

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Année 1997

Thèse n°491

THESE

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE BORDEAUX 2

Mention : Sciences Biologiques et Médicales

Option : Epidémiologie et Intervention en Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement le 3 juillet 1997

par

Jacques GARDON

La lutte contre l'onchocercose par l'ivermectine en Afrique.

Stratégies, modalités, difficultés :

l'exemple du Cameroun

Membres du jury :

| | |
|---|------------|
| Monsieur R. SALAMON, Professeur, Bordeaux, France | Président |
| Monsieur B. BEGAUD, Professeur, Bordeaux, France | Examineur |
| Monsieur M. LEBRAS, Professeur, Bordeaux, France | Examineur |
| Monsieur M. BOUSSINESQ, Chargé de recherche, Paris, France | Examineur |
| Monsieur B.O.L. DUKE, MD, ScD, Lancaster, Grande Bretagne | Rapporteur |
| Monsieur J. PROD'HON, Directeur de recherche, Paris, France | Rapporteur |
| Monsieur J.P. CHIPPAUX, Directeur de recherche, Niamey, Niger | Directeur |

Je remercie Monsieur le Directeur Général de l'ORSTOM pour m'avoir accordé une allocation de recherche qui m'a permis d'entreprendre cette thèse en 1994.

I gratefully acknowledge the financial support for these investigations which was provided over the past two years by the River Blindness Foundation and its founders, Mr and Mrs John Moores.

Les travaux présentés dans cette thèse ont été effectués dans le cadre des activités de recherche menées par l'équipe ORSTOM du Centre Pasteur du Cameroun.

Ces études n'auraient pas été possibles sans le soutien, la participation ou la collaboration de nombreuses personnes, je tiens ici à leur manifester mes plus sincères remerciements :

Les personnalités, qui, successivement Ministres de la Santé Publique du Cameroun, Monsieur le Professeur J. Mbédé, Monsieur le Professeur J. Owona et Monsieur le Professeur T. Edzoa, se sont intéressés à nos études et en ont permis la réalisation.

Monsieur le Docteur R. Owona Essomba, Directeur de la Médecine Communautaire, pour l'intérêt porté à nos études.

Monsieur le Docteur Ayissi, Délégué Provincial de la Santé de la Province du Centre qui a su nous écouter et comprendre l'importance des problèmes que nous rencontrions sur le terrain. Je lui suis reconnaissant de l'accueil et de la bienveillance qu'il nous a toujours manifestés.

Monsieur le Docteur B. Philippon, Responsable du Département Santé de l'ORSTOM, pour l'intérêt qu'il porte à nos travaux et pour le soutien qu'il m'a toujours apporté notamment pour l'obtention d'une allocation de recherche en 1994 qui m'a permis de débiter cette thèse.

Monsieur le Docteur J. Millan et Monsieur le Docteur P.M.V. Martin, Directeurs du Centre Pasteur du Cameroun, qui nous ont offert toutes les facilités pour la réalisation de ces travaux, en mettant à notre disposition le personnel et le plateau technique du Centre Pasteur du Cameroun.

Monsieur le Professeur R. Salamon, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Le dynamisme qui émane de son enseignement a été des plus motivants et ses conseils des plus précieux au cours des phases délicates de l'analyse.

Monsieur le Professeur B. Bégau, dont les enseignements en pharmacoépidémiologie ont inspiré certains de ces travaux. Ses conseils aussi bien sur la stratégie d'analyse que sur la rédaction ainsi que l'intérêt porté à nos recherches nous ont beaucoup encouragé. Je lui suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur M. Lebras, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Monsieur le Docteur B.O.L. Duke, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'être rapporteur de ce travail. Je lui suis très reconnaissant pour son soutien constant au travers de la *River Blindness Foundation* et pour ses nombreuses marques d'encouragement. Sans lui, ce travail n'aurait pas été possible.

Monsieur le Docteur J. Prod'hon, qui a initié les recherches sur les stratégies de lutte chimiothérapique contre l'onchocercose au Cameroun. Je lui suis très reconnaissant pour ses conseils et ses encouragements pour la rédaction de cette thèse et je le remercie vivement d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail.

Monsieur le Docteur J.P. Chippaux, pour m'avoir permis, en 1994, d'entrer dans son équipe et m'avoir ainsi donné l'occasion que j'attendais pour repartir et travailler dans le cadre de recherche pour le développement. Ses idées sont à l'origine d'une grande partie des travaux développés dans cette thèse. Je tiens à le remercier vivement d'avoir accepté de diriger mes recherches.

Monsieur le Docteur M. Boussinesq, pour la confiance qu'il m'a manifestée au cours des trois dernières années en acceptant de partager les responsabilités liées aux études que nous menons ensemble. Il a su constituer une équipe dans laquelle les rapports professionnels sont basés sur le dialogue, loin des considérations hiérarchiques et dans laquelle chacun trouve sa place. Je lui suis très reconnaissant pour m'avoir fait bénéficier de sa culture sur l'onchocercose et pour sa disponibilité et ses nombreux conseils tout au long de ce travail.

Monsieur B. Bouchité, pour la confiance qu'il nous a témoignée tout au long de nos travaux. Il a su soutenir nos recherches en nous donnant l'autonomie dont nous avons besoin. Je le remercie chaleureusement de sa bienveillante attention et de nous faire part de son expérience.

Monsieur Demanga-Ngangue, qui m'a assisté dans de très nombreuses missions en brousse et qui m'a aidé à mieux communiquer avec les populations que nous avons rencontrées au cours de ces études.

Monsieur le Docteur J. Kamgno, qui s'est pleinement investi dans nos études et dont la disponibilité et la gentillesse sont un exemple pour tous. Il a su prendre en charge les responsabilités cliniques liées aux études que nous avons menées et ce souvent dans des conditions délicates.

Monsieur le Docteur T. Baldet, pour ses nombreux conseils sur l'entomologie des simulies et des chrysops et pour sa disponibilité et son appui tout au long de nos travaux.

Monsieur le Docteur L. Letenneur, qui nous a beaucoup aidé dans l'analyse. Ses commentaires nous ont permis de franchir certains obstacles que nous rencontrions au moment de traiter les données.

Monsieur le Docteur C. Bellec, pour toute la confiance qu'il nous a manifestée, pour son soutien constant dans la réalisation de nos recherches et pour le plaisir qu'il nous a fait en venant nous rendre visite sur le terrain

Madame le Docteur G. Fobi, avec qui nous avons collaboré pour certaines de ces études et qui a toujours apporté aux missions tout son professionnalisme et sa bonne humeur.

Monsieur le Docteur J. Bonvallot et Monsieur le Docteur M. Molinier, Représentants de l'ORSTOM au Cameroun, qui nous ont soutenu tout au long de ces études.

Messieurs les Docteurs J.P. Louis, J.L. Rey et A. Trebucq, qui ont guidé mes premiers pas d'épidémiologiste au Cameroun en 1990. Je leur suis reconnaissant de m'avoir fait découvrir une autre façon de pratiquer la médecine.

Monsieur V. Foumane et Messieurs les Docteur C. Hengy, F. Louis et R. Salla, pour tous les bons souvenirs que je garde de mon premier séjour au Cameroun.

Madame le Docteur C. Godin, pour avoir manifesté un grand intérêt tout au long de ces travaux.

Monsieur J.M. Macé, pour son soutien constant dans la réalisation de nos études.

Monsieur le Docteur P. Barbazan, pour l'excellent souvenir qu'il nous a laissé .

Monsieur le Docteur F. Chandre, pour son aide et sa disponibilité.

Monsieur le Docteur F. Louvet, pour ses conseils bienveillants et pour son aide dans la rédaction de ce travail.

Mes collègues, les Docteurs G. Folefack et J.J Zé, pour leur active participation à ces travaux.

Toute l'équipe du Centre Pasteur du Cameroun, sans qui ces études n'auraient pas été possibles : Messieurs J.P. Agbor, M. Demanou, S. Donfack, G. Dzikouk, S. Ndaga, R. Ndi Ambassa, , S. Nkinin, C. Onana et Mesdames F. Méché, E. Takodjio. La bonne humeur qui a toujours régné lors des missions sur le terrain et la disponibilité de chacun nous ont permis de réaliser ces travaux dans les meilleures conditions.

Mes collègues du Centre Pasteur du Cameroun, les Docteurs R. Bercion, F.X. Kéou, P. Maucière, et M. Santiago, pour leur nombreuses marques d'encouragement.

Mes collègues de l'OCEAC, les Docteurs C. Boudin, P. Bureau, R. Chambon, J. Chandenier, J.P. Eouzan, N. Fiévet, S. Herder, J.Y. Le Hesran, P. Lemardeley, L. Penchenier, P. Ringwald, et Messieurs P. Grébaut et D. Schneider pour leurs nombreuses marques d'encouragement et pour les bons souvenirs que nous garderons d'eux.

Mesdames les Docteurs L. Aimard-Favennec, J. Bradley, S.E.O. Meredith, et Messieurs les Docteurs B. Demoures, M. Ducorps, JC. Ernould, C. Lafleur et S. Resnikoff, pour leur participation, leurs conseils ou l'intérêt qu'ils ont manifesté pour nos travaux.

Toute l'équipe de l'immeuble du Lac, Jules, S. Bonnet, E. Cadot, E. De Garine, B. Maubert, F. Monnier, I. Morlais, I. Personne, P. Personne, S. Ranque, pour la bonne humeur et le réconfort que nous avons toujours trouvés auprès d'eux lorsque nous en avons besoin.

A Nathalie,

En acceptant mes choix professionnels et les conséquences qui en découlent, tu m'as permis de trouver un cadre de travail qui m'apporte à la fois le sentiment de servir les autres et la joie d'exercer un métier riche et varié. Sache que je t'en suis profondément reconnaissant. Ce témoignage de ma gratitude serait incomplet si je ne remerciais pas le Docteur Gardon-Wendel, dont la disponibilité et les qualités humaines et professionnelles ont été essentielles pour mener à bien ces travaux.

A mes amis,

A ma famille,

A Pierre.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION
2. L'ONCHOCERCOSE
3. LA LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE AU CAMEROUN
4. LA LOASE
5. TRAVAUX PERSONNELS
6. PERSPECTIVES
7. CONCLUSION
8. REFERENCES
9. ANNEXES
10. TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION

L'onchocercose, ou cécité des rivières, constitue depuis plus de 20 ans une des priorités des programmes de lutte contre les endémies majeures en Afrique.

La lutte contre cette maladie à transmission vectorielle a longtemps été limitée à l'élimination de l'insecte vecteur. Depuis une dizaine d'années, l'ivermectine, médicament employé en campagne de traitement communautaire, a considérablement élargi les possibilités d'intervention contre cette maladie.

Nous proposerons dans un premier temps un rappel sur l'onchocercose en abordant successivement la description de l'agent parasite et du vecteur, les aspects cliniques de la maladie, les outils diagnostiques, l'épidémiologie et l'importance en terme de santé publique, et les différentes stratégies de lutte envisageables.

Dans un deuxième temps, en prenant pour exemple le Cameroun, nous présenterons la mise en place d'un programme de lutte basé sur l'utilisation de l'ivermectine. Nous décrirons, dans cette partie, les outils actuellement utilisés pour identifier les populations à traiter en priorité ainsi que les modalités des distributions communautaires. Nous décrirons ensuite les problèmes rencontrés actuellement au Cameroun lors du traitement des populations.

Un bref chapitre sera consacré à une autre filariose, la loase, qui pose des problèmes graves lors du traitement des populations vivant dans des régions où cette parasitose coexiste avec l'onchocercose.

Nous présenterons ensuite les résultats des recherches que nous menons au sein de l'équipe ORSTOM (Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération) du Centre Pasteur du Cameroun. Ces résultats seront présentés sous forme d'articles publiés ou soumis pour publication. Chaque article sera précédé par un bref rappel présentant les objectifs de l'étude, les principaux résultats et une courte discussion.

Ces travaux personnels sont articulés autour de deux axes de recherche. Le premier a pour objectif de documenter et de rechercher la causalité des accidents consécutifs au traitement de l'onchocercose par l'ivermectine observés depuis 1991 au Cameroun dans les régions de forêts où coexistent onchocercose et loase. Le deuxième est orienté sur l'étude des déterminants conduisant les populations à participer aux distributions d'ivermectine et sur les problèmes que pose l'évaluation des programmes de lutte chimiothérapique en terme de taux de couverture thérapeutique.

Enfin, nous proposerons en conclusion certaines perspectives de recherche que nous comptons développer dans le futur.

2. L'ONCHOCERCOSE

2.1. MALADIE A TRANSMISSION VECTORIELLE

L'onchocercose humaine est une maladie parasitaire causée par *Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893), helminthe de la classe des Nématodes et de l'ordre des Filarioidea (filaires). D'autres espèces du genre *Onchocerca* parasitent les animaux, essentiellement des ongulés (Bain, 1981 ; Muller, 1979), mais *O. volvulus* ne parasite que l'homme qui constitue son hôte définitif. *O. volvulus* a pourtant été retrouvé à l'état naturel chez le gorille (Van den Berghe *et al.*, 1964) et a pu être transmis de façon expérimentale au chimpanzé (Duke, 1962b) et au singe mangabey (Eberhard *et al.*, 1991). Ces derniers, qui n'ont jamais été trouvés infectés naturellement, ne peuvent pas être considérés comme réservoir significatif du parasite.

Les hôtes intermédiaires, vecteurs du parasite, sont des Diptères du genre *Simulium*.

2.1.1. LES SIMULIES

Dès 1919, Robles émet l'hypothèse qu'*Onchocerca volvulus* est transmis par les simulies, mais la démonstration expérimentale de ce fait n'a été apportée qu'en 1926 par Blacklock.

En Afrique Occidentale, les simulies vectrices de l'onchocercose appartiennent au complexe d'espèces *Simulium damnosum* s.l. Theobald, 1903. En Afrique Orientale, *O. volvulus* est également transmis par les espèces du complexe *S. neavei* s.l. Roubaud, (1915). Dans le foyer de la "cuvette centrale" du Zaïre, *S. albivirgulatum* Wanson et Henrard, (1944) est également vecteur.

Au Cameroun, cinq espèces appartenant au complexe *S. damnosum* s.l. ont été recensées. Schématiquement, *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum* sont responsables de la transmission d'*O. volvulus* dans les régions de savane, *S. squamosum* et *S. yahense* en zone de forêt et *S. mengense* en zone de transition forêt-savane et dans l'ouest du Cameroun (Traoré-Lamizana et Lemasson, 1987).

Les simulies sont des Diptères nématocères et constituent la famille des Simuliidae. Les stades préimaginaux (œufs, larves et nymphes) sont aquatiques alors que les adultes ont une vie aérienne. Les adultes se nourrissent de sucres végétaux, les repas de jus sucré fournissant l'énergie nécessaire notamment pour le vol. Seules les femelles adultes sont hématophages, les repas de sang fournissant les protéines indispensables à la maturation des œufs sont pris lors de chaque cycle ovarien.

Les femelles adultes de *S. damnosum* pondent leurs œufs dans les cours d'eau rapides et aérés. L'éclosion des œufs intervient après 2 à 4 jours selon la température. Les jeunes larves se fixent

sur des supports immergés (rochers ou végétaux). La durée totale de la phase larvaire est de 1 à 2 semaines selon la température et la nourriture disponible. De la dernière mue se dégage une nymphe, immobile, qui ne s'alimente pas et d'où émergera l'adulte au bout de 72 heures (Le Berre, 1966).

Peu après l'émergence, les femelles sont fécondées et les spermatozoïdes définitivement stockés dans un organe spécialisé, la spermathèque. Pendant la ponte, les œufs sont fécondés, lors de leur passage dans l'oviducte, par les spermatozoïdes emmagasinés dans la spermathèque. L'intervalle de temps séparant deux pontes successives et donc deux repas sanguins est appelé cycle gonotrophique. La durée de ce cycle varie de 4 à 6 jours en fonction de la température et de l'âge des femelles (Philippon, 1977).

Les simulies piquent exclusivement le jour et à l'extérieur des habitations, avec une baisse d'intensité durant les heures les plus chaudes en milieu de journée. Les études des préférences trophiques montrent que les espèces d'intérêt médical, notamment celles du complexe *S. damnosum* s.l., sont zoo-anthropophiles.

Les simulies sont des insectes telmophages : les pièces buccales dilacèrent le derme, ce qui provoque une micro-hémorragie. Le sang de l'hôte est ensuite ingéré en même temps que les microfilaires présentes dans le liquide lymphatique.

