-309.
- Edungbola, L.D., Watts, S.J. & Oni, G.A. (1990). Rapid estimation of onchocercal endemicity using 'leopard skin' (LS). *Acta Leidensia*, **59**: 467-468.
- Edwards, M.K., Busto, P., James, E.R., Carlow, C.K.S. & Philipp, M. (1990). Antigenic and dynamic properties of the surface of *Onchocerca* microfilariae. *Trop. Med. Parasit.*, **41**: 174-180.
- Eichner, M. & Renz, A. (1990). Differential length of *Onchocerca volvulus* infective larvae from the Cameroon rain forest and savanna. *Trop. Med. Parasit.*, **41**: 29-32.
- Elom Ntouzoo, E. (1967). Epidémiologie de l'onchocercose dans la République Fédérale du Cameroun. *Méd. Afr. Noire*, **14**: 513-514.
- Enyong, P.A. (1987). Etude de l'onchocercose dans la région des monts Rumpi (Sud-Ouest Cameroun): comparaison entre la transmission en plaine et en altitude. Thèse de 3^e Cycle, Entomologie. Université Paris XI.
- Erttmann, K.D., Meredith, S.E.O., Greene, B.M. & Unnasch, T.R. (1990). Isolation and characterization of form specific DNA sequences of *O. volvulus*. *Acta Leidensia*, **59**: 253-260.

- Erttmann, K.D., Unnasch, T.R., Greene, B.M., Albiez, E.J., Boateng, J., Denke, A.M., Ferraroni, J.J., Karam, M., Schulz-Key, H. & Williams, P.N. (1987). A DNA sequence specific for forest form *Onchocerca volvulus*. *Nature*, **327**: 415-417.
- Fain, A., Elsen, P., Wéry, M. & Maertens, K. (1974). Les filarioses humaines au Mayumbe et dans les régions limitrophes (République du Zaïre). Evaluation de la densité microfilarienne. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **54**: 5-34.
- Fink, D.W. & Porras, A.G. (1989). Pharmacokinetics of ivermectin in animals and humans. in: Ivermectin and abamectin. W.C. Campbell Ed., Springer-Verlag, New York.
- Flockhart, H.A., Cibulskis, R.E., Karam, M. & Albiez, E.J. (1986). *Onchocerca volvulus* : enzyme polymorphism in relation to the differentiation of forest and savannah strains of this parasite. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **80**: 285-292.
- Forsythe, K.P., Copeman, D.B., Anders, R.F. & Mitchell, G.F. (1981). The major radioiodinated cuticular antigens of *Onchocerca gibsoni* microfilariae are neither species nor *Onchocerca* specific. *Acta tropica*, **38**: 343-352.
- Fouda Onana, A. (1975). L'onchocercose dans le village de Njore, au Centre Sud du Cameroun: prévalence et étude des manifestations cliniques. Thèse pour le Doctorat de Médecine, Yaoundé.
- Franz, M. (1980). Electron microscope study of the cuticle of male and female *Onchocerca volvulus* from various geographic areas. *Tropenmed. Parasit.*, **31**: 149-164.
- Freedman, D.O., Kierdt, W.S., Lujan, A. & Nutman, T.B. (1989). The efficacy of ivermectin in the chemotherapy of gastrointestinal helminthiasis in humans. *J. Infect. Dis.*, **159**: 1151-1153.
- Fuglsang, H. & Anderson, J. (1977). The concentration of microfilariae in the skin near the eye as a simple measure of the severity of onchocerciasis in a community and as an indicator of danger to the eye. *Tropenmed. Parasit.*, **28**: 63-67.
- Galliard, H. (1932). Recherches sur les filarioses au Gabon occidental. *Bull. Soc. Path. exot.*, **25**: 167-174.
- Gallin, M., Edmonds, K., Ellner, J.J., Erttmann, K.D., White, A.T., Newland, H.S., Taylor, H.R. & Greene, B.M. (1988). Cell-mediated immune responses in human infection with *Onchocerca volvulus*. *J. Immunol.*, **140**: 1999-2007.
- Garner, A. & Duke, B.O.L. (1976). Fundus lesions in the rabbit eye following inoculation of *Onchocerca volvulus* microfilariae into the posterior segment. II. Pathology. *Tropenmed. Parasit.*, **27**: 19-29.
- Garner, A., Duke, B.O.L. & Anderson, J. (1973). A comparison of the lesions produced in the cornea of the rabbit eye by microfilariae of the forest and Sudan-savanna strains of *Onchocerca volvulus* from Cameroon. II. The pathology. *Z. Tropenmed. Parasit.*, **24**: 385-396.
- Garnham, P.C.C. & McMahon, J.P. (1947). The eradication of *Simulium neavei*, Roubaud, from an onchocerciasis area in Kenya Colony. *Bull. Ent. Res.*, **37**: 619-628.
- Gbakima, A.A., Bah, Z., Berewa, A. & Bakarr, M.I. (1990). Community treatment of *Onchocerca volvulus* with ivermectin in a hyperendemic area. *Acta Leidensia*, **59**: 465-466.

Gilles, J.C. (1962a). Résultats d'une enquête sur l'onchocercose effectuée en 1961 dans la Sous-Préfecture de Mindouli (Préfecture du Pool - République du Congo-Brazzaville). Document OMS non publié. WHO/Onchocerciasis/25.

Gilles, J.C. (1962b). Résultats d'une enquête sur l'onchocercose effectuée en 1961 dans la Sous-Préfecture de Kindamba-Mayama (Préfecture du Pool - République du Congo-Brazzaville). Document OMS non publié. WHO/Onchocerciasis/27.

Göckel, C.W., Willett, K.C. & Bernard-Kirukhine, J. (1970). Répartition connue de l'onchocercose en Afrique. Document OMS non publié. WHO/ONCHO/70.80.

Greene, B.M., Fanning, M. & Ellner, J.J. (1983). Non-specific suppression of antigen blastogenesis on *Onchocerca volvulus* infection in man. *Clin. exp. Immunol.*, **52**: 259-265.

Greene, B.M., Gbakima, A.A., Albiez, E.J. & Taylor, H.R. (1985a). Humoral and cellular immune responses to *Onchocerca volvulus* infection in humans. *Rev. Infect. Dis.*, **7**: 789-795.

Greene, B.M., Taylor, H.R., Cupp, E.W., Murphy, R.P., White, A.T., Aziz, M.A., Schulz-Key, H., D'Anna, S.A., Newland, H.S., Goldschmidt, L.P., Auer, C., Hanson, A.P., Freeman, S.V., Reber, E.W. & Williams, P.N. (1985b). Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *N. Engl. J. Med.*, **313**: 133-138.

Gunders, A.E. & Neumann, E. (1963). A controlled study of the ocular findings in Liberian subjects with microfilariae of *Onchocerca volvulus* at the outer canthus of the eye. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **12**: 761-766.

Habbema, J.D.F., Plaisier, A.P., van Oortmarssen, G.J. & Remme, J. (1990). Prospective evaluation of onchocerciasis control strategies. *Acta Leidensia*, **59**: 387-398.

Hawking, F. (1978). Suramin. A review of the literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity, and use in the therapy of onchocerciasis. Document OMS non publié. WHO/ONCHO/78.143.

Helling, G., Adjamgba, A., Mössinger, J., Kläger, S. & Schulz-Key, H. (1987). Eine Phase-III-Therapiestudie mit Ivermectin an Onchocercose-patienten in Zentral-Togo: Klinische und parasitologische Beobachtungen. *Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasit.* **9**: 187-194.

Henry, M.-C. (1988). Le foyer historique d'onchocercose à Kinsuka/Kinshasa de 1940 à 1985. Thèse en vue de l'obtention du grade d'Agrégée de l'Enseignement Supérieur, Université Catholique de Louvain, Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold.

Henry, M.-C. (1990). Natural and biological control of onchocerciasis focus at Kinsuka/Kinshasa, Republic of Zaïre. *Acta Leidensia*, **59**: 463-464.

Henry, M.-C. & Maertens, K. (1990). The onchocerciasis focus at Kinsuka/Kinshasa (Republic of Zaïre) in 1985. II. Parasitological and clinical aspects. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, **84**: 493-502.

Henry, M.-C., Janssens, P.G. & De Boeck, M. (1984). Observations récentes sur la transmission de l'onchocercose à Kinsuka, Kinshasa, Zaïre. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **64**: 267-281.

Henson, P.M., Mackenzie, C.D. & Spector, W.G. (1979). Inflammatory reactions in onchocerciasis: a report on current knowledge and recommendations for further study. *Bull. Wld Hlth Org.*, **57**: 667-682.

- Hervouët, J.-P. & Prost, A. (1979). Organisation de l'espace et épidémiologie de l'onchocercose. In: Maîtrise de l'espace agraire et développement en Afrique tropicale. Mémoires ORSTOM, n°89, p.179-189.
- Heuschkel, C., Soboslay, P.T., Awissi, D. & Schulz-Key, H. (1990). Ivermectin in the treatment of onchocerciasis: experience with a community-based trial in Central Togo. Proc. ICOPA 7, Paris, 1990: *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, 8 (supplément 1): 431.
- Hissette, J. (1938). Onchocerciasis in Africa and Central America. Part II. Ocular onchocerciasis. *Am. J. trop. Med.*, 18 (suppl.): 58-90.
- Hooghof, J., Verhave, J.P., van Gemert, G., Koopman, J. & Meuwissen, J.H.E.T. (1990). Ivermectin for mosquito control or reduction of malaria transmission? Proc. ICOPA 7, Paris, 1990. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, 8: (supplément 2): 1197.
- Hougard, J.-M. & Prod'hon, J. (1984). Etude de l'effet insecticide systémique de l'ivermectine sur les femelles d'*Aedes aegypti* (Linné). Document OCCGE non publié. n°36/IRTO/RAP/84.
- Hussein, S., Bird, A. & Jones, B.R. (1987). Ocular lesions seen in phase III trial of ivermectin therapy of onchocerciasis in Togo. *Trop. Med. Parasit.*, 38: 67.
- Jackson, H.C. (1989). Ivermectin as a systemic insecticide. *Parasitology Today*, 5: 146-156.
- Janssens, P.G. (1981). Onchocerques et onchocercoses. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 61: 155-178.
- Jordan, P. & Goatly, K.D. (1962). Bancroftian filariasis in Tanganyika: a quantitative study of the uptake, fate and development of microfilariae of *Wuchereria bancrofti* in *Culex fatigans*. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 56: 173-187.
- Joseph, A., Le François, P., Gallon, G., Cornu, A., Delpeuch, F. & Chevalier, P. (1979). Quelques résultats biochimiques obtenus dans le foyer d'onchocercose de Touboro (Cameroun). *Bull. Soc. Path. exot.*, 72: 40-50.
- Junghanns, K., Albiez, E.J. & Büttner, D.W. (1986). Measurement of delayed cutaneous hypersensitivity to seven heterologous antigens in onchocerciasis patients. *Trop. Med. Parasit.*, 37: 83.
- Jürgens, S. & Schulz-Key, H. (1990). Effect of ivermectin on the vertical distribution of *Onchocerca volvulus* microfilariae in the skin. *Trop. Med. Parasit.*, 41: 165-168.
- Karam, M. & Weiss, N. (1985). Seroepidemiological investigations of onchocerciasis in a hyperendemic area of West Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 34: 907-917.
- Kaya, G., Carne, B., Louziani, J. & Silou, J. (1986). Etude sur les atteintes oculaires dans le foyer d'onchocercose de la région de N'Tombo Manyanga, district de Boko (Congo). *Méd. Afr. Noire*, 33: 733-742.
- Kershaw, W.E. (1958). The population dynamics of infection with *Onchocerca volvulus* in the vector *Simulium damnosum*. *Proc. 10th Int. Cong. Ent., Montréal, 17-25 août 1956*. Section med. vet. ent., 3, 499-501.
- Kershaw, W.E., Duke, B.O.L. & Budden, F.H. (1954). Distribution of the microfilariae of *O. volvulus* in the skin. Its relation to the skin changes and to eye lesions and blindness. *Brit. Med. J.*, 2: 724-729.

- Kershaw, W.E., Jamison, D.G., Nugent, D. & Duke, B.O.L. (1956). Preliminary observations on the depth distribution of the microfilariae of *Onchocerca volvulus* in the skin and its relation to the reservoir of infection to the fly. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **50**: 6.
- Kilian, H.D. & Nielsen, G. (1989a). Cell-mediated and humoral immune response to tetanus vaccinations in onchocerciasis patients. *Trop. Med. Parasit.*, **40**: 285-291.
- Kilian, H.D. & Nielsen, G. (1989b). Cell-mediated and humoral immune responses to BCG and rubella vaccinations and to recall antigens in onchocerciasis patients. *Trop. Med. Parasit.*, **40**: 445-453.
- Kirkwood, B., Smith, P., Marshall, T. & Prost, A. (1983a). Variations in the prevalence and intensity of microfilarial infections by age, sex, place and time in the area of the Onchocerciasis Control Programme. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **77**: 857-861.
- Kirkwood, B., Smith, P., Marshall, T. & Prost, A. (1983b). Relationships between mortality, visual acuity and microfilarial load in the area of the Onchocerciasis Control Programme. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **77**: 862-868.
- Klein, J.M. & Traoré-Lamizana, M. (1985). Etude sur la faisabilité d'une campagne de lutte contre l'onchocercose dans les hauts bassins de la Sanaga, de la Bénoué, du Logone et du Chari. Rapport de mission entomologique en R.C.A. du 15 novembre au 15 décembre 1984. Document d'Entomologie médicale. OCEAC-ORSTOM-Centre Pasteur du Cameroun, 1/85.
- Koppert, H.C. & Hellemans, A.C. (1986). Schoolchildren and ocular onchocerciasis in the rain-forest of Cameroon. *Documenta Ophthalmologica*, **61**: 211-217.
- Kurtak, D.C. (1990). Maintenance of effective control of *Simulium damnosum* in the face of insecticide resistance. *Acta Leidensia*, **59**: 95-112.
- Lagraulet, J. & Ammann, F. (1961). Différences d'aspect clinique de l'onchocercose en Afrique noire selon la localisation géographique. *Bull. Soc. Path. exot.*, **54**: 1320-1327.
- Lagraulet, J., Baumont, R. & Couland, L. (1967). Aspects épidémiologiques de l'onchocercose dans le Moyen-Chari (Tchad). *Bull. Soc. Path. exot.*, **60**: 173-183.
- Laigret, J., Kessel, J.F., Bambridge, B. & Adams, H. (1966). Onze ans de chimioprophylaxie par la diéthylcarbamazine de la filariose lymphatique apériodique à Tahiti. *Bull. Org. mond. Santé*, **34**: 925-938.
- Langley, P.A. & Roe, J.M. (1984). Ivermectin as a possible control agent for the tsetse fly, *Glossina morsitans*. *Ent. exp. appl.*, **36**: 137-143.
- Languillon, J. (1957). Carte des filaires du Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, **50**: 417-427.
- Larivière, M., Beauvais, B., Aziz, M., Garin, Y. J.-F., Abeloos, J., Derouin, F., Bamba, M., Bossebœuf, C., Ferly-Therizol, M., Sarfati, C., Basset, D., Basset, A., Touré, Y., Song, D. & Gaxotte, P. (1989a). Etude en Côte d'Ivoire (1985-1987) de l'efficacité et de la tolérance de l'ivermectine (Mectizan®) dans l'onchocercose humaine. I. Etude comparative en double insu de 220 sujets onchocercariens traités par dose unique orale de 100, 150 ou 200 mcg/kg. *Bull. Soc. Path. exot.*, **82**: 35-47.

- Larivière, M., Beauvais, B., Aziz, M., Garin, Y. J.-F., Abeloos, J., Derouin, F., Bamba, M., Ferly-Therizol, M., Sarfati, C., Basset, D., Basset, A., Touré, Y., Song, D. & Gaxotte, P. (1989b). Etude en Côte d'Ivoire (1985-1987) de l'efficacité et de la tolérance de l'ivermectine (Mectizan®) dans l'onchocercose humaine. II. Evaluation, en vue de campagnes de masse, des effets de l'administration annuelle ou semestrielle de doses uniques orales de 100, 150 ou 200 mcg/kg. *Bull. Soc. Path. exot.*, **82**: 48-57.
- Larivière, M., Beauvais, B., Aziz, M., Garin, Y. J.-F., Peignot, C., Abeloos, J., Kouakou, P., Ferly-Therizol, M., Derouin, F., Sarfati, C., Touré, Y., Song, D., Coumbaras, A., Beauvais, A. & Gaxotte, P. (1989c). Etude en Côte d'Ivoire (1985-1987) de l'efficacité et de la tolérance de l'ivermectine (Mectizan®) dans l'onchocercose humaine. III. Tolérance et efficacité d'une dose unique orale de 150 mcg/kg chez les enfants. *Bull. Soc. Path. exot.*, **82**: 35-47.
- Larivière, M., Vingtain, P., Aziz, M., Beauvais, B., Weimann, D., Derouin, F., Ginoux, J., Schulz-Key, H., Gaxotte, P., Basset, D. & Sarfati, C. (1985). Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in african onchocerciasis patients with ocular involvement. *Lancet*, **2**: 174-177.
- Lartigue, J.J. (1966). Variations du nombre de microfilaries d'*Onchocerca volvulus* contenues dans des biopsies cutanées pratiquées à différentes heures de la journée. *Bull. Org. mond. Santé*, **36**: 491-494.
- Laure, J.M. & Resnikoff, S. (1987). Enquête dans le foyer onchocercarien de la Préfecture du Mayo-Kebbi, Sous-Préfectures de Fianga et Léré (21-28 juin 1985). Compte rendu préliminaire. *Bull. OCEAC*, n°79, 105-107.
- Laurence, B.R. (1966). Intake and migration of the microfilariae of *Onchocerca volvulus* (Leuckart) in *Simulium damnosum* Theobald. *J. Helminth.*, **40**: 337-342.
- Le Berre, R. (1966). Contribution à l'étude biologique et écologique de *Simulium damnosum* Theobald, 1903 (Diptera, Simuliidae). Mémoires ORSTOM (Paris) n°17, 204p.
- Le Bras, J., Bouchite, B., Lamizana, M. & Brengues, J. (1976). Enquête onchocercose dans le bassin Vina-Pendé-Logone. Le foyer de Touboro. République Unie du Cameroun. Rapp. 11° Conf. Tech. OCEAC, 544-588.
- Le Bras, J. & Traoré-Lamizana, M. (1978). Enquête onchocercose dans les districts de Fontem et Nguti - R.U.C. du 3 au 25 Août 1977. Rapp. 12° Conf. Tech. OCEAC, 263-296.
- Le Mao, G., Nguemby, E. & Pontecaille, A. (1985). Enquête-sondage sur l'onchocercose dans le foyer de l'Ouham en R.C.A. *Bull. OCEAC*, n°71, 99-105.
- Lewis, D.J. (1953). *Simulium damnosum* and its relation to onchocerciasis in the anglo-egyptian Sudan. *Bull. ent. Res.*, **43**: 597-644.
- Lewis, D.J. & Duke, B.O.L. (1966). *Onchocerca-Simulium* complexes. II.-Variation in West African female *Simulium damnosum*. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **60**: 337-346.
- Lobos, E. & Weiss, N. (1985). Immunochemical comparison between worm extracts of *Onchocerca volvulus* from savanna and rain forest. *Parasite Immunology*, **7**: 333-347.
- Loréal, E. (1974). Résultats après 33 mois d'un traitement de masse par la diéthylcarbamazine de 4 villages du foyer d'onchocercose de la région de Bamako. Rapp. 14° Conf. Tech. OCCGE.

Loréal, E., Bernard & Sow, S. (1977). Premiers résultats d'un traitement de masse par diéthylcarbamazine d'un village d'hyperendémie onchocercienne de la région de Bamako. Doc. Tech. OCCGE n° 6425/77.

Louboutin Croc & Madi Kambaba, T. (1983). Résultat des différentes enquêtes épidémiologiques onchocercose effectuées dans la Province du Nord-Cameroun dans le cadre du projet inter-pays d'étude de faisabilité d'une campagne anti-simulidienne dans le bassin de la Vina-Pendé-Logone. *Bull. OCEAC*, n°58, 33-51.

Louzieni, J. (1985). Onchocercose: à propos d'une étude sur la région de Boko. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Brazzaville.

Luty, A.J.F., Downham, M.D., Whitworth, J.A.G., Morgan, D., McNicholas, A. & Taylor, D.W. (1990). Immunological studies on onchocerciasis in Sierra Leone. 1. Pretreatment baseline data. *Trop. Med. Parasit.*, **41**: 371-375.

Maertens, K. (1979). Distribution d'*Onchocerca volvulus* en République du Zaïre. *Méd. Afr. Noire*, **26**: 77-84.

Mahoney, L.E. & Kessel, J.F. (1971). Treatment failure in filariasis mass treatment programmes. *Bull. Wld Hlth Org.*, **45**: 35-42.

Marceau, C., Couprie, B., Combe, A., Same-Ekobo, A., Tribouley, J., Puel, V., Piquemal, A. & Ripert, C. (1986). Epidémiologie des filarioses (onchocercose et bancroftose) dans la région de Tala-Mokolo (Monts Mandara-Nord Cameroun). *Bull. Soc. Path. exot.*, **79**: 755-765.

Mas, J., Sima, V. & Yumbe, A. (1990). Prevalence and geographical distribution of onchocerciasis on the island of Bioko (Equatorial Guinea). *Acta Leidensia*, **59**: 458.

McCrae, A.W.R. (1978). Intermittent eradication of *Simulium damnosum* Theo. on the Nile from Jinja, Uganda: 1951-1977. *Med. Entom. Centenary Symposium Proceedings*, 133-134.

McMahon, J.E., Sowa, S.I.C., Maude, G.H. & Kirkwood, B.R. (1988). Onchocerciasis in Sierra Leone 2: a comparison of forest and savanna villages. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **82**: 595-600.

McMahon, J.P. (1967). A review of the control of *Simulium* vectors of onchocerciasis. *Bull. Wld Hlth Org.*, **37**: 415-430.

McMahon, J.P., Highton, R.B. & Goiny, H. (1958). The eradication of *Simulium neavei* from Kenya. *Bull. Wld Hlth Org.*, **19**: 75-107.

Merny, G. & Déjardin, J. (1970). Les nématodes phytoparasites des rizières inondées de Côte d'Ivoire. II. Essai d'estimation de l'importance des populations. *Cah. ORSTOM, sér. Biol.*, **11**: 45-67.

Mimori, T. (1985). A histological study of the skin and nodule during the course of diethylcarbamazine treatment in onchocerciasis. *Jpn. J. Parasitol.*, **34**: 301-309.

Mojon, M. (1977). Immunology. In: Onchocerciasis in Zaïre (ed. F.C. Rodger), Oxford, Pergamon Press, p. 85-103.

Mondet, B. (1981). Etudes sur *Isomermis lairdi* (Nematoda: Mermithidae) parasite de *Simulium damnosum* s.l. (Diptera: Simuliidae) en Afrique de l'Ouest. Travaux et Documents de l'ORSTOM (Paris) n°141, 161p.

- Monjusiau, A.G.M., Lagraulet, J., d'Haussy, R. & Göckel, C.W. (1965). Aspects ophtalmologiques de l'onchocercose au Guatemala et en Afrique occidentale. *Bull. Org. mond. Santé*, **32**: 339-355.
- Moreau, J.-P., Prost, A. & Prod'hon, J. (1978). Essai de normalisation de la méthodologie des enquêtes clinico-parasitologiques sur l'onchocercose en Afrique de l'Ouest. *Méd. Trop.*, **38**: 43-51.
- Mössinger, J., Schulz-Key, H. & Dietz, K. (1988). Emergence of *Onchocerca volvulus* microfilariae from skin snips before and after treatment of patients with ivermectin. *Trop. Med. Parasit.*, **39**: 313-316.
- Moyou, S.R., Enyong, P.A. & Agnamey, P. (1990). Results of mass ivermectin treatment on the endemic helminthiasis in the rain forest zone of South West Cameroon. *Acta Leidensia*, **59**: 466.
- Muller, R. (1979). Identification of *Onchocerca*. *British Society for Parasitology Symposia*, **17**: 175-206.
- Naquira, C., Jimenez, G., Guerra, J.G., Bernal, R., Nalin, D.R., Neu, D. & Aziz, M. (1989). Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **40**: 304-309.
- Nebout, M. (1971). Un important foyer d'onchocercose dans le sud du Tchad: le foyer de Baïbokoum. *Méd. Trop.*, **31**: 229-232.
- Nelson, G.S. (1970). Onchocerciasis. *Advances in Parasitology*, **8**: 173-223.
- Newland, H.S., White, A.T., Greene, B.M., D'Anna, S.A., Keyvan-Larijani, E., Aziz, M.A., Williams, P.N. & Taylor, H.R. (1988). Effect of single-dose ivermectin therapy on human *Onchocerca volvulus* infection with onchocercal ocular involvement. *Br. J. Ophthalmol.*, **72**: 561-569.
- Ngu, J.L. (1978). Immunological studies on onchocerciasis. Varying skin hypersensitivity and leucocyte migration inhibition in a clinical spectrum of the disease. *Acta Tropica*, **35**: 269-279.
- Ngu, J.L. & Blackett, K. (1976). Immunological studies in onchocerciasis in Cameroon. *Trop. geogr. Med.*, **28**: 111-120.
- Noireau, F., Carne, B., Apembet, J.D. & Gouteux, J.P. (1989). *Loa loa* and *Mansonella perstans* filariasis in the Chaillu mountains, Congo: parasitological prevalence. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **83**: 529-534.
- Nowak, M., Hutchinson, G.W. & Copeman, D.B. (1987). In vitro drug screening in isolated male *Onchocerca gibsoni* using motility suppression. *Trop. Med. Parasit.*, **38**: 128-130.
- Olivry, J.C. (1986). Fleuves et rivières du Cameroun. Collection "Monographies Hydrologiques ORSTOM" n°9. Paris, MESRES-ORSTOM, 733 p.
- Omar, M.S. (1978). Histochemical enzyme-staining patterns of *Onchocerca volvulus* microfilariae and their occurrence in different onchocerciasis areas. *Tropenmed. Parasit.*, **29**: 462-472.

- Omar, M.S. & Garms, R. (1975). The fate and migration of microfilariae of a Guatemalan strain of *Onchocerca volvulus* in *Simulium ochraceum* and *S. metallicum*, and the role of the buccopharyngeal armature in the destruction of microfilariae. *Tropenmed. Parasit.*, **26**: 183-190.
- Omar, M.S., Prost, A. & Marshall, T.F. de C. (1982). Histochemical enzyme variation in *Onchocerca volvulus* microfilariae from rain-forest and Sudan-savanna areas of the Onchocerciasis Control Programme in West Africa. *Bull. Wld Hlth Org.*, **60**: 933-944.
- Omar, M.S. & Schulz-Key, H. (1976). Acid phosphatase activity of *Onchocerca volvulus* microfilariae from West Africa and Guatemala. Document OMS non publié, WHO/ONCHO/76.130.
- Omar, M.S. & Schulz-Key, H. (1978). Acid phosphatase activity in the larval stages of *Onchocerca volvulus* developing in the vector *Simulium damnosum*. *Tropenmed. Parasitol.*, **29**: 359-363.
- Ottesen, E.A. (1984). Immunological aspects of lymphatic filariasis and onchocerciasis in man. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **78** (suppl.): 9-17.
- Ouzilleau, F. (1913). Les filaires humaines de la région du Mbomou (Afrique équatoriale française). Pathogénie de l'éléphantiasis de cette région. Rôle de la *Filaria volvulus*. *Bull. Soc. Path. exot.*, **6**: 80-88.
- Ouzilleau, Laigret & Lefrou (1921). Contribution à l'étude de l'*Onchocerca volvulus*. *Bull. Soc. Path. exot.*, **14**: 717-728.
- Ovazza, M. (1953). L'onchocercose humaine et son aspect entomologique dans le sud de l'A.E.F. *Bull. Soc. Path. exot.*, **46**: 575-586.
- Ovazza, M., Renard, J. & Balay, G. (1967). Etude des populations de *Simulium damnosum* Theobald, 1903 (Diptera: Simuliidae) en zone de gîtes non permanents. III. Corrélation possible entre certains phénomènes météorologiques et la réapparition des femelles en début de saison des pluies. *Bull. Soc. Path. exot.*, **60**: 79-95.
- Pabot du Chatelard, P., Stéveny, J. & Aurenche, C. (1978). Enquête sur l'onchocercose dans le Margui-Wandala. Rapp. 12^e Conf. Tech. OCEAC, 246-262.
- Pacqué, M.C., Dukuly, Z., Greene, B.M., Muñoz, B., Keyvan-Larijani, E., Williams, P.N. & Taylor, H.R. (1989). Community-based treatment of onchocerciasis with ivermectin: acceptability and early adverse reactions. *Bull. Wld Hlth Org.*, **67**: 721-730.
- Pacqué, M., Muñoz, B., Greene, B.M., White, A.T., Dukuly, Z. & Taylor, H.R. (1990). Safety of and compliance with community-based ivermectin therapy. *Lancet*, **1**: 1377-1380.
- Pampiglione, S., Majori, G., Petrangeli, G. & Romi, R. (1985). Avermectins, MK-933 and MK-936, for mosquito control. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **79**: 797-799.
- Paris, F. (1983). Géographie de l'onchocercose au Nord Cameroun. Les foyers d'onchocercose des Provinces du Nord et de l'Adamaoua. 2 Vol. (53p.+145p.) ORSTOM/Institut des Sciences Humaines, Station du Nord-Garoua.
- Paris, F. (1984). Geography of onchocerciasis blindness in northern Cameroon. *Proc. 11th Int. Cong. Trop. Med. Mal.*, Calgary, 16-22/9/84, 155.

Paris, F. & Lemasson, J.-J. (1987). Systèmes d'occupation de l'espace et épidémiologie de l'onchocercose. Etude du contact entre l'homme et le vecteur *S. damnosum* en zone de savane soudanienne du Nord Cameroun. 1. Le volet entomologique: premiers résultats commentés des enquêtes 1986. Document MESRES/ISH/ORSTOM/OCEAC/CPC non publié.

Philippon, B. (1977). Etude de la transmission d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) (Nematoda, Onchocercidae) par *Simulium damnosum* Theobald, 1903 (Diptera, Simuliidae) en Afrique tropicale. Travaux et Documents de l'ORSTOM (Paris) n°63, 308p.

Philippon, B. & Bain, O. (1972). Transmission de l'onchocercose humaine en zone de savane d'Afrique Occidentale. Passage des microfilaries d'*Onchocerca volvulus* Leuck. dans l'hémocèle de la femelle de *Simulium damnosum* Th. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, **10**: 251-261.

Philippon, B. & Le Berre, R. (1978). La lutte contre les vecteurs d'onchocercose humaine en Afrique intertropicale. *Méd. Trop.*, **38**: 667-675.

Philippon, B., Le Berre, R., Mawasa-Kwatta, R. & Bantwanga, D. (1970). Lutte contre *Simulium damnosum* sur le site d'Inga. Convention EDF-ORSTOM, Rapport annuel 1968-1969. Rapport ORSTOM non publié.

Philippon, B., Remme, J.H., Walsh, J.F., Guillet, P. & Zerbo, D.G. (1990). Entomological results of vector control in the Onchocerciasis Control Programme. *Acta Leidensia*, **59**: 79-94.

Philippon, B. & Séchan, Y. (1977). Etude des effets de la suramine et de la diéthylcarbazine sur le développement d'*O. volvulus* chez *S. damnosum* s.l. Rapp. 17° Conf. Tech. OCCGE, 413-417.

Pichon, G. (1974). Relations mathématiques entre le nombre des microfilaries ingérées et le nombre des parasites chez différents vecteurs naturels ou expérimentaux de filarioses. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, **12**: 199-216.

Pichon, G., Perrault, G. & Laigret, J. (1975a). Rendement parasitaire chez les vecteurs de filarioses. Document OMS non publié. WHO/FIL/75.132.

Pichon, G., Prod'hon, J. & Rivière, F. (1975b). Distribution des microfilaries ingérées par les moustiques. Document OMS non publié. WHO/FIL/75.139.

Pichon, G., Prod'hon, J. & Rivière, F. (1975c). Recherche d'une loi de distribution des microfilaries ingérées par des moustiques piquant un filarien. Premiers résultats. *C.R. Acad. Sc. Paris*, **280**: 717-719.

Pichon, G., Prod'hon, J. & Rivière, F. (1980a). Hétérogénéité de l'ingestion des parasites sanguicoles par leurs vecteurs: description quantitative et interprétation. *C.R. Acad. Sc. Paris*, **290**: 1011-1013.

Pichon, G., Prod'hon, J. & Rivière, F. (1980b). Filarioses: surdispersion parasitaire et surinfection de l'hôte invertébré. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, **18**: 27-47.

Picq, J.J. (1975a). Répartition géographique et aspects épidémiologiques de l'onchocercose en Afrique de l'Ouest francophone. Document OMS non publié ONCHO/WP/75.2.

Picq, J.-J. (1975b). L'onchocercose: helminthiase par accumulation et évaluation des densités microfilariennes cutanées. Document OMS non publié. ONCHO/WP/75.3.

- Picq, J.J. (1983). Onchocercose de savane et de forêt en Afrique de l'ouest et complexe pathogène de l'onchocercose. *Trav. Doc. Géog. Trop.*, **48**: 243-252.
- Picq, J.J. & Jardel, J.P. (1974). Une méthode d'évaluation des densités microfilariennes d'*Onchocerca volvulus* Leuckart, 1893 chez des onchocerquiens. Répartition des densités microfilariennes suivant les sites et niveaux de prélèvement des biopsies cutanées; variation des densités microfilariennes au cours des 24 heures. *Bull. Org. mond. Santé*, **51**: 145-153.
- Picq, J.-J., Rolland, A. & Roux, J. (1974). Thérapeutique par le Moranyl dans un village d'endémie onchocerquienne. Premiers résultats. Rapp. 14^o Conf. Tech. OCCGE. Documents annexes.
- Plaisier, A.P., van Oortmarssen, G.J., Habbema, J.D.F., Remme, J. & Alley, E.S. (1990). ONCHOSIM: a model and computer simulation program for the transmission and control of onchocerciasis. *Comp. Meth. Prog. Biomed.*, **31**: 43-56.
- Podlewski, A.M. (1971). La dynamique des principales populations du Nord Cameroun (2e partie). "Piémont et Plateau de l'Adamaoua". *Cah. ORSTOM, sér. Sci. Hum.*, **8**: n^o spécial, 148 p.
- Preiss, J. (1984). La prévalence de l'onchocercose dans le village d'Ekohok (Cameroun). Thèse pour le Doctorat en Médecine, Montpellier I, n^o206.
- Prod'hon, J. (1984). Contribution de l'OCCGE/ORSTOM aux recherches épidémiologiques sur l'onchocercose dans le cadre du programme de lutte OMS/OCP. Document Technique OCCGE n^o8 527/84.
- Prod'hon, J., Ambroise-Thomas, P. & Lardeux, F. (1982a). Etude sérologique et parasitologique comparative de deux villages d'hyperendémie onchocerquienne au Mali (zone de savane) et en Côte d'Ivoire (zone pré-forestière). Relation avec la gravité de la maladie. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **62**: 343-352.
- Prod'hon, J., Hébrard, G., Prud'hom, J.M. & Couret, D. (1986). Action de l'ivermectine (MK-933) sur la transmission de l'onchocercose humaine par le groupe vecteur *Simulium soubrense-Simulium sanctipauli* en zone forestière de Côte d'Ivoire. Résultats immédiatement et six mois après traitement. Rapport OCCGE/ORSTOM non publié, n^o03/IPR/Rap/86.
- Prod'hon, J., Jestin, J.M., Séchan, Y., Hébrard, G., Prud'hom, J.M. & Quillévéré, D. (1982b). Influence des migrations humaines ou vectorielles sur la stratégie du programme de lutte contre l'onchocercose dans la région du Bassin de la Volta. 1. Retour des émigrés installés en forêt dans leur zone savanicole d'origine. *Cah. O.R.S.T.O.M., sér. Ent. méd. et Parasitol.*, **20**: 285-298.
- Prod'hon, J., Lardeux, F., Bain, O., Hébrard, G. & Prud'hom, J.M. (1987). Ivermectine et modalités de la réduction de l'infection des simulies dans un foyer forestier d'onchocercose humaine. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, **62**: 590-598.
- Prod'hon, J., Pichon, G. & Rivière, F. (1980). Etude quantitative de la réduction parasitaire stomacale chez les vecteurs de filarioses. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, **18**: 13-25.
- Prost, A. (1976a). La détection des snips faussement négatifs par lecture directe après une immersion de 24 heures en sérum physiologique. Document OCP non publié. OCP/EEU/76.3.

- Prost, A. (1976b). Examen des biopsies cutanées dans l'onchocercose. Comparaison des résultats qualitatifs et quantitatifs obtenus après incubation de 30 minutes en eau distillée et de 24 heures en sérum physiologique. Document OCP non publié. OCP/EPI/76.19.
- Prost, A. (1980a). Le polymorphisme des onchocercoses humaines ouest-africaines. *Ann. Parasit.*, **55**: 239-245.
- Prost, A. (1980b). Latence parasitaire dans l'onchocercose. *Bull. Wld Hlth Org.*, **58**: 923-925.
- Prost, A., Hervouët, J.P. & Thylefors, B. (1979). Les niveaux d'endémicité dans l'onchocercose. *Bull. Org. mond. Santé*, **57**: 655-662.
- Prost, A. & Prod'hon, J. (1978). Le diagnostic parasitologique de l'onchocercose. Revue critique des méthodes en usage. *Méd. Trop.*, **38**: 519-532.
- Prost, A., Rougemont, A. & Omar, M.-S. (1980). Caractères épidémiologiques, cliniques et biologiques des onchocercoses de savane et de forêt en Afrique occidentale. Revue critique et éléments nouveaux. *Ann. Parasitol.*, **55**: 347-355.
- Prost, A., Schlumberger, M. & Fayet, M.T. (1983). Response to tetanus immunization in onchocerciasis patients. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **77**: 83-85.
- Prost, A. & Vaugelade, J. (1981). La surmortalité des aveugles en zone de savane ouest-africaine. *Bull. Org. mond. Santé*, **59**: 773-776.
- Prud'hom, J.-M. (1991). Lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale: lutte antivectorielle et impact sur la transmission d'un traitement chimiothérapeutique de masse. Mémoire de Diplôme d'Études Supérieures de Sciences, Université Paris VI.
- Quillévéré, D. (1975). Etude du complexe *Simulium damnosum* en Afrique de l'Ouest. I-Techniques d'étude. Identification des cytotypes. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, **13**: 87-100.
- 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 Documents de l'ORSTOM (Paris) n°109, 304p.
- Raccurt, C.P., Lambert, M.-T., Amadou, A., Bouloumié, J. & Ripert, C. (1987a). Etude épidémiologique de la bilharziose intestinale à Djohong (Adamaoua-Cameroun). I. Résultats de l'enquête parasitologique. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, **25**: 83-90.
- Raccurt, C.P., Lambert, M.-T., Amadou, A., Bouloumié, J. & Ripert, C. (1987b). Etude épidémiologique des helminthiases intestinales à Djohong (Adamaoua-Cameroun). *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, numéro spécial: 3-9.
- Remme, J., Ba, O., Dadzie, K.Y. & Karam, M. (1986). A force-of-infection model for onchocerciasis and its applications in the epidemiological evaluation of the Onchocerciasis Control Programme in the Volta River basin area. *Bull. Wld Hlth Org.*, **64**: 667-681.
- Remme, J., Baker, R.H.A., De Sole, G., Dadzie, K.Y., Walsh, J.F., Adams, M.A., Alley, E.S. & Avissey, H.S.K. (1989a). A community trial of ivermectin in the onchocerciasis focus of Asubende, Ghana. I. Effect on the microfilarial reservoir and the transmission of *Onchocerca volvulus*. *Trop. Med. Parasit.*, **40**: 367-374.
- Remme, J., Dadzie, K.Y., Rolland, A. & Thylefors, B. (1989b). Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. I. West African savanna. *Trop. Med. Parasit.*, **40**: 340-347.

- Remme, J., De Sole, G., Dadzie, K.Y., Alley, E.S., Baker, R.H.A., Habbema, J.D.F., Plaisier, A.P., van Oortmarssen, G.J. & Samba, E.M. (1990a). Large scale ivermectin distribution and its epidemiological consequences. *Acta Leidensia*, **59**: 177-191.
- Remme, J., De Sole, G. & van Oortmarssen, G.J. (1990b). The predicted and observed decline in onchocerciasis infection during 14 years of successful control of *Simulium* spp. in West Africa. *Bull. Wld Hlth Org.*, **68**: 331-339.
- Renz, A. (1987). Studies on the dynamics of transmission of onchocerciasis in a Sudan-savanna area of North Cameroon. III. Infection rates of the *Simulium* vectors and *Onchocerca volvulus* transmission potentials. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **81**: 239-252.
- Renz, A., Fuglsang, H. & Anderson, J. (1987a). Studies on the dynamics of transmission of onchocerciasis in a Sudan-savanna area of North Cameroon. IV. The different exposure to *Simulium* bites and transmission of boys and girls and men and women, and the resulting manifestations of onchocerciasis. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, **81**: 253-262.
- Renz, A. & Wenk, P. (1987). Studies on the dynamics of transmission of onchocerciasis in a Sudan-savanna area of North Cameroon. I. Prevailing *Simulium* vectors, their biting rates and age-composition at different distances from their breeding sites. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **81**: 215-228.
- Renz, A., Wenk, P., Anderson, J. & Fuglsang, H. (1987b). Studies on the dynamics of transmission of onchocerciasis in a Sudan-savanna area of North Cameroon. V. What is a tolerable level of Annual Transmission Potential ?, *Ann. Trop. Med. Parasit.*, **81**: 263-274.
- Resnikoff, S. (1988). Rapport sur la situation de l'endémie onchocerquienne au Tchad. Document non publié.
- Resnikoff, S., Lamarque, D. & Laure, J.M. (1984). Compte-rendu d'enquête-sondage sur la situation ophtalmologique dans le foyer onchocerquien du Moyen Chari au Tchad. Document OCEAC non publié.
- Richard-Lenoble, D., Kombila, M., Chandenier, J. & Gaxotte, P. (1989). Efficacité et tolérance de l'ivermectine (Mectizan[®]) prescrit chez le sujet multifilarien (*Loa loa/Onchocercose* et/ou *M. perstans*). *Bull. Soc. Path. exot.*, **82**: 65-71.
- Richard-Lenoble, D., Kombila, M., Maganda, M.L., Chandenier, J., Yébakima, A. & Andrianjafy, A. (1982). Filarioses cutanéodermiques au Gabon. Résultats préliminaires. Rapp. 14^e Conf. Tech. OCEAC, 338-345.
- Richard-Lenoble, D., Kombila, M., Maganga, M.L., Chandenier, J., Yébakima, A. & Andrianjafy, A. (1983). Filarioses cutanéodermiques au Gabon. Résultats préliminaires. *Méd. Afr. Noire*, **30**: 489.
- Richard-Lenoble, D., Kombila, M., Martz, M. & Gaxotte, P. (1990). Ivermectine (Mectizan). Polyvalence contre les nématodoses humaines (Gabon). Proc. ICOPA 7, Paris, 1990. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, **8**: (supplément 1): 444.
- Richard-Lenoble, D., Kombila, M., Rupp, E.A., Pappayliou, E.S., Gaxotte, P., Nguiri, C. & Aziz, M.A. (1988). Ivermectin in loiasis and concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **39**: 480-483.
- Richet, P. (1973). Les campagnes filaricides de masse. *Méd. Afr. Noire*, **20**: 899-920.
- Richet, P. (1976). L'onchocercose. *Etudes médicales*, n^o2, 71-138.

- Ringenbach, J. & Guyomarc'h. (1914). La filariose dans les régions de la nouvelle frontière Congo-Cameroun. Observations sur la transmission de *Microfilaria diurna* et de *Microfilaria persians*. *Bull. Soc. Path. exot.*, **7**: 619-626.
- Ripert, C., Couprie, B., Tribouley, J., Biessy, H., Kouka-Bemba, D., Louis, J.-P., Josse, R., Merlin, M., Moyou-Somo, R. & Samé-Ekobo, A. (1990). Vingt enquêtes paludométriques au Cameroun. Corrélations entre les indices plasmodique, sérologique et splénique. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, **8**: 43-59.
- Ripert, C., Riedel, D., Yang, R., Fouda Onana, A. & Zimflou, I.A. (1977). Etude épidémiologique de l'onchocercose dans cinq villages de la vallée de la Sanaga (Cameroun). *Bull. Soc. Path. exot.*, **70**: 178-186.
- Rives, M. & Série, F. (1967). L'onchocercose en Côte d'Ivoire. *Méd. Afr. Noire*, **10**: 483-488.
- Roberts, J.M.D., Neumann, E., Göckel, C.W. & Highton, R.B. (1967). Onchocerciasis in Kenya 9, 11 and 18 years after elimination of the vector. *Bull. Wld Hlth Org.*, **37**: 195-212.
- Rodger, F.C. (1957). The pathogenesis of ocular onchocerciasis. *Trans. Ophthalm. Soc. (U.K.)*, **77**: 267-283.
- Rodger, F.C. (1962). A review of recent advances in scientific knowledge of the symptomatology, pathology and pathogenesis of onchocercal infections. *Bull. WHO*, **27**: 429-448.
- Rodger, F.C. (1973). The *Simulium* control scheme at Abuja, North Nigeria, and its effect on the prevalence of ocular onchocerciasis. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **67**: 225-237.
- Rodhain, J. (1915). Quelques aspects de la pathologie indigène dans l'Ouellé. *Bull. Soc. Path. exot.*, **8**: 734-745.
- Rolland, A. (1972). Onchocerciasis in the village of Saint-Pierre: an unhappy experience of repopulation in an uncontrolled endemic area. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **66**: 913-915.
- Rolland, A. (1974). Résultats de deux examens oculaires pratiqués à six ans d'intervalle dans deux villages onchocerquiens de Haute-Volta. Document OMS non publié. WHO/ONCHO/74.112.
- Rolland, A. (1981). Aspects de l'onchocercose oculaire en Côte d'Ivoire après 9 ans d'interruption de la transmission vectorielle. *Méd. Trop.*, **41**: 505-510.
- Rolland, A. & Balay, G. (1969). L'onchocercose dans le foyer Bisa. Rapport OCCGE/Centre Muraz/Section Onchocercose n°111/ONCHO, Bobo-Dioulasso.
- Rolland, A. & Prost, A. (1974). Analyse du traitement de masse par la diéthylcarbamazine de 4 villages du foyer d'onchocercose de Loumana-Banfara (Haute-Volta) sous traitement larvicide antisimulidien depuis 1968. Rapp. 14^o Conf. Tech. OCCGE.
- Rolland, A. & Thylefors, (1979). Aspects évolutifs de l'onchocercose oculaire en Afrique Occidentale après trois ans de lutte antisimulidienne. *Tropenmed. Parasit.*, **30**: 482-488.
- Rolland, A., Thylefors, B. & Pairault, C. (1978). Evolution sur neuf ans de l'onchocercose oculaire dans une communauté villageoise d'Afrique occidentale. *Bull. Org. mond. Santé*, **56**: 805-810.

Rosen, L. (1955). Observations on the epidemiology of human filariasis in French Oceania. *Amer. J. Hyg.*, **61**: 219-248.

Rougemont, A., Boisson, M.E., Borges da Silva, G. & Zander, N. (1976). Un essai de traitement collectif par la diéthylcarbazine dans un village d'hyperendémie onchocerquienne de la région de Bamako (Mali). *Bull. Org. mond. Santé*, **54**: 403-410.

Rougemont, A., Boisson-Pontal, M.E., Pontal, P.G., Gridel, F. & Sangare, S. (1977). Tuberculin skin test and BCG vaccination in a hyperendemic area of onchocerciasis. *Lancet*, **1**: 309.

Rougemont, A., Delmont, J., Ranque, P., Ducam, M. & Prost, A. (1979). Traitement collectif de l'onchocercose par de faibles doses de suramine dans un village hyperendémique au Mali (premiers résultats parasitologiques). Document OMS non publié. WHO/ONCHO/79.147.

Rougemont, A., Discamps, G., Boisson, M.E., de Grandpré, E. & Colombani, H. (1974). Histopathologie de la réaction cutanée et comportement des microfilaires au cours du traitement de l'onchocercose par la DEC et par la suramine. *Méd. Trop.*, **34**: 508-522.

Samarawickrema, W.A., Spears, G.F.S., Sone Fola, Ichimori Kazuyo & Cummings, R.F. (1985). Filariasis transmission in Samoa. I. Relation between density of microfilariae and larval density in laboratory-bred and wild-caught *Aedes (Stegomyia) polynesiensis* (Marks) and wild-caught *Aedes (Finlaya) samoanus* (Gruenberg). *Ann. trop. Med. Parasitol.*, **79**: 89-100.

Samé-Ekobo, A. (1976). Contribution à l'étude de l'onchocercose dans la vallée de la Sanaga (Cameroun). Thèse pour le Doctorat en Médecine, Rennes, n°134.

Scaglia, M., Bruno, A., Chichino, G., Marchi, L. & Gatti, S. (1990). Ivermectin is a promising drug in human strongyloidiasis. A preliminary report. Proc. ICOPA 7, Paris, 1990. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, **8**: (supplément 1): 446.

Scheiber, P., Braun-Munzinger, R.A. & Southgate, B.A. (1976a). A new technique for the determination of microfilarial densities in onchocerciasis. *Bull. Wld Hlth Org.*, **53**: 130-133.

Scheiber, P., Braun-Munzinger, R.A., Southgate, B.A. & Agbo, K.N. (1976b). Epidemiological studies on onchocerciasis by means of a new field technique. *Bull. Wld Hlth Org.*, **53**: 472-475.

Schémann, J.-J. (1975). Contribution à l'étude de l'onchocercose dans le foyer du Moyen Chari (Tchad). Etat de l'endémie onchocerquienne en 1974 dans les cantons de Banda et Moussafoyo. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Paris Necker-Enfants-Malades.

Schulz-Key, H. (1978). A simple technique to assess the total number of *Onchocerca volvulus* microfilariae in skin snips. *Tropenmed. Parasit.*, **29**: 51-54.

Schwarz, D. (1969). Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Flammarion Médecine Sciences, Paris.

Semba, R.D., Murphy, R.P., Newland, H.S., Awadzi, K., Greene, B.M. & Taylor, H.R. (1990). Longitudinal study of lesions of the posterior segment in onchocerciasis. *Ophthalmology*, **97**: 1334-1341.

Shelley, A.J., Pinger, R.R., Moraes, M.A.P. & Hayes, J. (1979). Concentration of microfilariae of *Onchocerca volvulus* by *Simulium sanguineum* during feeding: use in mapping parasite distribution in the skin. *J. Med. Entomol.*, **16**: 48-51.

- Snedecor, G. & Cochran, W. (1971). Méthodes statistiques. Association de Coordination Technique Agricole, Paris.
- Soboslay, P.T., Newland, H.S., White, A.T., Erttmann, K.D., Albiez, A.J., Taylor, H.R., Williams, P.N. & Greene, B.M. (1987). Ivermectin effect on microfilariae of *Onchocerca volvulus* after a single oral dose in humans. *Trop. Med. Parasit.*, **38**: 8-10.
- Som H. (1983). L'onchocercose au Cameroun: étude de la situation dans le village de Song Ndong (vallée de la Sanaga). Thèse pour le Doctorat en Pharmacie, Clermont Ferrand, n°69.
- Sowa, J. & Sowa, S.C.I. (1975). Quantitative assessment of microfilarial load in onchocerciasis. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **69**: 363-364.
- Sowa, J. & Sowa, S.C.I. (1978). Long-term treatment of onchocerciasis in children with low doses of diethylcarbamazine. *Ann. trop. Med. Parasit.*, **72**: 79-85.
- Stéveny, J., Malosse, D., Appriou, M., Tribouley, J., Enyong, P., Samé-Ekobo, A. & Ripert, C. (1981). Etude épidémiologique de l'onchocercose chez les Matakams des Monts du Mandara (Nord Cameroun). *Bull. Soc. Path. exot.*, **74**: 197-207.
- Stilma, J.S., Rothova, A., Van der Lelij, G., Wilson, W.R. & Barbe, R.F. (1990). Ocular and systemic side effects following ivermectin treatment in onchocerciasis patients from Sierra Leone. *Acta Leidensia*, **59**: 207-210.
- Strong, R.P., Sandground, J.H., Bequaert, J.C. & Munoz Ochoa, M. (1934). Onchocerciasis, with special reference to the Central American form of the disease. Harvard University Press, Cambridge, Mass., USA, 234p.
- Sutherland, I.H. & Campbell, W.C. (1990). Development, pharmacokinetics and mode of action of ivermectin. *Acta Leidensia*, **59**: 161-168.
- Takaoka, H., Suzuki, H., Noda, S., Ochoa A., J.O. & Tada, I. (1984). The intake, migration and development of *Onchocerca volvulus* microfilariae in *Simulium haematopotum* in Guatemala. *Jap. J. Sanit. Zool.*, **35**: 121-127.
- Tamajong, E. (1985). Rapport d'enquête sur l'onchocercose dans l'Arrondissement de Djoum et District de Mintom. Ministère de la Santé Publique, n° 103/R/SDMP-R/DDL.
- Taufflieb, R. (1955). Une campagne de lutte contre *Simulium damnosum* au Mayo Kebbi. *Bull. Soc. Path. exot.*, **48**: 564-576.
- Taufflieb, R. (1956). Rapport sur la campagne antisimulidienne de 1956 au Mayo Kebbi. *Bull. Inst. Etud. centrafr.*, **11**: 53-59.
- Taylor, H.R. (1990). Ivermectin treatment of ocular onchocerciasis. *Acta Leidensia*, **59**: 201-206.
- Taylor, H.R. & Greene, B.M. (1989). The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **41**: 460-466.
- Taylor, H.R., Murphy, R.P., Newland, H.S., White, A.T., D'Anna, S.A., Keyvan-Larijani, E., Aziz, M.A., Cupp, E.W. & Greene, B.M. (1986). Treatment of onchocerciasis. The ocular effects of ivermectin and diethylcarbamazine. *Arch. Ophthalmol.*, **104**: 863-870.
- Taylor, H.R., Pacqué, M., Muñoz, B. & Greene, B.M. (1990). Impact of mass treatment of onchocerciasis with ivermectin on the transmission of infection. *Science*, **250**: 116-118.

- Taylor, H.R., Semba, R.D., Newland, H.S., Keyvan-Larijani, E., White, A., Dukuly, Z. & Greene, B.M. (1989). Ivermectin treatment of patients with severe ocular onchocerciasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **40**: 494-500.
- Tesh, R.B. & Guzman, H. (1990). Mortality and infertility in adult mosquitoes after the ingestion of blood containing ivermectin. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **43**: 229-233.
- Testa, J., Kizimandji, G., Delmont, J., Di Costanzo, B. & Gaxotte, P. (1990). Efficacité thérapeutique de l'ivermectine dans l'anguillulose. Proc. ICOPA 7, Paris, 1990. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, **8**: (supplément 2): 1069.
- Thomas, D.B., Anderson, R.I. & MacRae, A.A. (1973). Daytime variation in the density of *Onchocerca volvulus* microfilariae in human skin. *Bull. Wld Hlth Org.*, **49**: 493-498.
- Thomson, I.G. (1971). Onchocerciasis in an oil palm estate. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **65**: 484-489.
- Thylefors, B. (1978). Ocular onchocerciasis. *Bull. Wld Hlth Org.*, **56**: 63-73.
- Thylefors, B. & Brinkmann, U.K. (1977). The microfilarial load in the anterior segment of the eye. A parameter of intensity of onchocerciasis. *Bull. Wld Hlth Org.*, **55**: 731-737.
- Thylefors, B., Philippon, B. & Prost, A. (1978). Transmission potentials of *Onchocerca volvulus* and the associated intensity of onchocerciasis in a Sudan-savanna area. *Tropenmed. Parasit.*, **29**: 346-354.
- Thylefors, B. & Rolland, A. (1976). Aspects oculaires d'un village onchocerquien de savane africaine après treize ans de lutte antisimulidienne. Document OMS non publié. WHO/ONCHO/76.129.
- Thylefors, B. & Tonjum, A.M. (1980). A three-year follow-up of ocular onchocerciasis in an area of vector control. *Bull. Wld Hlth Org.*, **58**: 107-112.
- Titanji, V.P.K., Monebenimp, F. & Ngu, J.L. (1985). Serum immunoglobulin E levels in onchocerciasis: the development of a radioallergosorbent test for *Onchocerca volvulus* infection. *Trop. Med. Parasit.*, **36**: 12-16.
- Toufic, N. (1981). Lésions oculaires de l'onchocercose. *Conf. Lyonn. d'Ophtal.*, n°152, 6-67.
- Toufic, N. (1983). Rapport d'enquête ophtalmologique dans douze villages du Département de la Bénoué dans le Nord-Cameroun. Prospection de janvier 1983. *Bull. OCEAC*, n°56, 63-74.
- Toufic, N. (1984). Enquête ophtalmologique chez les onchocerquiens de cinq villages du Nord-Cameroun en décembre 1983 (Sous Préfecture de Poli). Document OCEAC non publié. DOC/OCEAC/CED. n° 449/84.
- Toufic, N. (1987). Données d'enquêtes ophtalmologiques rassemblées en 1984 et 1985 en République Centrafricaine sur l'onchocercose. *Bull. OCEAC*, n°80, 69-79.
- Townson, S., Connelly, C., Dobinson, A. & Muller, R. (1987). Drug activity against *Onchocerca gutturosa* males *in vitro*: a model for chemotherapeutic research on onchocerciasis. *J. Helminthol.*, **61**: 271-281.

- Townson, S., Dobinson, A.R., Townsend, J., Siemenska, J. & Zea-Flores, G. (1990). The effects of ivermectin used in combination with other known antiparasitic drugs on adult *Onchocerca gutturosa* and *O. volvulus* *in vitro*. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **84**: 411-416.
- Traoré-Lamizana, M. & Lemasson, J.-J. (1987). Participation à une étude de faisabilité d'une campagne de lutte contre l'onchocercose dans la région du bassin du Logone. Répartition des espèces du complexe *Simulium damnosum* dans la zone camerounaise du projet. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, **25**: 171-186.
- Trpis, M., Childs, J.E., Fryauff, D.J., Greene, B.M., Williams, P.N., Muñoz, B.E., Pacqué, M.C. & Taylor, H.R. (1990). Effect of mass treatment of a human population with ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus* by *Simulium yahense* in Liberia, West Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **42**: 148-156.
- Unnasch, T.R. (1987). DNA probes to identify *Onchocerca volvulus*. *Parasitology Today*, **3**: 377-378.
- Van Den Abbeele, J., D'Haeseleer, F. & Goosens, M. (1986). Efficacy of ivermectin on the reproductive biology of *Glossina palpalis palpalis* (Rob.-Desv.) (Glossinidae: Diptera). *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **66**: 167-172.
- Van Den Abbeele, J., Van Den Bossche, P., Mortelmans, J. & Declair, W. (1988). Effect of ivermectin and isometamidium chloride on *Glossina palpalis palpalis* (Diptera: Glossinidae). *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **68**: 53-59.
- Van Hoof, L., Henrard, C., Peel, E. & Wanson, M. (1947). Sur la chimiothérapie de l'onchocercose. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **27**: 173-177.
- Vaugelade, J. & Prost, A. (1982). Influence de l'onchocercose sur la mortalité et la fécondité des populations infectées. Document OMS non publié. WHO/ONCHO/82.161.
- Védy, J. & Sirol, J. (1973). L'onchocercose au Tchad. *Rev. Epidém., Méd. soc. et Santé Publ.*, **21**: 165-180.
- Védy, J., Sirol, J. & Coulm, J. (1971). La rétinopathie ponctuée albescente onchocercienne. *Bull. Soc. Path. exot.*, **64**: 479-486.
- Vinet, J. (1975). Discussion. Rapp. 10^o Conf. Tech. OCEAC, 332.
- Vinet, J. (1976). L'onchocercose en République Centrafricaine. Rapp. 11^o Conf. Tech. OCEAC, 589-590.
- Vingtain, P., Pichard, E., Ginoux, J., Coulibaly, S.M., Bissan, Y., Ranque, P. & Thillaye, B. (1988). Ivermectine et onchocercose humaine. A propos d'une étude portant sur 234 onchocerciens en République du Mali. *Bull. Soc. Path. exot.*, **81**: 260-270.
- Vuong, P.N., Bain, O., Cabaret, J., Petit, G., Prod'hon, J., Ranque, P. & Chabaud, A.G. (1988). Forest and savanna onchocerciasis: comparative morphometric histopathology of skin lesions. *Trop. Med. Parasit.*, **39**: 105-110.
- Walsh, J.F. (1990). Review of vector control prior to the OCP. *Acta Leidensia*, **59**: 61-78.
- Wang Moukate, D. (1984). Contribution à l'étude épidémiologique de l'onchocercose dans la vallée du Nkam (Foyer de Yabassi). Thèse pour le Doctorat en Médecine, Yaoundé.
- Wanson, M. (1950). Contribution à l'étude de l'onchocercose africaine humaine (Problèmes de Prophylaxie à Léopoldville). *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **30**: 667-863.