La longévité des simulies n'excède pas un mois. Elle est plus élevée chez les simulies de savane, *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*. Cette durée de vie maximale de 4 semaines correspond au plus à 5 cycles gonotrophiques.

Le Berre (1966) a montré le rôle favorable d'une hygrométrie élevée, de la nébulosité et du couvert végétal dans la dispersion des femelles à partir des gîtes de reproduction. Cette dispersion est plus importante en zone de forêt qu'en zone de savane, et en saison des pluies qu'en saison sèche. Ainsi, les espèces savaniques peuvent se déplacer sur quelques dizaines de kilomètres le long des galeries forestières des cours d'eau, mais la dispersion radiaire (à distance des cours d'eau) n'est que de quelques kilomètres. En ce qui concerne les espèces forestières, la dispersion, aussi bien linéaire que radiaire, est plus importante et peut atteindre 80 kilomètres. En outre, il a été mis en évidence, notamment dans le cadre du programme OCP* (*Onchocerciasis Control Programme*), de véritables phénomènes migratoires sur plusieurs centaines de kilomètres effectués à la faveur des vents dominants (Ovazza *et al.*, 1967).

* Un paragraphe est consacré à cet important programme de lutte antivectorielle (page : 37)

2.1.2. *ONCHOCERCA VOLVULUS*

Les filaires adultes d'*O. volvulus* mesurent de 3 à 5 centimètres pour les mâles et de 50 à 70 centimètres pour les femelles. Cette filaire a été décrite par le parasitologiste allemand Leuckart en 1893 sur des prélèvements qui lui avaient été adressés du Ghana par un médecin missionnaire. La durée de vie des femelles est estimée à 15 ans (Roberts *et al.*, 1967 ; Plaisier *et al.*, 1991b), mais la durée de la fécondité moyenne est de 9 à 11 ans et 95% des femelles ne sont plus productives à l'âge de 13 à 14 ans (Plaisier *et al.*, 1991b). Les femelles sont vivipares et produisent des embryons, appelés microfilaires, mesurant de 270 à 300 μm de long sur 5 à 8 μm de diamètre. La longévité des microfilaires chez l'homme est en moyenne de 12 à 15 mois et peut atteindre 30 mois (Duke, 1993). Une filaire adulte produit environ 500 000 à un million de microfilaires par an (Duke *et al.*, 1993 ; Schulz-Key et Karam, 1986). La poursuite du cycle parasitaire ne peut se faire qu'après ingestion des microfilaires par les simulies à l'occasion d'un repas de sang. Il a été retrouvé une légère augmentation de la densité des microfilaires présentes dans le derme au cours de l'après-midi, mais ces variations ne constituent pas un véritable cycle au cours du nyctémère (Duke *et al.*, 1967 ; Picq et Jardel, 1974).

Lors de la piqûre d'un sujet infesté, la simulie ingère des microfilaires qui, après avoir traversé la paroi stomacale, migrent vers les muscles thoraciques. Les parasites subissent deux mues successives pour devenir des larves de troisième stade (stade III) qui migrent préférentiellement vers la tête et les pièces buccales de la simulie. Une fois localisées dans la tête, ces larves de stade III sont appelées larves infectantes et la simulie devient alors potentiellement infectieuse pour l'homme. La durée du développement des stades larvaires du parasite chez la simulie, ou cycle parasitaire, varie selon la température ambiante. Elle est de 7 jours pour une température comprise entre 25 et 30°, mais peut dépasser 10 jours dans des situations extrêmes. Le cycle parasitaire étant toujours plus long que le cycle gonotrophique, la simulie ne peut donc transmettre des larves infectantes qu'au cours de son troisième repas de sang.

Lors de la piqûre, à la faveur de l'effraction cutanée, les larves de stade III présentes sur les pièces buccales traversent l'épiderme pour gagner le derme. Au bout de 5 à 7 jours, une troisième mue les transforme en larves de stade IV. La dernière mue, qui transforme les larves de stade IV en adultes, a lieu 1 à 3 mois après la piqûre infectante. La latence parasitaire dans l'onchocercose, c'est à dire l'intervalle entre la piqûre infectante et la détection de microfilaires dans le derme, est en moyenne de 7 à 12 mois, mais peut atteindre 3 ans (Prost, 1980).

2.1.3. REPARTITION GEOGRAPHIQUE : GENERALITES

L'onchocercose est présente en Afrique, en Amérique latine et au Moyen-Orient.

Elle est endémique en Afrique entre le 15° N et le 14° S. Les foyers du nord de l'équateur sont les plus importants. On estime (Anonyme, 1995a) que 99% des patients atteints d'onchocercose vivent en Afrique. En Afrique, le foyer le plus septentrional est celui d'Abu Hamed situé au Soudan sur le Nil entre la 5^{ème} et la 4^{ème} cataracte.

En Amérique latine, l'onchocercose touche des foyers limités au Brésil, en Colombie, en Equateur, au Guatemala, au Mexique et au Venezuela.

En Asie, il existe un petit foyer au Yémen.

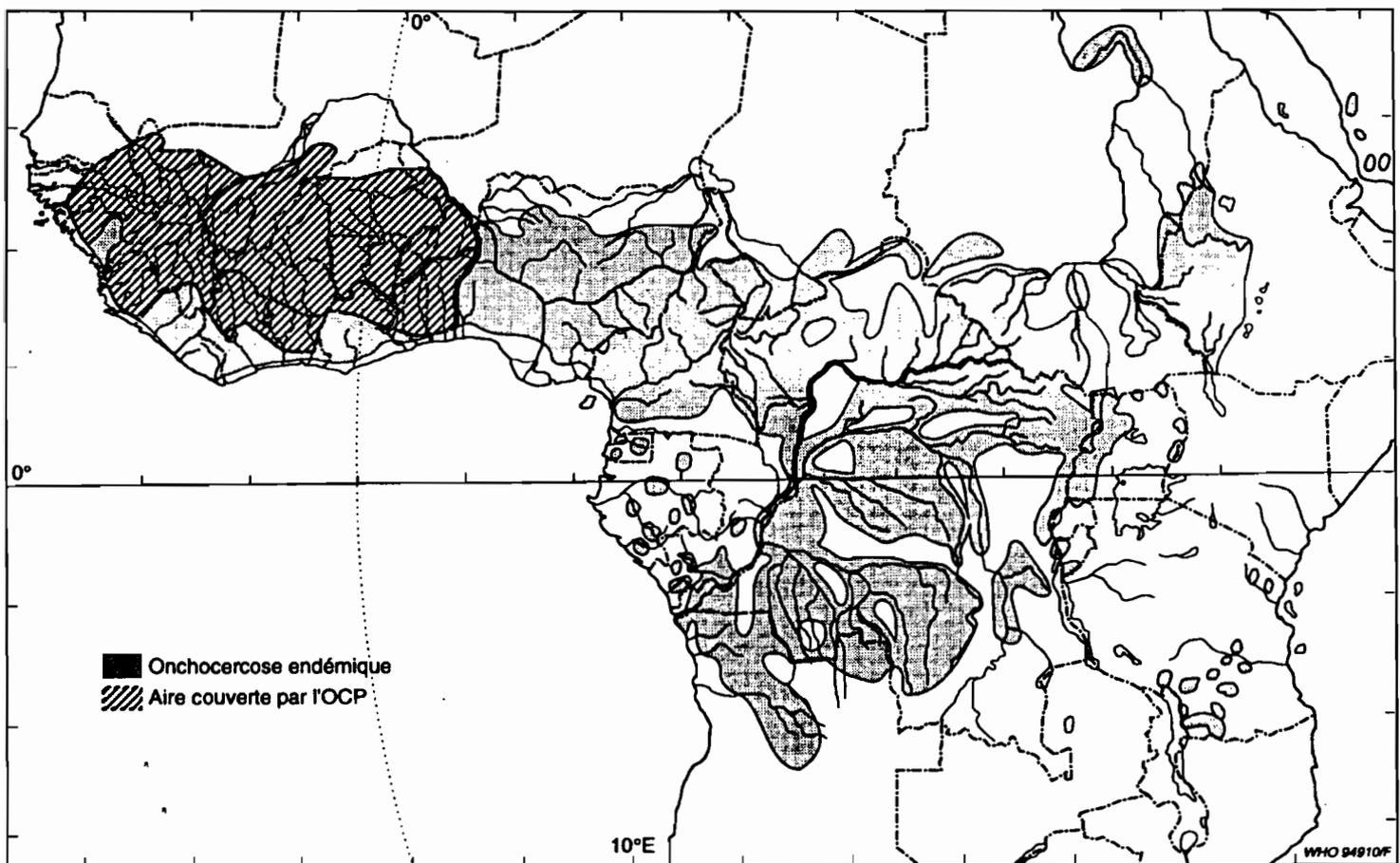


Figure 1 : Géorépartition de l'onchocercose en Afrique et dans la Péninsule arabe (Anonyme, 1995a)

2.2.SYMPATOMATOLOGIE DE L'ONCHOCERCOSE EN AFRIQUE

En 1875, au Ghana, O'Neil décrit pour la première fois la présence de microfilaries dermiques chez l'homme. La première description clinique détaillée, incluant les complications oculaires est due à Robles et Pacheco Luna, en 1918 et 1919, au Guatemala (Robles, 1919). En Afrique, il a fallu attendre 1932 pour que la relation entre la présence du parasite et les complications oculaires soit établie (Hissette, 1938).

Les filaires adultes ne sont pas directement à l'origine de la maladie. Ce sont les microfilaries qui constituent le stade pathogène du parasite. Elles circulent dans les capillaires lymphatiques sans provoquer de réaction inflammatoire, mais leur effraction dans le tissu péri-capillaire est à l'origine d'un processus inflammatoire chronique, conduisant à une altération des tissus concernés (Vuong, 1992).

L'onchocercose est une maladie par accumulation, c'est à dire que la gravité et la fréquence des complications sont liées à l'intensité du parasitisme.

2.2.1. LES ONCHOCERCOMES

Les filaires adultes peuvent circuler librement dans le tissu conjonctif, mais elles sont principalement retrouvées dans des nodules, isolés ou groupés, mesurant de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Ces nodules ou « onchocercomes », facilement palpables lorsqu'ils sont sous-cutanés, peuvent rester méconnus lorsqu'ils sont plus profonds. Ils sont très rarement douloureux et ne gênent le patient que dans certaines localisations, en particulier lorsqu'ils sont situés à proximité de troncs nerveux : creux poplité, gouttière du nerf cubital, canal carpien...

2.2.2. LES ATTEINTES CUTANÉES

La présence des microfilaries dans le derme provoque un prurit pouvant devenir sévère, perturbant le sujet dans sa vie sociale et dans son sommeil (Anonyme, 1995c). Ce prurit, qualifié de « calvaire prurigineux » par Richet, ne semble pas être dû à la présence des microfilaries vivantes, mais aux phénomènes inflammatoires consécutifs à leur destruction (Woodruff, 1966 ; Vuong *et al.*, 1988). Ces processus sont à l'origine de la dermatite onchocerquienne qui se présente sous la forme de lésions aiguës ou chroniques.

La forme aiguë typique, appelée « gale filarienne », est constituée de papules prurigineuses qui sont souvent le siège de lésions de grattage responsables d'ulcérations et de surinfections. La gale filarienne peut devenir chronique et aboutir à une pachydermie et à une hyperpigmentation.

Avec le temps, la peau s'atrophie, s'épaissit, perd son élasticité et devient prématurément ridée. A un stade avancé, on retrouve parfois une dépigmentation (« peau de léopard ») allant jusqu'à la disparition complète de la mélanine ; ce phénomène touche essentiellement la région pré-tibiale et parfois le pénis et le scrotum.

2.2.3. LE SYNDROME LYMPHATIQUE

La dermatite onchocerquienne est parfois associée à un lymphœdème et à une hypertrophie et une sclérose des ganglions lymphatiques. La perte d'élasticité de la peau associée à l'hypertrophie des ganglions inguinaux peut entraîner l'apparition d'un signe clinique rare appelé « aine pendante » (*hanging groin*) (Nelson, 1970). L'onchocercose peut également provoquer la formation d'un éléphantiasis des membres inférieurs (Ouzilleau, 1913 ; Nelson, 1970).

2.2.4. LES ATTEINTES OCULAIRES

L'onchocercose est responsable, au niveau du segment antérieur de l'œil, de lésions de la cornée et de l'iris, et au niveau du segment postérieur, de lésions chorioretiniennes et du nerf optique (Budden, 1958 ; Anderson *et al.*, 1976). Des microfilaires ont été observées dans tous les tissus oculaires.

Les lésions du segment antérieur les plus fréquentes concernent la cornée et se présentent sous la forme d'une kératite ponctuée ou d'une kératite sclérosante. La kératite ponctuée est transitoire et correspond à des lésions arrondies de 1 mm de diamètre causées par la destruction des microfilaires et les phénomènes inflammatoires associés. La kératite sclérosante, qui peut conduire à la cécité, est consécutive à un remaniement fibrovasculaire de la cornée.

Les uvéites sont moins fréquentes et conduisent dans les formes les plus graves à l'atrophie du sphincter de l'iris et à la constitution de synéchies entraînant la déformation de la pupille.

La chorioretinite onchocerquienne (Ridley, 1945 ; Anderson *et al.*, 1976) associe des remaniements de l'épithélium pigmentaire et, dans les formes avancées, une atrophie de la rétine avec apparition de la choroïde.

La maladie peut également toucher le nerf optique, elle est alors responsable d'une pâleur papillaire ou d'une atrophie optique. Cette dernière peut être isolée, mais est en général associée aux lésions précédentes.

Sur le plan fonctionnel, un des premiers signes cliniques est l'héméralopie qui témoigne des premières altérations de l'épithélium pigmentaire. La baisse de l'acuité visuelle peut être consécutive aux lésions du segment antérieur comme à celles du segment postérieur. L'atteinte

du nerf optique peut entraîner une diminution du champ visuel allant jusqu'à la vision « en canon de fusil ». Ces lésions peuvent aboutir à la cécité*.

2.2.5. L'ONCHOCERCOSE GENERALISEE

Certains auteurs ont évoqué une relation possible entre l'onchocercose et le développement d'un nanisme ou d'une épilepsie (Ovuga *et al.*, 1992 ; Kipp *et al.*, 1994, 1996 ; Kaiser *et al.*, 1996). La relation entre l'onchocercose et ces deux pathologies n'est cependant étayée que par des arguments indirects.

* La cécité est définie par l'OMS comme étant l'impossibilité de compter les doigts d'une personne située à 3 mètres, ce qui correspond à une acuité visuelle inférieure à 1/20, ou par l'existence d'un champ visuel inférieur à 10°.

2.3. DIAGNOSTIC

Le diagnostic parasitologique de l'onchocercose repose principalement sur la mise en évidence des microfilaires. Les microfilaires dermiques peuvent être observées lors d'une biopsie cutanée. Cette dernière est encore parfois effectuée à l'aide d'une lame de rasoir, après avoir soulevé la peau au moyen d'une aiguille (Duke, 1962a) ou de ciseaux courbes. Depuis 1971, suite aux travaux de Picq *et al.*, (1971), l'utilisation de la pince à sclérectomie recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (Buck, 1974) s'est généralisée (Moreau *et al.*, 1978). Cette technique permet de calibrer plus ou moins la taille de la biopsie et d'éviter le recours aux balances de précision préconisé jusqu'alors (Prost et Prod'hon, 1978) qui étaient inadaptées aux conditions de terrain. Il existe cependant des variations du poids des biopsies entre examinateurs, mais ces variations sont jugées compatibles avec la précision recherchée. De plus, cette technique est moins douloureuse et donc mieux acceptée par le patient. Quelle que soit la technique de prélèvement utilisée, le fragment de peau est ensuite laissé à incuber dans de l'eau distillée ou de préférence dans du sérum physiologique. Les microfilaires s'échappant du prélèvement sont ensuite dénombrées au moyen d'un microscope à un faible grossissement (x 10). La lecture, initialement proposée après un intervalle de 30 minutes (Picq *et al.*, 1971 ; Moreau *et al.*, 1978), est actuellement réalisée après 24 heures, temps après lequel on peut considérer que la grande majorité des microfilaires est sortie de la biopsie.

Les microfilaires présentes dans la chambre antérieure de l'œil peuvent être observées lors d'un examen à la lampe à fente. Leur découverte permet d'affirmer le diagnostic.