- Ward, D.J., Nutman, T.B., Zea-Flores, G., Portocarrero, C., Lujan, A. & Ottesen, E.A. (1988). Onchocerciasis and immunity in humans: enhanced T cell responsiveness to parasite antigen in putatively immune individuals. *J. Infect. Dis.*, **157**: 536-543.
- Weiss, N., Hussain, R. & Ottesen, E.A. (1982). IgE antibodies are more species-specific than IgG antibodies in human onchocerciasis and lymphatic filariasis. *Immunology*, **45**: 129-137.
- White, A.T., Newland, H.S., Taylor, H.R., Erttmann, K.D., Keyvan-Larijani, E., Nara, A., Aziz, M.A., D'Anna, S.A., Williams, P.N. & Greene, B.M. (1987). Controlled trial and dose-finding study of ivermectin for treatment of onchocerciasis. *J. Infect. Dis.*, **156**: 463-470.
- Whitworth, J.A.G., Morgan, D., McNicholas, A., Maude, G., & Foster, A. (1990a). Community treatment with ivermectin for onchocerciasis. Proc. ICOPA 7, Paris, 1990. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, **8**: (supplément 1): 451.
- Whitworth, J., Morgan, D., Maude, G., McNicholas, A. & Taylor, D. (1990b). The effects of repeated doses of ivermectin. *Acta Leidensia*, **59**: 465.
- Whitworth, J.A.G., Morgan, D., Maude, G.H. & Taylor, D.W. (1988). Community-based treatment with ivermectin. *Lancet*, **2**: 97-98.
- Williams, J.F., Mackenzie, C.D. & Dawood, M.S. (1985). Current distribution of onchocerciasis in Sudan. *Sudan Med.J.*, **21**: (Suppl.), 9-17.
- Woodruff, A.W. (1957). Discussion on pathogenesis of ocular onchocerciasis. *Trans. Ophthalm. Soc. (U.K.)*, **77**: 284-289.
- Woodruff, A.W., Anderson, J., Pettitt, L.E., Tukur, M. & Woodruff, A.H.W. (1977). Some aspects of onchocerciasis in Sudan-savanna and rain-forest. *J. trop. Med. Hyg.*, **80**: 68-72.
- Woodruff, A.W., Barnley, G.R., Holland, J.T., Jones, D.E., McRae, A.W.R. & McLaren D.S. (1963). Onchocerciasis and the eye in western Uganda. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **57**: 50-63.
- Woodruff, A.W., Choyce, D.P., Muci-Mendoza, F., Hills, M. & Pettitt, L.E. (1966). Onchocerciasis in Guatemala: a clinical and parasitological study with comparisons between the disease there and in East Africa. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **60**: 707-719.
- Yadji, M. (1983). Etude clinique et épidémiologique de l'onchocercose dans l'arrondissement de Ngaoundéré (à Nyassar et sur l'axe routier Ngaoundéré-Meiganga). Thèse pour le Doctorat en Médecine, Yaoundé.
- Yang, R., Fouda Onana, A., Riedel, D. & Ripert, C. (1977). Etude épidémiologique de l'onchocercose dans la vallée de la Sanaga au village de Njoré (Sous-Préfecture de Mbandjock, Cameroun). *Méd. Afr. Noire*, **24**: 191-196.
- Yébakima, A. (1978). L'onchocercose humaine au Congo. Etude du foyer de Bangou-Louholo (District de Kindamba). Thèse pour le Doctorat de 3^o Cycle. Université Paris Sud (Orsay).
- Yébakima, A., Baya-Tsika, N., Coulm, J. & Molouba, R. (1979). L'onchocercose dans la région de Brazzaville (Congo). Note préliminaire. *Bull. Soc. Path. exot.*, **72**: 35-40.

Yébakima, A. & Frézil, J.L. (1980). Simulies et onchocercose en République Populaire du Congo. Rapp. 13^o Conf. Tech. OCEAC, 839-847.

Yébakima, A., Frézil, J.L., Mahoukou, F., Nkouka, D. & Mannoni, F. (1980). L'onchocercose dans le village Kinssasa (District de Kinkala, Région du Pool), République Populaire du Congo. Rapp. 13^o Conf. Tech. OCEAC, 849-856.

Yébakima, A., Louembe, M., Carme, B. & Menez, B. (1982a). Synthèse des premiers résultats des recherches sur l'onchocercose dans le bassin du Djoué (Congo). Rapp. 14^o Conf. Tech. OCEAC, 304-306.

Yébakima, A., Louembe, M-T., Mahoukou, F. & Senga, J. (1982b). Enquête préliminaire sur les filarioses dermiques en zone forestière du Mayombe (Région du Kouilou) (République Populaire du Congo). Rapp. 14^o Conf. Tech. OCEAC, 350-354.

Yoshimura, T., Hashiguchi, Y., Kawabata, M., Flores C., O.F., Gudiel, O.O. & Mazariegos, L. (1982). Prevalence and incidence of onchocerciasis as baseline data for evaluation of vector control in San Vicente Pacaya, Guatemala. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, **76**: 48-53.

Zea Flores, G., Hashiguchi, Y., Kawabata, M., Tada, I., Yoshimura, T., Flores C., O. & Recinos C., M.M. (1980). Guatemalan onchocerciasis: skin snipping methods and microfilarial densities in a given minute area of the skin. *Japan. J. Trop. Med. Hyg.*, **8**: 23-32.

Zimflou, I.A. (1976). L'onchocercose à Ndzi. Thèse pour le Doctorat de Médecine, Yaoundé.



ANNEXE I:

Description des méthodologies d'enquêtes utilisées en Afrique Centrale

Abréviations utilisées dans les tableaux:

AVS : Acuité visuelle mesurée simplement (par comptage des doigts)
AVP : Acuité visuelle mesurée précisément (avec une échelle d'acuité)
BAV : Pourcentage de sujets présentant une baisse de l'acuité visuelle
BCE+ : Sujets présentant des biopsies positives
CB et CU: respectivement taux de cécités bilatérales et taux de cécité unilatérale
C. II. : Crête iliaque
CLIN. : Examen clinique
DMF : Densité microfilarienne moyenne (DMFA: densité ajustée)
ECHANT. : Echantillon
ICP : Indice clinico-parasitologique
ICOP : Indice clinico-ophtalmo-parasitologique (Anderson *et al.*, 1974)
IK : Indice kystique
IMF : Indice microfilarien (IMFA: indice ajusté)
LC : Recherche des lésions cutanées
N : Recherche des nodules
N+ et N- : respectivement sujets présentant et ne présentant pas des nodules
NB : Nombre de sujets examinés
OPHT. : Examen ophtalmologique
Phy : Sérum physiologique
SA et SP : respectivement examen des segments antérieurs et postérieurs de l'oeil
TV : Tout venant

Tableau I.1: Références et caractéristiques des enquêtes parasitologiques et ophtalmologiques réalisées dans le bassin du Logone.

REFERENCE	REGION	NB	ECHANT.	CLIN.	OPHT.	BIOPSIES CUTANÉES						INDICES
						ECHANT.	TECHNIQUE	LIEU	MILIEU	TEMPS	RESULTAT	
BUCK A. et al., 1969	Baibokoum (Ouli Bangala)	398	TV>0 ans	N, LC	AVS	398	Holth	C. II.			Qualitatif	IK, IMF, CU
ANDERSON J. et al., 1974a	Vina, Mbéré (6 villages)	1126	TV>5 ans	N, LC	AVP SA, SP	1126	Rasoir +Pesée	Epaule G C. II. G	Phy +Dilacér°	10 - 15 mn	Quantitatif	IK, ICOP
COLY M., 1975a	Moundou (Sud Tchad)	>240000		N								IK
ANDERSON R.I. et al., 1975	Vina (1 village: Mbaossi)	396	TV>0 ans	N, LC	AVS	355	Holth 1mm	C. II.	Phy		Quantitatif	IK, IMF, DMF CB
LEBRAS J. et al., 1976	Vina, Mbéré (13 villages)	1801	grappes familiales	N, LC	AVS	1801	Walzer 2,3mm	C. II.	Phy	15 mn	Quantitatif	IK, IMF, ICP
FUGLSANG H. et al., 1977	Touboro (ville) + Bonandika	322	TV>0 ans		AVS SA, SP	322	Walzer 2,3mm	C. II. G. Canthus ext.	Phy	4 h	Quantitatif	IMFA, DMFA CB
LOUBOUTIN CROC et MADI T., 1983	Vina, Mbéré (39 villages)	10785	TV>0 ans	N, LC	AVS	N-	Rasoir Walzer	C. II. D.		30 mn	Qualitatif	ICP BAV, CU, CB
TOUFIC N., 1983	Vina, Mbéré (9 villages)	241	BCE+ ou N+		AVP SA, SP							
YADJI M., 1983	Vina (1 village: Nyassar)	472	TV>0 ans	N, LC	AVS SA, SP	N-	Rasoir	C. II.	Eau distillée		Qualitatif	
CAVALLO A.P., 1984	Ouham Pendé (4 villages)	741	TV>0 ans	N, LC	AVS	741	Walzer 2,3mm	C.II. D et G	Phy	30 mn	Quantitatif	IK, IMF, ICP, DMF BAV, CU, CB
TOUFIC N., 1987	Ouham Pendé (4 villages)	134	BCE+ ou N+		AVP SA, SP							
DOUMDE N. et BALBANGUI J., 1988	Nya et Tandjilé (2 villages)	600	TV>0 ans	N, LC		600	Walzer 3,0mm	C.II. D et G	Phy	30 mn	Quantitatif	IK, IMF, DMF
RENZ A., 1987b	Touboro (ville) + Bonandika	332	TV>0 ans		AVS	332	Walzer 2,3mm	C. II. G. Canthus ext.	Phy	4 h	Quantitatif	IMFA, DMFA CU, CB

Tableau I.2: Références et caractéristiques des enquêtes parasitologiques et ophtalmologiques réalisées dans le bassin de la Bénoué.
S.O.B.: Sud-Ouest Bénoué; S.E.B.: Sud-Est Bénoué.

REFERENCE	REGION	NB	ECHANT.	CLIN.	OPHT.	BIOPSIES CUTANÉES						INDICES
						ECHANT.	TECHNIQUE	LIEU	MILIEU	TEMPS	RESULTAT	
ANDERSON J. et al., 1974a	Poli et Lagdo (5 villages)	795	TV>5 ans	N, LC	AVP SA, SP	795	Rasoir +Pesée	Epaule G C. II. G	Phy +Dilacér°	10 - 15 mn	Quantitatif	IK, ICOP
COLY M., 1975b	Mayo Kebbi (75 villages)	>50000	TV>0 ans	N								IK
FUGLSANG H. et ANDERSON J., 1977	Tcholliré (4 villages)	369	TV>0 ans		AVS SA, SP	369	Walzer 2,3mm	C. II. G. et Canthus ext.	Phy	4 h	Quantitatif	IMFA, DMFA, CB
LOUBOUTIN CROC et MADIT., 1983	S.O.B. (48 vill.) S.E.B. (8 vill.)	6980 2124	TV>0 ans	N, LC	AVS	N-	Rasoir ou Walzer	C. II. D.		30 mn	Qualitatif	ICP BAV, CU, CB
CAVALLO A.P., 1983	Poli (5 villages)	519	BCE+ ,N+ ou BAV+			519	Walzer 2,3mm	C. II. D et G	Phy	30 mn	Quantitatif	DMF
TOUFIC N., 1983	Mayo Rey (3 villages)	125	BCE+ ou N+		AVP SA, SP							
TOUFIC N., 1984	Poli (5 villages)	278	BCE+ ou N+		AVP SA, SP							
AMADOU A., 1984	Route Garoua- Ngaoundéré	1168	TV>0 ans	N, LC	AVS	N- (711)	Rasoir		Phy	15 - 30 mn	Qualitatif	IK, ICP, BAV, CU, CB
RENZ A., 1987a et b	Tcholliré et Rey Bouba (7 vill.)	629	TV>0 ans		AVS SA,SP	629	Walzer 2,3mm	C. II. D. et Canthus ext.	Phy	4 h	Quantitatif	IMFA, DMFA, CU, CB
LAURE J.M. et RESNIKOFF S., 1987	Mayo Kebbi (3 villages)	702	tout âge (random°)	N	AVS	702						IK, IMF, ICP, BAV, CB
DOUMDE N. et BALBANGUI, J., 1987	Mayo Kebbi (2 villages)	1616	TV>0 ans	N, LC		1616	Walzer 3,0mm	C.II. D et G	Phy	30 mn	Quantitatif	IK, IMF, DMF

Tableau I.3: Références et caractéristiques des enquêtes parasitologiques et ophtalmologiques réalisées dans le bassin du Chari.

REFERENCE	REGION	NB	ECHANT.	CLIN.	OPHT.	BIOPSIES CUTANÉES						INDICES	
						ECHANT.	TECHNIQUE	LIEU	MILIEU	TEMPS	RESULTAT		
LAGRAULET J. et al., 1967	Moyen Chari (12 villages)	266	tous âges random ^o	N	AVS SA, SP	N-		Epaule C. II.					IK, ICP, CB
BUCK A. et al., 1970	Lac Iro (2 villages)	445	TV>0 ans	N									IK
SCHEMANN J.F., 1975	Moyen Chari (33 villages)	5784	TV>1 an	N		sondage sur N-	rasoir	Epaule				Qualitatif	IK, IMF, ICP
CAVALLO A.P., 1984	Ouham Pendé (2 villages)	290	TV>0 ans	N, LC	AVS	290	Walzer 2,3mm	C. II. D et G	Phy	30 mn		Quantitatif	IK, IMF, ICP, DMF BAV, CU, CB
RESNIKOFF S. et al., 1984	Moyen Chari (5 villages)	1200	TV>0 ans	N, LC	AVS (SA+SP sur 1 échant.)	> 5 ans + échant.						Qualitatif	ICP CU, CB
LE MAO G. et al., 1985	Ouham (7 villages)	1161	TV>0 ans	N, LC	AVS	1161	Walzer 2,3mm	C. II. D et G	Phy	30 mn		Quantitatif	IK, IMF, ICP, DMF BAV, CU, CB
TOUFIC N., 1987	Ouham Pendé et Ouham (9 vill.)	271	BCE+ ou N+		AVP SA, SP								
DOUMDEN. et BALBANGUI J., 1988	Moyen Chari (2 villages)	1179	TV>0 ans	N, LC		1179	Walzer 3,0mm	C. II. D et G	Phy	30 mn		Quantitatif	IK, IMF, ICP

Tableau I.4: Références et caractéristiques des enquêtes parasitologiques et ophtalmologiques réalisées dans le bassin de la Sanaga.
Moy. Sanaga: Moyenne Sanaga.

REFERENCE	REGION	NB	ECHANT.	CLIN.	OPHT.	BIOPSIES CUTANÉES						INDICES
						ECHANT.	TECHNIQUE	LIEU	MILIEU	TEMPS	RESULTAT	
BRENGUES J. et al. 1975	Noun (Bamiléké) (18 villages)	2395	TV>0 ans	N, LC	AVS	2395	Ciseaux	C. II. G.	Eau dist.	30 mn	Quantitatif	IK, IMF, ICP, BAV, CB
RIEDEL D. et al., 1976	Moy. Sanaga (3 villages)	776	TV>0 ans				Scarification	Epaule ou C. II.	Frottis +Color°		Semi- quantitatif	IMF
YANG R. et al., 1976	Moy. Sanaga (1 vill.: Njore)	248	TV>0 ans	N, LC	AVS	248	Scarification	Epaule ou C. II.	Frottis +Color°		Qualitatif	IK, IMF
FUGLSANG H. et ANDERSON J., 1977	Moy. Sanaga (1 vill.: Njore)	141	TV>0 ans		AVS SA, SP	141	Walzer 2,3mm	C. II. G. et Canthus ext.	Phy	4 h	Quantitatif	IMFA, DMFA, CB
RIPERT C. et al., 1977	Moy. Sanaga	1143	TV>0 ans	N, LC	AVS	1143	Scarification	Epaule	Frottis + Color°		Semi- quantitatif	IK, IMF
ATANGANA S. et al., 1979	Bamendjin (6 villages)	690	TV>0 ans	N, LC		690						IK, IMF
YADJI M., 1983	Vina du Sud	1269	TV>0 ans	N, LC	AVS SA, SP	N-	Rasoir	C. II.	Eau distillée		Qualitatif	IK, ICP, BAV, CU, CB
AMBASSA, P. et JOSSERAN R., 1985	Moy. Sanaga (4 villages)	836	TV>0 ans	N	AVS	836	Walzer 2,3mm	C. II. ou mollet			Quantitatif	IK, IMF, ICP DMF, BAV, CB
BILONG C., 1985	Edéa (Song Bengué)	105	TV>1 an	N, LC	AVS	105	Ciseaux	Ep. ou C. II. ou poignet	Phy	qq. mn	Qualitatif	IK
CHIPPAUX, J.P. et al., 1990	Mbandjock, Ntui, Mbébé, Edéa	820	TV>5 ans		AVP SA, SP	820	Holth 2mm	C. II. D et G	Phy	24h	Quantitatif	IMFA, CMFL CB

Tableau I.5: Références et caractéristiques des enquêtes parasitologiques et ophtalmologiques réalisées dans les bassins situés au nord-ouest de celui de la Sanaga.

REFERENCE	REGION	NB	ECHANT.	CLIN.	OPHT.	BIOPSIES CUTANÉES						INDICES
						ECHANT.	TECHNIQUE	LIEU	MILIEU	TEMPS	RESULTAT	
BUDDEN F.H., 1963a et b	5 villages	387	TV>0 ans		AVP SA, SP	387		C. II.			Quantitatif	IMF, DMF CB
DUKE B. et MOORE P., 1968	Entre Mamfe et Kumba (3 vill.)	161	sondage / quota	N			avec pesée	Mollet	Phy + Dilacér°		Quantitatif	DMF
DUKE B. et al., 1972	Kumba (4 villages)	702	TV>0 ans	N	AVS SA, SP	702	avec pesée	Mollet	Phy + Dilacér°		Quantitatif	IK, IMF, DMF CB
ANDERSON J. et al., 1974a	Entre Douala et Mamfe (11 vill.)	1913	TV>0 ans	N, LC	AVP SA, SP	1913	Rasoir + Pesée	Epaule G C. II. G	Phy + Dilacér°	10 - 15 mn	Quantitatif	IK, ICOP
WOODRUFF A. et al., 1977	Kumba (3 villages)	180	TV>0 ans	N, LC	AVS SA, SP	180	avec pesée	Epaule D C. II. G Cheville D	Phy	20 mn	Quantitatif	IMF, DMF CB
LEBRAS J. et LAMIZANA M., 1978	Fontem, Nguti (4 villages)	542	TV>0 ans	N, LC	AVS	542	Walzer 2,3mm	C. II.	Phy	30 mn	Qualitatif	IK, IMF, ICP, CB
PREISS J., 1984	Nkonsamba (1 vill.: Ekohok)	168	TV>0 ans	N, LC	AVS, SA SP si SA+	168	Rasoir	Tempe	Phy	30 mn	Qualitatif	IMF CB
KOPPERT H.C. et HELLEMANS A.C., 1986	Nkongsamba (2 villages)	188	6 - 14 ans	N, LC	AVP SA, SP	188		Canthus ext.			Qualitatif	IK, IMF
ENYONG P., 1987	Mémé (2 villages)	421	TV>0 ans			421	Walzer 2,3mm + Pesée	Mollet	Phy	4 h	Quantitatif	IMF

Tableau I.6: Références et caractéristiques des enquêtes parasitologiques et ophtalmologiques réalisées au nord du bassin de la Bénoué.

REFERENCE	REGION	NB	ECHANT.	CLIN.	OPHT.	BIOPSIES CUTANÉES						INDICES
						ECHANT.	TECHNIQUE	LIEU	MILIEU	TEMPS	RESULTAT	
PABOT du Chatelard P. et al., 1978	Koza	2657	TV> 5 ans	N, LC	AVS	2657	Walzer 2,3mm ou Rasoir	C. II.	Phy	15 mn	Semi- quantitatif	ICP
STEVENY J. et al., 1981	Monts Mandara (7 villages)	1039	TV>0 ans	N, LC	AVS	1039		C. II.	Phy	20 mn	Qualitatif	IK, IMF, ICP BAV
MARCEAU C. et al., 1986	Monts Mandara (7 villages)	1000	TV>0 ans	N, LC	AVS	1000	Walzer 2,3mm		Eau distillée		Quantitatif	IK, IMF BAV, CB

Tableau 1.7: Références et caractéristiques des enquêtes parasitologiques et ophtalmologiques réalisées dans le bassin du Congo.

REFERENCE	REGION	NB	ECHANT.	CLIN.	OPHT.	BIOPSIES CUTANÉES						INDICES
						ECHANT.	TECHNIQUE	LIEU	MILIEU	TEMPS	RESULTAT	
GILLES J.C., 1962b	Pool (Mayama) (72 villages)	1819		N		1819	Ciseau	Trochanter	Eau distillée + Dilacér ^o	3 - 4 mn	Qualitatif	IMF
YEBAKIMA A. et al., 1979	Confluent Congo et Djoué	307	TV> 0 an	N, LC	AVS	307	Walzer 2,3mm		Phy	30 mn	Quantitatif	IK, IMF, ICP, DMF BAV, CB
YEBAKIMA A. et al., 1980	Pool (Kinlala) 1 vill.: Kinssassa	84	TV> 0 an	N	AVS	84	Walzer 2,3mm	C. Il. D et G			Qualitatif	IK, IMF, ICP CB
YEBAKIMA A. et al., 1982a	Pool (Brazzaville + 4 villages)	2280		N		2280	Walzer 2,3mm	C. Il. D et G			Qualitatif	IK, IMF, ICP
TAMAJONG E., 1985	Dja (Cameroun) (7 villages)	420	TV> 0 an	N, LC	AVS	N-	Rasoir	Mollet	Eau dist.	qq. mn	Qualitatif	ICP, CB
KAYA G. et al., 1986	Pool (Boko) (5 villages)	190	TV> 14 ans	N, LC	AVP SA, SP	190	Holth 2,3mm	C. Il. D et G			Quantitatif	IK, IMF, ICP, DMF CB
GARDON J. et al., 1990	Dja (Cameroun) (12 villages)	1567	TV> 0 an			1567	Holth 2,0mm	C. Il. D et G	Phy	24 h	Quantitatif	IMF, CMFL

Tableau 1.8: Références et caractéristiques des enquêtes parasitologiques et ophtalmologiques réalisées dans les bassins situés entre ceux du Congo et de la Sanaga.

REFERENCE	REGION	NB	ECHANT.	CLIN.	OPHT.	BIOPSIES CUTANÉES						INDICES
						ECHANT.	TECHNIQUE	LIEU	MILIEU	TEMPS	RESULTAT	
GILLES J.C., 1962a	Mindouli (Niari) (95 villages)	1519	Hommes adultes	N, LC	AVS	N-	Ciseau	Trochanter	Eau distillée + Dilacér ^o	3 - 4 mn	Qualitatif	IK, ICP CB
YEBAKIMA A., 1978	Confluent Niari-Louhola + Région Brazzaville	693	TV> 0 an	N, LC	AVS	693	Walzer 2,3mm	C. Il. D et G	Phy	30 mn	Quantitatif	IK, IMF, ICP DMF, CB
BUCHON D., 1980	Ogooué-Lolo (Las- tourville) (3 vill.)	187	TV> 0 an	N	AVS	179	Rasoir	Prétrochant. D et G	Phy	30 mn	Qualitatif	IK, IMF, ICP CB
YEBAKIMA A. et al., 1982b	Mayombe, Kouila (5 villages)	236		N, LC	AVS	236	Holth 2,0mm	C. Il. D et G	Phy + Formol		Quantitatif	DMF
RICHARD-LENOBLE D. et al. (1982),	Ogooué et Ngounié	2264	TV> 0 an	N, LC	AVS + kératites	2264	Walzer				Quantitatif	IK, IMF, DMF CB
Chef Secteur 5 (Gabon), 1983	Nyanga (6 villages)	247	TV>20 ans	N	AVS	247					Semi- quantitatif	

ANNEXE II:

**Tableaux concernant la description de l'endémie
onchocerquienne dans la vallée de la Vina du Nord**



Tableau II.1: Répartition par sexe, par âge et par village, de la population examinée du point de vue parasitologique avant traitement.

AGE	5-9 ans			10-14 ans			15-29 ans			30-49 ans			>=50 ans			Total		
SEXE	H	F	H+F	H	F	H+F	H	F	H+F	H	F	H+F	H	F	H+F	H	F	H+F
BABIDAN	31	24	55	32	14	46	36	29	65	34	38	72	3	5	8	136	110	246
KOUBAO	11	17	28	10	11	21	15	14	29	15	13	28	3	2	5	54	57	111
TOTAL 1	42	41	83	42	25	67	51	43	94	49	51	100	6	7	13	190	167	357
%	11,8	11,5	23,2	11,8	7	18,8	14,3	12	26,3	13,7	14,3	28	1,68	1,96	3,64	53,221	46,779	100
BONANDIKA	2	2	4	2	1	3	6	12	18	8	10	18	4	1	5	22	26	48
MANRIGARA	9	7	16	2	9	11	15	32	47	11	13	24	0	2	2	37	63	100
VOYE	7	18	25	7	11	18	29	17	46	5	15	20	10	7	17	58	68	126
MBAILARA	45	62	107	37	26	63	69	85	154	43	30	73	9	1	10	203	204	407
NGOUMI 3	31	32	63	21	15	36	56	50	106	43	19	62	11	9	20	162	125	287
NGOUMI 1	3	1	4	13	9	22	51	60	111	29	28	57	12	8	20	108	106	214
NGOUMI 2	6	7	13	19	5	24	64	58	122	41	34	75	14	13	27	144	117	261
KOUMAN	46	31	77	23	25	48	35	23	58	41	36	77	10	6	16	155	121	276
RIBAO	54	32	86	35	22	57	54	59	113	33	34	67	9	11	20	185	158	343
REH	4	6	10	7	0	7	12	13	25	9	14	23	1	0	1	33	33	66
TOTAL 2	207	198	405	166	123	289	391	409	800	263	233	496	80	58	138	1107	1021	2128
%	9,73	9,3	19	7,8	5,78	13,6	18,4	19,2	37,6	12,4	10,9	23,3	3,76	2,73	6,48	52,021	47,979	100
SORA MBOUM	29	20	49	10	8	18	24	18	42	17	17	34	3	10	13	83	73	156
DOUROU BER	9	22	31	6	7	13	16	24	40	8	12	20	2	5	7	41	70	111
NGAIRA	25	18	43	16	8	24	19	25	44	9	14	23	7	6	13	76	71	147
LAONINGA	20	16	36	20	15	35	18	20	38	23	28	51	17	6	23	98	85	183
MBEING	54	48	102	43	38	81	56	76	132	54	65	119	21	5	26	228	232	460
TOTAL 3	137	124	261	95	76	171	133	163	296	111	136	247	50	32	82	526	531	1057
%	13	11,7	24,7	8,99	7,19	16,2	12,6	15,4	28	10,5	12,9	23,4	4,73	3,03	7,76	49,763	50,237	100
NDOK	13	22	35	9	12	21	20	24	44	23	24	47	17	8	25	82	90	172
HOME	24	18	42	16	15	31	33	42	75	25	46	71	10	11	21	108	132	240
MBEM	19	20	39	19	16	35	37	16	53	22	7	29	2	0	2	99	59	158
KUMBO	32	24	56	22	16	38	26	37	63	38	51	89	24	7	31	142	135	277
DJANGDA	2	2	4	4	5	9	8	18	26	9	6	15	3	0	3	26	31	57
BANA	2	5	7	5	2	7	10	9	19	10	8	18	3	1	4	30	25	55
BAKHA	19	21	40	11	6	17	27	37	64	28	17	45	20	9	29	105	90	195
TOTAL 4	111	112	223	86	72	158	161	183	344	155	159	314	79	36	115	592	562	1154
%	9,62	9,71	19,3	7,45	6,24	13,7	14	15,9	29,8	13,4	13,8	27,2	6,85	3,12	9,97	51,3	48,7	100
NOM KANDI	6	16	22	21	11	32	24	9	33	13	13	26	15	5	20	79	54	133
BEREM	25	24	49	35	24	59	48	33	81	29	44	73	24	24	48	161	149	310
MBANG MBOUM	19	38	57	36	35	71	32	55	87	29	51	80	41	29	70	157	208	365
GANGASSAO	30	28	58	54	18	72	37	48	85	67	49	116	48	12	60	236	155	391
MBANG FOULBE	18	22	40	18	23	41	21	29	50	27	21	48	31	17	48	115	112	227
GAMBOUKOU	13	10	23	16	9	25	6	2	8	13	15	28	20	11	31	68	47	115
NYASSAR	26	30	56	49	26	75	58	40	98	58	41	99	19	6	25	210	143	353
NGAN HA	23	26	49	61	42	103	42	30	72	32	52	84	67	49	116	225	199	424
TOTAL 5	160	194	354	290	188	478	268	246	514	268	286	554	265	153	418	1251	1067	2318
%	6,9	8,37	15,3	12,5	8,11	20,6	11,6	10,6	22,2	11,6	12,3	23,9	11,4	6,6	18	53,969	46,031	100
LABOUN	27	26	53	37	32	69	11	24	35	46	54	100	44	14	58	165	150	315
MAYO GALKE	84	81	165	103	62	165	170	111	281	122	51	173	24	7	31	503	312	815
DOUFFING	7	5	12	8	5	13	12	6	18	12	11	23	8	3	11	47	30	77
YOUKOUT	5	9	14	5	2	7	10	18	28	5	7	12	7	4	11	32	40	72
YETT	10	12	22	9	8	17	7	2	9	10	10	20	1	1	2	37	33	70
TOTAL 6	133	133	266	162	109	271	210	161	371	195	133	328	84	29	113	784	565	1349
%	9,86	9,86	19,7	12	8,08	20,1	15,6	11,9	27,5	14,5	9,86	24,3	6,23	2,15	8,38	58,117	41,883	100

Tableau II.2: Evolution des prévalences et des charges microfilariennes moyennes par classe d'âge en zone d'hyperendémie moyenne (Bonandika-Ngoumi) avec comparaison des résultats selon la durée d'incubation des biopsies (30 minutes et 24 heures).

Nb +: nombre de sujets positifs; IMF: indice microfilarien; MACB: moyenne arithmétique des charges par biopsie; MGP: moyenne géométrique des charges par biopsie chez les sujets positifs; MWCB: moyenne géométrique de Williams des charges par biopsie; d: différence entre les IMF obtenus après 24 h et 30 mn d'incubation; R: rapport entre les charges moyennes obtenues après 30 mn et 24 h d'incubation.