Il existe chez certains patients des signes cliniques très évocateurs. Les onchocercomes sont caractéristiques, en dehors des rares cas où ils peuvent faire évoquer un lipome. Nous verrons dans le chapitre sur les indicateurs, que la recherche de ces nodules sur un échantillon de la population est actuellement utilisée pour évaluer les niveaux d'endémie dans une communauté. Enfin, certains signes cutanés permettent d'évoquer le diagnostic, mais seules les dépigmentations tibiales sont pathognomoniques de l'onchocercose.

2.4. EPIDEMIOLOGIE

2.4.1. INDICATEURS EPIDEMIOLOGIQUES

L'évaluation de la morbidité liée à l'onchocercose dans une communauté pose de nombreux problèmes, dus au manque de spécificité de certains symptômes de la maladie ou aux difficultés rencontrées pour quantifier leur gravité.

Seul le taux de cécité a été proposé pour évaluer le niveau d'endémie et la gravité de la maladie dans une communauté. En ce qui concerne les autres complications oculaires, elles ne peuvent être mesurées qu'après un examen ophtalmologique détaillé nécessitant un personnel et du matériel spécialisés.

Les complications cutanées ne sont pas spécifiques de l'onchocercose en dehors des dépigmentations tibiales qui peuvent être utilisées comme indicateur.

La difficulté à identifier des indicateurs directement liés à la morbidité a conduit à développer des indicateurs mesurant la fréquence et l'intensité de l'infestation chez les individus. Ces indicateurs peuvent être cliniques, comme dans le cas de la prévalence des onchocercomes, ou parasitologiques ; ils reposent alors sur la mise en évidence du parasite. Ces indicateurs sont utilisés pour distinguer trois niveaux d'endémie : hypo-, méso-, et hyperendémie.

Par ailleurs, l'intensité de la transmission peut être évaluée grâce à des indicateurs entomologiques.

La relation entre ces indicateurs et la morbidité n'est pas identique dans tous les foyers d'onchocercose.

2.4.1.1. INDICATEURS PARASITOLOGIQUES

Les indicateurs parasitologiques sont utilisés depuis de nombreuses années et sont considérés comme étant ceux qui fournissent le meilleur reflet des niveaux d'endémie. Ce sont les indicateurs de référence. Pour être mesurés, ils nécessitent la réalisation de biopsies cutanées exsangues.

Lors de l'évaluation d'une intervention de lutte, ils ont l'avantage d'être plus sensibles que les indicateurs cliniques. En effet, compte tenu de la persistance des symptômes après traitement, la mesure des indicateurs cliniques ne permet pas de suivre l'efficacité de l'intervention avant plusieurs années. A l'inverse, les indicateurs parasitologiques peuvent mettre en évidence des modifications de l'intensité du parasitisme et de la transmission dans un délai beaucoup plus

court. De plus, ces indicateurs ont été validés aussi bien en terme de sensibilité que de spécificité. Ainsi, Taylor *et al.* (1987) ont étudié la sensibilité de la biopsie cutanée exsangue en utilisant comme référence le résultats de six biopsies (crêtes iliaques, mollets et épaules, droites et gauches). Ils ont montré que la sensibilité de l'examen classique (deux biopsies au niveau des crêtes iliaques) varie en fonction de la charge microfilarienne moyenne. Elle est de 100 % lorsque la charge est supérieure à 5 microfilaires par milligrammes de peau (mf/mg), de 90 % lorsqu'elle est comprise entre 0,5 à 1 mf/mg, et de 70 % de 0,01 à 0,5 mf/mg. Les auteurs recommandent de tenir compte de cette baisse de la sensibilité lorsque l'on examine des communautés faiblement parasitées, comme ce peut être le cas après une intervention de lutte antivectorielle ou chimiothérapique ; ils suggèrent de réaliser quatre biopsies, ce qui augmente la sensibilité (100 % entre 0,5 et 1 mf/mg - 89 % entre 0,01 et 0,5 mf/mg). Mullen et Prost (1983) avaient fait des observations similaires et proposaient de corriger les résultats de prévalence en tenant compte des faux négatifs, au moyen d'une méthode basée sur l'estimation du maximum de vraisemblance.

Picq et Jardel (1974) et Buck (1974) ont étudié la variation du nombre de microfilaires en fonction de la localisation du prélèvement (mollets, omoplates ou ceinture pelvienne). La ceinture pelvienne apparaît comme étant le lieu où l'on trouve le plus de microfilaires et ce sans distinction de latéralité. Ils ont également montré qu'il n'existe pas de variation nyctémérale de la charge parasitaire.

Actuellement, il est recommandé d'effectuer deux biopsies au niveau des crêtes iliaques avec la pince à sclérectomie de Holth (2 mm). Les fragments cutanés ainsi obtenus sont placés dans du sérum physiologique dans des plaques à microtitration à fonds concaves. Les plaques sont ensuite recouvertes d'un film de paraffine pour éviter la dessiccation des prélèvements et laissées à température ambiante pendant 24 heures. Après 24 heures, plus de 80 % des microfilaires sont issues du prélèvement et se trouvent dans le sérum physiologique. Lorsque la lecture n'est pas réalisable après 24 heures, il est possible de rajouter une goutte de formol ce qui permet de conserver les prélèvements. Au moment de la lecture, le liquide d'incubation est déposé sur une lame porte-objet et les microfilaires sont dénombrées au moyen d'un microscope à un faible grossissement (x 10).

2.4.1.1.1. Prévalence de la microfilarodermie

La prévalence de la microfilarodermie, appelée également indice microfilarien (IMF), est l'indicateur, utilisé dans la plupart des études épidémiologiques, qui sert de référence pour décrire les niveaux d'endémie. Il repose sur la mise en évidence des microfilaires issues de deux biopsies

cutanées exsangues et il est habituellement standardisé sur l'âge et le sexe en utilisant comme population de référence une population de savane d'Afrique de l'Ouest (Annexe, page 226). Selon Prost *et al.* (1979), il paraît raisonnable de considérer qu'une prévalence de la microfilarodermie de 60 % constitue le seuil au-delà duquel il existe un risque majeur d'apparition d'une situation intolérable pour la communauté. C'est parce que ce risque existe, conséquence de la gravité des lésions oculaires, que ces auteurs ont proposé la valeur de 60 % comme critère de définition de l'hyperendémie. Lorsque la prévalence est inférieure à 35 %, on parle d'hypoendémie ; la maladie est alors socialement inapparente. Pour des prévalences comprises entre 35 et 60 %, l'onchocercose est considérée comme mésoendémique ; les conséquences sociales de la maladie sont alors variables selon les communautés.

2.4.1.1.2. Charge microfilarienne moyenne

Plusieurs indicateurs utilisant la moyenne des charges microfilariennes cutanées ont été proposés par le passé. Tous ces indicateurs reposent non seulement sur la mise en évidence des microfilaries, mais aussi sur la mesure de leur densité. Avant l'utilisation de la pince à sclérectomie, le poids des biopsies prélevées n'était pas standardisé et il était nécessaire de peser ces dernières avec une balance de précision. La charge microfilarienne moyenne dans la communauté était alors exprimée en nombre de microfilaries par milligramme de peau (Duke, 1962a). L'utilisation de pinces a permis d'obtenir des biopsies d'un poids suffisamment standard (environ 3 mg), dont les variations sont jugées compatibles avec la précision recherchée pour ces indicateurs. Les charges microfilariennes sont actuellement exprimées en nombre de microfilaries par biopsie (Moreau *et al.*, 1978 ; Prost et Prod'hon, 1978).

Un nouvel indicateur a été proposé pour évaluer l'efficacité des opérations de lutte antivectorielle du Programme de lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP ou *Onchocerciasis Control Programme*). Les indicateurs classiquement utilisés pour décrire le niveau d'endémie, comme la prévalence ou la charge microfilarienne moyenne chez les sujets positifs (moyenne arithmétique du nombre de microfilaries dénombrées), n'étaient pas adaptés pour plusieurs raisons. En ce qui concerne le taux de prévalence, une modification ne pouvait être attendue qu'après une dizaine d'années ; c'est à dire après que les onchocerques adultes aient cessés de produire des microfilaries. La charge microfilarienne moyenne utilisée classiquement n'était pas non plus adaptée à l'évaluation de l'impact d'OCP ; en effet, cet indicateur prenait en compte non seulement les adultes, mais aussi les enfants parasités par des filaires jeunes restant productives

pendant de nombreuses années. Remme *et al.* (1986) ont donc proposé de suivre l'évolution d'un nouvel indicateur, appelé Charge Microfilarienne de Communauté* (*Community Microfilarial Load* ou CMFL) qui ne prend en compte que les sujets âgés de 20 ans et plus. Il s'agit de la moyenne géométrique de Williams des charges microfilariennes individuelles chez les sujets des deux sexes âgés de 20 ans et plus. Le choix du seuil de 20 ans est justifié par le fait que chez les sujets âgés de plus de 20 ans, on peut considérer qu'il existe un équilibre entre les filaires jeunes et âgées. Une fois la transmission interrompue par la lutte antivectorielle, le nombre de filaires adultes chez un individu ne peut que décroître du fait de la mort des filaires âgées ; ceci entraîne une diminution de la production de microfilaries et donc de la charge microfilarienne. Cet indicateur s'est montré parfaitement adapté pour suivre l'évolution des charges microfilariennes des communautés situées dans l'aire du programme OCP.

La CMFL est actuellement l'indicateur parasitologique quantitatif de référence. On considère qu'en zone de savane d'Afrique de l'Ouest les complications oculaires de la maladie apparaissent dès que la CMFL dépasse 10 microfilaries par biopsie (Remme *et al.*, 1989a).

2.4.1.2. INDICATEURS CLINIQUES

2.4.1.2.1. Prévalence des dépigmentations

La dépigmentation tibiale est un signe clinique pathognomonique de l'onchocercose. Ce signe clinique est facile à identifier, sa recherche est bien acceptée par les populations et ne demande aucun matériel particulier. La prévalence des dépigmentations tibiales a été proposée comme indicateur pour évaluer les niveaux d'endémie (Edungbola *et al.*, 1983). Pour Edungbola *et al.* (1987), travaillant dans l'ouest du Nigeria, des prévalences inférieures à 1%, comprises entre 1 et 6% et supérieures à 6%, observées chez des adultes, correspondent respectivement aux niveaux hypo-, méso-, et hyperendémique. D'autres études menées au Congo ont confirmé la relation existant dans certains foyers entre les indicateurs parasitologiques et la prévalence des dépigmentations (Carme *et al.*, 1993). Cependant, le fait que cette relation varie largement entre les différents foyers et la relative rareté de ce signe font que la prévalence des dépigmentations est peu utilisée en pratique.

* CMFL = $e^{\frac{\sum \log_2(((x+y)/2)+1)}{N}} - 1$: où x et y correspondent au nombre de microfilaries issues des biopsies cutanées droite et gauche et N au nombre de personnes prélevées dans la communauté. L'ajout de 1 avant la transformation logarithmique, proposé par Williams, permet de prendre en compte les valeurs nulles.

2.4.1.2.2. Prévalence des onchocercoses

La présence d'onchocercoses chez un individu permet d'affirmer l'infection par *O. volvulus*. Elle ne demande aucun matériel particulier et peut être faite par un infirmier après une courte formation. La prévalence des onchocercoses dans la population, appelée également indice kystique (IK), a été proposée par Rives et Serie (1967) pour décrire les niveaux d'endémie de l'onchocercose en Côte d'Ivoire. Ces auteurs ont établi, pour différents faciès épidémiologiques, des barèmes de concordance permettant à partir de la proportion de sujets porteurs d'onchocercoses d'apprécier indirectement la prévalence de l'infestation et le taux de cécité. De nombreuses études ont permis de confirmer la relation entre la prévalence des nodules et le niveau d'endémie (Duke, 1991), mais c'est à la suite de la revue de la littérature effectuée par Taylor *et al.* (1992) que la palpation des nodules s'est imposée comme méthode permettant d'évaluer rapidement les niveaux d'endémie (*Rapid Epidemiological Assessment* ou REA). La méthodologie employée consiste à examiner un échantillon de 30 hommes âgés de 20 ans et plus tirés au sort dans la communauté, en écartant de l'échantillon les sujets sédentaires (commerçants, vieillards...) qui sont peu exposés à l'infection par le parasite. Si au moins trois de ces 30 sujets sont porteurs de nodules, la communauté est considérée comme devant être traitée en priorité. Cette technique est actuellement largement utilisée lors de la mise en place des programmes de lutte : un traitement par ivermectine est considéré comme « urgent » si la prévalence des nodules est supérieure à 40%, il est considéré comme « hautement souhaitable » si cette prévalence est comprise entre 20 et 40% (OMS, 1991).

2.4.1.3. CRITERES DE CHOIX D'UN INDICATEUR

Chacun des indicateurs présentés plus haut est adapté à un contexte particulier (Carne, 1994). Ainsi, les indicateurs parasitologiques sont adaptés aux recherches de nouveaux protocoles thérapeutiques ou aux études d'évaluation d'impact. Leur mesure a cependant pour inconvénient de nécessiter la réalisation et l'examen microscopique de biopsies cutanées par du personnel spécialisé. De plus, les pinces à biopsie sont coûteuses et leur utilisation nécessite une stérilisation soignée du fait du risque de transmission d'agents infectieux comme le virus de l'immunodéficience humaine ou le virus de l'hépatite B. Enfin, les biopsies sont relativement invasives et ne sont pas toujours bien acceptées par les populations.

Lors des études qui précèdent la mise en place d'un programme de distribution d'ivermectine, la palpation des onchocercoses a été proposée pour délimiter les zones prioritaires. Dans ce contexte, les qualités de sensibilité et de spécificité ne constituent pas des priorités.

Taylor *et al.* (1992) considèrent que le REA conduit probablement à inclure des communautés faiblement infestées par *O. volvulus*, mais estiment que le gain en terme financier procuré par cette méthode justifie souvent largement son utilisation.

2.4.1.4. INDICATEURS ENTOMOLOGIQUES

Plusieurs indicateurs entomologiques peuvent être utilisés pour caractériser l'intensité de la transmission. Nous retiendrons le potentiel annuel de transmission (PAT) (Duke, 1968b) et le potentiel mensuel de transmission (PMT) (Walsh *et al.*, 1978) qui sont le nombre théorique de larve infectantes d'*O. volvulus* que recevrait un sujet placé en permanence en un point durant respectivement un an et un mois. Ces deux indicateurs dépendent donc à la fois du taux d'agressivité, qui est le nombre de piqûre de femelle de similie par homme et par jour et du taux d'infectiosité qui est la proportion de femelles infectieuses, c'est à dire porteuses de larves infectantes.

Ces indicateurs ont été largement utilisé dans le cadre de l'évaluation des programmes de lutte antivectorielle.

2.4.2. CONTACT HOMME-VECTEUR

Le niveau d'endémie dans un foyer d'onchocercose donné est conditionné entre autres par l'étroitesse du contact entre le vecteur et l'homme. L'intensité de la transmission est fonction, en particulier, de la distance entre les gîtes de reproduction des similies et les zones d'activité humaine. De plus, Rolland et Balay (1969) ont pu montrer que les villages les plus exposés, situés à proximité des gîtes et qualifiés par ces auteurs de villages de première ligne, constituaient une protection pour les villages situés plus loin en deuxième ou troisième ligne.

Certains facteurs géographiques et humains jouent donc un rôle essentiel dans l'intensité de la transmission, comme les modalités d'occupation de l'espace par l'homme ou certains comportements individuels comme l'activité professionnelle : ainsi les personnes travaillant près des gîtes de reproduction (pêcheurs, etc.) sont elles particulièrement exposées. Les densités de population humaine conditionnent également l'intensité de la transmission et on peut opposer : faibles densités humaines associées à un risque de transmission intense et fortes densités humaines associées à une transmission modérée, la pression exercée par le vecteur sur chaque individu étant beaucoup plus réduite dans ce dernier cas.

L'abondance des similies, leur capacité de dispersion autour des gîtes de reproduction et leur longévité sont des facteurs déterminants.

Les différents paramètres que nous ne faisons que citer sont à l'origine d'une grande variabilité des situations épidémiologiques rencontrées.

2.4.3. FACIES EPIDEMIOLOGIQUES

Il est classique d'opposer deux grands faciès épidémiologiques avec d'une part l'onchocercose des régions de savane et d'autre part celle des régions de forêt. La première est réputée être à l'origine de lésions oculaires fréquentes, la seconde provoquant plus fréquemment des lésions cutanées.