AGE (ans)	Nb examinés	Nb + à 30 mn	Nb + à 24 h	IMF			MACB			MGP			MWCB		
				30 mn	24 h	d	30 mn	24 h	R	30 mn	24 h	R	30 mn	24 h	R
5	47	17	23	36,2	48,9	12,7	9,7	16,4	0,59	4,50	9,79	0,46	1,02	1,68	0,61
6	54	19	24	35,2	44,4	9,2	9,1	34,5	0,26	8,72	19,51	0,45	1,36	2,55	0,53
7	50	27	32	54	64	10	13,7	32,5	0,42	9,07	18,47	0,49	2,77	4,78	0,58
8	61	33	41	54,1	67,2	13,1	19,9	44,8	0,45	9,54	21,07	0,45	2,96	5,62	0,53
9	20	14	15	70	75	5	12,2	28,9	0,42	5,63	12,92	0,44	3,34	6,12	0,55
10	25	15	18	60	72	12	28,0	75,5	0,37	17,00	38,84	0,44	5	9,11	0,55
11	23	18	21	78,3	91,3	13	15,0	32,7	0,46	4,89	11,77	0,42	3,8	8,16	0,47
12	52	40	43	76,9	82,7	5,8	29,4	62,8	0,47	12,90	28,25	0,46	7,35	14,11	0,52
13	39	32	33	82,1	84,6	2,5	58,4	135,0	0,43	29,15	59,15	0,49	16,81	30,87	0,54
14	38	31	34	81,6	89,5	7,9	71,7	155,1	0,46	36,40	80,20	0,45	19,84	39,67	0,50
15-19	168	153	161	91,1	95,8	4,7	80,2	170,9	0,47	42,14	94,22	0,45	32,06	67,57	0,47
20-24	205	186	193	90,7	94,1	3,4	77,7	148,5	0,52	41,78	85,69	0,49	30,65	59,23	0,52
25-29	231	214	219	92,6	94,8	2,2	92,6	175,2	0,53	50,73	98,46	0,52	39,01	72,76	0,54
30-34	125	114	118	91,2	94,4	3,2	99,4	186,5	0,53	51,88	103,72	0,50	38,54	72,3	0,53
35-39	95	91	93	95,8	97,9	2,1	104,5	212,9	0,49	56,17	112,37	0,50	49,61	95,4	0,52
40-44	64	60	62	93,7	96,9	3,2	129,9	234,3	0,55	91,09	169,07	0,54	69,26	125,25	0,55
45-49	46	45	46	97,8	100	2,2	135,1	251,7	0,54	88,94	172,01	0,52	81,25	156,66	0,52
50-54	38	37	37	97,4	97,4	0	166,1	306,9	0,54	84,34	160,34	0,53	77,55	143,52	0,54
55-59	26	25	25	96,2	96,2	0	286,1	451,0	0,63	171,47	281,01	0,61	141,92	227,68	0,62
>=60	37	36	36	97,3	97,3	0	170,9	323,5	0,53	104,09	197,74	0,53	92,49	172,18	0,54
Total	1444	1207	1274	83,6	88,2	4,6	82,0	159,1	0,52	40,71	82,94	0,49	23,12	42,9	0,54

Tableau II.3: Rapports entre les charges observées après 30 mn et 24 h d'incubation en sérum physiologique, en fonction de l'âge et de la charge microfilarienne obtenue après 24 heures.

Nb: nombre de sujets; S. mf 30' et S. mf 24h.: respectivement somme des microfilaries issues des biopsies de l'ensemble des sujets après 30 mn et 24 heures d'incubation en sérum physiologique.

		1-4,5 mf	5-24,5 mf	25-49,5 mf	50-99,5 mf	100-149,5 mf	150-199,5 mf	200-399,5 mf	>=400 mf	>0 mf
5-9 ans	Nb	53	28	18	15	8	3	5	5	135
	S. mf 30'	58	353	616	878	905	459	1220	1696	6185
	S. mf 24h.	169	740	1258	2054	1996	1031	2544	5338	15130
	R.	0,34	0,48	0,49	0,43	0,45	0,45	0,48	0,32	0,41
10-14 ans	Nb	34	30	14	18	16	8	18	11	149
	S. mf 30'	39	350	510	1346	1671	1446	4538	5247	15147
	S. mf 24h.	106	800	1084	2724	3933	2823	10922	11742	34134
	R.	0,37	0,44	0,47	0,49	0,42	0,51	0,42	0,45	0,44
15-19 ans	Nb	18	8	18	23	20	24	30	20	161
	S. mf 30'	16	71	557	1470	2397	4097	7688	10654	26950
	S. mf 24h.	52	178	1226	3269	4794	8276	17282	22351	57428
	R.	0,31	0,4	0,45	0,45	0,5	0,5	0,44	0,48	0,47
20-24 ans	Nb	14	23	20	39	27	15	40	15	193
	S. mf 30'	13	324	754	2728	3868	2603	12809	8743	31842
	S. mf 24h.	40	702	1455	5422	6765	5070	22994	18422	60870
	R.	0,32	0,46	0,52	0,5	0,57	0,51	0,56	0,47	0,52
25-29 ans	Nb	12	26	22	31	32	30	48	18	219
	S. mf 30'	24	353	842	2528	4391	5562	14870	14233	42803
	S. mf 24h.	44	753	1647	4671	8229	10471	27229	27880	80924
	R.	0,55	0,47	0,51	0,54	0,53	0,53	0,54	0,51	0,53
30-34 ans	Nb	10	9	11	15	16	8	33	16	118
	S. mf 30'	10	124	382	1125	1947	1457	9985	9830	24860
	S. mf 24h.	28	206	776	2103	3911	2739	18692	18167	46622
	R.	0,36	0,6	0,49	0,53	0,5	0,53	0,53	0,54	0,53
35-39 ans	Nb	5	8	7	19	14	8	17	15	93
	S. mf 30'	6	90	237	1664	2006	1856	5012	8982	19853
	S. mf 24h.	17	196	495	2790	3543	2947	9946	20522	40456
	R.	0,35	0,46	0,48	0,6	0,57	0,63	0,5	0,44	0,49
40-44 ans	Nb	2	3	3	8	9	7	19	11	62
	S. mf 30'	0	29	82	666	1194	1392	6241	7027	16631
	S. mf 24h.	3	73	219	1171	2188	2580	10807	12946	29987
	R.		0,4	0,37	0,57	0,55	0,54	0,58	0,54	0,55
45-49 ans	Nb	1	2	4	5	8	7	9	10	46
	S. mf 30'	0	30	162	408	1241	1150	2667	6775	12433
	S. mf 24h.	2	75	303	745	2034	2528	5271	12198	23156
	R.			0,53	0,55	0,61	0,45	0,51	0,56	0,54
50-54 ans	Nb	1	2	3	5	3	6	8	9	37
	S. mf 30'	2	13	113	430	359	1196	2679	7833	12625
	S. mf 24h.	2	57	186	857	719	2212	4813	14476	23322
	R.			0,61	0,5	0,5	0,54	0,56	0,54	0,54
55-59 ans	Nb	0	1	1	4	0	1	6	12	25
	S. mf 30'	-	10	52	259	-	237	2394	11927	14879
	S. mf 24h.	-	12	94	523	-	348	4054	18423	23454
	R.				0,5			0,59	0,65	0,63
>=60 ans	Nb	0	3	1	4	6	3	7	12	36
	S. mf 30'	-	65	32	357	783	520	2217	8671	12645
	S. mf 24h.	-	100	61	624	1547	972	4204	16628	23936
	R.		0,65		0,57	0,51	0,53	0,53	0,52	0,53
>=5 ans	Nb	150	143	122	186	159	120	240	154	1274
	S. mf 30'	168	1812	4339	13859	20762	21975	72320	101618	236853
	S. mf 24h.	463	3892	8804	26953	39659	41997	138758	198893	459419
	R.	0,36	0,47	0,49	0,51	0,52	0,52	0,52	0,51	0,52

Tableau II.4: Indices microfiliariens et moyennes des charges microfiliariennes par biopsie en fonction de l'âge et du sexe en zone d'hyperendémie forte (Babidan-Koubaou).
IMF: indice microfilarien; MACB: moyenne arithmétique; MGP: moyenne géométrique chez les sujets positifs; MWCB: moyenne géométrique de Williams.

AGE	EFFECTIF			EFFECTIF +			IMF			MACB			MWCB			MGP		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
5 - 9 ans	42	42	84	33	31	64	78,6	73,8	76,2	86,1	108	97	16,0	11,8	13,8	32,5	28,1	30,3
10 - 14 ans	42	25	67	38	22	60	90,5	88	89,6	382,7	177,1	306	112,1	42,9	78,4	179,5	70,9	127,7
15 - 19 ans	17	14	31	17	13	30	100	92,9	96,8	420,9	145,4	296,5	176,5	50,1	100,2	169,2	62,7	110,1
20 - 29 ans	34	29	63	34	27	61	100	93,103	96,8	503,2	253,1	388,1	377,2	121,2	223,8	376,7	172,4	266,5
30 - 39 ans	29	41	70	28	41	69	96,6	100	98,6	522,3	371,9	434,2	332,6	167,9	223,0	408,9	160,1	234,2
40 - 49 ans	20	10	30	20	10	30	100	100	100	548	272,3	456,1	315,9	216,5	278,5	313,7	216,4	277,2
50 - 59 ans	1	4	5	1	4	5	100	100	100	609,5	377,1	423,6	606,9	331,0	373,7	607,9	331,1	373,9
≥ 60 ans	5	3	8	5	3	8	100	100	100	399,8	415,7	405,7	324,7	336,0	328,9	324,4	335,9	328,7
≥ 5 ans	190	168	358	176	151	327	92,6	89,9	91,3	382,5	232,5	312,1	130,1	63,9	93,2	186,0	98,1	138,4

Tableau II.5: Indices microfiliariens et moyennes des charges microfiliariennes par biopsie en fonction de l'âge et du sexe en zone d'hyperendémie moyenne (Bonandika-Reh).
IMF: indice microfilarien; MACB: moyenne arithmétique; MGP: moyenne géométrique chez les sujets positifs; MWCB: moyenne géométrique de Williams.

AGE	EFFECTIF			EFFECTIF +			IMF			MACB			MGP			MWCB		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
5 - 9 ans	207	198	405	132	105	237	63,8	53,0	58,5	56,5	24,7	41,0	20,5	10,4	15,2	6,8	3,0	4,7
10 - 14 ans	168	123	291	150	100	250	89,3	81,3	85,9	151,8	63,7	114,5	53,3	26,6	40,4	37,4	15,4	25,8
15 - 19 ans	151	111	262	147	105	252	97,4	94,6	96,2	268,2	105,2	199,1	159,6	38,8	88,5	143,4	35,6	79,8
20 - 29 ans	280	300	580	266	278	544	95,0	92,7	93,8	220,3	113,6	165,1	125,5	58,6	85,0	101,2	45,3	66,8
30 - 39 ans	187	155	342	176	147	323	94,1	94,8	94,4	207,5	163,7	187,7	99,5	80,3	90,2	79,0	67,1	73,4
40 - 49 ans	91	79	170	88	76	164	96,7	96,2	96,5	230,8	250,4	239,9	139,2	140,7	139,9	121,3	118,5	120,0
50 - 59 ans	58	38	96	56	37	93	96,6	97,4	96,9	298,0	331,8	311,3	150,6	194,2	166,6	129,3	170,2	144,1
≥ 60 ans	23	20	43	22	20	42	95,7	100,0	97,7	345,7	332,9	339,7	186,8	206,9	196,1	151,1	208,3	175,4
≥ 5 ans	1165	1024	2189	1037	868	1905	89,0	84,8	87,0	192,6	120,0	158,7	89,9	51,0	69,4	57,5	29,6	42,2

Tableau II.6: Indices microfilariens et moyennes des charges microfilariennes par biopsie en fonction de l'âge et du sexe en zone d'hyperendémie faible (Sora Mboum-Lagoye).

IMF: indice microfilarien; MACB: moyenne arithmétique; MGP: moyenne géométrique chez les sujets positifs; MWCB: moyenne géométrique de Williams.

AGE	EFFECTIF			EFFECTIF +			IMF			MACB			MGP			MWCB		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
5 - 9 ans	138	126	264	55	47	102	39,9	37,3	38,6	18,4	16,3	17,4	11,5	7,5	9,4	1,9	1,5	1,7
10 - 14 ans	101	76	177	78	40	118	77,2	52,6	66,7	79,3	17,2	52,6	43,2	8,7	25,1	18,6	2,7	8,6
15 - 19 ans	69	35	104	59	22	81	85,5	62,9	77,9	89,9	36,2	71,8	34,1	22,2	30,3	21,7	6,8	14,8
20 - 29 ans	98	130	228	87	104	191	88,8	80	83,8	84,7	77,2	80,4	37,6	33,4	35,2	26,7	17,1	20,8
30 - 39 ans	75	94	169	68	86	154	90,7	91,5	91,1	88,9	89,4	89,2	36,5	34,7	35,4	27,7	28	27,9
40 - 49 ans	47	43	90	41	41	82	87,2	95,3	91,1	104,4	118,8	111,3	41,1	52	46,2	27,4	44,8	34,7
50 - 59 ans	35	21	56	35	19	54	100	90,5	96,4	112	204,5	146,7	58,4	84,3	66,4	60,8	57,7	59,6
≥ 60 ans	16	11	27	16	11	27	100	100	100	94,4	212	142,3	40,7	48	43,5	42,8	53,1	46,7
≥ 5 ans	579	536	1115	439	370	809	75,8	69	72,6	72,6	64,9	68,9	34,2	26,2	30,2	14,9	9,7	12,2

Tableau II.7: Indices microfilariens et moyennes des charges microfilariennes par biopsie en fonction de l'âge et du sexe en zone d'hypoendémie (Mbem et Homé).
IMF: indice microfilarien; MACB: moyenne arithmétique; MGP: moyenne géométrique chez les sujets positifs; MWCB: moyenne géométrique de Williams.

AGE	EFFECTIF			EFFECTIF +			IMF			MACB			MGP			MWCB		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
5 - 9 ans	43	38	81	2	2	4	4,7	5,3	4,9	0,2	2,4	1,2	4,1	47	13,9	0,1	0,2	0,1
10 - 14 ans	35	31	66	8	2	10	22,9	6,5	15,2	18,2	0,5	9,9	11,4	2,7	8,5	0,9	0,1	0,5
15 - 19 ans	22	19	41	10	4	14	45,5	21,1	34,1	29,7	1,6	16,7	28,1	3	14,8	3,8	0,4	1,7
20 - 29 ans	48	39	87	19	9	28	39,6	23,1	32,2	31,5	10,3	22	17,7	8,1	13,7	2,3	0,7	1,5
30 - 39 ans	23	31	54	12	9	21	52,2	29	38,9	21,1	7,9	13,5	8,5	16,4	11,3	2,6	1,3	1,8
40 - 49 ans	24	22	46	8	7	15	33,3	31,8	32,6	7,1	7,1	7,1	9,4	10	9,7	1,3	1,2	1,3
50 - 59 ans	8	6	14	0	1	1	0	16,7	7,1	0	0,2	0,1	-	1	1	0	0,1	0,1
≥ 60 ans	4	5	9	1	1	2	25	20	22,2	3,7	2,6	3,1	18,9	12,9	15,6	1,1	0,7	0,9
≥ 5 ans	207	191	398	60	35	95	29	18,3	23,9	16,9	5	11,2	13,6	9	11,7	1,3	0,6	0,9

Tableau II.8: Indices microfilariens et moyennes des charges microfilariennes par biopsie en fonction de l'âge et du sexe en zone d'hypoendémie (Mbang Foulbe et Gamboukou).
IMF: indice microfilarien; MACB: moyenne arithmétique; MGP: moyenne géométrique chez les sujets positifs; MWCB: moyenne géométrique de Williams.

AGE	EFFECTIF			EFFECTIF +			IMF			MACB			MGP			MWCB		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
5 - 9 ans	30	32	62	1	0	1	3,3	0	1,6	0,2	0	0,1	5,5	-	5,5	0,1	0	0,03
10 - 14 ans	34	32	66	4	3	7	11,8	9,4	10,6	2,6	0,7	1,7	7,7	4,5	6,1	0,3	0,2	0,2
15 - 19 ans	14	14	28	1	1	2	7,1	7,1	7,1	0,9	0,9	0,9	12,5	12	12,2	0,2	0,2	0,2
20 - 29 ans	12	16	28	3	3	6	25	18,8	21,4	8	10,7	9,5	13,1	8,1	10,3	1	0,6	0,8
30 - 39 ans	19	20	39	3	4	7	15,8	20	17,9	12,9	10,2	11,5	19,4	3,5	7,3	0,7	0,4	0,6
40 - 49 ans	21	16	37	7	3	10	33,3	18,8	27	17,8	7	13,1	12,4	5,1	9,5	1,5	0,5	1
50 - 59 ans	20	14	34	11	4	15	55	28,6	44,1	9,1	0,6	5,6	5,8	1,5	4	2,1	0,3	1,2
≥ 60 ans	31	14	45	13	2	15	41,9	14,3	33,3	20,4	0,2	14,1	6,6	1,1	5,2	1,6	0,1	1
≥ 5 ans	181	158	339	43	20	63	23,8	12,7	18,6	9	3,4	6,4	8,2	3,5	6,2	0,8	0,2	0,5

Tableau II.9: Indice kystique, prévalence des nodules crâniens (IKC) et nombre moyen de nodules par sujet (NMN) en fonction de l'âge et du sexe en zone d'hyperendémie forte (Babidan-Koubao).

Nb. Sj. N+ et Nb. Sj. NC+: respectivement nombre de sujets présentant des nodules, quelle que soit la localisation, et des nodules crâniens.

	EXAMINES			Nb Sj. N+			INDICE KYSTIQUE			Nb. Sj. NC+			IKC			NMN		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
5-9 ans	42	41	83	7	4	11	16,7	9,8	13,3	3	0	3	7,1	0	3,6	0,3	0,1	0,2
10-14 ans	42	25	67	13	10	23	31	40	34,3	0	0	0	0	0	0	0,6	0,6	0,6
15-19 ans	17	14	31	9	5	14	52,9	35,7	45,2	0	0	0	0	0	0	1,5	0,6	1,1
20-24 ans	8	5	13	4	3	7	50	60	53,8	0	0	0	0	0	0	2,4	1,0	1,8
25-29 ans	26	25	51	21	14	35	80,8	56	68,6	0	0	0	0	0	0	3,8	1,1	2,5
30-34 ans	19	24	43	17	17	34	89,5	70,8	79,1	0	0	0	0	0	0	3,2	2,9	3,0
35-39 ans	10	17	27	8	13	21	80	76,5	77,8	1	0	1	10	0	3,7	4,3	2,6	3,2
40-44 ans	11	6	17	7	3	10	63,6	50	58,8	0	0	0	0	0	0	3,2	1,5	2,6
45-49 ans	10	4	14	9	4	13	90	100	92,9	1	0	1	10	0	7,1	4,8	4,5	4,7
50-54 ans	1	4	5	0	4	4	0	100	80	0	0	0	0	0	0	0,0	1,8	1,4
55-59 ans	0	0	0	0	0	0	-	-	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-
≥60 ans	5	3	8	5	3	8	100	100	100	0	0	0	0	0	0	3,0	4,0	3,4
≥5 ans	191	168	359	100	80	180	52,4	47,6	50,1	5	0	5	2,6	0	1,4	2,0	1,3	1,7

Tableau II.10: Indice kystique, prévalence des nodules crâniens (IKC) et nombre moyen de nodules par sujet (NMN) en fonction de l'âge et du sexe en zone d'hyperendémie moyenne (Bonandika-Reh).

Nb. Sj. N+ et Nb. Sj. NC+: respectivement nombre de sujets présentant des nodules, quelle que soit la localisation, et des nodules crâniens.

	EXAMINES			Nb Sj. N+			INDICE KYSTIQUE			Nb. Sj. NC+			IKC			NMN		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
5-9 ans	189	168	357	27	19	46	14,3	11,3	12,9	5	3	8	2,6	1,8	2,2	0,2	0,2	0,2
10-14 ans	150	103	253	51	18	69	34,0	17,5	27,3	4	0	4	2,7	0	1,6	0,7	0,2	0,5
15-19 ans	149	78	227	92	25	117	61,7	32,1	51,5	2	0	2	1,3	0	0,9	1,6	0,6	1,3
20-24 ans	115	108	223	82	44	126	71,3	40,7	56,5	1	0	1	0,9	0	0,4	2,1	0,8	1,5
25-29 ans	158	139	297	120	70	190	75,9	50,4	64,0	4	0	4	2,5	0	1,3	2,1	1,1	1,7
30-34 ans	98	77	175	76	42	118	77,6	54,5	67,4	3	0	3	3,1	0	1,7	2,2	1,7	2,0
35-39 ans	83	58	141	61	31	92	73,5	53,4	65,2	0	1	1	0	1,7	0,7	2,0	1,3	1,7
40-44 ans	50	36	86	32	24	56	64,0	66,7	65,1	0	0	0	0	0	0	2,1	2,0	2,0
45-49 ans	38	32	70	28	27	55	73,7	84,4	78,6	2	0	2	5,3	0	2,9	2,3	2,4	2,3
50-54 ans	34	22	56	27	19	46	79,4	86,4	82,1	2	0	2	5,9	0	3,6	2,5	2,1	2,3
55-59 ans	14	11	25	9	7	16	64,3	63,6	64,0	0	0	0	0	0	0	3,4	1,5	2,5
≥60 ans	21	13	34	13	10	23	61,9	76,9	67,6	0	0	0	0	0	0	1,9	2,3	2,0
≥5 ans	1099	845	1944	618	336	954	56,2	39,8	49,1	23	4	27	2,1	0,5	1,4	1,6	0,9	1,3

Tableau II.11: Indice kystique, prévalence des nodules crâniens (IKC) et nombre moyen de nodules par sujet (NMN) en fonction de l'âge et du sexe en zone d'hyperendémie faible (Sora Mboum-Lagoye).

Nb. Sj. N+ et Nb. Sj. NC+: respectivement nombre de sujets présentant des nodules, quelle que soit la localisation, et des nodules crâniens.

	EXAMINES			Nb Sj. N+			INDICE KYSTIQUE			Nb. Sj. NC+			IKC			NMN		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
5-9 ans	140	126	266	10	11	21	7,1	8,7	7,9	3	4	7	2,1	3,2	2,6	0,1	0,1	0,1
10-14 ans	101	76	177	28	12	40	27,7	15,8	22,6	1	0	1	1	0	0,6	0,6	0,2	0,4
15-19 ans	69	35	104	34	9	43	49,3	25,7	41,3	2	0	2	2,9	0	1,9	1,0	0,4	0,8
20-24 ans	41	49	90	28	21	49	68,3	42,9	54,4	1	1	2	2,4	2	2,2	1,2	1,0	1,1
25-29 ans	57	81	138	35	46	81	61,4	56,8	58,7	2	2	4	3,5	2,5	2,9	1,4	1,3	1,3
30-34 ans	41	61	102	33	39	72	80,5	63,9	70,6	1	0	1	2,4	0	1	2,2	1,6	1,8
35-39 ans	35	33	68	27	23	50	77,1	69,7	73,5	0	0	0	0	0	0	2,2	1,9	2,1
40-44 ans	22	32	54	15	25	40	68,2	78,1	74,1	1	0	1	4,5	0	1,9	1,7	2,2	2,0
45-49 ans	25	11	36	19	6	25	76	54,5	69,4	0	0	0	0	0	0	1,7	1,5	1,6
50-54 ans	22	17	39	18	14	32	81,8	82,4	82,1	0	0	0	0	0	0	1,9	2,9	2,3
55-59 ans	13	4	17	9	2	11	69,2	50	64,7	0	0	0	0	0	0	1,9	2,0	1,9
≥60 ans	16	11	27	13	7	20	81,3	63,6	74,1	0	0	0	0	0	0	1,8	2,1	1,9
≥5 ans	582	536	1118	269	215	484	46,2	40,1	43,3	11	7	18	1,9	1,3	1,6	1,1	1,0	1,0

Tableau II.12: Indice kystique, prévalence des nodules crâniens (IKC) et nombre moyen de nodules par sujet (NMN) en fonction de l'âge et du sexe en zone globalement de mésoendémie (Ndok-Vongna).

Nb. Sj. N+ et Nb. Sj. NC+: respectivement nombre de sujets présentant des nodules, quelle que soit la localisation, et des nodules crâniens.

	EXAMINES			Nb Sj. N+			INDICE KYSTIQUE			Nb. Sj. NC+			IKC			NMN		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
5-9 ans	98	100	198	4	1	5	4,1	1	2,5	0	0	0	0	0	0	0,1	0	0
10-14 ans	76	73	149	7	3	10	9,2	4,1	6,7	0	0	0	0	0	0	0,1	0,1	0,1
15-19 ans	117	56	173	25	5	30	21,4	8,9	17,3	0	0	0	0	0	0	0,3	0,1	0,2
20-24 ans	82	47	129	15	5	20	18,3	10,6	15,5	0	0	0	0	0	0	0,4	0,2	0,3
25-29 ans	121	54	175	31	11	42	25,6	20,4	24	0	0	0	0	0	0	0,5	0,4	0,5
30-34 ans	87	71	158	34	24	58	39,1	33,8	36,7	0	0	0	0	0	0	0,8	0,6	0,7
35-39 ans	54	27	81	23	5	28	42,6	18,5	34,6	1	0	1	1,9	0	1,2	0,9	0,4	0,7
40-44 ans	44	39	83	22	10	32	50	25,6	38,6	0	0	0	0	0	0	0,8	0,5	0,7
45-49 ans	39	16	55	13	8	21	33,3	50	38,2	0	0	0	0	0	0	0,6	1,4	0,8
50-54 ans	35	12	47	16	4	20	45,7	33,3	42,6	0	0	0	0	0	0	1,2	0,8	1,1
55-59 ans	21	6	27	11	1	12	52,4	16,7	44,4	0	0	0	0	0	0	1	0,3	0,8
≥60 ans	33	11	44	15	6	21	45,5	54,5	47,7	0	0	0	0	0	0	0,9	1,5	1
≥5 ans	807	512	1319	216	83	299	26,8	16,2	22,7	1	0	1	0,1	0	0,1	0,5	0,3	0,4

Tableau II.13: Répartition par village, sexe et classe d'âge de la population ayant eu un examen ophtalmologique avant traitement dans les villages situés dans la vallée de la Vina du Nord et dans les quartiers de Touboro.

VILLAGE	SEXE	AGE					TOTAL 15-35 ans	TOTAL
		15-19 ans	20-24 ans	25-29 ans	30-35 ans	>35 ans		
BOGDIBO	M	36	10	30	27	0	103	103
KOUBAO	M	4	0	10	7	10	21	31
KOUBAO	F	4	0	10	8	7	22	29
BABIDAN	M	9	8	16	17	17	50	67
BABIDAN	F	9	5	14	22	19	50	69
LARAKOUSSINI	M	7	7	6	9	0	29	29
MBAILAİNDE	M	32	6	26	23	0	87	87
BINGO	M	7	0	7	2	0	16	16
LAOUDJOGUE	M	25	16	29	40	0	110	110
BITOM	M	24	30	36	39	0	129	129
TOTAL 1	M	144	77	160	164	27	545	572
TOTAL 1	M+F	157	82	184	194	53	617	670
BIKOUNI MAYO	M	10	4	15	10	5	39	44
MAN PONDO	M	7	10	24	24	5	65	70
BIKOUNI 1	M	6	2	4	3	1	15	16
BIKOUNI BAYA	M	0	0	4	9	9	13	22
TOTAL 2	M	23	16	47	46	20	132	152
KOUMAN	M	12	5	10	11	4	38	42
NGAI TOUGLOU	M	15	9	15	13	1	52	53
RIBAO	M	27	10	13	17	0	67	67
REH	M	7	3	2	3	0	15	15
SORA MBOUM	M	11	6	5	5	0	27	27
DOUROU BER	M	12	1	5	5	0	23	23
NGAI RA	M	5	4	6	1	1	16	17
BITOYE	M	8	8	4	4	0	24	24
LAONINGA	M	8	4	7	8	1	27	28
MBEING	M	19	10	25	20	1	74	75
LAGOYE	M	1	6	2	4	0	13	13
AGALA	M	2	0	2	1	0	5	5
TOTAL 3	M	127	66	96	92	8	381	389
NDOK	M	13	9	5	6	1	33	34
KAON	M	2	0	0	0	0	2	2
BIDAM	M	6	5	8	6	0	25	25
DOUROU	M	3	3	1	3	1	10	11
BELAKA	M	4	6	2	10	0	22	22
VOGZOM	M	62	40	44	43	0	189	189
HOME	M	8	11	14	5	0	38	38
MBEM	M	8	9	8	5	0	30	30
KUMBO	M	7	4	13	13	1	37	38
DJANGDA	M	2	0	2	3	0	7	7
BANA	M	3	0	6	2	0	11	11
SINI	M	0	1	1	2	0	4	4
VORE	M	1	1	3	0	0	5	5
KOL	M	2	2	0	1	0	5	5
VONGNA	M	5	4	11	17	2	37	39
TOTAL 4	M	126	95	118	116	5	455	460
BEREM	M	33	5	6	11	0	55	55
MBANG MBOUM	M	16	9	11	13	37	49	86
MBANG MBOUM	F	20	7	18	12	40	57	97
NYASSAR	M	28	12	17	25	0	82	82
TOTAL 5	M	77	26	34	49	37	186	223
TOTAL 5	M+F	97	33	52	61	77	243	320
TOTAL GENERAL HOMMES							1699	1796
TOTAL GENERAL M+F							1828	1991

Tableau II.14: Prévalence des microfilaries dans la chambre antérieure de l'oeil (MFCA) et des kératites ponctuées (KP) par zone d'endémie et par classe d'âge.
 MFCA: +: nombre (et pourcentage) de porteurs de MFCA; ≥5 et ≥20: nombre (et pourcentage) de sujets présentant respectivement 5 mf ou plus et 20 mf ou plus dans au moins un oeil.
 KP: +: nombre (et pourcentage) de porteurs de KP; ≥5: nombre (et pourcentage) de sujets présentant 5 KP ou plus dans au moins un oeil.
 IMF: Indice microfilarien; MACB, MWCB et MGP: respectivement moyenne arithmétique, moyenne de Williams et moyenne géométrique chez les sujets positifs des charges microfilarieuses par biopsie. EX.: Nombre de sujets examinés.
 Les indices parasitologiques ne peuvent être présentés pour l'axe Tchad, les seuls sujets ayant eu à la fois des examens parasitologique et ophtalmologique étant ceux de Babidan et de Koubaou.