De nombreux facteurs seraient à l'origine de cette dichotomie. Aux éléments précédemment décrits, qui expliquent en partie cette variabilité, s'ajoute le fait qu'il existe probablement des souches d'*O. volvulus* différentes. Ainsi, Duke *et al.* (1966) ont montré expérimentalement que des microfilaries se développaient mal lorsqu'elles étaient prélevées par des vecteurs de savanes soudanaises, chez des sujets vivant dans une région de forêt du Cameroun. De même, ces auteurs ont montré que les vecteurs de forêt ne convenaient pas aux souches trouvées chez des habitants de savane soudanienne. De plus, ces souches semblent avoir des pathogénicités différentes comme en témoignent les expérimentations menées par Duke et Anderson (1972) et par Garner *et al.* (1973). Ces auteurs ont procédé chez le lapin, à l'injection sous-conjonctivale de microfilaries d'origine différente. Les microfilaries de savane semblent provoquer plus de lésions de la cornée que les microfilaries de forêt.

Les résultats des études sur l'expression clinique de la maladie ne sont pas toujours concordants et demandent une analyse critique et détaillée (Boussinesq, 1991) qui sort des objectifs de ce travail.

2.5. L'ONCHOCERCOSE, PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE

En 1995, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 118 millions le nombre des personnes exposées à l'onchocercose en Afrique, c'est à dire le nombre de personnes vivant dans des régions où il existe une transmission de l'onchocercose. Parmi ces sujets, 17,5 millions seraient infestés par le parasite.

Jusqu'à une date récente, seules les complications oculaires étaient considérées comme suffisamment graves et fréquentes pour constituer un problème de santé publique. Des études récentes ont permis de révéler l'importance du retentissement psychologique et social des complications dermatologiques (Anonyme, 1995c).

Nous envisagerons donc successivement ces deux aspects.

2.5.1. IMPACT DE LA MORBIDITE

2.5.1.1. IMPACT DE LA CECITE

L'impact des complications oculaires en terme de santé publique a été étudié en détail dans le foyer d'onchocercose de la Bougouriba au Burkina Faso (Prost et Paris, 1983 ; Prost, 1986a, 1986b). Dans cette région, le taux d'incidence annuel de la cécité, estimé sur une population de 50 000 personnes, était compris entre 4 et 7 cas pour 1 000 dans les zones hyperendémiques, entre 1 et 2 cas pour 1 000 dans les zones mésoendémiques et entre 0,4 et 0,6 pour 1 000 dans les zones hypoendémiques. Les nouveaux cas de cécité observés dans les zones hypoendémiques étaient presque exclusivement attribuables à d'autres causes que l'onchocercose et étaient un bon reflet de l'incidence des cécités en milieu tropical, toutes causes confondues, en dehors des foyers d'onchocercose et de trachome. Toujours dans le foyer de la Bougouriba, l'âge moyen de survenue de la cécité était estimé à 39 ans dans les zones hyperendémiques. L'espérance de vie des aveugles était diminuée d'environ 13 ans (Vaugelade et Prost, 1982) et l'analyse de données longitudinales montrait que le taux de mortalité était 3 à 4 fois supérieur chez les aveugles (Kirkwood *et al.*, 1983). Cette surmortalité n'était pas directement due à l'onchocercose, mais au handicap que constitue la cécité dont les conséquences sont lourdes dans ce type de communauté, quelle qu'en soit l'étiologie.

Dans les foyers où l'incidence de la cécité est élevée, du fait de la surmortalité importante induite par ce handicap, la mesure du taux de cécité (prévalence) lors des études transversales reflète mal l'importance de cette maladie en terme de santé publique. Ainsi, Prost (1986a, 1986b) a calculé la

probabilité, pour un sujet âgé de 15 ans vivant au début des années 80 dans le foyer de la Bougouriba, de devenir aveugle au cours de sa vie. Dans les villages hyperendémiques, où l'incidence annuelle de la cécité était estimée à 5,76 pour 1 000, cette probabilité atteint 46 % chez les hommes et 35 % chez les femmes. Dans les zones de mésoendémicité, où l'incidence annuelle de la cécité était de 1,25 pour 1 000, cette probabilité est de 13 % chez les hommes et de 9 % chez les femmes.

A la fin des années 70, toujours dans le foyer de la Bougouriba, les complications oculaires étaient d'autant plus fréquentes que la densité de population humaine par espace utilisé est faible. Cette différence est attribuée à un phénomène appelé « dilution de la transmission » : dans une zone densément peuplée, la pression exercée par le vecteur est répartie entre les membres de la communauté ; à l'inverse, lorsque la densité de population est faible, chaque individu est soumis à un nombre de piqûres plus important (Prost *et al.*, 1979 ; Hervouët et Prost, 1979). Ainsi, dans le bassin des Volta Blanche et Rouge, en Afrique de l'Ouest, on a estimé que la prévalence de la cécité dépasse 5 % lorsque la densité de population est inférieure à 35 habitants par km². Cette observation n'était cependant pas constante et des taux de cécité supérieurs à 5 % sont observés dans certaines régions densément peuplées.

La prévalence de la cécité, pour une intensité d'endémie donnée, peut varier d'un foyer à l'autre. Ainsi, Anderson *et al.* (1974a) ont observé au Cameroun des taux de cécité de 5,1 et 2,0 %, respectivement en zones de savane et de forêt. De même, Dadzie *et al.* (1989b) et Dadzie *et al.* (1990b) ont observé qu'en zone de savane le taux de cécité est corrélé avec la CMFL : il peut atteindre 10 % de la population totale pour des CMFL de 80 microfilaries par biopsie. Ces auteurs observent que cette corrélation n'est pas retrouvée dans les villages de forêt de Côte d'Ivoire, où l'onchocercose est transmise par *S. yahense* (petites rivières de forêt) ou *S. sanctipauli* (grandes rivières de forêt). Dans ces zones, au même niveau de CMFL, les atteintes oculaires sont beaucoup plus rares que dans les zones de savane. Il existe cependant des exceptions à cette opposition classique entre onchocercose de savane et onchocercose de forêt : ainsi Dadzie *et al.* (1992) rapportent des taux de cécité de l'ordre de 6 % dans des villages de forêt du sud de la Sierra Leone où le vecteur principal est *S. leonense*.

2.5.1.2. IMPACT DE LA DERMATITE ONCHOCERQUIENNE

Les complications cutanées de l'onchocercose sont connues depuis longtemps, mais n'avaient jamais été considérées comme constituant un réel problème de santé publique. Dans une étude récente, le *Pan-African Study Group on Onchocercal Skin Disease* apporte de nouveaux éléments

mettant en évidence l'importance de ce problème. Nous présentons en détail les résultats de cette étude, car ils ont considérablement modifié les stratégies d'intervention (Remme, 1995).

L'approche développée dans cette étude multicentrique est nouvelle en ce sens qu'elle fait appel à des investigateurs de diverses disciplines : médecins, psychologues, ethnologues et sociologues.

L'étude a concerné sept sites différents, au Ghana, au Nigeria (3 enquêtes distinctes), au Cameroun, en Ouganda et en Tanzanie. Un protocole commun a été utilisé par les différentes équipes. Il s'agissait de comparer la fréquence des troubles cutanés dans des villages hyper et hypoendémiques d'une même région. A cette approche épidémiologique classique, s'ajoutait une approche ethnologique utilisant différentes techniques d'entretien (*focus groups*, informateurs clé, observation participative, mise au point de guides d'entretiens semi-structurés). L'objectif était d'analyser comment cette pathologie est vécue par les habitants des différentes régions concernées.

Le niveau d'endémicité des différentes communautés a été défini au préalable en utilisant la prévalence des onchocercoses.

Dans un premier temps, une réunion de consensus a permis d'accorder les différents cliniciens sur les signes dermatologiques de la maladie. Les formes cliniques suivantes ont ainsi été définies à l'aide d'une iconographie détaillée (Murdoch *et al.*, 1993) :

- dermatite papuleuse aiguë,
- dermatite papuleuse chronique,
- lichénification,
- atrophie cutanée,
- dépigmentation.

De plus, cette classification clinique était complétée par une classification sur la sévérité de la lésion, sur l'intensité du prurit et sur l'étendue des éventuelles lésions de grattage.

Au cours de l'étude, une place importante a été donnée aux aspects comportementaux, psychologiques et sociaux liés à la maladie. En introduisant cette nouvelle approche, les auteurs ont ainsi cherché à ne pas se limiter aux indicateurs classiques portant sur la morbidité ou sur la mortalité.

Au total, l'étude a concerné 5 459 personnes, âgées de 5 ans et plus, vivant dans des villages hyperendémiques et 1 451 personnes du même âge vivant dans des villages hypoendémiques.

Dans les villages hyperendémiques, 13,1 % des sujets examinés étaient porteurs de dermatites papuleuses chroniques, 9,5 % de dépigmentations, 7 % de dermatites papuleuses aiguës, 2,2 % de lichénifications et 1,8 % d'atrophies cutanées. La fréquence de la dermatite papuleuse aiguë

diminuait avec l'âge. La prévalence des autres types de lésions était à l'inverse faible chez les jeunes et augmentait progressivement avec l'âge. De même, la prévalence du prurit, de l'ordre de 20 % chez les enfants de moins de 10 ans, augmentait avec l'âge pour se stabiliser autour de 40 % après 20 ans. Les auteurs ont ensuite accumulé les arguments prouvant que le prurit était pour l'essentiel dû à l'onchocercose. Pour cela, ils ont mis en évidence, au niveau communautaire, une forte corrélation ($r=0,75$, $p=0,0001$) entre le niveau d'endémie (estimé par la prévalence des nodules) et la prévalence du prurit. Au niveau individuel, ils ont montré que le risque d'être atteint d'un prurit était plus élevé chez les sujets porteurs de dermatites (chronique, aiguë et lichénifiée) (OR = 18,3 IC 15,2 - 22,0) et chez les sujets porteurs de nodules (OR = 4,6 IC 4,05 - 5,3). Cependant, le prurit n'a pas fait l'objet d'une évaluation en termes de sensibilité et de spécificité en tant qu'indicateur des niveaux d'endémie de l'onchocercose.

Après avoir montré le lien qui existait entre le niveau d'endémie, la fréquence de la dermatite et celle du prurit, les investigateurs ont étudié quelle était la perception de la maladie par les sujets des régions concernées. Dans un premier temps, ils ont étudié quels symptômes étaient perçus comme les plus gênants par les sujets présentant une dépigmentation et par ceux présentant une autre forme de lésions cutanées (dermatites). Le prurit est cité par 59 % des sujets atteints de dermatite et par 41 % des sujets atteints de dépigmentation. En dehors du prurit, seule l'apparence, citée par 11 % et 8 % des sujets atteints respectivement de dermatite et de dépigmentation, constitue une préoccupation.

Dans un deuxième temps, les investigateurs ont étudié quelle était la perception de la dermatite et des dépigmentations par des sujets exempts de lésions dermatologiques. Ces derniers pensent que le prurit doit être le plus gênant (environ 50 %), mais accordent une certaine importance à l'apparence (24 %).

L'impact psychosocial de la dermatite onchocercarienne a également été étudié. Les données ont été recueillies en utilisant différentes techniques d'entretien. Les résultats montrent que les sujets atteints de dermatite se sentent dévalorisés et que cette pathologie a des répercussions sur leur humeur et leurs comportements sociaux. Ils sont souvent comparés, par les membres de la communauté, à des animaux (lézards, singes, vautours, poules) et ont des difficultés pour s'imposer à des postes de responsabilité. La communauté associe cette pathologie cutanée à une forme de débilité, compliquant les rapports sociaux. Cependant, dans deux sites d'étude, situés au Nigeria, la dépigmentation est perçue comme un signe positif associé à la richesse, à la sagesse (Awka) ou même à la beauté (Calabar).

La plupart des sujets atteints pensent que leur état pourrait être amélioré par la médecine moderne. Cependant, en l'absence de traitement disponible, la majorité d'entre eux a eu recours aux traitements traditionnels ou à l'automédication. En deuxième intention, les sujets se tournent vers la médecine moderne.

Les auteurs concluent que, pour les sujets atteints de dermatites, le prurit constitue de loin le symptôme le plus important qui finit par se confondre avec la maladie. Cette pathologie est dévalorisante pour les sujets atteints. Les conséquences économiques de la dermatite onchocerquienne sont importantes du fait d'une part des troubles cliniques qui perturbent le sujet dans sa vie professionnelle, et d'autre part des dépenses induites pour tenter de la soigner.

Au total, pour 80 % des sujets atteints de problèmes dermatologiques, la maladie est perçue comme modérément grave ou très grave. Cette pathologie cutanée (prurit et signes objectifs) touche 30 % de la population des foyers d'onchocercose concernés par cette étude.

Les auteurs recommandent que soient mis en place, de façon urgente, des programmes de lutte dans les régions où la pathologie cutanée constitue un fardeau pour la communauté, même si l'onchocercose n'y est pas cécitante.

Si nous avons détaillé les résultats de cette étude, c'est qu'elle sous-entend et suscite une modification de la perception de l'onchocercose, en tant que problème de santé publique, par les responsables chargés de fixer les priorités de lutte. En effet, jusqu'à présent, aucune étude détaillée n'avait été menée pour évaluer l'importance de l'oncho-dermatite en terme de santé publique. Ceci était probablement lié au fait que cette pathologie est moins handicapante que celle liée aux complications oculaires, que la gravité des lésions dermatologiques est difficile à quantifier et que la majorité des lésions ne sont pas pathognomoniques de l'onchocercose. En considérant la dermatite onchocerquienne et le prurit auquel elle est associée comme un problème de santé publique, on aboutit à accroître de façon considérable le nombre de personnes devant être traitées en priorité. En effet, la dermatite atteint une proportion élevée d'individus dans de nombreux foyers de forêt jusqu'alors négligés par les programmes de lutte.

Cette étude, qui n'a pas encore fait l'objet de publications par les différentes équipes concernées, apporte une vision globale du problème de la dermatite onchocerquienne et mériterait d'être complétée. La présentation actuelle des résultats tient peu compte des particularités de chaque pays tant sur le plan épidémiologique que sur le plan comportemental. En n'étudiant qu'un seul aspect d'une seule maladie, elle ne permet pas d'évaluer l'importance relative que les populations

attachent aux troubles cutanés de l'onchocercose par rapport aux troubles oculaires d'une part et aux autres problèmes de santé d'autre part.

2.5.2. IMPACT SOCIO-ECONOMIQUE

2.5.2.1. MOUVEMENTS DE POPULATION

La forte proportion d'aveugles dans une communauté remet en cause des équilibres productifs parfois précaires. La cécité, qui touche principalement des adultes actifs, prive la communauté d'une partie de sa force de travail et a des conséquences en terme de production. Lorsque ce handicap touche le chef de famille, l'appauvrissement qui en découle peut pousser les plus jeunes à quitter le village pour fuir la précarité. Ce phénomène a été incriminé pour expliquer le dépeuplement de certains villages en Afrique de l'Ouest. Il est communément admis que dans les communautés où la prévalence de la cécité dépasse 5 %, l'équilibre du renouvellement des générations est compromis. Ce sujet a cependant fait l'objet d'une controverse. Il est probable en effet que les phénomènes de dépeuplement observés dans certaines communautés d'Afrique de l'Ouest ne soient pas liés exclusivement à l'onchocercose. Dans une étude sur la dynamique et la répartition des populations dans la vallée de la Volta, Hervouët (1978) et Marchal (1978) apportent des éléments à la fois critiques et complémentaires en s'appuyant sur des données démographiques et historiques. Pour ces auteurs, l'onchocercose n'est pas directement en cause dans le dépeuplement des vallées fertiles, mais constitue un facteur aggravant pouvant conduire à l'extinction de certaines communautés. L'idée développée est que, dans un premier temps, les contraintes imposées aux populations lors de l'arrivée des colons (travail obligatoire, impôts,...) ont provoqué le départ de jeunes en bonne santé vers des régions moins contrôlées. Ceci a abouti à une diminution de la densité humaine avec comme corollaire une intensité accrue de la transmission et à un vieillissement de la population. Parallèlement, les modifications du comportement des agriculteurs avec mise en place de cultures extensives ont entraîné une dispersion des populations et donc une augmentation de la fréquence des piqûres infectantes pour chaque individu.