ZONE	AGE	Indices parasitologiques par âge				EX.	MFCA			K P	
		IMF	MACB	MWCB	MGP		+	≥5	≥20	+	≥5
AXE TCHAD	15-19 ans	-	-	-	-	144	77 (53,5)	46 (31,9)	16 (11,1)	67 (46,5)	12 (8,3)
	20-24 ans	-	-	-	-	77	39 (50,6)	17 (22,1)	6 (7,8)	43 (55,8)	6 (7,8)
	25-29 ans	-	-	-	-	160	78 (48,7)	37 (23,1)	15 (9,4)	76 (47,5)	4 (2,5)
	30-35 ans	-	-	-	-	164	91 (55,5)	46 (28,0)	18 (11,0)	81 (49,4)	11 (6,7)
	15-35 ans	-	-	-	-	545	285 (52,3)	146 (26,8)	55 (10,1)	267 (49,0)	33 (6,1)
KOUMAN- REH	15-19 ans	98,3	299,7	176,2	191	61	28 (45,9)	17 (27,9)	8 (13,1)	17 (27,9)	1 (1,6)
	20-24 ans	100	296	183,1	175,4	27	13 (48,1)	6 (22,2)	3 (11,1)	6 (22,2)	3 (11,1)
	25-29 ans	89,7	157,3	66	106	40	13 (32,5)	6 (15,0)	2 (5,0)	14 (35,0)	1 (2,5)
	30-35 ans	88,6	150,6	51,2	84,2	44	10 (22,7)	5 (11,4)	2 (4,5)	17 (38,6)	2 (4,5)
	15-35 ans	94,1	227,4	102,6	135,4	172	64 (37,2)	34 (19,8)	15 (8,7)	54 (31,4)	7 (4,1)
SORA MBOUM LAGOYE	15-19 ans	84,8	93,2	21,6	34,7	66	13 (19,7)	4 (6,1)	2 (3,0)	25 (37,9)	2 (3,0)
	20-24 ans	92,3	113,6	42	55	39	6 (15,4)	1 (2,6)	0 (0)	14 (35,9)	1 (2,6)
	25-29 ans	85,7	68	19,9	29,6	56	10 (17,9)	3 (5,4)	1 (1,8)	16 (28,6)	3 (5,4)
	30-35 ans	87,2	83,9	24,4	36,9	48	9 (18,7)	5 (10,4)	4 (8,3)	16 (33,3)	1 (2,1)
	15-35 ans	87	88,1	24,6	37	209	38 (18,2)	13 (6,2)	7 (3,3)	71 (34,0)	7 (3,3)
NDOK- VONGNA	15-19 ans	53,3	42,9	4,5	21,3	126	6 (4,8)	2 (1,6)	0 (0)	57 (45,2)	4 (3,2)
	20-24 ans	41,3	31,2	2,7	20	95	6 (6,3)	2 (2,1)	1 (1,1)	43 (45,3)	4 (4,2)
	25-29 ans	52,7	43,7	4,3	20,6	118	5 (4,2)	1 (0,8)	1 (0,8)	49 (41,5)	6 (5,1)
	30-35 ans	59,2	43,5	5,6	20,8	116	5 (4,3)	1 (0,9)	0 (0)	65 (56,0)	6 (5,2)
	15-35 ans	52,3	41	4,3	20,8	455	22 (4,8)	6 (1,3)	2 (0,4)	214 (47,0)	20 (4,4)
PLATEAU	15-19 ans	65	50,5	7,4	23,1	77	0 (0)	0 (0)	0 (0)	31 (36,4)	0 (0)
	20-24 ans	75	102,1	14,8	35,4	26	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (53,8)	1 (3,8)
	25-29 ans	80	62,9	15	28,3	34	5 (14,7)	0 (0)	0 (0)	18 (52,9)	0 (0)
	30-35 ans	75	64,1	14,9	36	49	4 (8,2)	3 (6,1)	1 (2,0)	30 (61,2)	3 (6,1)
	15-35 ans	71,4	62,8	10,8	28,1	186	9 (4,8)	3 (1,6)	1 (0,5)	93 (50,0)	4 (2,2)
TOUBORO	15-19 ans	82,6	219,9	62,8	142,6	23	11 (47,8)	9 (39,1)	6 (26,1)	14 (60,9)	4 (17,4)
	20-24 ans	80	146	33,9	80,3	16	3 (18,7)	0 (0)	0 (0)	4 (25,0)	1 (6,2)
	25-29 ans	78,3	144,7	29,7	73,8	47	12 (25,5)	6 (12,8)	1 (2,1)	9 (19,1)	2 (4,3)
	30-35 ans	84,8	196,4	47	86,7	46	13 (28,3)	8 (17,0)	1 (2,2)	6 (13,0)	1 (2,2)
	15-35 ans	81,5	176,5	40,5	89	132	39 (29,5)	23 (17,4)	8 (6,1)	33 (25,0)	8 (6,1)

Tableau II.15: Prévalence des lésions oculaires graves (L O G) par zone d'endémie et par classe d'âge.

KS (kératites sclérosantes): +: présence quel que soit le stade; AAV: KS affectant l'axe visuel dans au moins un oeil.

CR (choriorétinite): +: présence quel que soit le stade; CAN: CR avec choroïde à nu dans au moins un oeil.

PO (papille optique): AO: atrophie optique au moins dans un oeil; PP: paleur papillaire au moins dans un oeil chez des sujets sans AO.

IMF: Indice microfilarien; MACB, MWCB et MGP: respectivement moyenne arithmétique, moyenne de Williams et moyenne géométrique chez les sujets positifs des charges microfilariennes par biopsie. EX.: Nombre de sujets examinés.

Les indices parasitologiques ne peuvent être présentés pour l'axe Tchad, les seuls sujets ayant eu à la fois des examens parasitologique et ophtalmologique étant ceux de Babidan et de Koubaou.

ZONE	AGE	Indices parasitologiques par âge				EX.	K S		C R		P O		L O G
		IMF	MACB	MWCB	MGP		+	AAV	+	CAN	PP	AO	
AXE TCHAD	15-19 ans	-	-	-	-	144	7 (4,9)	5 (3,5)	18 (12,5)	6 (4,2)	6 (4,2)	5 (3,5)	23 (16,0)
	20-24 ans	-	-	-	-	77	2 (2,6)	1 (1,3)	13 (16,9)	4 (5,2)	2 (2,6)	5 (6,5)	15 (19,5)
	25-29 ans	-	-	-	-	160	14 (8,7)	3 (1,9)	33 (20,6)	9 (5,6)	11 (6,9)	4 (2,5)	46 (28,7)
	30-35 ans	-	-	-	-	164	15 (9,1)	2 (1,2)	55 (33,5)	22 (13,4)	16 (9,8)	13 (7,9)	66 (40,2)
	15-35 ans	-	-	-	-	545	38 (7,0)	11 (2,0)	119 (21,8)	41 (7,5)	35 (6,4)	27 (5,0)	150 (27,5)
KOUMAN- REH	15-19 ans	98,3	299,7	176,2	191	61	4 (6,6)	1 (1,6)	8 (13,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	4 (6,6)	11 (18,0)
	20-24 ans	100	296	183,1	175,4	27	2 (7,4)	0 (0)	6 (22,2)	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (3,7)	8 (29,6)
	25-29 ans	89,7	157,3	66	106	40	1 (2,5)	0 (0)	3 (7,5)	1 (2,5)	3 (7,5)	0 (0)	4 (10,0)
	30-35 ans	88,6	150,6	51,2	84,2	44	3 (6,8)	1 (2,3)	9 (22,5)	2 (4,5)	4 (9,1)	1 (2,2)	12 (27,3)
	15-35 ans	94,1	227,4	102,6	135,4	172	10 (5,8)	2 (1,2)	26 (15,1)	4 (2,3)	9 (5,2)	6 (3,5)	35 (20,3)
SORA MBOUM LAGOYE	15-19 ans	84,8	93,2	21,6	34,7	66	1 (1,5)	0 (0)	5 (7,6)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	5 (7,6)
	20-24 ans	92,3	113,6	42	55	39	2 (5,1)	1 (2,6)	3 (7,7)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)	5 (12,8)
	25-29 ans	85,7	68	19,9	29,6	56	0 (0)	0 (0)	8 (14,3)	1 (1,8)	3 (5,4)	2 (3,6)	10 (17,9)
	30-35 ans	87,2	83,9	24,4	36,9	48	5 (10,4)	4 (8,3)	11 (22,9)	2 (4,2)	3 (6,2)	2 (4,2)	14 (29,2)
	15-35 ans	87	88,1	24,6	37	209	8 (3,8)	5 (2,4)	27 (12,9)	4 (1,9)	8 (3,8)	4 (1,9)	34 (16,3)
NDOK- VONGNA	15-19 ans	53,3	42,9	4,5	21,3	126	1 (0,8)	1 (0,8)	11 (8,7)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)	12 (9,5)
	20-24 ans	41,3	31,2	2,7	20	95	0 (0)	0 (0)	13 (13,7)	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (2,1)	13 (13,7)
	25-29 ans	52,7	43,7	4,3	20,6	118	2 (1,7)	1 (0,8)	14 (11,9)	2 (1,7)	2 (1,7)	1 (0,8)	16 (13,6)
	30-35 ans	59,2	43,5	5,6	20,8	116	2 (1,7)	0 (0)	14 (12,1)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)	15 (12,9)
	15-35 ans	52,3	41	4,3	20,8	455	5 (1,1)	2 (0,4)	52 (11,4)	5 (1,1)	4 (0,9)	4 (0,9)	56 (12,3)
PLATEAU	15-19 ans	65	50,5	7,4	23,1	77	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	20-24 ans	75	102,1	14,8	35,4	26	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	25-29 ans	80	62,9	15	28,3	34	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	30-35 ans	75	64,1	14,9	36	49	0 (0)	0 (0)	6 (12,2)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0)	7 (14,3)
	15-35 ans	71,4	62,8	10,8	28,1	186	0 (0)	0 (0)	7 (3,8)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)	7 (3,8)
TOUBORO	15-19 ans	82,6	219,9	62,8	142,6	23	0 (0)	0 (0)	3 (13,0)	3 (13,0)	1 (4,3)	0 (0)	4 (17,4)
	20-24 ans	80	146	33,9	80,3	16	0 (0)	0 (0)	1 (6,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,2)
	25-29 ans	78,3	144,7	29,7	73,8	47	0 (0)	0 (0)	10 (21,3)	2 (4,3)	4 (8,5)	1 (2,1)	10 (21,3)
	30-35 ans	84,8	196,4	47	86,7	46	1 (2,2)	0 (0)	11 (23,9)	2 (4,3)	3 (6,5)	1 (2,2)	12 (26,1)
	15-35 ans	81,5	176,5	40,5	89	132	1 (0,8)	0 (0)	25 (18,9)	7 (5,3)	8 (6,1)	2 (1,5)	27 (20,5)

Tableau II.16: Prévalence des microfilaries dans la chambre antérieure de l'oeil (MFCA) et des kératites ponctuées (KP) par zone d'endémie et par classe d'âge.
 MFCA: +: nombre (et pourcentage) de porteurs de MFCA; ≥5 et ≥20: nombre (et pourcentage) de sujets présentant respectivement 5 mf ou plus et 20 mf ou plus dans au moins un oeil.
 KP: +: nombre (et pourcentage) de porteurs de KP; ≥5: (nombre (et pourcentage) de sujets présentant 5 KP ou plus dans au moins un oeil.
 IMF: Indice microfilarien; MACB, MWCB et MGP: respectivement moyenne arithmétique, moyenne de Williams et moyenne géométrique chez les sujets positifs des charges microfilarieuses par biopsie.

ZONE	AGE	Indices parasitologiques par âge				EX.	MFCA			K P	
		IMF	MACB	MWCB	MGP		+	≥5	≥20	+	≥5
BABIDAN-KOUBAO (Hommes)	15-19 ans	100	459,5	228,4	224,6	13	10 (76,9)	6 (46,2)	4 (30,8)	7 (53,8)	1 (7,7)
	20-29 ans	100	522,4	381,5	380,9	34	23 (67,6)	13 (38,2)	5 (14,7)	20 (58,8)	3 (8,8)
	30-39 ans	96,4	506,5	321,1	396,2	28	15 (53,6)	8 (28,6)	4 (14,3)	14 (50,0)	5 (17,9)
	40-49 ans	100	580,9	320,4	317,9	16	13 (81,2)	12 (75,0)	9 (56,2)	8 (50,0)	3 (18,7)
	≥ 50 ans	100	434,7	360,7	360,5	6	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0)	1 (16,7)	1 (16,7)
	15-34 ans	100	515	345,5	343,9	65	43 (66,2)	23 (35,4)	11 (16,9)	36 (55,4)	7 (10,8)
≥15 ans	99	513,6	327,9	346,7	97	63 (64,9)	39 (40,2)	22 (22,7)	50 (51,5)	13 (13,4)	
BABIDAN-KOUBAO (Femmes)	15-19 ans	100	172,6	92,9	87	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	5 (38,5)	1 (7,7)
	20-29 ans	92,9	250	116,8	167,9	28	8 (28,6)	3 (10,7)	0 (0)	10 (35,7)	1 (3,6)
	30-39 ans	100	362,6	161,8	154	40	21 (52,5)	8 (20,0)	3 (7,5)	15 (37,5)	2 (5,0)
	40-49 ans	100	294,9	245,7	245,4	9	6 (66,7)	3 (33,3)	1 (11,1)	4 (44,4)	1 (11,1)
	≥ 50 ans	100	398,8	336,7	336,5	7	3 (42,9)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	15-34 ans	96,9	250	121,9	139,4	64	21 (32,8)	7 (10,9)	1 (1,6)	24 (37,5)	3 (4,7)
≥ 15 ans	97,9	300,1	149,9	161,5	97	39 (40,2)	16 (16,5)	4 (4,1)	34 (35,1)	5 (5,2)	
MBANG MBOUM (Hommes)	15-19 ans	75	2,6	1,8	2,8	16	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (31,2)	0 (0)
	20-29 ans	78,6	104,3	17,4	36,5	20	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	11 (55,0)	1 (5,0)
	30-39 ans	69,2	98,3	18,1	62	14	2 (14,3)	1 (7,1)	0 (0)	7 (50,0)	2 (14,3)
	40-49 ans	77,8	108	36,3	103,5	6	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0)	3 (50,0)	2 (33,3)
	≥ 50 ans	82,9	83,5	17,6	29,1	30	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	17 (56,7)	1 (3,3)
	15-35 ans	76,3	88,8	11,4	23,3	45	3 (6,7)	2 (4,4)	1 (2,2)	21 (46,7)	3 (6,7)
≥ 15 ans	78,7	88,8	17,2	34,9	86	6 (7,0)	4 (4,7)	2 (2,3)	43 (50,0)	6 (7,0)	
MBANG MBOUM (Femmes)	15-19 ans	44,4	19,2	3	20,4	20	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (20,0)	0 (0)
	20-29 ans	59,5	21,8	4,6	15,4	25	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)	10 (40,0)	0 (0)
	30-39 ans	67,7	15,7	4,9	11,6	17	3 (17,6)	3 (17,6)	2 (11,8)	9 (52,9)	1 (5,9)
	40-49 ans	63,2	72,8	6,8	21,8	14	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	5 (35,7)	0 (0)
	≥ 50 ans	44,4	23	2	8,8	21	5 (23,8)	2 (9,5)	2 (9,5)	5 (23,8)	1 (4,8)
	15-35 ans	56,2	20,1	4,2	16,4	53	2 (3,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	18 (34,0)	0 (0)
≥ 15 ans	56,8	27,6	4	14,2	97	10 (10,3)	5 (5,2)	4 (4,1)	33 (34,0)	2 (2,1)	

Tableau II.17: Prévalence des lésions oculaires graves (LOG) par zone d'endémie et par classe d'âge.

KS (kératites sclérosantes): +: présence quel que soit le stade; AAV: KS affectant l'axe visuel dans au moins un oeil.

CR (choriorétinite): +: présence quel que soit le stade; CAN: CR avec choroïde à nu dans au moins un oeil.

PO (papille optique): AO: atrophie optique au moins dans un oeil; PP: paleur papillaire au moins dans un oeil chez des sujets sans AO.

IMF: Indice microfilarien; MACB, MWCB et MGP: respectivement moyenne arithmétique, moyenne de Williams et moyenne géométrique chez les sujets positifs des charges microfilarieuses par biopsie.

ZONE	AGE	Indices parasitologiques par âge				EX.	K S		C R		P O		LOG
		IMF	MACB	MWCB	MGP		+	AAV	+	CAN	PP	AO	
BABIDAN-KOUBAO (Hommes)	15-19 ans	100	459,5	228,4	224,6	13	1 (7,7)	0 (0)	6 (46,2)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	6 (46,2)
	20-29 ans	100	522,4	381,5	380,9	34	6 (17,6)	1 (2,9)	9 (26,5)	3 (8,8)	3 (8,8)	1 (2,9)	16 (47,1)
	30-39 ans	96,4	506,5	321,1	396,2	28	9 (32,1)	2 (7,1)	9 (32,1)	4 (14,3)	0 (0)	3 (10,7)	13 (46,4)
	40-49 ans	100	580,9	320,4	317,9	16	5 (31,2)	2 (12,5)	6 (37,5)	3 (18,7)	0 (0)	3 (18,7)	11 (68,7)
	≥ 50 ans	100	434,7	360,7	360,5	6	3 (50,0)	2 (33,3)	2 (33,3)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	3 (50,0)
	15-34 ans	100	515	345,5	343,9	65	13 (20,0)	3 (4,6)	22 (33,8)	6 (9,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	32 (49,2)
≥ 15 ans	99	513,6	327,9	346,7	97	24 (24,7)	7 (7,2)	32 (33,0)	11 (11,3)	5 (5,2)	8 (8,2)	49 (50,0)	
BABIDAN-KOUBAO (Femmes)	15-19 ans	100	172,6	92,9	87	13	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)
	20-29 ans	92,9	250	116,8	167,9	28	0 (0)	0 (0)	8 (28,6)	1 (3,6)	2 (7,1)	0 (0)	8 (28,6)
	30-39 ans	100	362,6	161,8	154	40	3 (7,5)	0 (0)	12 (30,0)	0 (0)	2 (5,0)	2 (5,0)	13 (32,5)
	40-49 ans	100	294,9	245,7	245,4	9	2 (22,2)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	3 (33,3)
	≥ 50 ans	100	398,8	336,7	336,5	7	1 (14,3)	0 (0)	2 (28,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (42,9)
	15-34 ans	96,9	250	121,9	139,4	64	2 (3,1)	1 (1,6)	15 (23,4)	2 (3,1)	3 (4,7)	1 (1,6)	15 (23,4)
≥ 15 ans	97,9	300,1	149,9	161,5	97	7 (7,2)	1 (1,0)	25 (25,8)	2 (2,1)	4 (4,1)	3 (3,1)	28 (28,9)	
MBANG MBOUM (Hommes)	15-19 ans	75	2,6	1,8	2,8	16	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	20-29 ans	78,6	104,3	17,4	36,5	20	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	30-39 ans	69,2	98,3	18,1	62	14	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)
	40-49 ans	77,8	108	36,3	103,5	6	0 (0)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	2 (33,3)
	≥ 50 ans	82,9	83,5	17,6	29,1	30	1 (3,3)	0 (0)	10 (33,3)	1 (3,3)	2 (6,7)	0 (0)	12 (40,0)
	15-35 ans	76,3	88,8	11,4	23,3	45	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≥ 15 ans	78,7	88,8	17,2	34,9	86	1 (1,2)	0 (0)	13 (15,1)	1 (1,2)	3 (3,5)	0 (0)	14 (16,3)	
MBANG MBOUM (Femmes)	15-19 ans	44,4	19,2	3	20,4	20	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	2 (10,0)
	20-29 ans	59,5	21,8	4,6	15,4	25	0 (0)	0 (0)	3 (12,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (12,0)
	30-39 ans	67,7	15,7	4,9	11,6	17	1 (5,9)	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	2 (11,8)
	40-49 ans	63,2	72,8	6,8	21,8	14	0 (0)	0 (0)	3 (21,4)	1 (7,1)	0 (0)	1 (7,1)	3 (21,4)
	≥ 50 ans	44,4	23	2	8,8	21	1 (4,8)	0 (0)	5 (23,8)	1 (4,8)	0 (0)	1 (4,8)	7 (33,3)
	15-35 ans	56,2	20,1	4,2	16,4	53	1 (1,9)	0 (0)	4 (7,5)	0 (0)	1 (1,9)	1 (1,9)	6 (11,3)
≥ 15 ans	56,8	27,6	4	14,2	97	2 (2,1)	0 (0)	13 (13,4)	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (3,1)	17 (17,5)	

Tableau II.18: Nombre de sujets présentant (et prévalence) des lésions oculaires en fonction de la charge microfilarienne dermique dans les villages hyperendémiques.
 MFCA: Microfilaires dans la chambre antérieure; KP: Kératite ponctuée; KS: Kératite sclérosante; CR: Choriorétinite; PO: Papille optique; LOG: Lésions oculaires graves.
 +: porteurs de lésions; ≥5 et ≥20: nombre (et pourcentage) de sujets présentant respectivement 5 lésions (MFCA ou KP) ou plus et 20 MFCA ou plus dans au moins un oeil;
 AAV: Kératite sclérosante affectant l'axe visuel; CAN: Choriorétinite avec choroïde à nu; PP: Pâleur papillaire; AO: Atrophie optique.

ZONE	CHARGE (mf/biopsie)	EX.	MFCA			K P		K S		C R		P O		L O G
			+	≥5	≥20	+	≥5	+	AAV	+	CAN	PP	AO	
Babidan- Koubao	0	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0,5 - 24,5	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	25 - 49,5	3	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
	50 - 99,5	3	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	3 (100,0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	100 - 249,5	9	5 (55,6)	1 (11,1)	0 (0)	3 (33,3)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (11,1)
	250 - 499,5	25	16 (64,0)	8 (32,0)	2 (8,0)	13 (52,0)	3 (12,0)	7 (28,0)	0 (0)	7 (28,0)	2 (8,0)	0 (0)	1 (4,0)	14 (56,0)
	≥ 500	28	24 (85,7)	17 (60,7)	10 (35,7)	18 (64,3)	3 (10,7)	7 (25,0)	3 (10,7)	14 (50,0)	5 (17,9)	3 (10,7)	4 (14,3)	17 (60,7)
Total	71	47	26	12	40	9	14	3	23	7	4	5	33	
Kouman - Reh	0	10	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	3 (30,0)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	1 (10,0)
	0,5 - 24,5	17	2 (11,8)	2 (11,8)	1 (5,9)	6 (35,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (11,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (11,8)
	25 - 49,5	13	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	4 (30,8)	0 (0)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	3 (23,1)
	50 - 99,5	21	8 (38,1)	1 (4,8)	1 (4,8)	5 (23,8)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	4 (19,0)	1 (4,8)	2 (9,5)	0 (0)	5 (23,8)
	100 - 249,5	52	21 (40,4)	13 (25,0)	6 (11,5)	16 (30,8)	3 (5,8)	1 (1,9)	0 (0)	5 (9,6)	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	6 (11,5)
	250 - 499,5	41	18 (43,9)	10 (24,4)	3 (7,3)	15 (36,6)	1 (2,4)	5 (12,2)	0 (0)	9 (22,0)	1 (2,4)	1 (2,4)	3 (7,3)	13 (31,7)
	≥ 500	16	12 (75,0)	8 (50,0)	4 (25,0)	4 (25,0)	1 (6,2)	3 (18,7)	1 (6,2)	2 (12,5)	1 (6,2)	0 (0)	1 (6,2)	5 (31,2)
Total	170	64	34	15	53	7	10	2	25	5	4	4	35	
Sora Mboum- Lagoye	0	27	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (22,2)	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0,5 - 24,5	63	7 (11,1)	3 (4,8)	2 (3,2)	19 (30,2)	2 (3,2)	1 (1,6)	0 (0)	8 (12,7)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	9 (14,3)
	25 - 49,5	20	1 (5,0)	0 (0)	0 (0)	4 (20,0)	0 (0)	1 (5,0)	1 (5,0)	4 (20,0)	0 (0)	2 (10,0)	1 (5,0)	4 (20,0)
	50 - 99,5	32	4 (12,5)	2 (6,2)	0 (0)	10 (31,2)	0 (0)	1 (3,1)	0 (0)	4 (12,5)	2 (6,2)	0 (0)	1 (3,1)	5 (15,6)
	100 - 249,5	50	17 (34,0)	5 (10,0)	3 (6,0)	20 (40,0)	1 (2,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	8 (16,0)	1 (2,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	10 (20,0)
	250 - 499,5	14	5 (35,7)	2 (14,3)	1 (7,1)	8 (57,1)	1 (7,1)	2 (14,3)	2 (14,3)	3 (21,4)	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (7,1)	5 (35,7)
	≥ 500	3	3 (100,0)	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)
Total	209	37	12	6	69	6	7	5	27	4	8	4	33	

Tableau II.19: Nombre de sujets présentant (et prévalence) des lésions oculaires en fonction de la charge microfilarienne dermique à Touboro et en zone de mésoendémie.
 MFCA: Microfilaires dans la chambre antérieure; KP: Kératite ponctuée; KS: Kératite sclérosante; CR: Choriorétinite; PO: Papille optique; LOG: Lésions oculaires graves.
 +: porteurs de lésions; ≥5 et ≥20: nombre (et pourcentage) de sujets présentant respectivement 5 lésions (MFCA ou KP) ou plus et 20 MFCA ou plus dans au moins un oeil;
 AAV: Kératite sclérosante affectant l'axe visuel; CAN: Choriorétinite avec choroïde à nu; PP: Pâleur papillaire; AO: Atrophie optique.

ZONE	CHARGE (mf/biopsie)	EX.	MFCA			K P		K S		C R		P O		L O G
			+	≥5	≥20	+	≥5	+	A A V	+	C A N	PP	A O	
Touboro	0	24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)
	0,5 - 24,5	19	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10,5)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	2 (10,5)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	2 (10,5)
	25 - 49,5	13	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)
	50 - 99,5	12	3 (25,0)	1 (8,3)	0 (0)	5 (41,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16,7)	1 (8,3)	1 (8,3)	0 (0)	2 (16,7)
	100 - 249,5	25	10 (40,0)	5 (20,0)	2 (8,0)	9 (36,0)	3 (12,0)	1 (4,0)	0 (0)	7 (28,0)	4 (16,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	8 (32,0)
	250 - 499,5	26	17 (65,4)	11 (42,3)	5 (19,2)	8 (30,8)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	6 (23,1)	1 (3,8)	3 (11,5)	0 (0)	7 (26,9)
	≥ 500	11	6 (54,5)	5 (45,5)	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	4 (36,4)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	4 (36,4)
Total	130	38	23	8	32	8	1	0	24	7	8	2	26	
Ndok-Vongna	0	189	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	86 (45,5)	8 (4,2)	1 (0,5)	0 (0)	22 (11,6)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	22 (11,6)
	0,5 - 24,5	102	3 (2,9)	0 (0)	0 (0)	51 (50,0)	3 (2,9)	3 (2,9)	2 (2,0)	7 (6,9)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	10 (9,8)
	25 - 49,5	29	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	14 (48,3)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	3 (10,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (10,3)
	50 - 99,5	31	3 (9,7)	0 (0)	0 (0)	20 (64,5)	2 (6,5)	1 (3,2)	0 (0)	6 (19,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (22,6)
	100 - 249,5	26	4 (15,4)	1 (3,8)	0 (0)	13 (50,0)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	4 (15,4)	2 (7,7)	1 (3,8)	1 (3,8)	4 (15,4)
	250 - 499,5	11	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0)	4 (36,4)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	2 (18,2)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	2 (18,2)
	≥ 500	6	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	3 (50,0)	1 (16,7)	0 (0)	1 (16,7)	3 (50,0)
Total	394	18	4	1	189	18	5	2	47	4	3	2	51	

ANNEXE III:

**Tableaux concernant l'effet du traitement
par ivermectine sur les indices parasitologiques**



Tableau III.1: Répartition par âge et par sexe des sujets des groupes de suivi parasitologique.

		5-9 ans			10-14 ans			15-29 ans			30-49 ans			≥50 ans			Total		
		H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T	H	F	T
Groupe 1	n %	98 8,7	100 8,9	198 17,7	87 7,8	56 5,0	143 12,8	250 22,3	165 14,7	415 37,0	181 16,1	105 9,4	286 25,5	51 4,5	28 2,5	79 7,0	667 59,5	454 40,5	1121 100,0
Groupe 2	n %	26 19,1	11 8,1	37 27,2	16 11,8	12 8,8	28 20,6	22 16,2	3 2,2	25 18,4	24 17,6	14 10,3	38 27,9	4 2,9	4 2,9	8 5,9	92 67,6	44 32,4	136 100,0
Groupe 3	n %	64 14,8	39 9,0	103 23,8	41 9,5	32 7,4	73 16,9	79 18,2	26 6,0	105 24,2	73 16,9	45 10,4	118 27,3	28 6,5	6 1,4	34 7,9	285 65,8	148 34,2	433 100,0
Groupe 4	n %	17 4,6	15 4,1	32 8,7	32 8,7	13 3,5	45 12,2	115 31,2	37 10,0	152 41,2	78 21,1	31 8,4	109 29,5	20 5,4	11 3,0	31 8,4	262 71,0	107 29,0	369 100,0
Groupe 5	n %	19 15,7	11 9,1	30 24,8	16 13,2	2 1,7	18 14,9	38 31,4	5 4,1	43 35,5	22 18,2	6 5,0	28 23,1	2 1,7	0 0,0	2 1,7	97 80,2	24 19,8	121 100,0
Groupe 6	n %	1 1,2	1 1,2	2 2,5	4 4,9	1 1,2	5 6,2	41 50,6	1 1,2	42 51,9	24 29,6	5 6,2	29 35,8	3 3,7	0 0,0	3 3,7	73 90,1	8 9,9	81 100,0
Groupe 7	n %	14 8,5	11 6,7	25 15,2	13 7,9	13 7,9	26 15,9	34 20,7	13 7,9	47 28,7	35 21,3	24 14,6	59 36,0	2 1,2	5 3,0	7 4,3	98 59,8	66 40,2	164 100,0
Groupe 8	n %	22 14,4	13 8,5	35 22,9	18 11,8	8 5,2	26 17,0	23 15,0	7 4,6	30 19,6	31 20,3	23 15,0	54 35,3	2 1,3	6 3,9	8 5,2	96 62,7	57 37,3	153 100,0

Tableau III.2: Comparaison de l'indice microfilarien (moitié supérieure droite du tableau) et de la répartition des charges microfilariennes (moitié inférieure gauche), entre les différents groupes de suivi parasitologique: résultats des tests du chi2.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6	Groupe 7	Groupe 8
Groupe 1	-	4,1	13,28	0,23	2,72	2,36	6,98	11,5
Groupe 2	11,58	-	13,05	4,63	0,07	7,31	0,17	1,75
Groupe 3	63,16	40,74	-	5,64	10,27	0,08	18,37	23,73
Groupe 4	5,03	7,76	63,19	-	3,21	1,33	7,5	12,13
Groupe 5	3,37	7,86	26,61	3,6	-	5,69	0,45	2,42
Groupe 6	6,59	10,63	22,66	4,09	5,2	-	10,42	15,76
Groupe 7	52,59	13,85	100,33	29,95	15,77	18,43	-	0,92
Groupe 8	51,17	14,41	98,69	29,37	15,14	17,49	0,84	-

Tableau III.3: Comparaison des moyennes géométriques des charges (MWCB) (moitié supérieure droite du tableau) et des charges microfilariennes de communauté (CMFL) (moitié inférieure gauche), entre les différents groupes de suivi parasitologique: résultats des tests de l'écart-réduit.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6	Groupe 7	Groupe 8
Groupe 1	-	2,29	7,73	1,74	0,76	0,78	5,51	5,67
Groupe 2	1,55	-	6,88	1,01	1,04	0,9	2,17	2,33
Groupe 3	1,97	2,05	-	7,86	5,16	4,82	10,05	10,14
Groupe 4	0,18	0,56	1,97	-	0,28	0,17	3,77	3,94
Groupe 5	0,22	0,34	1,71	0,11	-	0,07	3,13	3,27
Groupe 6	0,49	0,87	1,16	0,56	0,54	-	2,84	2,97
Groupe 7	2,39	0,92	3,08	2,02	1,28	1,83	-	0,19
Groupe 8	3,87	1,44	3,65	3,13	1,8	2,36	0,57	-

Tableau III.4: Comparaisons du pourcentage de sujets présentant plus de 100 microfilaries par biopsie (moitié supérieure droite du tableau) et plus de 200 microfilaries par biopsie (moitié inférieure gauche), entre les différents groupes de suivi parasitologique avant traitement: résultats des tests du chi2.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6	Groupe 7	Groupe 8
Groupe 1	-	0,45	52,29	1,99	0,19	0,002	14,83	16,53
Groupe 2	1,51	-	24,96	0,06	0,02	0,16	5,24	6,27
Groupe 3	28,78	21,43	-	49,84	21,17	13,17	66,24	68,06
Groupe 4	0,4	0,52	25,26	-	0,17	0,43	6,51	7,79
Groupe 5	0,07	0,46	12,61	0,01	-	0,07	5,66	6,69
Groupe 6	0,04	0,88	6,89	0,24	0,11	-	5,68	6,63
Groupe 7	38,24	10,96	85,92	24,36	15,06	13,96	-	0,07
Groupe 8	19,35	9,86	79,93	21,87	13,78	12,92	0,02	-

Tableau III.5: Répartition des charges dermiques avant et six mois après un premier traitement en zone d'hyperendémie moyenne (groupe 1).

Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt	Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt
0	136	296	42,5 - 44,5	10	4
0,5	32	51	45 - 47	10	5
1	15	64	47,5 - 49,5	9	7
1,5	15	62	50 - 54,5	13	10
2	9	38	55 - 59,5	16	7
2,5	6	48	60 - 64,5	19	4
3	6	37	65 - 69,5	11	5
3,5	6	22	70 - 74,5	17	3
4	2	20	75 - 79,5	14	5
4,5	4	24	80 - 84,5	4	1
5	2	34	85 - 89,5	13	4
5,5	4	26	90 - 94,5	13	3
6	4	16	95 - 99,5	15	0
6,5	4	11	100 - 109,5	21	5
7	8	14	110 - 119,5	27	2
7,5	1	20	120 - 129,5	22	2
8	3	12	130 - 139,5	22	2
8,5	4	12	140 - 149,5	26	2
9	0	8	150 - 174,5	46	3
9,5	2	9	175 - 199,5	57	1
10 - 12	16	44	200 - 224,5	36	2
12,5 - 14,5	14	27	225 - 249,5	36	2
15 - 17	14	32	250 - 299,5	43	3
17,5 - 19,5	10	22	300 - 349,5	42	1
20 - 22	10	12	350 - 399,5	36	0
22,5 - 24,5	11	15	400 - 449,5	30	0
25 - 27	8	11	450 - 499,5	16	0
27,5 - 29,5	14	13	500 - 749,5	59	0
30 - 32	12	11	750 - 999,5	19	1
32,5 - 34,5	11	16	1000 - 1249,5	7	0
35 - 37	11	5	1250 - 1499,5	5	0
37,5 - 39,5	5	3	≥1500	1	1
40 - 42	7	1	TOTAL	1121	1121

Tableau III.6: Répartition des charges dermiques avant et un an après un premier traitement en zone d'hyperendémie moyenne (groupe 2).

Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt	Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt
0	13	11	42,5 - 44,5	2	5
0,5	3	3	45 - 47	4	1
1	0	2	47,5 - 49,5	3	5
1,5	0	2	50 - 54,5	3	3
2	1	5	55 - 59,5	0	5
2,5	0	1	60 - 64,5	1	2
3	0	2	65 - 69,5	4	0
3,5	0	0	70 - 74,5	5	2
4	0	1	75 - 79,5	0	3
4,5	0	1	80 - 84,5	1	0
5	0	0	85 - 89,5	1	1
5,5	1	1	90 - 94,5	3	3
6	0	0	95 - 99,5	1	2
6,5	0	0	100 - 109,5	3	4
7	0	2	110 - 119,5	3	3
7,5	0	1	120 - 129,5	1	2
8	2	1	130 - 139,5	4	5
8,5	1	1	140 - 149,5	1	1
9	0	3	150 - 174,5	8	1
9,5	1	2	175 - 199,5	4	4
10 - 12	2	2	200 - 224,5	5	4
12,5 - 14,5	0	3	225 - 249,5	2	3
15 - 17	2	4	250 - 299,5	7	2
17,5 - 19,5	0	0	300 - 349,5	3	1
20 - 22	0	2	350 - 399,5	5	2
22,5 - 24,5	2	3	400 - 449,5	5	1
25 - 27	2	4	450 - 499,5	2	1
27,5 - 29,5	1	3	500 - 749,5	10	0
30 - 32	0	2	750 - 999,5	5	1
32,5 - 34,5	3	2	1000 - 1249,5	3	0
35 - 37	0	2	1250 - 1499,5	0	0
37,5 - 39,5	3	2	≥1500	0	0
40 - 42	0	1	TOTAL	136	136

Tableau III.7: Répartition des charges dermiques avant et un an après un premier traitement chez des sujets résidant en zone d'hyper, méso et hypoendémie (groupe 3).

Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt	Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt
0	101	147	42,5 - 44,5	2	8
0,5	16	10	45 - 47	6	4
1	11	7	47,5 - 49,5	3	8
1,5	3	7	50 - 54,5	5	4
2	8	10	55 - 59,5	4	6
2,5	9	4	60 - 64,5	3	3
3	7	5	65 - 69,5	10	1
3,5	5	4	70 - 74,5	9	2
4	2	5	75 - 79,5	6	5
4,5	1	5	80 - 84,5	4	2
5	4	5	85 - 89,5	4	1
5,5	1	4	90 - 94,5	6	6
6	1	2	95 - 99,5	6	3
6,5	3	1	100 - 109,5	10	5
7	0	5	110 - 119,5	9	4
7,5	1	3	120 - 129,5	3	3
8	2	5	130 - 139,5	5	6
8,5	4	3	140 - 149,5	2	2
9	0	3	150 - 174,5	13	4
9,5	2	5	175 - 199,5	13	4
10 - 12	3	7	200 - 224,5	8	6
12,5 - 14,5	1	9	225 - 249,5	9	3
15 - 17	7	16	250 - 299,5	14	2
17,5 - 19,5	4	2	300 - 349,5	4	1
20 - 22	5	13	350 - 399,5	7	2
22,5 - 24,5	4	7	400 - 449,5	6	1
25 - 27	7	10	450 - 499,5	3	1
27,5 - 29,5	6	4	500 - 749,5	11	0
30 - 32	3	5	750 - 999,5	5	1
32,5 - 34,5	6	5	1000 - 1249,5	3	0
35 - 37	4	4	1250 - 1499,5	0	0
37,5 - 39,5	5	9	≥1500	0	0
40 - 42	4	4	TOTAL	433	433

Tableau III.8: Répartition des charges dermiques avant et six mois après deux traitements espacés de six mois en zone d'hyperendémie moyenne (groupe 4).

Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt	Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt
0	31	99	42,5 - 44,5	4	4
0,5	10	24	45 - 47	1	3
1	6	11	47,5 - 49,5	3	2
1,5	7	10	50 - 54,5	2	4
2	2	15	55 - 59,5	8	2
2,5	3	9	60 - 64,5	7	1
3	2	11	65 - 69,5	3	4
3,5	0	4	70 - 74,5	4	0
4	0	9	75 - 79,5	5	1
4,5	2	13	80 - 84,5	3	1
5	1	8	85 - 89,5	4	2
5,5	1	6	90 - 94,5	3	0
6	1	6	95 - 99,5	5	1
6,5	2	4	100 - 109,5	9	0
7	1	8	110 - 119,5	9	2
7,5	0	4	120 - 129,5	8	1
8	0	2	130 - 139,5	9	0
8,5	1	3	140 - 149,5	10	0
9	0	4	150 - 174,5	14	0
9,5	2	3	175 - 199,5	23	1
10 - 12	7	11	200 - 224,5	12	1
12,5 - 14,5	3	16	225 - 249,5	8	0
15 - 17	4	10	250 - 299,5	11	0
17,5 - 19,5	0	10	300 - 349,5	20	1
20 - 22	4	2	350 - 399,5	16	0
22,5 - 24,5	4	7	400 - 449,5	12	0
25 - 27	0	5	450 - 499,5	5	0
27,5 - 29,5	8	6	500 - 749,5	20	0
30 - 32	9	0	750 - 999,5	6	1
32,5 - 34,5	4	5	1000 - 1249,5	3	0
35 - 37	3	8	1250 - 1499,5	2	0
37,5 - 39,5	0	1	≥1500	0	0
40 - 42	2	3	TOTAL	369	369

Tableau III.9: Répartition des charges dermiques avant, six mois après un premier traitement, et un an après un deuxième traitement suivant de six mois la premier en zone d'hyperendémie moyenne (groupe 5).

Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif 6 mois ap. 1° ttt	Effectif 1 an ap. 2° ttt	Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif 6 mois ap. 1° ttt	Effectif 1 an ap. 2° ttt
0	12	30	26	42,5 - 44,5	0	0	2
0,5	2	2	4	45 - 47	3	0	2
1	2	10	2	47,5 - 49,5	2	3	0
1,5	0	3	2	50 - 54,5	1	1	0
2	2	2	0	55 - 59,5	1	0	4
2,5	0	4	1	60 - 64,5	3	0	1
3	1	3	4	65 - 69,5	2	1	1
3,5	0	3	0	70 - 74,5	2	1	1
4	0	2	0	75 - 79,5	1	0	2
4,5	1	1	2	80 - 84,5	0	0	3
5	0	4	3	85 - 89,5	1	0	1
5,5	1	5	1	90 - 94,5	1	1	0
6	0	2	3	95 - 99,5	0	0	1
6,5	1	2	1	100 - 109,5	1	0	2
7	1	6	1	110 - 119,5	3	0	1
7,5	0	0	2	120 - 129,5	3	0	0
8	0	0	0	130 - 139,5	2	0	2
8,5	0	0	0	140 - 149,5	3	1	3
9	0	2	1	150 - 174,5	5	1	7
9,5	0	2	1	175 - 199,5	8	0	0
10 - 12	1	7	1	200 - 224,5	5	0	1
12,5 - 14,5	2	1	3	225 - 249,5	1	0	3
15 - 17	5	6	6	250 - 299,5	7	0	2
17,5 - 19,5	2	2	1	300 - 349,5	6	1	1
20 - 22	2	1	2	350 - 399,5	1	0	1
22,5 - 24,5	3	0	4	400 - 449,5	1	0	1
25 - 27	1	1	2	450 - 499,5	2	0	0
27,5 - 29,5	1	3	2	500 - 749,5	6	0	0
30 - 32	0	2	1	750 - 999,5	6	0	0
32,5 - 34,5	1	4	0	1000 - 1249,5	1	0	0
35 - 37	0	1	1	1250 - 1499,5	1	0	0
37,5 - 39,5	0	0	2	≥1500	0	0	0
40 - 42	1	0	0	TOTAL	121	121	121

Tableau III.10: Répartition des charges dermiques avant, six mois après un premier, un deuxième et un troisième traitement (ces traitements étant espacés de six mois) en zone d'hyperendémie moyenne (groupe 6).

Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif 6 mois après 1° ttt	Effectif 6 mois après 2° ttt	Effectif 6 mois après 3° ttt	Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif 6 mois après 1° ttt	Effectif 6 mois après 2° ttt	Effectif 6 mois après 3° ttt
0	3	25	26	26	42,5 - 44,5	1	1	0	0
0,5	4	1	5	5	45 - 47	1	1	1	0
1	1	2	1	5	47,5 - 49,5	2	0	1	0
1,5	4	8	2	8	50 - 54,5	2	0	1	1
2	0	5	2	1	55 - 59,5	1	0	0	1
2,5	0	1	3	3	60 - 64,5	4	0	0	0
3	0	4	3	0	65 - 69,5	0	0	1	0
3,5	0	1	0	4	70 - 74,5	1	0	0	0
4	0	2	3	1	75 - 79,5	1	0	0	1
4,5	1	0	2	1	80 - 84,5	0	0	0	0
5	0	1	1	2	85 - 89,5	1	0	1	0
5,5	1	3	1	1	90 - 94,5	1	0	0	0
6	0	3	1	0	95 - 99,5	0	0	1	0
6,5	1	2	2	0	100 - 109,5	1	0	0	1
7	0	0	2	0	110 - 119,5	2	0	0	0
7,5	0	0	0	2	120 - 129,5	1	1	0	0
8	0	1	1	1	130 - 139,5	2	0	0	0
8,5	0	1	1	1	140 - 149,5	2	0	0	0
9	0	0	0	1	150 - 174,5	4	1	0	1
9,5	0	0	1	1	175 - 199,5	5	1	0	0
10 - 12	3	8	2	3	200 - 224,5	2	0	0	0
12,5 - 14,5	0	2	2	1	225 - 249,5	3	0	0	0
15 - 17	0	3	4	2	250 - 299,5	3	0	0	0
17,5 - 19,5	0	0	0	0	300 - 349,5	4	0	1	0
20 - 22	2	0	1	2	350 - 399,5	1	0	0	0
22,5 - 24,5	2	0	1	1	400 - 449,5	3	0	0	0
25 - 27	0	0	0	1	450 - 499,5	2	0	0	0
27,5 - 29,5	2	1	2	2	500 - 749,5	4	0	0	0
30 - 32	1	1	0	0	750 - 999,5	0	0	0	0
32,5 - 34,5	1	1	2	0	1000 - 1249,5	0	0	0	0
35 - 37	0	0	1	1	1250 - 1499,5	1	0	0	0
37,5 - 39,5	0	0	0	0	≥1500	0	0	0	0
40 - 42	0	0	2	0	TOTAL	81	81	81	81

Tableau III.11: Répartition des charges dermiques avant et six mois après un premier traitement à demi dose (75µg/kg) en zone d'hyperendémie forte (groupe 7).

Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt	Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt
0	9	16	42,5 - 44,5	1	0
0,5	1	2	45 - 47	1	1
1	0	1	47,5 - 49,5	1	3
1,5	0	4	50 - 54,5	1	4
2	1	2	55 - 59,5	2	1
2,5	1	1	60 - 64,5	0	3
3	2	4	65 - 69,5	2	3
3,5	0	1	70 - 74,5	2	2
4	2	1	75 - 79,5	0	2
4,5	1	0	80 - 84,5	2	1
5	1	0	85 - 89,5	0	4
5,5	1	4	90 - 94,5	2	2
6	1	2	95 - 99,5	2	1
6,5	0	2	100 - 109,5	1	1
7	0	0	110 - 119,5	4	4
7,5	1	1	120 - 129,5	1	5
8	2	1	130 - 139,5	2	5
8,5	1	2	140 - 149,5	1	1
9	1	0	150 - 174,5	3	2
9,5	0	2	175 - 199,5	7	2
10 - 12	1	6	200 - 224,5	8	5
12,5 - 14,5	2	4	225 - 249,5	2	2
15 - 17	0	2	250 - 299,5	10	5
17,5 - 19,5	1	5	300 - 349,5	9	3
20 - 22	2	4	350 - 399,5	10	1
22,5 - 24,5	0	6	400 - 449,5	7	0
25 - 27	1	5	450 - 499,5	5	0
27,5 - 29,5	2	2	500 - 749,5	14	3
30 - 32	2	4	750 - 999,5	15	0
32,5 - 34,5	1	4	1000 - 1249,5	6	1
35 - 37	0	3	1250 - 1499,5	1	1
37,5 - 39,5	2	0	≥1500	1	0
40 - 42	2	5	TOTAL	164	164

Tableau III.12: Répartition des charges dermiques avant et six mois après deux traitements espacés de six mois, le premier ayant été administré à demi dose (75µg/kg), en zone d'hyperendémie forte (groupe 7).

Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt	Charge mf par biopsie	Effectif avant ttt	Effectif après ttt
0	7	18	42,5 - 44,5	2	3
0,5	2	3	45 - 47	1	2
1	1	5	47,5 - 49,5	2	1
1,5	1	6	50 - 54,5	1	0
2	1	4	55 - 59,5	3	0
2,5	1	3	60 - 64,5	0	5
3	1	2	65 - 69,5	1	0
3,5	0	0	70 - 74,5	1	2
4	1	6	75 - 79,5	0	3
4,5	0	2	80 - 84,5	1	3
5	1	2	85 - 89,5	0	2
5,5	0	5	90 - 94,5	2	1
6	1	2	95 - 99,5	1	0
6,5	0	2	100 - 109,5	2	0
7	0	3	110 - 119,5	4	2
7,5	1	0	120 - 129,5	1	5
8	0	3	130 - 139,5	2	1
8,5	1	3	140 - 149,5	4	0
9	1	2	150 - 174,5	3	0
9,5	0	0	175 - 199,5	4	1
10 - 12	1	5	200 - 224,5	7	0
12,5 - 14,5	2	8	225 - 249,5	4	0
15 - 17	0	5	250 - 299,5	5	1
17,5 - 19,5	1	7	300 - 349,5	8	0
20 - 22	4	4	350 - 399,5	11	0
22,5 - 24,5	0	5	400 - 449,5	7	0
25 - 27	1	4	450 - 499,5	4	0
27,5 - 29,5	2	2	500 - 749,5	14	1
30 - 32	1	2	750 - 999,5	14	0
32,5 - 34,5	0	4	1000 - 1249,5	6	0
35 - 37	0	0	1250 - 1499,5	2	0
37,5 - 39,5	1	2	≥1500	0	0
40 - 42	3	1	TOTAL	153	153

Charge initiale (mf/ biopsie)	HOMMES				FEMMES			
	N	MWCB avant ttt	MWCB après ttt	Taux de réduct°	N	MWCB avant ttt	MWCB après ttt	Taux de réduct°
0	61	0	0,38	augm°	75	0	0,45	augm°
0,5 - 4,5	48	1,28	0,60	53,1	47	1,46	0,30	79,5
5 - 24,5	47	12,86	1,51	88,3	60	12,26	2,02	83,5
25 - 49,5	53	36,40	1,56	95,7	44	35,23	2,60	92,6
50 - 99,5	76	70,81	4,10	94,2	59	73,83	2,93	96,0
100 - 149,5	77	124,91	4,31	96,5	41	122,33	3,89	96,8
150 - 199,5	64	177,41	7,41	95,8	39	170,95	4,56	97,3
200 - 399,5	131	282,94	9,85	96,5	62	271,22	5,26	98,1
≥ 400	110	599,21	19,03	96,8	27	604,87	9,52	98,4
Total	667	68,37	4,75	93,1	454	28	2,38	91,5

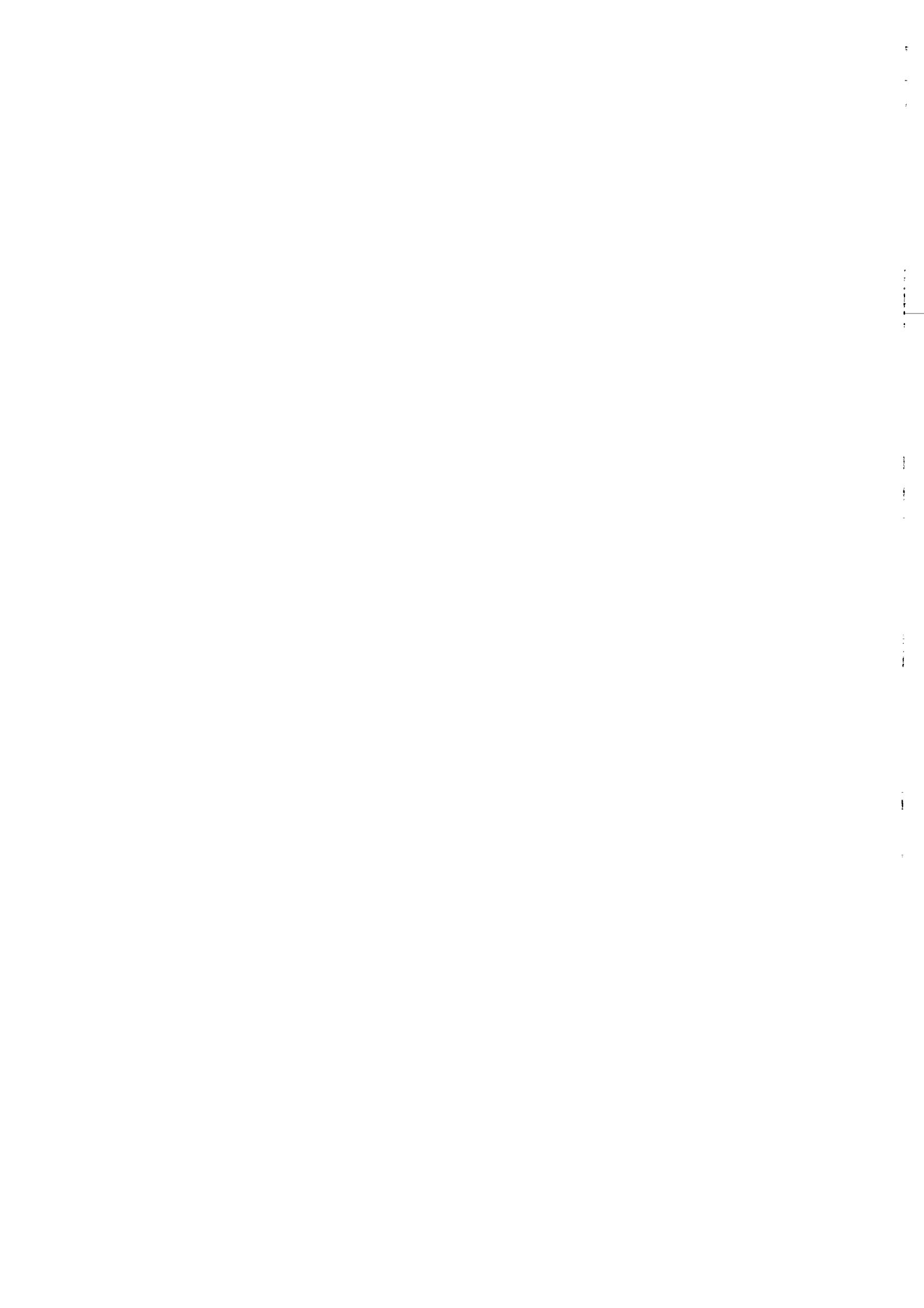
Tableau III.13: Taux de réduction des moyennes géométriques de Williams (MWCB) des densités microfilariennes six mois après un premier traitement par ivermectine, en fonction du sexe et de la charge initiale.

Tableau III.14: Taux de réduction des moyennes géométriques (MWCB) des densités microfilariennes six mois après un premier traitement par ivermectine en fonction de l'âge et de la charge initiale.

Charge initiale (mf/ biopsie)	5 - 9 ans				10 - 14 ans				15 - 29 ans				30 - 49 ans				≥ 50 ans			
	N	MWCB avant ttt	MWCB après ttt	Taux de réduct°	N	MWCB avant ttt	MWCB après ttt	Taux de réduct°	N	MWCB avant ttt	MWCB après ttt	Taux de réduct°	N	MWCB avant ttt	MWCB après ttt	Taux de réduct°	N	MWCB avant ttt	MWCB après ttt	Taux de réduct°
0	81	0	0,34	augm°	26	0	0,48	augm°	17	0	0,21	augm°	8	0	0,84	augm°	4	0	3,4	augm°
0,5 - 4,5	32	1,39	0,41	70,5	26	1,4	0,33	76,4	24	1,53	0,79	48,4	12	0,98	0,25	74,5	1	1	0	100
5 - 24,5	26	12,07	3,28	72,8	24	12,36	1,74	85,9	37	13,52	1,96	85,5	15	11,16	0,47	95,8	5	12,8	0,39	97
25 - 49,5	16	35	3,43	90,2	11	36,3	2,91	92	41	36,29	1,67	95,4	22	36,1	1,42	96,1	7	34,03	2,01	94,1
50 - 99,5	18	68,75	10,41	84,9	15	79,9	8,01	90	54	71,09	2,01	97,2	38	72,15	3,79	94,7	10	72,73	1,39	98,1
100 - 149,5	7	122,78	8,42	93,1	11	121,54	4,04	96,7	57	125,7	4,08	96,8	36	122,11	3,74	96,9	7	125,34	4,14	96,7
150 - 199,5	4	175,53	10,92	93,8	8	171,5	24,15	85,9	54	174,94	4,97	97,2	29	175,99	6,03	96,6	8	174,22	5,1	97,1
200 - 399,5	10	252,21	12,84	94,9	13	313,42	13,36	95,7	87	273,45	8,56	96,9	69	281,08	6,98	97,5	14	295,73	5,15	98,3
≥ 400	4	550,61	14,47	97,4	9	532,46	17,57	96,7	44	604,1	21,99	96,4	57	605,15	14,92	97,5	23	618,82	12,76	97,9
Total	198	5,27	1,78	66,2	143	17,35	2,89	83,3	415	80,48	4,16	94,8	286	117,73	4,86	95,9	79	128,93	4,57	96,5

Tableau III.15: Taux de réduction, en fonction de la charge microfilarienne initiale, des moyennes géométriques des densités microfilariennes (MWCB) six mois (groupe 1) et un an (groupe 3) après un premier traitement par ivermectine.

Charge initiale /biopsie	Groupe 1				Groupe 3			
	Effectif	Avant ttt	6 mois après Tx	Réduct°	Effectif	Avant ttt	Un an après Tx	Réduct°
0	136	0	0,42	augm°	101	0	0,23	augm°
0,5 - 4,5	95	1,37	0,45	67,2	62	1,59	1,49	6,3
5 - 24,5	107	12,52	1,78	85,8	42	11,94	4,86	59,3
25 - 49,5	97	35,87	1,99	94,5	46	35,22	9,48	73,1
50 - 99,5	135	72,12	3,55	95,1	57	74,04	17,39	76,5
100 - 149,5	118	124,01	4,16	96,6	29	116,97	27,6	76,4
150 - 199,5	103	174,93	6,19	96,5	26	175	21,38	87,8
200 - 399,5	193	279,12	8,09	97,1	43	271,75	35,5	86,9
>=400	137	600,34	16,64	97,2	27	636,18	138,72	78,2
Total	1121	47,72	3,64	92,4	433	17,62	6,78	61,5



ANNEXE IV:

**Description des essais thérapeutiques
sur l'ivermectine chez l'homme**

Tableau IV.1: Caractéristiques des essais thérapeutiques sur l'ivermectine chez l'homme: études en phase I.
H: hommes; MFCA: microfilaires dans la chambre antérieure de l'oeil

ESSAI	REFERENCES	PAYS	SUJETS Nb, sexe âge	PROTOCOLES					CONCLUSIONS
				Posologie (µg/kg)	Nb de sujets	Charge cut.	Lés. oc.	Dates de contrôle parasitologique	
1	Aziz et al., 1982a	Sénégal	32 H 20-40 ans	5 10 30 50	8 8 8 8	1,75 mf/BCE 2,6 mf/BCE 3,1 mf/BCE 1,9 mf/BCE	0 0 0 0	J1-J42 " " "	Efficacité partielle des posologies à 30 et 50 µg/kg; Prurit passager chez certains sujets traités à 30 et 50 µg/kg.
	Aziz et al., 1982b Diallo et al., 1984	"	"	"	"	"	"	M7-M8	Efficacité prolongée des posologies à 30 et 50 µg/kg.
2	Coulaud et al., 1983	Immigrés à Paris	20 H 21-56 ans	50 75 100	10 3 7	5,5 mf/BCE 1,7 mf/BCE 2,3 mf/BCE	0 0 0	J2, 7, 14, 28, M2, 3, 4, 5, 6, 12 " "	Efficacité supérieure de la posologie 100 µg/kg; Action rapide et prolongée du médicament; Bonne tolérance au traitement.
3	Coulaud et al., 1984	"	12 H	150 200	5 7	0,4-80 mf/mg 0,4-80 mf/mg	+ +	J2-3: 4-6; 7-9; 13-16; 22-35; J36-124; 125-209; 210-299; J300-364.	Négatation des charges microfiliariennes en un mois; Chez tous les sujets, biopsies négatives pendant un an; Apparition d'effets secondaires modérés chez 8 sujets.
4	Awadzi et al., 1984 et 1985	Ghana (région sous contrôle antivectoriel depuis 1976)	19 H 18-60 ans	50 100 150 200	3 5 5 6	80,3 mf/mg 79,5 mf/mg 76,0 mf/mg 64,5 mf/mg	+ + + +	J2, 4, 8, 14, 28, M2, 3, 6, 9 " " "	Charges minimales à M1 Même efficacité des posologies 100, 150 et 200 µg/kg Effets secondaires bénins et transitoires Pas de C° oculaire sinon très discrète inflammation Disparition presque totale des MFCA à M3 M1 et M3: respectivement augm° et dimin° du nb d'embryons en développement chez les vers adultes

Tableau IV.2: Caractéristiques des essais thérapeutiques sur l'ivermectine chez l'homme: études en phase II.

Lésions oculaires: nombre de sujets porteurs de lésions oculaires d'origine onchocerquienne (dont porteurs de lésions du fond d'oeil (FO)).

IV: 200 : Ivermectine à 200 µg/kg; DEC: Diéthylcarbamazine; P: Placebo; mf: microfilaries.

KP: Kératites ponctuées; MFC: Microfilaries dans la cornée; MFCA: Microfilaries dans la chambre antérieure.

ESSAI	REFERENCES	PAYS	SUJETS Nb, sexe, âge	PROTOCOLES					CONCLUSIONS
				Traitement et posologie	Nb de sujets	Charge cutanée moyenne	Lésions oculaires	Dates de contrôle parasitologique (Par) ou ophtalmologique (Oph)	
1	Larivière et al., 1985	Mali (hors aire d'OCP)	30 H 18-50 ans	IV: 200 DEC P	10 10 10	130 mf/mg 100 mf/mg 99 mf/mg	7 (0) 7 (0) 5 (0)	J2, 4, 8, 14, 28, M3, 6, 9, 12 (Par)	Effets secondaires moins fréquents et moins marqués chez les sujets traités par IV que chez ceux traités par DEC; Remontée plus rapide des charges cutanées après DEC qu'après IV; Effet de l'IV moins rapide mais plus prolongé que celui de la DEC sur les MFCA; pourcentage important de microfilaries dégénérées chez les vers adultes des sujets traités par IV.
	Greene et al., 1985	Libéria	30 H 19-45 ans	IV: 200 DEC P	10 10 10	47,3 mf/mg 35,6 mf/mg 43,6 mf/mg	10 (10) 10 (10) 10 (10)	J2, 4, 8, ,14, M3, 6 (Par)	Effets secondaires moins fréquents et moins marqués chez les sujets traités par IV que chez ceux traités par DEC; Remontée plus rapide des charges cutanées après DEC qu'après IV (différence significative dès J14); Pas de modification des lésions du FO chez les sujets traités par IV.
2	Taylor et al., 1986	"	"	"	"	"	"	J2, 4, 8, ,14, M3, 6, 12 (Oph)	Pas de modification du nb moyen de KP et de MFC chez les sujets traités par IV (augmentation transitoire chez ceux traités par DEC); Effet de l'IV moins rapide (seulement à partir de M3) mais plus prolongé que celui de la DEC sur les MFCA; Pas de différence significative entre les 3 groupes dans l'évolution des lésions du fond d'oeil.

Tableau IV.3: Caractéristiques des essais thérapeutiques sur l'ivermectine chez l'homme: études en phase II (suite et fin).

Lésions oculaires: nombre de sujets porteurs de lésions oculaires d'origine onchocerquienne (dont porteurs de lésions du fond d'oeil (FO)).

*: nombre de sujets porteurs de microfilaries dans la chambre antérieure (le nombre de porteurs de lésions oculaires étant indéterminé).

** : nombre de sujets porteurs de lésions chorioretiniennes onchocerquiennes (le nombre de porteurs de lésions du FO étant indéterminé).

IV: Ivermectine; DEC: Diéthylcarbamazine; P: Placebo; mf: microfilaries.

KP: Kératites ponctuées; MFC: Microfilaries dans la comée; MFCA: Microfilaries dans la chambre antérieure; CV: Champ visuel.

ESSAI	REFERENCES	PAYS	SUJETS Nb, sexe, âge	PROTOCOLES					CONCLUSIONS
				Traitement et posologie	Nb de sujets	Charge cutanée moyenne	Lésions oculaires	Dates de contrôle parasitologique (Par) ou ophtalmologique (Oph)	
3	Diallo et al., 1985 et 1986	Sénégal	30 H 18-55 ans	IV: 200 DEC P	10 10 10	34,0 mf/mg 44,5 mf/mg 51,0 mf/mg	5 (2) 7 (3) 7 (0)	J2, 4, 8, 14, 28, M3, 6, 9, 12 (Par) J2, 4, 8, 14, 28, M3, 6 (Oph)	Effets secondaires moins fréquents et moins marqués chez les sujets traités par IV que chez ceux traités par DEC; Remontée plus rapide des charges cutanées après DEC qu'après IV (différence significative à partir de M6); Pas de modification des lésions du FO chez les sujets traités par IV. Présence à M6 (et non à M1) de microfilaries mortes ou dégénérées chez les vers adultes des sujets traités par IV (RAS pour DEC).
4	Awadzi et al., 1986	Ghana (zone sous traitement antivectoriel depuis 1976)	59 H 15-50 ans	IV: 200 DEC P	20 20 19	137 mf/mg 113 mf/mg 153 mf/mg	17* (8**) 17* (9**) 16* (5**)	J2, 4, 8, 14, 28, M3, 6, 9, 12 (Par) J2, 4, 8, 14, 28, M3, 6, 12 (Oph)	Effets secondaires moins fréquents et moins marqués chez les sujets traités par IV que chez ceux traités par DEC; Remontée plus rapide des charges cutanées après DEC qu'après IV (différence significative à partir de M9); Augmentation initiale puis chute très progressive (incomplète à M6) du nombre de MFCA chez les sujets traités par IV; papillite respectivement chez 2 et 4 sujets traités par IV et DEC; Augmentation du nombre de microfilaries à M1 et pourcentage important de microfilaries dégénérées à M6 chez les vers adultes des sujets traités par IV.
	Dadzie et al., 1987	"	"	IV: 200 DEC P	15 17 16	154 mf/mg 112 mf/mg 138 mf/mg	14* (8**) 15* (8**) 15* (4**)	J2, 4, 8, 14, 28, M3, 6, 12 (Oph)	Augmentation initiale puis chute très progressive (presque complète à M6) du nombre de MFCA chez les sujets traités par IV; 2 sujets avec modification de la papille optique dans chaque groupe traité (IV et DEC) dont un (DEC) avec altération du CV; A M12, respectivement 4, 2 et 2 sujets avec modifications de l'épithélium pigmentaire chez les traités par DEC, IV et placebo.

Tableau IV.4: Caractéristiques des essais thérapeutiques sur l'ivermectine chez l'homme: études en phase III.

Lésions oculaires: nombre de sujets porteurs de lésions oculaires d'origine onchocerquienne (dont porteurs de lésions du fond d'oeil (FO)).

*: nombre de sujets porteurs de microfilaries dans la chambre antérieure (le nombre de porteurs de lésions oculaires étant indéterminé).

** : nombre de sujets porteurs de lésions chorioretiniennes onchocerquiennes (le nombre de porteurs de lésions du FO étant indéterminé).

ttt: traitement; IV: Ivermectine (100, 150 et 200: respectivement 100, 150 et 200 µg/kg); P: Placebo; mf: microfilaries.

***: les sujets ont reçu trois traitements à posologies différentes à un an d'intervalle; seules les données concernant le premier traitement sont présentées dans le tableau.

KP et KS: Kératites ponctuées et sclérosantes; MFC: Microfilaries dans la cornée; MFCA: Microfilaries dans la chambre antérieure; DS et DNS: Différence significative et non significative.

ESSAI	REFERENCES	PAYS	SUJETS Nb, sexe, âge	PROTOCOLES					CONCLUSIONS
				Traitement et posologie	Nb de sujets	Charge cutanée moyenne	Lésions oculaires	Dates de contrôle parasitologique (Par) ou ophtalmologique (Oph)	
1	White et al., 1987	Libéria	200 H et F > 12 ans	IV 100 IV 150 IV 200 P	49 52 51 48	17,9 mf/mg 21,2 mf/mg 20,8 mf/mg 21,0 mf/mg	19* (+) 27* (+) 24* (+) 26* (+)	J3, M3, 6, 12 (Par, Oph)	Effets secondaires significativement plus fréquents après ttt par IV à 150 ou 200 µg/kg qu'après placebo (DNS entre placebo et ttt par IV à 100 µg/kg); Un cas d'hypotension artérielle nécessitant une perfusion dans le groupe IV150 chez un sujet sous traitement diurétique; A M3, % inférieur de sujets négatifs ou avec moins de 1 mf/mg de peau chez les sujets traités par IV à 100 µg/kg par rapport aux traités à 150 ou 200 µg/kg; pas de DS entre d'une part les charges après traitement à 150 µg/kg et de l'autre les charges après traitement à 100 ou 200 µg/kg; Amélioration de l'index oculaire à M3, 6 et 12 chez les sujets traités par IV; pas d'évolution des lésions du FO dans aucun des groupes.
	Newland et al., 1988	"	"	"	"	"	"	"	Chute rapide du nombre de MFCA à J3, significativement inférieur à celui du groupe placebo à M3, M6 et M12; nombre significativement inférieur de MFC et de KP dans les groupes traités par rapport au groupe placebo (sauf pour les MFC et KP à M6 et M12 dans le groupe traité à 200 µg/kg); Chez les sujets présentant des lésions chorioretiniennes avant traitement, pas de modification après traitement par IV (sauf un cas), et aggravation chez environ 20% chez les sujets traités par placebo; chez les sujets sans lésion du FO avant traitement, apparition de dépôts de pigment dans les 4 groupes; Pas d'évolution des lésions de la papille dans aucun des groupes.
	Taylor et al., 1989	"	39 H et F ≥ 12 ans	IV 100*** IV 150*** IV 200*** P***	10 8 12 9	33,5 mf/mg 33,5 mf/mg 38,6 mf/mg 32,1 mf/mg	+ (2**) + (2**) + (1**) + (0**)	J3, M3, 6, 12, 18, M24, 36 (Par, Oph)	Nombre moyen de MFC, de KP et de MFCA significativement inférieur à M3, M6 et M12 dans les groupes traités par rapport au groupe témoin; pas de différence significative entre les trois groupes traités; aggravation d'une KS chez 2 sujets témoins et amélioration chez 5 sujets traités; pas d'évolution des lésions chorioretiniennes dans aucun des groupes.

Tableau IV.5: Caractéristiques des essais thérapeutiques sur l'ivermectine chez l'homme: études en phase III (suite 1).

Lésions oculaires: nombre de sujets porteurs de lésions oculaires d'origine onchocercienne (dont porteurs de lésions du fond d'oeil (FO)).

*: nombre de sujets porteurs de microfilaries dans la chambre antérieure (le nombre de porteurs de lésions oculaires étant indéterminé).

** : nombre de sujets porteurs de lésions chorioretiniennes onchocerciennes (le nombre de porteurs de lésions du FO étant indéterminé).

ttt: traitement; IV: Ivermectine (100, 150 et 200: respectivement 100, 150 et 200 µg/kg); P: Placebo; mf: microfilaries.

***: les sujets ont reçu trois traitements à posologies différentes à un an d'intervalle; seules les données concernant le premier traitement sont présentées dans le tableau.

KP et KS: Kératites ponctuées et sclérosantes; MFC: Microfilaries dans la cornée; MFCA: Microfilaries dans la chambre antérieure; DS et DNS: Différence significative et non significative.

ESSAI	REFERENCES	PAYS	SUJETS Nb, sexe, âge	PROTOCOLES					CONCLUSIONS
				Traitement et posologie	Nb de sujets	Charge cutanée moyenne	Lésions oculaires	Dates de contrôle parasitologique (Par) ou ophtalmologique (Oph)	
2	Helling et al., 1987	Togo	202 H et F 9-60 ans	IV 100 IV 150 IV 200 P	49 49 53 51	47,3 mf/mg 41,6 mf/mg 48,3 mf/mg 34,4 mf/mg		J3, M3, 6, 12 (Par, Oph)	Taux de réduction des charges microfilarieuses supérieur à 90% à M12; Apparition d'effets secondaires modérés.
	Hussein et al., 1987	"	"	"	"	"	"	"	Action prolongée à un an sur les MFCA; aucune modification concernant l'acuité et le champ visuel, les KP et les lésions du FO attribuable au ttt.
3	Vingtain et al., 1988	Mali	234 H et F ≥ 13 ans (204 à M12)	IV 100 IV 150 IV 200 P	52 52 48 52	≈210 mf/mg ≈230 mf/mg ≈240 mf/mg ≈245 mf/mg	+ (6**) + (11**) + (10**) + (7**)	J3, M3, 6, 12 (Par, Oph)	Taux de réduction des charges de 80% à J3, et d'environ 90% à M6 et M12; Diminution des KP à M3 mais remontée à M6; diminution des MFC et des MFCA à M3, M6 et M12 par rapport au groupe témoin. Apparition d'effets secondaires ne nécessitant aucun traitement.
4	Awadzi et al., 1989	Ghana (zone sous traitement antivectoriel depuis 1976)	186 H et F ≥ 15 ans	IV 100 IV 150 IV 200 P	49 50 50 49	142 mf/mg 103 mf/mg 116 mf/mg 106 mf/mg		J4, M3, 6, 12 (Par) J3, M3, 6, 12 (Oph)	Pas de DS entre l'intensité des effets secondaires (score) après ttt par IV à 100, 150 et 200 µg/kg; apparition d'une hypotension orthostatique symptomatique sévère chez 5 sujets traités par 150 µg/kg et 8 traités par 200 µg/kg; Pour les groupes IV100, IV150 et IV200, réduction des charges de 97, 99 et 99% à M3 et de 91, 94 et 95% à M12; pas de DS entre les résultats des ttt par IV150 et IV200 mais efficacité significativement moindre du ttt par IV100;
	Dadzie et al., 1989	"	154 H et F ≥ 15 ans	IV 100 IV 150 IV 200 P	39 42 35 38	142 mf/mg 102 mf/mg 115 mf/mg 122 mf/mg	35*(15**) 32*(16**) 28*(18**) 30*(13**)	"	Dans les 3 groupes traités par IV, le nombre de MFCA chute à près de 0 à M3, cette baisse se poursuivant à M12; nombre de MFC proche de 0 à M3, 6 et 12; pas d'apparition ni de modification de lésions du FO (rétino et fluorographie);

Tableau IV.6: Caractéristiques des essais thérapeutiques sur l'ivermectine chez l'homme: études en phase III (suite 2).

Lésions oculaires: nombre de sujets porteurs de lésions oculaires d'origine onchocerquienne (dont porteurs de lésions du fond d'oeil (FO)).

*: nombre de sujets porteurs de microfilaries dans la chambre antérieure (le nombre de porteurs de lésions oculaires étant indéterminé).

** : nombre de sujets porteurs de lésions chorioretiniennes onchocerquiennes (le nombre de porteurs de lésions du FO étant indéterminé).

ttt: traitement; IV: Ivermectine (100, 150 et 200: respectivement 100, 150 et 200 µg/kg); P: Placebo; mf: microfilaries.

***: les sujets ont reçu deux ou trois traitements à posologies identiques à six mois ou un an d'intervalle; seules les données concernant le premier traitement sont présentées dans le tableau.

KP et KS: Kératites ponctuées et sclérosantes; MFC: Microfilaries dans la cornée; MFCA: Microfilaries dans la chambre antérieure; DS et DNS: Différence significative et non significative.

ESSAI	REFERENCES	PAYS	SUJETS Nb, sexe âge	PROTOCOLES					CONCLUSIONS
				Traitement et posologie	Nb de sujets	Charge cutanée moyenne	Lésions oculaires	Dates de contrôle parasitologique (Par) ou ophtalmologique (Oph)	
5	Larivière et al., 1989a	Côte d'Ivoire	220 H et F ≥ 14 ans	IV 100 IV 150 IV 200 P	55 55 57 53	58,8 mf/mg 62,8 mf/mg 60,9 mf/mg 64,3 mf/mg	38* 33* 37* 37*	J4, M3, 6, 12 (Par, Oph)	Charges minimales à M3; à M3, DS entre les charges après IV100 et IV150 et DNS entre les charges après IV150 et IV200; à M6, DNS entre les charges après IV100 et IV150 et après IV150 et IV200; Chute de la prévalence et du nombre de MFC et de MFCA à M3, M6 et M12 (pas de DS entre les 3 groupes traités par IV); efficacité moindre sur les KP; Effets secondaires non liés à la charge mf initiale ni à la posologie;
	Larivière et al., 1989b	"	120 H et F ≥ 14 ans	IV 100 IV 150 IV 200 IV200	22*** 24*** 33*** 41***	49,8 mf/mg 56,9 mf/mg 72,5 mf/mg ≈ 80 mf/mg	2* 6* 13* 21*	M6, 12, 18, 24 (Par, Oph)	2 ans après 1° ttt par IV150, les charges sont à 40% de leur niveau avant ttt; Remontée moindre des charges après chaque retraitement; si ttt annuels par IV150 ou IV200, maintien des charges entre 6 et 11% du niveau initial; si ttt semestriels aux mêmes doses, maintien entre 1 et 7%; Efficacité des ttt répétés sur les "mauvais répondeurs" au 1° ttt; Diminution de la fréquence des effets secondaires au cours des retraitements; Efficacité supérieure des ttt semestriels par rapport aux ttt annuels sur les MFCA mais non sur les MFC.
	Larivière et al., 1989c	"	103 H et F < 14 ans	IV 150	103	36,1 mf/mg	34*	J4, M3, 6, 12 (Par, Oph)	Réduction de 99, 98 et 95% par rapport à la charge initiale à M3, M6, M12; Chute de la prévalence et du nombre de MFC et de MFCA à M3, M6 et M12 Effets secondaires aussi fréquents et de même type que chez les adultes après un 1° ttt mais plus fréquents après un second (50% contre 20%).

ANNEXE V:

**Tableaux concernant l'effet du traitement
par ivermectine sur les lésions oculaires**

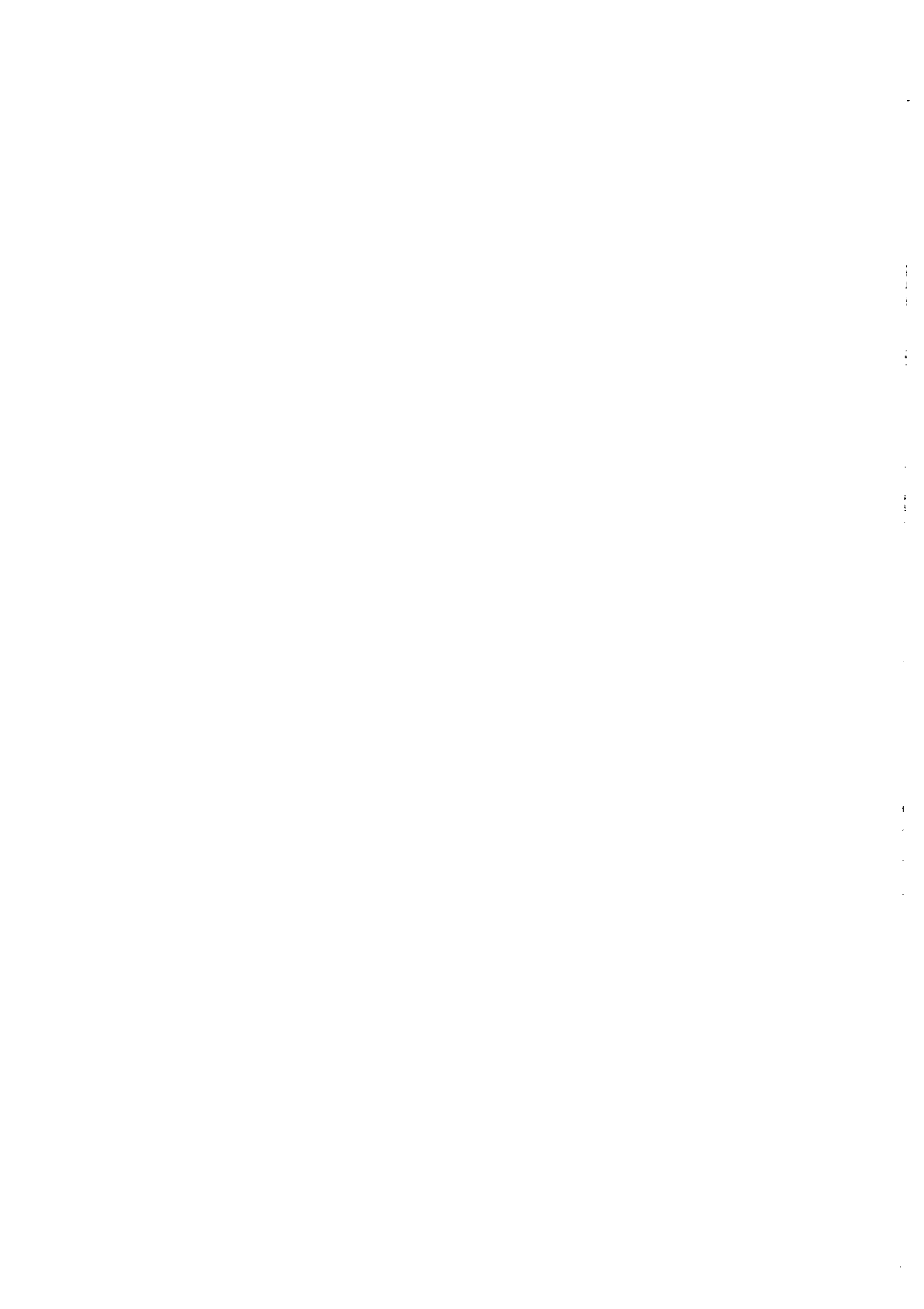


Tableau V.1: Evolution de l'acuité visuelle (oeil par oeil) six mois après un traitement unique par ivermectine en région hyperendémique (Bonandika-Ngoumi) chez des sujets de plus de 5 ans.

		A.V. avant TTT															
		10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0,8	0,6	0,4	0,2	PL	VN
A.V. après TTT	10	1462	11	12	5	6		4	2		2				1		
	9	72	12	14	2	3	5	1		1	2						
	8	27	7	4	3	1	1	2									
	7	9	2	3	3	1	2	1	3		1						1
	6	5	1	5	3	1	3	2		1							
	5	8	1	3	1	1	3		2		1				1		
	4	2	1	1	4			2		1							1
	3	2				1		1	2								
	2	1	2	1					3	3							1
	1	1		1					1		2				1		1
	0,8										1				2		
	0,6			1										1	1		
	0,4																
	0,2	1													1	1	
	PL	1				2	1			2	3		2	3	4	9	13
	VN	1														4	38
	Tot.	1592	37	45	21	16	15	13	13	8	12	0	2	4	11	14	55

Tableau V.2: Evolution de l'acuité visuelle (ocil par ocil) un an après un traitement unique par ivermectine en région hyperendémique (Kouman-Lagoye; 654 yeux) chez les hommes de 15 à 35 ans.

	A.V. avant TTT																
	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0,8	0,6	0,4	0,2	PL	VN	
A.V. après TTT	10	518	11		2		1	2			1						
	9	46	10	1		3											
	8	8	3	1													
	7	8	5	1		1											
	6	2						1		1							
	5	1															
	4		1														
	3		1		2					1			1				
	2																
	1										1						
	0,8																
	0,6																
	0,4																
	0,2																
	PL			2						1				2		7	3
	VN											1			1		3
	Tot.	583	31	5	4	4	1	3	0	3	2	1	1	2	1	7	6

Tableau V.3: Evolution oeil par oeil, un an après traitement par ivermectine, des microfilaries dans la chambre antérieure (MFCA) chez des hommes de 15 à 35 ans (323 sujets en zone hyperendémique et 248 en zone méso-hypoendémique). Codes: 0 = absence; 1 = 1 à 4 MFCA; 2 = 5 à 19 MFCA; 3 = plus de 20 MFCA.

	Zone Hyperendémique					Zone Méso-hypoendémique				
	Code MFCA avant traitement					Code MFCA avant traitement				
		0	1	2	3		0	1	2	3
Code MFCA	0	485	76	36	29		480	14	1	0
un an	1	4	5	1	3		1	0	0	0
après	2	1	1	2	0		0	0	0	0
traitement	3	2	0	1	0		0	0	0	0

Tableau V.4: Evolution oeil par oeil, du nombre de microfilaries dans la chambre antérieure (MFCA) entre un premier examen juste avant un deuxième traitement et un deuxième examen un an après, chez des hommes de 15 à 35 ans habitant en zone hyperendémique.

Population 1: 138 sujets non traités entre les deux examens considérés. Population 2: 90 sujets ayant reçu un troisième traitement six mois après le second. Codes: 0 = absence; 1 = 1 à 4 MFCA; 2 = 5 à 19 MFCA; 3 = plus de 20 MFCA.

	Population 1					Population 2				
	Code MFCA avant 2° traitement					Code MFCA avant 2° traitement				
		0	1	2	3		0	1	2	3
Code MFCA	0	217	24	23	0		141	19	7	3
un an	1	4	2	0	3		3	0	2	1
après	2	0	2	0	1		2	0	0	0
2° traitement	3	0	0	0	0		2	0	0	0

Tableau V.5: Evolution oeil par oeil, un an après traitement par ivermectine, des kératites ponctuées (KP) chez des hommes de 15 à 35 ans (323 sujets en zone hyperendémique et 248 en zone méso-hypoendémique). Codes: 0 = absence; 1 = 1 à 4 KP; 2 = 5 à 19 KP.

		Zone Hyperendémique			Zone Méso-hypoendémique		
		Code K.P. avant traitement			Code K.P. avant traitement		
		0	1	2	0	1	2
Code K.P.	0	378	66	5	293	99	6
un an	1	86	79	4	25	61	7
après	2	10	9	9	0	2	3
traitement							

Tableau V.6: Evolution oeil par oeil, des kératites ponctuées (KP) entre un premier examen juste avant un deuxième traitement et un second examen un an après, chez des hommes de 15 à 35 ans habitant en zone hyperendémique.

Groupe 3: 138 sujets non traités entre les deux examens. Groupe 4: 90 sujets ayant reçu un 3^e traitement six mois après le second. Codes: 0 = absence; 1 = 1 à 4 KP; 2 = 5 à 19 KP.

		Groupe 3			Groupe 4		
		Code K.P. avant 2 ^e traitement			Code K.P. avant 2 ^e traitement		
		0	1	2	0	1	2
Code K.P.	0	155	32	6	80	31	1
un an	1	22	52	1	20	35	9
après	2	0	0	6	0	1	3
2 ^e traitement							

ANNEXE VI:

**Tableaux concernant les effets secondaires
au traitement par ivermectine**



Tableau VI.1: Effectifs et pourcentages par village des sujets présentant des effets secondaires après un premier traitement par ivermectine (administré en 1988).

IMFA: Indice Microfilarien Ajusté; CMFL: Community Microfilarial Load.

VILLAGE	IMFA avant traitement	CMFL avant traitement	Nombre de sujets traités	Nombre de sujets avec effets secondaires	Fréquence d'apparition des effets secondaires
KOUMAN	90,5	115,9	335	131	39,1
NGAI TOUGLOU	-	-	289	81	28
RIBAO	83,5	53,7	371	147	39,6
REH	-	73,6	118	40	33,9
SORA MBOUM	79,6	22	183	16	8,7
DOUROU BER	70,1	21,1	168	33	19,6
NGAI RA	76,5	25,5	185	25	13,5
BITOYE	-	-	157	10	6,4
LAONINGA	74,3	36,5	245	14	5,7
MBEING	75,9	27,6	591	59	10
LAGOYE	-	-	135	1	0,7
AGALA	-	-	34	0	0
NDOK	45,5	2,5	218	22	10,1
FOUNBAN	-	-	99	17	17,2
KAON	-	-	82	19	23,2
BIDAM	-	-	76	8	10,5
DOUROU	-	-	85	8	9,4
BELAKA	-	-	104	15	14,4
VOGZOM	-	-	854	128	15
HOME	21,6	1,2	312	20	6,4
MBEM	26,3	1,6	180	9	5
KUMBO	37,9	2,1	299	12	4
DJANGDA	55,2	11,4	108	15	13,9
BANA	64	7,5	50	3	6
SINI	-	-	15	0	0
VORE	-	-	24	0	0
KOL	-	-	30	1	3,3
YOKO	-	-	64	16	25
VONGNA	-	-	337	47	13,9
BABIDAN	92,5	216,4	222	81	36,5
KOUBAO	94,9	303,3	99	40	40,4

Tableau VI.2: Fréquence d'apparition, en fonction de l'âge et de la charge microfilarienne initiale, des trois principaux types d'effets secondaires après un premier traitement par ivermectine (villages de Kouman à Vongna).

CHARGE MICRO FILARIENNE AVANT TRAITEMENT (mf/biopsie)	NOMBRE DE SUJETS TRAITES				EFFET SECONDAIRE											
					PRURIT				SYNDROME ALGIQUE				SYNDROME INFLAMMATOIRE			
	5 - 14 ans	15 - 39 ans	≥ 40 ans	Total	5 - 14 ans	15 - 39 ans	≥ 40 ans	Total	5 - 14 ans	15 - 39 ans	≥ 40 ans	Total	5 - 14 ans	15 - 39 ans	≥ 40 ans	Total
0	510	365	137	1012	6 (1,2)	23 (6,3)	7 (5,1)	36 (3,6)	3 (0,6)	5 (1,4)	0 (0)	8 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,3)	0 (0)	3 (0,3)
0,5 - 4,5	115	148	54	317	5 (4,3)	13 (8,8)	4 (7,4)	22 (6,9)	1 (0,9)	1 (0,7)	2 (3,7)	4 (1,3)	2 (1,7)	2 (1,4)	0 (0)	4 (1,3)
5 - 49,5	122	301	104	527	18 (14,8)	41 (13,6)	14 (13,5)	73 (13,9)	4 (3,3)	12 (4,0)	4 (3,8)	20 (3,8)	4 (3,3)	9 (3,0)	0 (0)	13 (2,5)
50 - 99,5	67	123	40	230	9 (13,4)	15 (12,2)	3 (7,5)	27 (11,7)	3 (4,5)	5 (4,1)	3 (7,5)	11 (4,8)	7 (10,4)	9 (7,3)	0 (0)	16 (7,0)
100 - 199,5	56	146	60	262	7 (12,5)	17 (11,6)	7 (11,7)	31 (11,8)	4 (7,1)	16 (11,0)	6 (10,0)	26 (9,9)	2 (3,6)	8 (5,5)	1 (1,7)	11 (4,2)
≥ 200	52	163	78	293	4 (7,7)	36 (22,1)	11 (14,1)	51 (17,4)	6 (11,5)	17 (10,4)	8 (10,3)	31 (10,6)	8 (15,4)	10 (6,1)	6 (7,7)	24 (8,2)
Total	922	1246	473	2641	49 (5,3)	145 (11,6)	46 (9,7)	240 (9,1)	21 (2,3)	56 (4,5)	23 (4,9)	100 (3,8)	25 (2,7)	39 (3,1)	7 (1,5)	71 (2,7)

Tableau VI.3: Délai d'apparition du prurit après un premier traitement par ivermectine en fonction de la charge microfilarienne initiale (villages de Kouman à Vongna).

Charge microfilarienne (mf/biopsie)	Effectif	Jour d'apparition							
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J1-J7
0	1012		8	19	6	1	1	1	36
0,5-4,5	317		7	11	3		1		22
5-24,5	331		17	17	3	3	2	1	43
25-49,5	196		17	7	2	3	1		30
50-99,5	230		13	8	5		1		27
100-149,5	145	1	9	2	5	1	1		19
150-199,5	117		6	5	1				12
200-399,5	191		21	7	5	1	1	1	36
>=400	102		10	2	2	1			15
TOTAL	2641	1	108	78	32	10	8	3	240

Tableau VI.4: Délai d'apparition du syndrome algique après un premier traitement par ivermectine en fonction de la charge microfilarienne initiale (villages de Kouman à Vongna).

Charge microfilarienne (mf/biopsie)	Effectif	Jour d'apparition							
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J1-J7
0	1012		3	3	2				8
0,5-4,5	317			3				1	4
5-24,5	331		1	3	8		3		15
25-49,5	196		1	2		1	1		5
50-99,5	230		3	4	4				11
100-149,5	145	1	4	6	3				14
150-199,5	117		4	3	4	1			12
200-399,5	191	1	5	1	3	1		1	12
>=400	102		5	7	4	2	1		19
TOTAL	2641	2	26	32	28	5	5	2	100

Tableau VI.5: Délai d'apparition du syndrome inflammatoire après un premier traitement par ivermectine en fonction de la charge microfilarienne initiale (villages de Kouman à Vongna)

Charge microfilarienne (mf/biopsie)	Effectif	Jour d'apparition							
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J1-J7
0	1012				1			2	3
0,5-4,5	317		3	1					4
5-24,5	331		1	5	2				8
25-49,5	196			3	2				5
50-99,5	230		3	5	6	1	1		16
100-149,5	145		1	3		1			5
150-199,5	117		3	2		1			6
200-399,5	191		7	7	2	2			18
>=400	102			3	2	1			6
TOTAL	2641		18	29	15	6	1	2	71

Tableau VI.6: Evolution des moyennes des tensions artérielles systoliques (TAS) et diastoliques (TAD) 24 et 48 heures après traitement chez les sujets présentant, avant traitement, plus et moins de 50 microfilaries par biopsie.

CHARGE MICROFILARIENNE INITIALE		Avant TTT TA(J0)	24 H Après TTT TA(J1)	TA(J0) -TA(J1)	48 H Après TTT TA(J2)	TA(J0) -TA(J2)	
< 50 mf/biopsie (90 sujets)	Couchée	TAS	11,98	11,72	0,26	11,18	0,80
		TAD	7,34	7,32	0,02	6,81	0,53
	Debout	TAS	12,37	11,86	0,51	11,54	0,83
		TAD	8,23	7,97	0,26	7,49	0,74
≥ 50 mf/biopsie (117 sujets)	Couchée	TAS	11,66	10,91	0,75	10,92	0,74
		TAD	7,62	7,13	0,49	6,95	0,67
	Debout	TAS	11,68	11,09	0,59	10,37	1,31
		TAD	8,18	7,63	0,55	7,31	0,87
TOTAL (207 sujets)	Couchée	TAS	11,80	11,26	0,54	11,03	0,77
		TAD	7,50	7,21	0,29	6,89	0,61
	Debout	TAS	11,98	11,43	0,55	10,88	1,10
		TAD	8,20	7,78	0,42	7,39	0,81

Tableau VI.7: Evolution des moyennes des tensions artérielles systoliques (TAS) et diastoliques (TAD) 4 et 6 jours après traitement chez les sujets présentant plus et moins de 50 microfilaries par biopsie.