2.5.2.2. COUT DE LA MALADIE

Plusieurs approches sont possibles pour estimer le coût de cette maladie, mais toutes se sont jusqu'à présent intéressées au retentissement de la cécité. Le coût humain peut être apprécié par la diminution de l'espérance de vie et par le handicap individuel provoqués par la baisse de l'acuité visuelle et par la cécité. Au niveau communautaire, les mouvements de population et la désertification des terres fertiles des vallées sont à l'origine de manques à gagner importants. La

perte annuelle en main d'œuvre dans les zones endémiques de la Guinée Bissau, de l'ouest du Mali et du Sénégal (Anonyme, 1981) a été estimée à l'équivalent de la force de travail annuelle de 65 000 personnes actives. Ceci correspond à 11 millions de jours de travail perdus, soit environ 9 190 000 US\$ pour la population vivant dans les zones endémiques où 914 000 personnes seraient infestées et où 33 700 personnes seraient aveugles. Ce coût est lié pour 35 % au handicap permanent que représente la cécité, pour 45 % à l'incapacité partielle (estimée à 5 %) consécutive à la baisse de l'acuité visuelle et aux altérations de l'état général et pour 20 % aux nuisances causées par le vecteur et le prurit qui sont considérés comme des incapacités très légères (1 %).

Dans une étude sur le coût et l'efficacité des programmes de lutte antivectorielle, Prost et Prescott (1984) ont évalué à 60 000 le nombre d'années en bonne santé perdues à cause de l'onchocercose au Burkina Faso pour la seule année 1982.

Jusqu'à présent, le coût des complications dermatologiques de l'onchocercose n'a jamais été évalué. Des études en ce sens devraient être menées prenant en compte le coût des consultations dues à cette pathologie, le temps perdu pour se rendre dans les centres de soin et la baisse de la productivité probablement induite par ces affections (Duke, 1986).

2.5.3. SYNTHÈSE

Le handicap causé par l'onchocercose, en particulier celui lié aux conséquences oculaires, fait de cette maladie une des priorités de santé publique, aussi bien pour les instances internationales (OMS, Banque Mondiale) que pour les autorités sanitaires des pays concernés. Cette perception est ancienne dans les régions où l'onchocercose est à l'origine d'une forte prévalence de la cécité. Elle est plus récente dans les régions où ce sont les complications dermatologiques qui sont au premier plan. La lutte contre cette maladie fait l'objet d'importants efforts aussi bien de la part des pays développés, par l'intermédiaire de l'OMS, de la Banque Mondiale ou d'Organisations Non Gouvernementales pour le Développement (ONGD), que dans les pays endémiques. Dans ces derniers, des programmes nationaux de lutte sont en train de se mettre en place.

2.6. EVOLUTION DES STRATEGIES DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE

La lutte contre l'onchocercose a connu deux grandes évolutions au cours des 20 dernières années avec la mise en place, au milieu des années 1970, d'un grand programme de lutte contre le vecteur, le Programme de lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest (*Onchocerciasis Control Programme* ou OCP), puis avec la découverte de l'ivermectine et son utilisation en campagne de traitement communautaire depuis la fin des années 1980.

2.6.1. LA LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE AVANT OCP

2.6.1.1. LUTTE ANTIVECTORIELLE

Différentes méthodes écologiques (déforestation) ou biologiques (utilisation de prédateurs ou de parasites) de lutte contre les simulies ont été tentées avec un succès limité, avant les années 1970. La lutte par insecticides est vite apparue comme étant la seule stratégie de lutte antivectorielle envisageable sur une grande échelle.

Les premières campagnes de lutte antivectorielle, au cours des années 1950, consistaient en des épandages aériens d'insecticides ayant pour cible les simulies adultes. Ces tentatives ponctuelles ont rapidement montré leurs limites du fait notamment de la grande dispersion des simulies adultes qui impliquait le traitement de zones étendues et de l'utilisation de grandes quantités d'insecticides. Cette stratégie a été rapidement abandonnée.

En revanche, la lutte contre le stade larvaire du vecteur s'est révélée être une méthode efficace de contrôle de la transmission d'*O. volvulus*. En effet, les gîtes de reproduction des simulies sont limités aux portions des cours d'eau présentant des chutes et des rapides. Les épandages d'insecticides peuvent donc être limités à ces points. Entre 1947 et 1974, plusieurs programmes de lutte ont été menés, avec plus ou moins de succès, dans un certain nombre de foyers (Philippon et Le Berre, 1978 ; Walsh, 1990). Ces programmes ont permis d'accumuler progressivement des connaissances sur la biologie des simulies, notamment sur leurs modes de déplacement, et d'affiner les stratégies de lutte larvicide.

Les premiers traitements anti-larvaires ont été réalisés avec le DDT (dichloro-diphényl-trichloréthane) et, dans une moindre mesure, le lindane. Ces deux composés appartiennent à la famille des organochlorés. Au début des années 1970, l'apparition de résistances des simulies à ces insecticides ainsi que des problèmes de toxicité pour la faune aquatique non-cible (poissons, etc.) ont conduit à utiliser des produits de la famille des organophosphorés. Parmi ces derniers, le

téméphos (Abate®) a été largement utilisé. Il répondait à la fois aux exigences écologiques, en respectant la faune non-cible, et aux exigences d'efficacité ; la portée des formulations disponibles à partir du point d'épandage était, notamment, excellente.

En Afrique Orientale, des programmes de lutte larvicide ont permis d'éliminer définitivement le vecteur de quatre foyers d'onchocercose limités, où la transmission était assurée par *S. neavei*, espèce à faible capacité de dispersion.

En Afrique Occidentale et Centrale, plusieurs programmes à plus ou moins large échelle ont également été tentés. Ces programmes ont eu un effet limité du fait de la réinvasion des zones traitées par des simulies provenant des zones adjacentes. Cette capacité de migration, sur de grandes distances, des simulies du complexe *S. damnosum* s.l. a ainsi compromis le programme d'élimination du vecteur du foyer du Mayo Kebbi (Tchad) (Taufflieb, 1955), considéré comme isolé. Ce programme fut interrompu suite à la recolonisation des gîtes par des simulies provenant de cours d'eau distants de 100 km (Taufflieb *et al.*, 1956 ; Ovazza *et al.*, 1967). Au cours des années 1960, plusieurs programmes ont été mis en place en Afrique de l'Ouest, notamment par les équipes ORSTOM détachées à l'OCCGE* (Richet, 1976). La réussite de ces programmes, limitée toutefois par les phénomènes de réinvasion, a poussé les différentes équipes à coordonner les programmes géographiquement voisins pour profiter de la synergie induite par des traitements simultanés. Cette idée permit de poser les bases du programme OCP.

2.6.1.2. TRAITEMENT DE L'ONCHOCERCOSE AVANT L'IVERMECTINE

2.6.1.2.1. La nodulectomie systématique

L'ablation systématique des onchocercomes ne constitue pas une méthode de lutte efficace du fait de l'impossibilité de retirer les nodules profonds non palpables. Cette stratégie a cependant été proposée et appliquée à large échelle avec un certain succès, en Amérique latine, pour les nodules crâniens. Certains auteurs ont observé que la présence de nodules crâniens était associée à une microfilarodermie plus élevée au niveau de la région péri-orbitaire, à une densité supérieure des microfilaires dans le segment antérieur de l'œil et donc à un risque de complications oculaires plus élevé (Anderson *et al.*, 1974b, 1975 ; Thylefors *et al.*, 1977).

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

2.6.1.2.2. La suramine

Connue depuis 1947, la suramine (Moranyl[®]), qui était à l'origine utilisée dans le traitement de la maladie du sommeil, est le seul médicament macrofilaricide disponible (efficace sur les stades adultes du parasite ou macrofilaires). Cette drogue est très efficace, mais également très toxique. Initialement employée à la posologie de 10 grammes administrés en intraveineux et répartis sur 3 semaines, elle fut ensuite proposée à des doses inférieures : 5 à 7 g en 5 à 7 semaines, puis 4 g à doses progressives en 6 semaines (Duke, 1968c ; Rolland *et al.*, 1986). Elle est responsable de chocs anaphylactiques, de glomérulonéphrites, de desquamations des muqueuses respiratoires et digestives, de troubles hémolytiques, d'ictères et de diarrhées chroniques (Van de Waa, 1991). Ces complications peuvent entraîner le décès du patient, même si l'administration de corticoïdes limite ces effets secondaires. L'intensité de ces réactions adverses semble liée à la charge parasitaire.

Plusieurs tentatives de traitement communautaire par suramine seule ont été réalisées au Mali et au Ghana au début des années 1970. Elles ont été interrompues suite à la survenue de plusieurs décès. D'autres essais associant suramine et diéthylcarbamazine (DEC) ont été menés au Tchad, au Mali et au Burkina Faso. Dans le foyer du Mayo Kebbi (Tchad) où environ 25 000 sujets ont été traités, une dizaine de décès probablement liés au traitement furent à déplorer.

Ce médicament, utilisé jusqu'à la fin des années 1980 dans des indications limitées, a progressivement été abandonné et n'est plus, à notre connaissance, actuellement prescrit.

2.6.1.2.3. La diéthylcarbamazine

Avant la découverte de l'ivermectine, la diéthylcarbamazine (DEC), disponible depuis 1945, constituait le traitement microfilaricide de référence. Ce médicament permet d'éliminer la *quasi* totalité des microfilaires dermiques et oculaires. Il n'a en revanche pas d'action sur la longévité et les capacités de reproduction des stades adultes d'*O. volvulus* (Duke, 1968d ; Albiez *et al.*, 1988b). Il n'a pas non plus d'effet prophylactique dans l'onchocercose (Duke, 1968a ; Duke *et al.*, 1981).

Des essais utilisant l'association de DEC et de lévamisole ont également montré une certaine efficacité (Prod'hon *et al.*, 1979a, 1979b).

La survenue de réactions secondaires associant augmentation du prurit, hypotension, troubles respiratoires, vertiges, fièvre, arthralgies, myalgies et céphalées, connues sous le nom de « syndrome de Mazzotti », rend son utilisation délicate. L'intensité de ces réactions peut être

atténuée en utilisant des posologies progressives étalées sur plusieurs jours ou plusieurs semaines. Cette difficulté d'emploi, associée aux désagréments causés par les réactions secondaires, fait que la DEC ne peut pas être utilisée en campagne à large échelle. Les quelques essais de traitement dits « de masse » ne concernaient en réalité que quelques centaines de personnes.

A partir de 1976, plusieurs auteurs ont montré que la DEC pouvait provoquer, chez des patients onchocerquiens, la survenue ou l'exacerbation de lésions oculaires. On a ainsi décrit des lésions du segment antérieur de l'œil avec une mobilisation des microfilaires et la constitution d'une uvéite réversible. Sur le segment postérieur, on a observé des atteintes du nerf optique conduisant à des altérations du champ visuel (Sowa et Sowa, 1978 ; Bird *et al.*, 1980 ; Duke *et al.*, 1981).

De plus, des cas d'encéphalopathies, parfois mortelles, peuvent survenir après traitement par DEC chez des patients présentant de fortes microfilarémies à *Loa loa*, autre filaire humaine présente dans tout le bloc forestier d'Afrique Centrale (Fain, 1978).

Du fait de l'ensemble de ces inconvénients, la DEC n'a en réalité été utilisée qu'en traitement individuel.

2.6.1.2.4. Les arsenicaux

A la fin des années 1960, des résultats encourageants obtenus avec le Trimélarosan (Mel W) ont conduit les équipes de l'OCCGE (Darrigol et Albert, 1969) à entreprendre, en Côte d'Ivoire, une campagne de traitement de masse qui a été interrompue après avoir traité quelques 7 500 personnes suite à la survenue de cinq cas d'encéphalopathies (Richet, cité par Friedheim, 1970).

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

A la fin de l'année 1974, un vaste programme de lutte contre les simuliés a été mis en place en Afrique de l'Ouest. Ce programme, financé par la Banque Mondiale et mis en œuvre par l'OMS, concernait initialement 7 pays situés en savane et où l'onchocercose était considérée comme étant particulièrement grave du fait de ses répercussions oculaires. L'aire initiale du programme (645 000 km²) couvrait en totalité ou en partie le Bénin, la Côte d'Ivoire, le Ghana, le Burkina Faso, le Mali, le Niger et le Togo.

Ce programme, doté d'importants moyens humains et financiers, avait pour objectif d'éliminer l'insecte vecteur pendant une période supérieure à 14 ou 15 ans. Cette durée est en effet considérée comme étant la longévité maximale du parasite adulte chez l'homme. En interrompant

la transmission du parasite par le vecteur, il devenait possible, à terme, d'éliminer l'onchocercose.

Dans un premier temps, seule la lutte antivectorielle a été utilisée dans ce programme ; à la fin des années 1980, l'ivermectine est venue renforcer cette stratégie de lutte.

2.6.2.1. PRINCIPES ET METHODES

La mise au point de la stratégie d'OCP a largement bénéficié de l'expérience acquise lors des programmes de lutte anti-simulidienne menés auparavant à plus faible échelle. La stratégie était basée sur trois principes essentiels :

- 1- les épandages d'insecticides devaient être répétés toutes les semaines afin d'atteindre toutes les larves avant leur nymphose,
- 2- l'aire du programme devait être suffisamment étendue pour limiter les phénomènes de réinvasion des simulies à partir des zones limitrophes,
- 3- les insecticides devaient être utilisés en tenant compte de l'éventuelle apparition de résistances et en vérifiant l'absence de toxicité pour la faune non-cible.

Pour parvenir à éliminer les simulies de tous les gîtes de la zone concernée, des épandages hebdomadaires d'insecticides ont été mis en place sur près de 14 000 km de cours d'eau à partir de 1975. L'insecticide utilisé initialement était le téméphos (Abate[®]), connu pour son innocuité pour l'homme et pour sa faible toxicité sur la faune non-cible.

2.6.2.2. PROBLEMES RENCONTRES ET SOLUTIONS

2.6.2.2.1. La réinvasion des zones traitées

Une des premières difficultés rencontrées par le programme fut celle de la réinvasion des gîtes de reproduction traités, par des simulies venant de zones non traitées parfois distantes de plus de 400 km. Ce phénomène de dispersion passive du vecteur était dû aux vents dominants et en particulier à la remontée du front intertropical. Ces observations ont conduit les responsables du programme à étendre l'aire de traitement vers le sud en 1978 et 1979 (110 000 km² en Côte-d'Ivoire) et vers le sud-est et l'ouest à partir de 1988 (115 000 km² au Bénin, Togo, Ghana, et 430 000 km² en Guinée, Guinée-Bissau, Mali, Sénégal et Sierra Leone) (Anonyme, 1981). L'aire actuelle du programme couvre désormais une superficie de 1 300 000 km² dans 11 pays.

2.6.2.2.2. Apparition de résistances aux insecticides

Une deuxième difficulté est survenue suite à l'apparition d'une résistance des simulies au téméphos. Ces souches de simulies résistantes ont été observées dans certaines zones du programme au cours des années 1980 à 1985. Ceci a conduit à mettre au point des stratégies de traitement complexes utilisant plusieurs insecticides en alternance afin de limiter les risques d'apparition de résistance par le vecteur. Le choix du composé utilisé se fait, pour chaque lieu d'épandage, en fonction de plusieurs critères prenant en compte la sensibilité des simulies, la toxicité du produit pour la faune non-cible, le débit du cours d'eau et le rapport coût/efficacité du larvicide employé. Actuellement, sept larvicides sont utilisés par le programme OCP : trois organophosphorés (téméphos, phoxime, pyraclofos), un carbamate (carbosulfan), un pyréthriinoïde (perméthrine), un pseudo-pyréthriinoïde (etofenprox) et un larvicide d'origine biologique (*Bacillus thuringiensis* sérotype H14 ou BTH14) (Hougard *et al.*, 1993 ; Molyneux, 1995). Actuellement, de nouvelles formulations du BTH14 font l'objet de recherches et d'évaluations.

2.6.2.3. LOGISTIQUE ET SURVEILLANCE

L'importance de la logistique mise en place pour ce programme peut être entrevue au travers de quelques chiffres (Hougard *et al.*, 1994b). Chaque année, un peu plus de 500 000 litres d'insecticides sont répandus sur les 27 000 km de cours d'eau traités. Pour l'acheminement et la dispersion de ces insecticides par voie aérienne et terrestre, 2 millions de litres de carburant sont utilisés.