CHARGE MICROFILARIENNE INITIALE		Avant TTT TA(J0)	4 JOURS Après TTT TA(J4)	TA(J0) -TA(J4)	Avant TTT TA(J0)	6 JOURS Après TTT TA(J6)	TA(J0) -TA(J6)	
< 50 mf/biopsie (36 sujets suivis au 4° j.; 14 sujets suivis au 6° j.)	Couchée	TAS	12,33	11,78	0,55	12,00	11,50	0,5
		TAD	7,53	7,06	0,47	8,07	7,14	0,93
	Debout	TAS	12,86	11,89	0,97	12,86	12,43	0,43
		TAD	8,42	7,39	1,03	8,93	7,71	1,22
≥ 50 mf/biopsie (55 sujets suivis au 4° j.; 22 sujets suivis au 6° j.)	Couchée	TAS	12,31	11,16	1,15	12,18	11,14	1,04
		TAD	7,96	6,73	1,23	8,09	6,77	1,32
	Debout	TAS	11,93	10,93	1,00	12,00	11,32	0,68
		TAD	8,13	7,11	1,02	8,41	7,00	1,41
TOTAL (91 sujets suivis au 4° j.; 36 sujets suivis au 6° j.)	Couchée	TAS	12,32	11,4	0,92	12,11	11,28	0,83
		TAD	7,79	6,85	0,94	8,08	6,92	1,16
	Debout	TAS	12,29	11,3	0,99	12,33	11,75	0,58
		TAD	8,24	7,22	1,02	8,69	7,28	1,41

Tableau VI.8: Répartition des sujets en fonction de la différence observée entre la tension artérielle moyenne (TAM) mesurée avant traitement (J0) et après traitement. (J1 et J2: respectivement 24 et 48 heures après traitement).

Différence entre la TAM mesurée avant et après traitement	TAM (J0)-TAM (J1)		TAM (J0)-TAM (J2)	
	TAM couchée	TAM debout	TAM couchée	TAM debout
- 7,33		1		
- 7				
- 6,67				
- 6,33				
- 6				
- 5,67				
- 5,33			1	
- 5				
- 4,67	1			
- 4,33				
- 4	1			
- 3,67	1			1
- 3,33	1			2
- 3	2	1	1	
- 2,67	2	1		2
- 2,33	5	2	6	3
- 2	8	6	6	5
- 1,67	7	6	7	4
- 1,33	10	10	7	8
- 1	18	11	7	10
- 0,67	19	16	27	8
- 0,33	19	20	17	31
0	31	38	30	24
0,33	23	29	31	27
0,67	21	35	26	32
1	26	26	23	33
1,33	21	25	17	24
1,67	11	18	16	19
2	13	6	22	14
2,33	11	9	15	16
2,67	6	2	11	9
3	7	7	9	11
3,33	3		4	5
3,67	2	1	5	2
4	1	1	3	1
4,33	2	1	1	1
4,67	1		1	
5	1		1	1
5,33			1	
5,67		2		
6				1
6,33				
6,67				
7				1
Total	274	274	295	295

RESUME



Le tableau clinique de l'onchocercose peut varier largement en fonction des zones d'endémie. Les interprétations de ce phénomène sont multiples mais la mise en évidence, par de nombreuses méthodes, de l'existence de plusieurs souches d'*Onchocerca volvulus*, conduit à penser qu'à chacune d'entre elles peut correspondre un degré de pathogénicité différent pour l'homme. Il est possible également que la réceptivité de l'homme au parasite varie d'une région à l'autre. De toute façon, il apparaît que la distinction entre les différents faciès cliniques de l'onchocercose n'est pas toujours très nette et que des enquêtes complémentaires sont nécessaires dans certaines régions afin d'y étudier la relation entre la gravité des symptômes et l'intensité de l'infestation.

La dynamique de transmission de l'onchocercose dans une région donnée résulte des relations entre les populations humaine, vectorielle et parasitaire. Le développement d'*Onchocerca volvulus* chez les simules et les modalités de contact homme-vecteur sont bien connus. Les relations très complexes entre l'homme et le parasite, notamment en ce qui concerne la régulation de la charge parasitaire, commencent à l'être également.

En Afrique Centrale, les enquêtes épidémiologiques sur l'onchocercose ont été moins systématiques qu'en Afrique de l'Ouest. Les limites et les caractéristiques des foyers sont assez bien connues en région de savane, mais les répercussions de l'infestation sont à préciser dans les zones de forêt, où l'onchocercose est très fréquente.

Avant l'apparition de l'ivermectine, premier médicament efficace contre *O. volvulus* pouvant être administré en campagne de masse, la lutte contre l'onchocercose reposait uniquement sur la destruction des populations vectrices, principalement au stade larvaire. Grâce au Programme de lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP), débuté en 1974 et qui s'étend actuellement sur plus d'un million de km², la transmission du parasite a été interrompue sur de vastes régions autrefois fortement infestées, et le risque de survenue de cécités du fait de l'onchocercose est nul dans la zone centrale de l'aire du Programme.

La vallée de la Vina du Nord, située au Nord-Cameroun en zone de savane et s'étendant sur plus de 300 km, fait partie du foyer d'onchocercose Vina-Pendé-Logone qui concerne également le Tchad et la République Centrafricaine. Le tiers oriental de la vallée est en situation hyperendémique. Dans certains villages, la charge microfilarienne moyenne dans la communauté (CMFL) est supérieure à 300 microfilaries par biopsie, la prévalence des lésions oculaires graves chez les hommes de 15 à 35 ans est supérieure à 50% et le taux de cécité bilatérale dépasse 4%.

Environ 20000 personnes de plus de cinq ans habitant 80 villages de la vallée de la Vina ont reçu de une à quatre fois, à intervalles de six mois ou un an, un traitement par ivermectine à la dose de 150 µg/kg. Six mois et un an après un premier traitement, en zone hyperendémique, les charges microfilariennes moyennes sont réduites respectivement de 95 et de 73%. Un an après deux traitements espacés de six mois, le taux de réduction est de 85% et les charges microfilariennes sont maintenues au dessous du seuil d'intolérabilité. Le protocole optimal en zone hyperendémique, conciliant efficacité thérapeutique et acceptabilité des contraintes logistiques, consiste en deux traitements semestriels suivis de cures annuelles.

L'efficacité d'un traitement par ivermectine sur la prévalence et le nombre moyen de microfilaries dans la chambre antérieure de l'oeil, facteur de risque de lésions oculaires graves, est spectaculaire. Un an après un premier traitement, la prévalence des chorioretinites reste stable en zone hyperendémique mais est abaissée significativement en zone méso-hypoendémique. Le suivi rétinographique de l'évolution sous traitement des lésions du fond d'oeil met en évidence, dans certains cas, des modifications qui évoquent un processus de cicatrisation des foyers chorioretiniens. Par ailleurs, d'après l'étude anatomopathologique de biopsies cutanées réalisées avant et après traitement par ivermectine, il semble que ce médicament provoque une réduction de la fibrose cutanée due à l'onchocercose.

Les effets secondaires au traitement par ivermectine sont dans la plupart des cas bénins. Ils peuvent être regroupés en trois grands syndromes: prurit, syndrome algique et syndrome inflammatoire. La fréquence d'apparition des effets secondaires, liée à la charge microfilarienne initiale, est d'environ 10% quand la CMFL est inférieure à 30 microfilaries par biopsie mais dépasse 30% quand la charge est supérieure à 50 microfilaries par biopsie. Le traitement par ivermectine entraîne une baisse de la tension artérielle, en général asymptomatique. Une surveillance médicale de la population doit cependant être assurée pendant les 48 heures suivant la prise d'ivermectine. Aucun effet tératogène du médicament n'a été observé chez les enfants nés de femmes traitées par inadvertance pendant leur grossesse.

A charge microfilarienne dermique égale, les simulies ingèrent en moyenne beaucoup moins de microfilaries quand le sujet sur lequel elles se gorgent a été traité par ivermectine. Ce phénomène de sous-ingestion dure moins d'un mois après le traitement. On observe également que pour un nombre de microfilaries ingérées donné, le pourcentage de parasites passés dans l'hémocèle est beaucoup plus faible quand les simulies ont pris leur repas sanguin sur un onchocerquien traité. Enfin, la longévité des simulies n'est pas modifiée quand elles se gorgent sur des sujets traités par ivermectine.

SUMMARY

The clinical features of onchocerciasis vary considerably from one endemic area to another. A number of hypotheses have been put forward to explain these differences; the occurrence of separate strains of *Onchocerca volvulus*, as shown by various techniques, leads us to suggest that these strains are not identically pathogenic to the human host. Alternatively, it is possible that human receptivity to the parasite is not the same in different areas. In any case, the limits between the clinical patterns of onchocerciasis are not clear-cut and additional surveys are necessary in certain regions, in order to study the relationship between the severity of the symptoms and mean microfilarial loads.

The transmission dynamics of onchocerciasis in a given area depend on the relationships between human, vector and parasite populations. The development of *Onchocerca volvulus* in blackflies and the patterns of man-vector contact are well documented and more and more information is available about the very complex relations between the human host and the parasite, particularly with regard to the regulation of the parasitic load.

Epidemiological surveys of onchocerciasis in Central Africa have been less intensive than in Western Africa. The limits and characteristics of the savanna foci are usually well known; however, much more work is needed on the consequences of the infection in the forest areas, where onchocerciasis is widespread.

Before ivermectin became available for the mass treatment of onchocerciasis, control strategies were based on the destruction of the blackfly populations, usually at the larval stage. The Onchocerciasis Control Programme in West Africa (OCP) started in 1974 and now extends over more than a million km²; it resulted in an interruption of *O. volvulus* transmission over large areas which had previously been heavily infested: at present, the risk of onchocercal blindness in the central zone of the OCP area is nil.

The Vina du Nord valley is located in the savanna area of Northern Cameroon and is part of the Vina-Pendé-Logone focus, extending to Chad and the Central African Republic. The eastern third of the valley is hyperendemic for onchocerciasis. In some villages, the community microfilarial load (CMFL) exceeds 300 microfilariae per skin snip, the prevalence of severe ocular lesions in the male population aged 15-35 years is higher than 50% and the bilateral blindness rate higher than 4%.

About 20000 people aged five years and over, living in 80 villages of the Vina valley, were treated with ivermectin from one to four times, at six month or one year intervals, at a dose of 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$. In hyperendemic areas, six month and one year after original treatment, the mean microfilarial loads have been reduced by 95 and 73%, respectively. In patients treated with two doses at a six month interval, the reduction in microfilarial loads a year later was 85%; loads were thus maintained below the intolerability level. The best treatment protocol in hyperendemic communities consists in two semestrial doses, followed by yearly retreatments: these intervals ally treatment effectiveness with operational feasibility.

Ivermectin treatment resulted in a dramatic decrease of the prevalence and counts of microfilariae in the anterior chamber of the eye. One year after the initial treatment, the prevalence of chorioretinitis had not changed in hyperendemic areas, but was significantly reduced in meso-hypoendemic ones. Serial photography was performed to document possible alterations of fundus lesions after treatment; in some cases, changes were seen, evoking a process of chorioretinal healing. Furthermore, an histological study of skin snips carried out before and after treatment and suggests that ivermectin reduces onchocercal fibrosis.

Adverse reactions to ivermectin treatment are usually mild. The side-effects can be grouped in three main syndromes: pruritis, pain and inflammatory reactions. Their incidence is related to the initial microfilarial load: the frequency of reactions is about 10% in villages with CMFL below 30 microfilariae per skin snip; it exceeds 30% when CMFL is above 50 microfilariae per snip. The fall in blood pressure induced by ivermectin treatment is usually asymptomatic. However, the population must be monitored during the first 48 hours following treatment. The medicine, when inadvertently administered to pregnant women, did not induce an increase in infant abnormalities at birth.

Blackflies fed on ivermectin treated people took up considerably fewer microfilariae than those fed on untreated patients with similar microfilarial densities. The duration of this phenomenon is less than one month post treatment. Furthermore, we noticed that the passage of the microfilariae to the haemocoel was reduced when the flies fed on treated people. Engorgement of flies on treated patients does not increase the mortality rate of the simuliids.

TABLE DES MATIERES

AVANT PROPOS	2
SOMMAIRE	13
CHAPITRE 1 : TABLEAUX CLINIQUES DE L'ONCHOCERCOSE	15
1. INTRODUCTION	17
2. SYMPTOMATOLOGIE	17
2.1. Syndrome nodulaire	17
2.2. Syndrome cutané	18
2.3. Syndrome oculaire	18
2.3.1. Lésions	18
2.3.2. Répercussions fonctionnelles	20
2.4. Syndrome lymphatique	20
2.4.1. Adénopathies	20
2.4.2. Aine pendante	20
2.4.3. Eléphantiasis	21
2.5. Onchocercose généralisée	21
3. FACIES EPIDEMIOLOGIQUES EN AFRIQUE	21
3.1. Etudes épidémiologiques comparatives et constatations	22
3.1.1. Revue des enquêtes	22
3.1.2. Discussion	24
3.2. Interprétations	26
3.2.1. Relations entre dynamique de transmission, intensité de l'infestation et gravité du tableau clinique	26
3.2.2. Mise en évidence de souches d' <i>O. volvulus</i>	29
3.2.3. Différences de réceptivité de l'homme au parasite	34
3.2.4. Discussion	36

CHAPITRE 2 : EPIDEMIOLOGIE DE L'ONCHOCERCOSE	41
1. CONTACT HOMME-VECTEUR	43
1.1. Abondance de la population simulidienne	43
1.2. Exposition de la population humaine	43
1.2.1. Amplitude de la dispersion des simulies	43
1.2.2. Position du village par rapport au gîte	44
1.2.3. Degré d'anthropophilie des vecteurs	44
1.3. Exposition d'un individu au sein d'une population humaine	45
1.3.1. Densité humaine	45
1.3.2. Facteurs individuels	45
2. RELATION PARASITE-VECTEUR	46
2.1. Ingestion des microfilaries	46
2.2. Développement ultérieur	46
2.3. Retransmission du parasite	47
3. RELATION PARASITE-HOMME	48
3.1. Déroulement du cycle du parasite chez l'homme	48
3.2. Répartition des parasites chez l'homme	48
3.3. Régulation de la charge parasitaire	48
 CHAPITRE 3 : L'ONCHOCERCOSE EN AFRIQUE CENTRALE:	
REVUE DE LA LITTERATURE	51
 1. GENERALITES	53
1.1. Diversité des enquêtes sur l'onchocercose en Afrique Centrale	53
1.2. Indices utilisés	54
 2. SOURCES	55

3. RESULTATS	55
3.1. Bassin du Logone: foyer Vina-Pendé-Logone	55
3.2. Bassin de la Bénoué	57
3.2.1. Foyer du Faro-Déou	57
3.2.2. Foyer de la Bénoué-Mayo Rey	58
3.2.3. Foyer du Mayo Kebbi	58
3.3. Bassin du Chari	59
3.3.1. Foyer du Moyen Chari	59
3.3.2. Foyer du Gribingui	60
3.3.3. Foyer de l'Ouham	60
3.3.4. Foyers du Bahr Salamat	61
3.4. Bassin de la Sanaga	61
3.4.1. Foyer de la Moyenne et Basse Sanaga	61
3.4.2. Foyer du Noun-Mbam	62
3.5. Bassins à l'ouest de celui de la Sanaga	62
3.5.1. Foyer du Wouri-Nkam	62
3.5.2. Foyer du Mungo-Mémé	63
3.5.3. Foyer de la Cross River	63
3.6. Bassin du Dja	64
3.7. Bassin de l'Oubangui-Mbomou-Uélé	64
3.7.1. Région de Bangui	64
3.7.2. Foyer Mbomou-Uélé	64
3.7.3. Région de Bambari	65
3.8. Bassin du Bas Congo	65
3.9. Bassin de l'Ogooué	66
3.9.1. Foyer de l'Ogooué-Lolo	66
3.9.2. Foyer de la Ngounié	66
3.9.3. Foyer de l'Ivindo	67
3.9.4. Foyer de Franceville	67
3.9.5. Foyer Okano-Ouah	67
3.10. Bassins entre Ogooué et Congo	67
3.10.1. Foyer de la Nyanga	67
3.10.2. Foyer du Kouilou-Niari	67
3.11. Autres foyers	68
3.11.1. Région des Plateaux (Congo)	68
3.11.2. Monts Mandara	69
3.11.3. Ile de Bioko	69
3.11.4. Bassins du Ntem et du Rio Muni	69

CHAPITRE 4 : LA LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE AVANT L'UTILISATION DE L'IVERMECTINE	77
1. LUTTE ANTIVECTORIELLE EN AFRIQUE AVANT OCP	79
1.1. Méthodes utilisées	79
1.2. Résultats	80
1.2.1. Foyers où l'onchocercose est transmise par <i>S. neavei</i>	80
1.2.2. Foyers où l'onchocercose est transmise par <i>S. damnosum s.l.</i>	81
2. PROGRAMME DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE EN AFRIQUE DE L'OUEST (ONCHOCERCIASIS CONTROL PROGRAMME, OCP)	82
2.1. Principes, stratégie et résultats entomologiques	83
2.1.1. Principes et stratégie au début des opérations	83
2.1.2. Résultats entomologiques et adaptations de la stratégie	83
2.2. Résultats sur le réservoir de parasites	84
2.3. Résultats sur la fréquence et la gravité de la maladie	85
3. TENTATIVES DE CAMPAGNES CHIMIOTHERAPIQUES DE MASSE	86
3.1. Traitements par diéthylcarbamazine (DEC) utilisée seule	86
3.2. Traitements par suramine associée ou non à la DEC	87
3.2.1. Traitement par suramine utilisée seule	87
3.2.2. Traitements par suramine et DEC	88
3.3. Traitements par arsenicaux	88
CHAPITRE 5 : MATERIEL ET METHODES	89
1. CHOIX ET DESCRIPTION DE LA ZONE DE TRAITEMENT	91
1.1. Motivations du choix	91
1.2. Localisation géographique	92

1.3. Géographie physique	92
1.3.1. Hydrographie	92
1.3.2. Orographie	94
1.3.3. Climatologie	95
1.3.4. Végétation	95
1.4. Géographie humaine	96
1.4.1. Vallée de la Vina du Nord	96
1.4.2. Région de Tcholliré	98
1.5. Situation sanitaire	99
1.5.1. Vallée de la Vina du Nord	99
1.5.2. Région de Tcholliré	101
1.6. Données sur l'endémie onchocerquienne	102
1.6.1. Données clinico-parasitologiques	102
1.6.2. Données entomologiques	103
2. EXAMEN DE LA POPULATION AVANT TRAITEMENT	105
2.1. Choix des villages examinés avant traitement	106
2.2. Examen clinique	106
2.3. Examen parasitologique	106
2.4. Examen ophtalmologique	113
2.4.1. Acuité visuelle	113
2.4.2. Examen lésionnel	113
3. TRAITEMENT PAR IVERMECTINE ET SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES	113
3.1. Déroulement du traitement	113
3.1.1. Critères d'exclusion	113
3.1.2. Interrogatoire avant traitement	114
3.1.3. Posologie	114
3.2. Surveillance des effets secondaires	114
4. ETUDE DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT PAR IVERMECTINE	115
4.1. Etude de l'efficacité parasitologique de différents protocoles de traitement	115
4.2. Effets sur la fonction visuelle et les lésions oculaires	116
4.2.1. Evolution de l'acuité visuelle	116
4.2.2. Evolution des lésions oculaires	116

5. ETUDE EXPERIMENTALE DE L'EFFET D'UN TRAITEMENT DE MASSE PAR IVERMECTINE SUR LA TRANSMISSION DE L'ONCHOCERCOSE	117
5.1. Etude de l'ingestion des microfilaires par les simulies et du passage de la membrane péritrophique par les microfilaires	117
5.1.1. Choix des sujets	117
5.1.2. Capture des simulies	117
5.1.3. Dissection et examen des simulies	118
5.2. Comparaison de la longévité des simulies gorgées sur sujets traités ou non par ivermectine	118
5.2.1. Choix des sujets	118
5.2.2. Capture et mise en survie des simulies	119
5.2.3. Détermination de la longévité des simulies	119
 CHAPITRE 6 : L'ONCHOCERCOSE DANS LA VALLEE DE LA VINA DU NORD	121
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION EXAMINEE	123
2. REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE L'ENDEMIE	124
2.1. Partie orientale de la vallée (Bogdibo-Lagoye)	124
2.2. Partie moyenne de la vallée (Ndok-Bakha)	124
2.3. Partie occidentale de la vallée (Plateau)	125
2.4. Région de Tcholliré	125
2.5. Relation entre les indices parasitologiques et la distance des villages par rapport à la Vina	125
3. RELATIONS ENTRE LES INDICES PARASITOLOGIQUES	132
3.1. Relation entre les indices obtenus après lecture des biopsies à 30 minutes et 24 heures	132
3.2. Relation entre les indices qualitatifs et quantitatifs	133

4. REPARTITION DE L'INFESTATION AU SEIN DE LA POPULATION ...	133
4.1. Fréquence et intensité de l'infestation en fonction du sexe et de l'âge	133
4.1.1. Zones d'hyperendémie	133
4.1.2. Zones d'hypoendémie	134
4.2. Proportion des sujets fortement parasités dans la population	139
5. MANIFESTATIONS CLINIQUES BENIGNES DE L'INFESTATION	139
5.1. Onchocercomes	139
5.2. Lésions cutanées	140
6. MANIFESTATIONS OCULAIRES	144
6.1. Cécités	144
6.2. Lésions oculaires	149
6.2.1. Prévalence en fonction du niveau d'endémie	149
6.2.2. Prévalence en fonction de l'âge et du sexe	150
6.2.3. Prévalence en fonction de la charge microfilarienne cutanée	156
7. DISCUSSION	158
7.1. Répartition de la population étudiée	158
7.2. Répartition géographique de l'endémie	159
7.2.1. Confrontation avec les données antérieures	159
7.2.2. Exposition des communautés et des individus à l'infestation	159
7.3. Relation entre les indices parasitologiques	161
7.3.1. Indices après incubation des biopsies pendant 30 mn et 24 h	161
7.3.2. Relation entre indices parasitologiques qualitatifs et quantitatifs	163
7.4. Structure du réservoir de parasites	165
7.4.1. Répartition selon l'âge et le sexe	165
7.4.2. Répartition des charges dans la population totale	165
7.5. Manifestations cliniques bénignes	166
7.6. Manifestations oculaires	167
7.6.1. Acuité visuelle	167
7.6.2. Lésions oculaires	168
8. CONCLUSION	171

CHAPITRE 7 : EFFET DU TRAITEMENT PAR IVERMECTINE SUR LES INDICES PARASITOLOGIQUES	173
1. DESCRIPTION ET COMPARAISON DES GROUPES DE SUIVI PARASITOLOGIQUE	175
1.1. Rappel	175
1.2. Comparaison des groupes en fonction de l'âge et du sexe	175
1.3. Comparaison des groupes en fonction de la prévalence de l'infestation	176
1.4. Comparaison des groupes en fonction des charges microfilariennes	176
2. RESULTATS APRES TRAITEMENT	177
2.1. Evolution des indices parasitologiques après un premier traitement	177
2.1.1. Evolution de l'indice microfilarien ajusté	177
2.1.2. Evolution des charges microfilariennes moyennes	184
2.1.3. Evolution de la distribution des charges microfilariennes	184
2.2. Evolution après des indices parasitologiques après des traitements répétés	184
2.2.1. Evolution de l'indice microfilarien ajusté	184
2.2.2. Evolution des charges microfilariennes moyennes	185
2.2.3. Evolution de la proportion de sujets fortement parasités	186
2.3. Cas particulier d'un premier traitement à demi-dose	187
3. EFFICACITE DU TRAITEMENT EN FONCTION DE FACTEURS INDIVIDUELS	188
3.1. Efficacité en fonction du sexe	188
3.2. Efficacité en fonction de l'âge	189
3.3. Efficacité en fonction de la charge microfilarienne initiale	189
3.4. Les sujets répondant faiblement au traitement	189

4. DISCUSSION	190
4.1. Rappel sur les essais thérapeutiques de l'ivermectine dans l'onchocercose humaine	190
4.2. Comparaison de nos résultats avec ceux des études similaires ...	192
4.2.1. Présentation des autres essais en phase IV	192
4.2.2. Evolution de la prévalence de l'infestation	192
4.2.3. Evolution de l'intensité de l'infestation	193
4.3. Comparaison des différents protocoles étudiés au Nord-Cameroun	198
4.3.1. Choix des critères à prendre en compte	198
4.3.2. Choix du meilleur protocole	198
4.4. Influence des facteurs individuels dans l'efficacité du traitement .	201
5. CONCLUSION	202
CHAPITRE 8 : EFFET DU TRAITEMENT SUR LES LESIONS OCULAIRES ET DERMATOLOGIQUES	203
1. DESCRIPTION ET COMPARAISON DES GROUPES DE SUIVI OPHTALMOLOGIQUE	205
1.1. Description	205
1.1.1. Suivi de l'évolution de l'acuité visuelle	205
1.1.2. Suivi de l'évolution des lésions oculaires	205
1.2. Comparaison des groupes de suivi des lésions oculaires	206
2. EVOLUTION DE L'ACUITE VISUELLE	206
3. EVOLUTION DES LESIONS OCULAIRES	207
3.1. Microfilaires dans la chambre antérieure	207
3.1.1. Evolution de la prévalence des MFCA	207
3.1.2. Evolution du nombre moyen de MFCA par oeil examiné	208
3.2. Kératites ponctuées	208
3.2.1. Evolution de la prévalence des kératites ponctuées	208
3.2.2. Evolution du nombre moyen de kératites ponctuées par oeil examiné .	209
3.3. Chorioretinites	209
3.4. Atrophies optiques	210

4. SUIVI DES LESIONS DU FOND D'OEIL PAR RETINOGRAPHIES	210
5. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DE BIOPSIES CUTANEEES AVANT ET APRES TRAITEMENT PAR IVERMECTINE	211
6. DISCUSSION	212
6.1. Evolution de l'acuité visuelle	212
6.2. Evolution des lésions oculaires	213
6.2.1. Evolution des MFCA	213
6.2.2. Evolution des kératites ponctuées	213
6.2.3. Evolution des lésions du fond d'oeil	214
6.3. Effet de l'ivermectine sur les lésions cutanées	214
7. CONCLUSION	215
CHAPITRE 9 : ETUDE DES EFFETS SECONDAIRES AU TRAITEMENT PAR IVERMECTINE	219
1. EFFETS SECONDAIRES BENINS	221
1.1. Recensement et description	221
1.2. Fréquence	222
1.2.1. En fonction du protocole de recueil des données	222
1.2.2. En fonction de l'intensité de l'infestation dans la communauté	222
1.2.3. En fonction de facteurs individuels	227
1.3. Délai d'apparition	229
1.3.1. Après un premier traitement	229
1.3.2. Après un deuxième traitement	231
1.4. Traitement des effets secondaires bénins	231
1.5. Effets secondaires rares et bénins	237
1.5.1. Bulles cutanées	237
1.5.2. Evacuation d'helminthes intestinaux	237
1.5.3. Effets secondaires observés à Mbébé-Kikot (bassin de la Sanaga)	238

2. EFFETS SECONDAIRES GRAVES	238
2.1. Effets sur la tension artérielle	238
2.1.1. Résultats globaux	239
2.1.2. Résultats en fonction de la charge microfilarienne initiale	239
2.2. Autres réactions secondaires	240
3. ETUDE DE LA TERATOGENICITE EVENTUELLE DE L'IVERMECTINE	240
3.1. Estimation du nombre de femmes enceintes traitées par inadvertance par ivermectine	240
3.2. Résultats de l'enquête sur les femmes traitées en cours de grossesse	241
3.2.1. Examen des nourrissons nés dans les 9 mois suivant le traitement ..	241
3.2.2. Interrogatoire des agents de santé primaires et des matrones de village	241
4. DISCUSSION	242
4.1. Effets secondaires bénins	242
4.1.1. Méthode de recensement des effets secondaires au Nord-Cameroun	242
4.1.2. Comparaison de la fréquence des effets secondaires observée au Nord- Cameroun et lors des autres essais de phase IV	243
4.1.3. Fréquence d'apparition en fonction de la charge initiale	246
4.1.4. Délai d'apparition	247
4.1.5. Les effets secondaires rares et bénins	248
4.2. Effets secondaires graves	249
4.2.1. Hypotensions artérielles symptomatiques	249
4.2.2. Autres	250
4.2.3. Délai d'apparition	251
4.3. Etude de la tératogénicité de l'ivermectine	252
5. CONCLUSION	253

CHAPITRE 10 : ETUDE EXPERIMENTALE DE L'EFFET D'UN TRAITEMENT DE MASSE PAR IVERMECTINE SUR LA TRANSMISSION DE L'ONCHOCERCOSE	255
1. ETUDE QUANTITATIVE DE L'INGESTION DES MICROFILAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS PAR SIMULIUM DAMNOSUM S.L. ...	257
1.1. Simulies gorgées sur des sujets non traités par ivermectine	257
1.1.1. Relation entre la charge microfilarienne cutanée et la proportion de simulies ayant ingéré des microfilaires	257
1.1.2. Relation entre la charge microfilarienne cutanée et le nombre moyen de microfilaires ingérées par les simulies	257
1.1.3. Etude de la distribution des simulies gorgées sur un même sujet en fonction du nombre de microfilaires ingérées	258
1.1.4. Influence de l'âge physiologique des simulies	259
1.2. Simulies gorgées sur des sujets traités par ivermectine	259
1.2.1. Relation entre la charge microfilarienne cutanée et la proportion de simulies ayant ingéré des microfilaires	259
1.2.2. Relation entre la charge microfilarienne cutanée et le nombre moyen de microfilaires ingérées par les simulies	260
2. ETUDE QUANTITATIVE DE LA TRAVERSEE DE LA PAROI STOMACALE DE S. DAMNOSUM S.L. PAR LES MICROFILAIRES D'O. VOLVULUS	265
2.1. Simulies gorgées sur des sujets non traités par ivermectine	265
2.1.1. Résultats globaux	265
2.1.2. Influence de l'âge physiologique des simulies	265
2.1.3. Résultats concernant les fortes prises de microfilaires	266
2.2. Simulies gorgées sur des sujets traités par ivermectine	266
3. COMPARAISON DE LA LONGEVITE DES SIMULIES GORGEES SUR DES SUJETS TRAITES OU NON PAR IVERMECTINE	272
3.1. Répartition des simulies en différents groupes	272
3.2. Comparaison de la longévité des simulies à l'intérieur de chaque groupe	272
3.3. Comparaison de la longévité des simulies entre groupes	273

4. DISCUSSION	273
4.1. Ingestion des microfilaires	273
4.1.1. En l'absence de traitement par ivermectine	273
4.1.2. Après traitement par ivermectine	283
4.2. Traversée de la paroi stomacale par les microfilaires	285
4.2.1. Simulies gorgées sur des sujets non traités par ivermectine	285
4.2.2. Simulies gorgées sur des sujets traités par ivermectine	288
4.3. Etude de l'effet systémique de l'ivermectine sur les insectes hématophages vecteurs de parasitoses	290
4.4. Effet d'un traitement chimiothérapeutique de masse par ivermectine sur la transmission de l'onchocercose	291
4.4.1. Considérations théoriques à partir des résultats obtenus au Nord-Cameroun	291
4.4.2. Confrontation des résultats des études expérimentales et de l'impact sur la transmission naturelle de la maladie après une campagne chimiothérapeutique de masse	292
5. CONCLUSION	294
 CONCLUSIONS GENERALES	 297
 LISTE BIBLIOGRAPHIQUE	 305
 ANNEXE I	 339
ANNEXE II	347
ANNEXE III	365
ANNEXE IV	381
ANNEXE V	389
ANNEXE VI	395

RESUME	403
SUMMARY	407
TABLE DES MATIERES	411