Les épandages d'insecticides sont réalisés par voie aérienne et dans de rares cas par voie terrestre. Le débit des cours d'eau, qui conditionne la quantité d'insecticides à répandre, est suivi en permanence par un système de surveillance hydrologique sophistiqué faisant appel à près de 200 échelles de crue dont plus de la moitié sont équipées de balises pour la transmission des informations par satellite.

L'efficacité des épandages larvicides est évaluée par des indicateurs entomologiques recueillis sur des sites sentinelles. Au niveau des gîtes traités, la mortalité larvaire permet de surveiller tout échec de traitement dû à un mauvais épandage ou à une baisse de la sensibilité des simulies aux insecticides. Plusieurs indicateurs entomologiques standardisés (taux de piqûre, potentiel de transmission) sont utilisés pour suivre l'évolution des densités de population des simulies adultes et déceler l'apparition d'une éventuelle recrudescence de la transmission.

Une surveillance hydrobiologique est également organisée par un groupe d'experts indépendants afin de suivre l'impact des traitements sur la faune non-cible.

L'ensemble des opérations fait l'objet de rapports centralisés par les secteurs, qui sont ensuite transmis à l'Unité de Lutte antivectorielle d'OCP à Ouagadougou (Burkina Faso). Après analyse des différents paramètres, les responsables de cette unité adoptent un programme de traitement adapté qui est communiqué aux différents secteurs (Hougard *et al.*, 1994b).

2.6.2.4. LA PLACE DE L'IVERMECTINE

Des distributions d'ivermectine à base communautaire ont été entreprises depuis 1987 dans l'aire d'OCP, particulièrement dans les zones où une transmission résiduelle persistait malgré les opérations de lutte antivectorielle, et dans la zone d'extension ouest et en Sierra Leone où aucune opération de lutte antivectorielle n'est menée.

En 1995, on estimait (Molyneux, 1995) que deux millions de personnes étaient traitées annuellement par ivermectine dans l'aire d'OCP.

2.6.2.5. MODELISATION MATHÉMATIQUE

Les nombreux résultats accumulés concernant la biologie des vecteurs et du parasite et l'efficacité des différentes modalités de lutte ont permis de développer des modèles mathématiques et un logiciel correspondant (ONCHOSIM). A l'aide de ce logiciel, des simulations ont été réalisées qui permettent de prévoir l'évolution de la transmission en fonction de la situation initiale et des stratégies employées (lutte antivectorielle ou lutte chimiothérapique utilisées seules ou en combinaison, durée des opérations). Les simulations montrent que pour réduire le risque de recrudescence à moins de 1 % il était nécessaire (Molyneux, 1995) :

- soit d'associer le traitement par ivermectine et les épandages d'insecticides pendant 12 ans,
- soit d'associer le traitement par ivermectine et les épandages d'insecticides pendant 10 ans, puis poursuivre les distributions d'ivermectine pendant 10 ans supplémentaires.

2.6.2.6. RESULTATS D'OCP

En 1996, on peut considérer que le programme OCP est parvenu à éliminer l'onchocercose des zones ayant participé à la phase initiale du programme. Dans cette zone, qui couvre le Burkina Faso, une partie du Niger et le nord du Bénin, de la Côte d'Ivoire, du Ghana et du Togo, les traitements larvicides sont désormais interrompus.

Ce programme a permis d'éviter que 125 000 à 200 000 personnes ne deviennent aveugles. Plus de 30 millions de personnes sont protégées des dommages oculaires causés par l'onchocercose, l'infestation par *O. volvulus* a pu être évitée chez 10 millions d'enfants nés depuis le début du programme et 1,5 millions de personnes, initialement infestées par le parasite ne le sont plus aujourd'hui.

En terme économique, le programme OCP est également un grand succès. Le retour sur investissement en terme d'augmentation de la productivité agricole est estimé à environ 20 %, ce qui dépasse largement ce que l'on attend habituellement d'un programme de santé.

Depuis l'arrêt des épandages, dans la zone centrale couverte par OCP, les simulies recolonisent progressivement les gîtes, mais leur taux d'infectiosité (une similie infectieuse pour 1000 femelles pares) rend improbable la reprise de la transmission (Plaisier, 1991a). Cependant, dans quelques villages du foyer de la Bougouriba (Burkina Faso), au cœur du programme OCP, on assiste à une recrudescence de l'onchocercose qui pourrait être expliquée par le non traitement anti-larvaire de certains petits mayos (J. Prod'hon, communication personnelle).

Avec l'interruption des traitements larvicides, on assiste à la réapparition d'une nuisance liée aux piqûres des simulies. Ce problème ne constitue pas, pour les pays concernés, une préoccupation suffisante pour maintenir les opérations d'épandage. Cependant, dans certaines régions à fort développement économique, des programmes ponctuels sont mis en place pour lutter contre ce problème de nuisance (Hougard *et al.*, 1994b).

Le programme OCP, qui est le plus ambitieux des programmes de lutte antivectorielle jamais mis en œuvre, devrait être poursuivi jusqu'en 2002 pour la Guinée et la Sierra Leone (Hougard *et al.*, 1994a). Dès 1998, une partie des activités de lutte et de surveillance sera dévolue aux équipes nationales des différents pays concernés, qui assurent déjà une partie de ces activités depuis 1986 (Sékétéli, 1993).

En 1994, le coût annuel des opérations de lutte antivectorielle représentait 61 % du budget d'OCP qui s'élevait à un total de 30 millions US\$ (Hougard *et al.*, 1994b). On estimait que 30 millions de personnes étaient protégées de l'onchocercose par ce programme, ce qui revenait finalement à dépenser 1 US\$ par personne et par an.

Le coût de la cécité a été étudié au Burkina Faso par Prost et Prescott (1984) et Prescott *et al.* (1984) et l'impact du programme OCP a été analysé en terme de rapport coût/efficacité. Ces auteurs se sont limités à l'étude de l'impact de la cécité sans tenir compte de celui de l'ensemble des baisses d'acuité visuelle. En effet, l'analyse sur ces dernières aurait nécessité de prendre en

compte un certain nombre d'hypothèses difficilement vérifiables. Ainsi, ils évaluent à environ 12 500 le nombre de cas de cécité évités au Burkina Faso grâce à l'interruption de la transmission de l'onchocercose de 1975 à 1982. Les indicateurs retenus sont le nombre d'années en bonne santé et le nombre d'années productives en bonne santé (les années productives ne concernent que les adultes de 15 à 60 ans). Afin d'analyser le rapport coût/efficacité du programme, les auteurs utilisent ensuite ces indicateurs permettant de comparer OCP avec d'autres actions de santé. Cette étude permet d'estimer à 20 US\$ en valeur brute et à 150 US\$ en valeur actualisée (taux d'actualisation annuel 10 %) le coût de chaque année en bonne santé gagnée par le programme. La lutte contre l'onchocercose apparaît donc comme étant une action de santé ayant un bon rapport coût/efficacité : il est légèrement supérieur à celui de la vaccination contre la rougeole estimé à la même époque à 190 US\$ en Côte d'Ivoire et à 221 US\$ en Zambie.

2.6.2.7. CONCLUSIONS

L'importance des moyens mis en œuvre a permis au programme OCP de parvenir après 20 années de lutte à libérer 30 millions de personnes de la maladie et du risque de handicap qui en découle. Cependant, dans le contexte économique actuel, le coût d'un tel programme rend son extension à d'autres régions d'Afrique difficilement envisageable.

La découverte de l'ivermectine et la démonstration de la capacité de la lutte chimiothérapique à obtenir un contrôle de la morbidité permettent d'envisager une stratégie moins onéreuse. Ceci n'exclut pas le recours à la lutte antivectorielle dans des zones bien délimitées. Les acquis du programme OCP sont, dans cette optique, extrêmement précieux.

2.6.3. DECOUVERTE ET DEVELOPPEMENT DE L'IVERMECTINE

2.6.3.1. L'IVERMECTINE

L'ivermectine (MK-933) appartient à la famille des avermectines isolées en 1975 au Japon dans une culture d'actinomycète (*Streptomyces avermitilis*). Sa structure chimique est proche de celle des macrolides. La forme commercialisée actuellement est un composé de deux dérivés semi-synthétiques, la dihydroavermectine B1a (80 %) et la dihydroavermectine B1b (20 %). Cette molécule est un antibiotique, dépourvu d'action anti-bactérienne, qui présente un large spectre d'activité contre les nématodes et certains arthropodes (Campbell *et al.*, 1983 ; Campbell et Benz, 1984).

On considère que les avermectines provoquent une paralysie neuromusculaire due à une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlore. A dose thérapeutique, cet effet

s'exercerait sur les canaux chlore dépendant du glutamate (Arena, 1994). Chez les nématodes, l'ivermectine entraîne une paralysie spastique. En ce qui concerne plus particulièrement *O. volvulus*, l'ivermectine provoque une paralysie des microfilaires qui sont drainées passivement dans le système lymphatique vers les ganglions où elles sont détruites (Duke *et al.*, 1991b ; Vuong, 1992). De plus, elle bloque de façon transitoire la production des microfilaires par les femelles adultes.

Cette drogue, très bien supportée par la plupart des espèces animales, possède un index thérapeutique large. Elle est commercialisée par les Laboratoires Merck & Co. depuis 1981 pour une utilisation en médecine vétérinaire. En 1987, elle a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché en France, sous le nom de Mectizan[®], pour son utilisation chez l'homme.

2.6.3.2. TOXICITE ET REPRODUCTION

Chez l'animal, la toxicité sur le développement embryonnaire a été étudiée chez la souris, le rat et le lapin. Nous ne présenterons pas en détail les résultats de cette phase du développement de la molécule et nous contenterons de faire la synthèse des éléments présentés dans l'ouvrage « *Ivermectin and Abamectin* » de Campbell (1989). Cet ouvrage, rédigé par l'équipe scientifique des Laboratoires Merck & Co., comporte trois parties. La première présente les aspects chimiques, biochimiques et microbiologiques liés au développement de la molécule. La deuxième partie fait le point des données pharmacologiques. La troisième partie couvre les domaines d'utilisation des avermectines en agronomie, en médecine vétérinaire et en médecine humaine. Nous n'aborderons pas les aspects agronomiques de l'utilisation des avermectines.

2.6.3.2.1. Etudes de toxicité chez l'animal

Les études de toxicité ont montré que la dose minimale à laquelle apparaissent des effets toxiques varie en fonction de l'espèce. Chez la souris, des doses de 200 µg/kg sont responsables de tremblements et d'ataxie. Par contre, chez le singe, des doses de 24 mg/kg ne provoquent que des effets mineurs. La dose létale 50 est d'environ 25 à 30 mg/kg chez les rongeurs, de 80 mg/kg chez le chien et supérieure à 24 mg/kg chez le singe Rhésus (*Macaca mulatta*).

2.6.3.2.2. Tératologie expérimentale chez l'animal

Chez la souris, l'ivermectine a été administrée aux doses de 100, 200, 400 et 800 µg/kg/jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation. Une augmentation de l'incidence des fentes palatines chez les souriceaux était observée lorsque la mère recevait des doses de 400 ou 800 µg/kg. Aux doses de 100 et 200 µg/kg, aucune anomalie n'était retrouvée chez les souriceaux. Cependant, comme

indiqué plus haut, une augmentation des effets secondaires graves était observée chez la mère dès la dose de 200 µg/kg, avec tremblements, convulsions, coma et décès de certaines souris.

Chez le rat, des doses de 2,5, 5 et 10 mg/kg/jour administrées du 6^{ème} au 17^{ème} jour de gestation n'ont pas entraîné de malformation dans la descendance. Une toxicité maternelle, manifestée par une sédation, était observée à la dose de 10 mg/kg/jour.

Chez le lapin, des doses de 1,5, 3 et 6 mg/kg/jour ont été administrées du 6^{ème} au 18^{ème} jour de gestation. Une légère augmentation de l'incidence des fentes palatines a été observée à la dose de 3 mg/kg/jour et, de façon plus nette, à la dose de 6 mg/kg/jour. Aucune malformation n'a été mise en évidence à la dose de 1,5 mg/kg/jour. Chez la mère, on a observé une sédation à la dose de 6 mg/kg/jour.

Ces études ont permis d'établir que les malformations fœtales ne surviennent que lorsque la dose approche la dose toxique chez l'animal adulte. Aux doses thérapeutiques, l'ivermectine n'entraîne pas de malformation embryo-fœtale pour les nombreuses espèces d'animaux chez qui l'ivermectine est utilisée en routine depuis le début des années 1980.

2.6.3.3. ACTIVITE ANTI-PARASITAIRE CHEZ L'ANIMAL

Dans une revue de la littérature, Campbell et Benz (1984) décrivent les très nombreuses indications de l'ivermectine chez les bovins, les moutons, les porcs et les chiens.

Pour l'utilisation en routine chez les bovidés, l'ivermectine a été commercialisée, sous le nom d'Ivomec[®], sous la forme d'une préparation injectable par voie sous-cutanée à la dose de 200 µg/kg. Chez le porc, l'Ivomec[®] est utilisé à la dose de 300 µg/kg. Chez le cheval, l'ivermectine, commercialisée sous le nom d'Eqvalan[®], est utilisée à la dose de 200 µg/kg.

L'activité observée sur les filaires animales du genre *Onchocerca*, notamment *O. cervicalis* du cheval, a conduit les Laboratoires Merck & Co. à tester l'activité de l'ivermectine contre *O. volvulus*, parasite de l'homme.

2.6.3.4. PHASE I (ESSAIS OUVERTS)

La première utilisation de l'ivermectine chez l'homme a eu lieu au Sénégal en 1981 sur un groupe de 32 patients volontaires, porteurs de charges microfilariennes modérées et ne présentant pas de complication oculaire (Aziz, *et al.*, 1982 ; Diallo *et al.*, 1984). Ce premier essai de phase I avait pour objectifs d'une part de vérifier s'il existait une action sur les microfilaries d'*O. volvulus* et d'autre part d'estimer la tolérance du médicament chez l'homme. Au cours de

cet essai, l'ivermectine fut administrée aux doses de 5, 10, 30 et 50 µg/kg en une prise orale unique. Une efficacité microfilaricide était observée dès la dose de 30 µg/kg et de façon plus nette à la dose de 50 µg/kg. Aux doses de 5 et 10 µg/kg, aucun effet secondaire n'était observé. Certains patients du groupe recevant 30 µg/kg ont présenté un prurit (2/8) associé pour l'un d'eux à une asthénie et à des vertiges. Le prurit était retrouvé chez la moitié des sujets ayant reçu une dose de 50 µg/kg (4/8). Les examens complémentaires ophtalmologiques, hématologiques et biochimiques n'ont pas montré de modification induite par le traitement.

L'effet microfilaricide fut confirmé par Coulaud *et al.* (1983) à Paris lors d'un essai réalisé sur 20 patients africains expatriés, modérément infestés par *O. volvulus*, et ne présentant pas de complication oculaire. Les 20 patients inclus dans cet essai furent répartis en trois groupes recevant des doses de 50, 75 et 100 µg/kg en prise orale unique. Aucune réaction sévère ne fut observée. Les examens complémentaires cliniques et biologiques ne montrèrent aucun signe préoccupant. Cette étude, qui confirmait l'efficacité de l'ivermectine dès la dose de 50 µg/kg, a permis d'observer un effet plus marqué sur la microfilarodermie à la dose de 100 µg/kg, sans augmentation significative des effets secondaires.

Ce résultat a conduit la même équipe à traiter une nouvelle série de patients aux doses de 150 et 200 µg/kg (Coulaud *et al.*, 1984). Contrairement aux essais précédents dans lesquels n'étaient inclus que des patients sans complication oculaire, 9 des 12 patients de cette étude présentaient des lésions oculaires en rapport avec l'onchocercose. Comme dans les essais précédents, certains patients développèrent un prurit, des œdèmes ainsi que, pour deux d'entre eux, une réaction de type Mazzotti nécessitant l'administration de corticoïdes. Pour deux des patients recevant 200 µg/kg, des effets secondaires oculaires furent observés. Un patient développa une conjonctivite associée à un flou visuel transitoire ; chez un autre il fut observé l'apparition transitoire de microfilaires dans la chambre antérieure de l'œil. Pour l'ensemble des patients traités, les effets secondaires observés furent considérés comme modérés. L'efficacité du traitement sur la charge microfilarienne fut confirmée aussi bien à la dose de 150 µg/kg qu'à celle de 200 µg/kg. A la décroissance rapide de la microfilarodermie s'ajoutait un effet durable du traitement. En effet, aucune microfilaire n'était retrouvée dans les biopsies cutanées exsangues des 7 patients qui avaient pu être réexaminés un an après la prise.

Une dernière étude de phase I fut réalisée au Ghana (Awadzi *et al.*, 1985) chez des patients modérément à fortement infestés, dont certains présentaient des complications oculaires. Dans cette étude, 19 patients furent répartis en 4 groupes : 3 patients reçurent 50 µg/kg d'ivermectine, 5 reçurent 100 µg/kg, 5 reçurent 150 µg/kg et 6 reçurent 200 µg/kg. Cette étude permit de

confirmer qu'à la dose de 50 µg/kg, l'efficacité de l'ivermectine est moins bonne qu'aux doses plus élevées. Les effets secondaires, de même nature que ceux déjà décrits, s'avèrent modérés.

L'ivermectine étant administrée en dose unique annuelle, l'étude de la pharmacocinétique ne constituait pas une priorité. Les études de pharmacocinétique n'ont été réalisées auprès de volontaires sains que plusieurs années après les premiers essais. Elles ont permis d'établir que le pic plasmatique survient 4 heures après une prise unique d'ivermectine et que la demi-vie est de 12 heures. L'ivermectine et ses métabolites semblent être excrétés essentiellement par voie biliaire. La demi-vie des métabolites est de 3 jours (Bennett *et al.*, 1988 ; Campbell, 1989 ; Goa *et al.*, 1991).

Dans un deuxième temps, 12 adultes, volontaires sains, ont reçu 12 mg d'ivermectine (environ 200 µg/kg) en une prise orale sous forme de comprimés, de gélules ou d'une solution composée à 60% d'eau et à 40% d'alcool. L'absorption, le délai d'apparition du pic plasmatique et la demi-vie du médicament sont comparables pour les formes comprimés et gélules. Par contre, lorsque l'ivermectine est administrée dans une solution alcoolique, le pic de concentration plasmatique est environ deux fois plus élevé.

Ces premiers essais, qui ont porté d'emblée sur l'aspect thérapeutique, ont concerné 83 personnes au total. Les résultats de ces quatre essais permettent de dresser un premier bilan sur l'efficacité des différentes posologies ainsi que sur les effets secondaires les plus fréquents. L'ivermectine a un effet microfilaricide dès la posologie de 30 µg/kg en prise orale unique. Cet effet microfilaricide est beaucoup plus net et plus durable pour des posologies de 150 à 200 µg/kg. Chez la majorité des sujets, on ne retrouve plus de microfilaire dermique 4 semaines après une prise orale unique. Les effets secondaires observés sont dans l'ensemble modérés. Il s'agit de prurit, d'œdèmes, de céphalées, de douleurs musculaires et articulaires, d'éruptions cutanées et de vertiges. Au niveau oculaire, il semble exister un phénomène de mobilisation des microfilaires, avec augmentation transitoire de leur nombre dans la chambre antérieure de l'œil et dans la cornée. Tous ces symptômes sont rapidement résolutifs et ne constituent pas des effets secondaires préoccupants.

Ces essais réalisés selon des schémas ouverts ne permettaient pas de conclure quant à la supériorité de l'ivermectine sur la diéthylcarbamazine qui était à l'époque le traitement de référence de l'onchocercose.

Les résultats encourageants de ces premières utilisations chez l'homme ont immédiatement conduit 4 équipes à entreprendre des essais de phase II/III selon une méthodologie standardisée.

2.6.3.5. PHASE III/III (ESSAIS CONTROLES)

L'objectif de ces essais était de comparer objectivement l'efficacité et la tolérance de l'ivermectine et de la DEC dans le traitement de l'onchocercose. Ils ont été menés au Ghana (Awadzi *et al.*, 1986 ; Dadzie *et al.*, 1987), au Liberia (Greene *et al.*, 1985 ; Taylor *et al.*, 1986 ; Albiez *et al.*, 1988a), au Mali (Larivière *et al.*, 1985) et au Sénégal (Diallo *et al.*, 1985, 1986). Ces essais furent réalisés selon une méthodologie standardisée afin de faciliter la comparaison des résultats obtenus dans des contextes épidémiologiques différents.

Ces études ont été réalisées chez des hommes adultes, en bon état général et tous porteurs de microfilaries d'*O. volvulus*. Dans chacune des études, les sujets ont été répartis en 3 groupes de façon aléatoire et le traitement a été administré en double insu. Un groupe recevait de l'ivermectine à la dose de 12 mg en une prise (entre 150 et 200 µg/kg) suivie de prises de placebo ; un groupe recevait de la DEC en plusieurs prises pour atteindre la dose totale de 1 300 mg ; le dernier groupe ne recevait que des doses répétées de placebo. A une surveillance médicale stricte durant les premiers jours suivant la prise, s'est ajouté un suivi à long terme allant jusqu'à 12 mois lorsque cela était possible. Une attention particulière a été portée à l'étude de l'effet du traitement au niveau oculaire.

Le protocole de ces études prévoyait l'ablation de nodules onchocerquiens pour permettre de documenter l'effet de l'ivermectine sur les filaires adultes d'*O. volvulus*.

Les résultats de ces 4 essais, qui portent au total sur 143 personnes (48 personnes traitées par ivermectine, 48 par DEC et 47 par placebo), sont suffisamment concordants pour pouvoir être analysés globalement.

En ce qui concerne l'activité microfilaricide, l'ivermectine apparaît aussi efficace que la DEC. La chute de la microfilarodermie après traitement est presque aussi rapide avec les deux drogues ; la microfilarodermie minimale est obtenue deux semaines après le traitement par ivermectine et une semaine après le début du traitement par DEC. La remontée de la charge parasitaire est plus lente avec l'ivermectine qu'avec la DEC ; en fonction des auteurs, cette différence est statistiquement significative aux troisième, sixième ou neuvième mois après traitement. La charge parasitaire reste faible un an après le traitement par ivermectine : elle correspond alors à environ 10 % de la charge microfilarienne initiale.

L'examen des filaires adultes obtenues après ablation d'un onchocercome 2 mois, 6 mois et 10 mois après le traitement (Albiez *et al.*, 1988b, 1988c) permet d'observer qu'aux doses utilisées dans cette étude l'ivermectine et la DEC n'ont pas d'effet macrofilaricide. Par contre, chez les

sujets traités par ivermectine, les filaires adultes contiennent un nombre important de microfilaries en voie de dégénérescence. Une discrète reprise de l'embryogenèse et de la ponte des microfilaries est cependant observée un an après le traitement.

Les effets secondaires observés après un traitement par ivermectine sont modérés et confirment la bonne tolérance observée lors des premières études. Certains de ces effets secondaires sont rapportés par la totalité des auteurs. Il s'agit du prurit, des œdèmes, des céphalées, des arthralgies, des myalgies, de la fièvre et des éruptions cutanées. Quels que soient le contexte épidémiologique et la charge initiale des patients inclus, l'ivermectine apparaît mieux tolérée que la DEC.

C'est sur le plan du retentissement oculaire du traitement par ivermectine que cette série d'essais apportent le plus d'informations. Après une prise d'ivermectine, il existe un phénomène de mobilisation des microfilaries dans la cornée et dans la chambre antérieure. Ce phénomène, classiquement observé avec la DEC, est moins marqué avec l'ivermectine. L'ivermectine provoque moins de réactions inflammatoires du segment antérieur de l'œil. Les microfilaries présentes avant le traitement dans la cornée et la chambre antérieure sont éliminées moins rapidement avec l'ivermectine qu'avec la DEC. La réduction du nombre des microfilaries du segment antérieur devient nette trois mois après le traitement par ivermectine et, comme pour les microfilaries dermiques, leur nombre reste très faible pendant au moins un an.

En ce qui concerne le segment postérieur, des modifications discrètes, de type papillite, ont été observées en angiographie après la prise d'ivermectine. Cependant, contrairement à celles observées après DEC, ces modifications n'ont pas de retentissement fonctionnel (Awadzi *et al.*, 1986). De plus, elles semblent disparaître sans séquelle après quelques mois. Cette étude est la seule au cours de laquelle deux cas de papillite transitoire ont été observés.

2.6.3.6. PHASE III (ESSAIS CONTROLES)

Une nouvelle série d'essais thérapeutiques ayant pour but de déterminer la dose optimale du traitement par ivermectine fut organisée au cours des années 85 à 87 au Liberia (White *et al.*, 1987 ; Newland *et al.*, 1988 ; Taylor *et al.*, 1989 ; Soboslay *et al.*, 1987), au Togo (Hussein *et al.*, 1987 ; Helling *et al.*, 1987 ; Heuschkel *et al.*, 1989), au Mali (Vingtain *et al.*, 1988), au Ghana (Awadzi *et al.*, 1989 ; Dadzie *et al.*, 1989a) et en Côte d'Ivoire (Larivière *et al.*, 1989a, 1989b, 1989c). Ces essais furent réalisés sur des échantillons plus importants de la population, comportant pour la première fois des femmes et des enfants. Comme pour la phase précédente, la méthodologie fut standardisée afin de rendre possible la comparaison des résultats des différentes équipes. Chaque essai avait pour but de tester l'efficacité parasitologique et la tolérance de

l'ivermectine aux doses de 100, 150 ou 200 µg/kg. Les trois groupes de sujets traités étaient comparés entre eux et à un groupe recevant du placebo. L'affectation des sujets dans l'un de ces 4 groupes a été faite au hasard et le traitement administré en double insu. L'ivermectine était administrée lors d'une brève hospitalisation de 3 à 4 jours. Les patients étaient revus après 3 mois, 6 mois et un an. A chacun de ces contrôles, outre un examen clinique, un examen ophtalmologique était pratiqué afin de suivre le retentissement oculaire du traitement. Dans ces études, les signes cliniques observés ont fait l'objet d'une synthèse sous forme de scores.

Pour chacun de ces essais, 200 personnes furent sélectionnées sur la base d'un état de santé satisfaisant, de l'existence d'une onchocercose confirmée par la présence de microfilaires à la biopsie cutanée exsangue et de l'absence de grossesse en cours pour les femmes. Ces sujets furent répartis au hasard en 4 groupes d'environ 50 personnes.

Du fait de la très bonne concordance des observations réalisées par les différents auteurs, nous ne détaillerons pas les résultats pour chacun de ces 5 essais thérapeutiques.

Aucun effet secondaire grave ne fut observé après traitement de ces sujets. Quelques sujets ont présenté une hypotension orthostatique nécessitant un repos prolongé (Awadzi *et al.*, 1989). Pour un de ces patients, par ailleurs sous traitement diurétique, la perfusion d'un soluté macromoléculaire fut nécessaire ; dans les autres cas, les troubles ont régressé après repos en position allongée. Les autres effets secondaires avaient tous été identifiés lors des phases précédentes.

En ce qui concerne la dose optimale, ces études ont permis d'observer que l'efficacité parasitologique des posologies de 150 et 200 µg/kg était supérieure à celle de 100 µg/kg. Cependant, les posologies les plus élevées étaient associées à une incidence légèrement plus forte des effets secondaires. Aucune différence significative sur ces derniers points n'était observée entre les posologies de 150 et 200 µg/kg.

Au niveau oculaire, la prise d'ivermectine entraînait une augmentation transitoire des kératites ponctuées et du nombre de microfilaires dans le segment antérieur de l'œil. Une équipe a rapporté au Togo la survenue d'hémorragies pétéchiales au niveau de la conjonctive bulbaire trois jours après le traitement (Hussein *et al.*, 1987). Trois mois après le traitement, les auteurs ont observé une nette diminution du nombre de microfilaires dans le segment antérieur de l'œil ; cette chute persistait pendant au moins un an. Les kératites ponctuées disparaissaient trois mois après le traitement chez les patients traités par 150 et 200 µg/kg. Un an après le traitement, on a observé l'absence de kératites ponctuées quelle que soit la dose d'ivermectine administrée.

Aucune lésion du segment postérieur de l'œil n'a été aggravée par le traitement. Aucune altération de l'acuité visuelle, imputable au traitement, n'a été observée au cours de ces essais thérapeutiques. La période d'observation des patients suivis au cours de cette série d'essais apparaît insuffisante pour observer les changements au niveau du segment postérieur de l'œil.

A l'issue de ces études, deux auteurs poursuivirent au delà d'un an le suivi des cohortes qu'ils avaient constituées. Dans une de ces études, Larivière *et al.* (1989b) ont comparé l'efficacité et la tolérance de l'ivermectine administrée 2 fois aux doses de 100, 150 ou 200 µg/kg à un an d'intervalle et 3 fois à la dose de 200 µg/kg à 6 mois d'intervalle. Les effets secondaires étaient moins fréquents lors du deuxième traitement. Les auteurs attribuent cette observation aux faibles charges parasitaires des patients un an après le premier traitement. Deux ans après le début de l'étude, la microfilarodermie était encore réduite de 89 à 94 % par rapport à la charge initiale dans les trois groupes traités annuellement. Le taux de réduction était de 93 à 99 % dans les trois groupes traités semestriellement. Pour ces auteurs, le traitement semestriel serait susceptible d'avoir un impact favorable sur la transmission en maintenant les charges microfilariennes en dessous de 5 microfilaires par milligramme de peau. Par contre, au niveau oculaire, aucune différence notable n'était observée entre le traitement annuel et semestriel.

Au Liberia, Taylor *et al.* (1989) ont comparé trois rythmes d'administration de l'ivermectine. Au sein de chaque groupe de patients recevant initialement 100, 150 et 200 µg/kg, deux sous-groupes ont été constitués. Dans le premier sous-groupe, la dose initiale était à nouveau administrée un an après le premier traitement ; dans le second sous-groupe, les patients recevaient un placebo. Aux patients du groupe témoin, qui avaient reçu un placebo au début de l'étude, l'ivermectine a été administrée tous les 6 mois à la dose de 150 µg/kg. Après 24 mois de suivi, les auteurs ont observé que les patients n'ayant reçu qu'une dose d'ivermectine au début de l'étude avaient une microfilarodermie très inférieure à celle observée initialement. Cependant, le traitement annuel s'est révélé être plus efficace. Comme dans l'étude précédente, les auteurs ont décrit une diminution de l'incidence et de l'intensité des effets secondaires après la deuxième prise.

La bonne tolérance de l'ivermectine permettant d'envisager son utilisation en campagne de masse; il apparaissait nécessaire de vérifier son innocuité chez les enfants. Quelques enfants âgés de 9 ans et plus avaient participé aux essais précédents, mais leur nombre était jugé insuffisant. Une étude fut donc entreprise en Côte d'Ivoire (Larivière *et al.*, 1989c) sur un échantillon de 103 enfants de 6 à 14 ans. L'ivermectine a été administrée à la posologie de 150 µg/kg. Cette étude permit de confirmer la bonne tolérance de l'ivermectine chez les enfants, ainsi que son efficacité.

A l'issue de ces études, la très grande efficacité parasitologique, déjà observée lors des phases précédentes, a donc été confirmée. Les traitements n'ont entraîné que des effets secondaires mineurs, de courte durée, compatibles avec l'utilisation de l'ivermectine en campagnes de traitement de masse.

Au niveau oculaire, aucun effet adverse n'a été observé, les lésions du segment antérieur de l'œil étaient améliorées et les lésions du segment postérieur semblaient se stabiliser. La fréquence optimale d'administration de l'ivermectine apparaissait être d'un an. Un léger bénéfice était observé sur la charge parasitaire lorsque l'ivermectine était administrée tous les six mois, mais ce bénéfice ne semblait pas assez important pour que l'on retienne ce schéma d'administration en routine. La posologie de 150 µg/kg et par an a donc été retenue lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché en France en 1987.

2.6.3.7. PHASE IV

Lors des phases précédentes, 1 206 personnes avaient reçu de l'ivermectine, dont environ 700 à la posologie d'au moins 150 µg/kg. L'ensemble des résultats des essais cliniques montrait qu'il était possible d'utiliser l'ivermectine à large échelle. Compte tenu du nombre très important de patients qui allaient être concernés par ce traitement et en l'absence de réseaux de pharmacovigilance en Afrique, une série d'études, dites de phase IV, furent donc entreprises. Ces études avaient pour objectifs de préciser l'efficacité de l'ivermectine, non seulement sur les charges microfilariennes, mais également sur les symptômes de la maladie, d'évaluer l'impact de traitement à large échelle sur la dynamique de transmission du parasite et de surveiller l'apparition d'éventuels effets secondaires rares, non dépistés lors des phases précédentes. Le traitement était administré dans les villages et les effets secondaires étaient surveillés par des équipes mobiles.

Schématiquement, les objectifs de ces études étaient les suivants :

- étudier l'incidence des réactions adverses en identifiant, le cas échéant, les effets secondaires rares,
- étudier la tératogénicité chez les femmes enceintes traitées par inadvertance,
- étudier l'effet de traitements répétés sur l'incidence et l'évolution des lésions oculaires graves,
- étudier l'effet de traitements répétés sur l'évolution de l'oncho-dermatite,
- étudier l'effet de traitements répétés administrés à large échelle sur la transmission du parasite.

Un certain nombre de sites ont été sélectionnés pour mener ces études. Ces différentes zones correspondaient à des situations épidémiologiques particulières : faciès épidémiologiques différents, espèces vectorielles différentes, intensité de transmission variable, existence ou non d'un programme de lutte antivectorielle antérieur. A chacune des études correspondait un nombre limité d'objectifs parmi ceux énumérés plus haut. Des études ont donc été entreprises à partir de 1987 au Cameroun (Prod'hon *et al.*, 1988, 1990, 1991 ; Boussinesq *et al.*, 1993b, 1993a, 1995, 1997 ; Chippaux *et al.*, 1991, 1993b, 1995a, 1995b, 1995c ; Prud'hom *et al.*, 1993 ; Moyou Somo *et al.*, 1993), au Ghana (De Sole *et al.*, 1989a, 1989b ; Remme *et al.*, 1989b ; Dadzie *et al.*, 1990a, 1991b ; Alley *et al.*, 1994 ; Awadzi *et al.*, 1990), au Guatemala, au Liberia (Cupp *et al.*, 1986 ; Pacqué *et al.*, 1989, 1990, 1991a, 1991b ; Taylor et Greene, 1989 ; Taylor, 1990a, 1990b ; Taylor *et al.*, 1990 ; Trpis *et al.*, 1990 ; Semba *et al.*, 1990), au Mali (Soula *et al.*, 1992), au Nigeria (Chijioke *et al.*, 1992 ; Abiose *et al.*, 1993 ; Cousens *et al.*, 1997), en Sierra Leone (Whitworth *et al.*, 1988, 1991a, 1991b ; Stilma *et al.*, 1990 ; Rothova *et al.*, 1989), au Togo (Awissi *et al.*, 1991) et au Malawi (Burnham, 1993).

Ces études ont débuté au moment où l'ivermectine obtenait en France l'autorisation de mise sur le marché. Certaines d'entre elles se sont poursuivies jusqu'en 1995. Dans le souci de fournir au lecteur un aperçu des connaissances actuellement disponibles, nous avons regroupé les informations apportées par ces études sans tenir compte de la chronologie.

2.6.3.7.1. Effets secondaires

Toutes les études entreprises à cette époque se sont plus ou moins intéressées au suivi des effets secondaires. Ces études ont porté sur le traitement de plusieurs dizaines de milliers de personnes et ont permis de confirmer l'absence d'effets secondaires graves liés à la prise d'ivermectine (Prod'hon *et al.*, 1991 ; Rothova *et al.*, 1989 ; Stilma *et al.*, 1990 ; Soula *et al.*, 1992 ; Whitworth, 1992 ; De Sole *et al.*, 1989a, 1989b ; Pacqué *et al.*, 1989, 1990a ; Awadzi *et al.*, 1990 ; Chijioke *et al.*, 1992 ; Burnham 1993).

Ces travaux ont confirmé que les effets secondaires sont fréquents mais modérés. Compte tenu du fait que l'ivermectine est administrée annuellement et que le bénéfice attendu apparaît indiscutable, des réactions secondaires modérées, ne perturbant pas de façon durable l'activité des patients, apparaissent comme étant parfaitement tolérables.

Selon les sites d'étude, ces effets secondaires ont touché de 10 à 63 % de la population traitée en fonction des auteurs. Cette variabilité concernant l'incidence des effets secondaires est probablement due à deux facteurs. Le premier est certainement la modalité de surveillance des

réactions ; le second correspond aux différences de niveaux d'endémie existant dans les différents sites d'étude. Les effets secondaires ne sont pas dus à une action propre de l'ivermectine, mais à la destruction des microfilaries dans le tissu conjonctif et dans le réseau lymphatique. La fréquence et la sévérité des effets secondaires sont donc liées à la charge parasitaire initiale. Schématiquement, on peut retenir que selon le système de surveillance mis en place et selon le niveau d'endémie initial, 15 à 30 % de la population manifestent des effets secondaires dans les trois jours qui suivent le traitement. Cette proportion diminue nettement lors des traitements suivants.

Les symptômes les plus fréquents sont le prurit, les œdèmes, les céphalées, les arthralgies, les myalgies, les éruptions cutanées et la fièvre. Plus rarement, on observe des adénites, des hypotensions orthostatiques, des dermatites bulleuses localisées, des crises d'asthme et des troubles oculaires (flous visuels, prurit oculaire, conjonctivites).

Quelques rares cas d'effets secondaires sérieux nécessitant un suivi médical ont été observés par certains auteurs. Il s'agissait des hypotensions orthostatiques, des épisodes de fièvre élevée et des crises d'asthme. Aucune de ces réactions ne mettait le pronostic vital du patient en jeu et aucune n'a entraîné de handicap pour les patients. Ces réactions rares ont touché 0,23 % des personnes traitées pour Awadzi *et al.* (1990), 0,34 % pour Pacqué *et al.* (1990a), 4,6 % pour Whitworth *et al.* (1988), 0,18 % pour De Sole *et al.* (1989) et 0,9 % pour Soula *et al.* (1992).

De façon plus anecdotique, il faut rapporter que le traitement par ivermectine entraîne également chez les sujets infestés l'émission massive d'ascaris le lendemain de la prise. Cet effet, particulièrement net chez les enfants et qui participe à rendre ce médicament populaire, s'explique par le large spectre d'activité antihelminthique de l'ivermectine.

Les populations acceptent très bien l'ensemble de ces effets secondaires qui sont souvent interprétés comme apportant la preuve de l'efficacité du médicament.

La diminution des réactions secondaires, au fur et à mesure que les traitements se répètent, est rapportée par tous les auteurs. Ceci s'explique par la diminution des charges microfilariennes après un premier traitement.

2.6.3.7.2. Femmes enceintes

(Chippaux *et al.*, 1991, 1993, 1995 articles donnés en annexe, page 214, 216 et 217)

Au moment de la mise sur le marché de l'ivermectine, la grossesse figurait parmi les contre-indications au traitement. Les études chez l'animal n'avaient pas montré d'effet néfaste du médicament sur le développement embryonnaire quand il était utilisé aux doses thérapeutiques.

En l'absence d'étude chez l'homme, cette contre-indication répondait à une démarche de prudence. Elle posait cependant un certain problème dans la mesure où il devenait dès lors nécessaire de dépister les femmes enceintes lors des campagnes de traitement. Un interrogatoire systématique de toutes les femmes en âge de procréer permettait le plus souvent de respecter la contre-indication, mais il est apparu qu'un certain nombre de femmes dont la grossesse était très récente, mais ignorées des patientes, étaient tout de même traitées par ivermectine.

Au Liberia, Pacqué *et al.* (1990b) ont observé que respectivement 88 (6 %) et 112 (8 %) femmes ayant participé aux campagnes de traitement de 1987 et de 1989 étaient enceintes au cours du traitement. La plupart de ces femmes (85 %) avait été traitée au cours du premier trimestre de leur grossesse. La sensibilité du diagnostic basé sur l'interrogatoire des femmes le jour du traitement était de 79 % pour l'ensemble des femmes traitées ; elle variait de 27 % au cours du premier mois de grossesse à 100 % au cours du dernier trimestre. L'évolution des grossesses a été strictement comparable chez les femmes traitées et non traitées. L'examen de l'ensemble des enfants nés au cours de cette période n'a pas mis en évidence de différence concernant la fréquence et le type de malformations congénitales chez les enfants nés des femmes traitées et non traitées.

Au Cameroun (Chippaux *et al.*, 1991, 1993b, 1995b ; Gardon-Wendel, 1993), un système de dépistage a été mis en place lors de la campagne de traitement de 1990 afin de dénombrer les femmes traitées par inadvertance. Trois méthodes ont été comparées en terme de sensibilité et de spécificité. Dans un premier temps, au moment où les femmes venaient s'inscrire pour le traitement, elles devaient répondre à la simple question « êtes-vous enceinte ? » ; dans un deuxième temps, un interrogatoire plus détaillé était effectué dans un endroit isolé par un médecin assisté d'une matrone ; enfin un test de recherche de β HCG dans les urines était effectué. Le suivi des femmes pendant neuf mois a permis de savoir *a posteriori* si les femmes étaient enceintes au moment du traitement. La sensibilité de la question « êtes-vous enceinte ? » était de 68,0 % et sa spécificité de 97,4 %. Après un interrogatoire détaillé, la sensibilité était meilleure (80,1 %), mais la spécificité devenait médiocre (58,9 %) ; l'utilisation de cette méthode de dépistage aurait conduit à exclure un nombre élevé de femmes lors du traitement. Les performances du test immunologique réalisé sur les urines étaient meilleures (81,6 % de sensibilité et 94,7 % de spécificité), mais ce test ne permettait cependant pas d'éviter de traiter un certain nombre de femmes enceintes. Il faut noter que le test avait été choisi pour pouvoir être utilisé sur le terrain à un coût raisonnable (3,5 US\$) et que les performances médiocres observées étaient probablement liées aux conditions d'utilisation (chaleur, poussières, impossibilité de filtrer les urines...). Au total, il apparaissait que la simple question « êtes-vous enceinte ? »

constituait une méthode de dépistage acceptable dès lors qu'aucun effet tératogène ou abortif patent de l'ivermectine n'avait été observé aux doses thérapeutiques. Le suivi obstétrical des femmes traitées et non traitées n'a relevé aucune différence en ce qui concernait la fréquence des avortements. Les enfants nés au cours de cette période étaient en tout point comparables que leur mère ait été traitée ou non.

Au Mali, Doumbo *et al.* (1992) ont étudié de façon rétrospective combien de femmes enceintes avaient été traitées au cours des campagnes de distribution d'ivermectine de 1987 et 1988. Ils ont obtenu des résultats similaires à ceux observés au cours des études précédentes. La proportion de femmes enceintes traitées par erreur était de 17,5 % au cours de ces deux campagnes de traitement. La fréquence des événements obstétricaux rapportés lors des interrogatoires (avortements, enfants mort-nés...) était comparable chez les femmes traitées et chez les femmes non traitées.

Ces trois études sont à notre connaissance les seules qui aient fait l'objet de publications sur ce sujet, mais le fait qu'aucun événement néfaste n'ait été rapporté doit être *a priori* interprété comme la confirmation d'une bonne sécurité du médicament. En 1996, la contre-indication a été levée et remplacée par une demande de précaution d'emploi. Actuellement, du fait de la demande de précaution d'emploi, les femmes enceintes sont toujours tenues à l'écart du traitement lors des distributions communautaires organisées au Cameroun.

2.6.3.7.3. Efficacité du traitement sur les lésions oculaires

Au début des études de phase IV, l'efficacité sur la charge microfilarienne oculaire avait déjà été démontrée (nombre de microfilaries dans la chambre antérieure et dans la cornée). Certaines lésions du segment antérieur de l'œil (kératites ponctuées, iridocyclites) semblaient évoluer favorablement. Par contre, rien ne permettait de conclure quant à l'efficacité de l'ivermectine sur les lésions du segment postérieur (lésions de la chorio-rétine et du nerf optique).

Plusieurs études ont donc été initiées pour confirmer les données acquises et pour documenter les effets de l'ivermectine sur les lésions du segment postérieur. Ces études ont eu lieu au Cameroun (Prod'hon *et al.*, 1991 ; Boussinesq, 1991 ; Chippaux *et al.*, 1995a, 1995b ; Moyou Somo *et al.*, 1993), au Ghana (Dadzie *et al.*, 1991b), en Sierra Leone (Whitworth *et al.*, 1991a ; Whitworth, 1992) et au Nigeria (Abiose *et al.*, 1993). Deux typologies ont été utilisées. Dans les études réalisées en Sierra Leone et au Nigeria, l'évolution des lésions oculaires après traitement par ivermectine a été comparée avec l'évolution des lésions après administration d'un placebo. Dans les études réalisées au Ghana et au Cameroun, aucun groupe témoin n'a été constitué ; en effet du

fait de la durée de l'étude dans ces deux pays, il a été jugé qu'il n'était pas éthique d'inclure un groupe témoin.

Il faut d'abord noter que, au cours de ces études, l'ivermectine n'a pas aggravé de lésions préexistantes et n'a pas favorisé l'apparition de nouvelles lésions oculaires. Ces résultats étaient particulièrement intéressants car on avait noté que la diéthylcarbamazine était susceptible de provoquer ou de précipiter l'évolution de certaines lésions du fond d'œil (voir plus haut). Seuls Whitworth *et al.* (1991a) ont observé une fréquence plus élevée des engainements vasculaires au niveau de la rétine dans le groupe traité par ivermectine par rapport au groupe traité par placebo. Dans cette étude, la fréquence de ces engainements n'avait cependant pas été mesurée avant traitement, mais les deux groupes constitués étaient comparables sur tous les critères mesurés avant l'administration du traitement.

Les charges microfilariennes ont été mesurées au cours des études réalisées au Cameroun, au Ghana et en Sierra Leone. Dans tous les cas, les investigateurs ont observé une diminution très significative des charges parasitaires oculaires. Après 3 à 5 prises d'ivermectine, la prévalence de la présence de microfilaries oculaires a été réduite de 90% et le nombre moyen de microfilaries a été réduit de 50 à 98%. Cette diminution des charges parasitaires s'est accompagnée d'une amélioration de toutes les lésions du segment antérieur de l'œil. Après 4 à 5 prises d'ivermectine, la prévalence des kératites ponctuées s'est trouvée réduite jusqu'à un tiers de la prévalence observée initialement. La prévalence des iridocyclites débutantes a été réduite au moins de moitié. En ce qui concerne les kératites sclérosantes, qui étaient jusqu'alors considérées comme des lésions évoluant de manière irréversible vers la cécité, Dadzie *et al.* (1991b) ont confirmé les observations faites par Taylor *et al.* (1989) lors des études de phase III, en observant une amélioration nette de ces lésions après traitement. Ces auteurs ont estimé que l'amélioration des lésions du segment antérieur de l'œil obtenue après deux traitements par ivermectine a été comparable à celle observée après sept années de lutte antivectorielle.

Au Nigeria, Abiose *et al.* (1993) ont observé une réduction de l'incidence des atteintes du nerf optique après traitement par ivermectine. Dans cette étude réalisée en double aveugle et comparant l'ivermectine au placebo, l'effet protecteur de l'ivermectine n'est net (RR = 0,5) que dans les communautés où la CMFL est supérieure à 10 microfilaries par mg de peau. Il est intéressant de noter que, dans cette étude qui a duré 3 ans, le nombre de prises d'ivermectine n'apparaît pas comme un facteur protecteur. Cela fait suggérer que la première prise, en abaissant considérablement et durablement la charge, est la plus importante en terme d'effet sur les lésions oculaires.

Au Cameroun, où l'étude s'est déroulée de 1987 à 1995, il n'a pas été constitué de groupe témoin. Deux méthodologies ont été utilisées : (1) un suivi longitudinal d'hommes âgés de 15 à 45 ans au début de l'étude ; (2) un suivi transversal répété chez les hommes âgés de 15 à 19 ans. Le suivi longitudinal a permis d'observer un an après le premier traitement une diminution de la prévalence des altérations de l'épithélium pigmentaire et des chorioretinites (Prod'hon *et al.*, 1991). Cependant, cette constatation n'a été observée que chez les sujets vivant dans des villages mésoendémiques ; dans les villages hyperendémiques, aucune modification n'a été mise en évidence. En 1992, soit après cinq ans de traitement, la prévalence des atrophies optiques n'avait pas évolué chez les sujets faiblement parasités, mais avait augmenté chez les sujets vivant dans les villages où le niveau d'endémie était le plus élevé (Chippaux *et al.*, 1995). En 1995, Chippaux *et al.* (données non publiées) ont observé que la prévalence des atrophies optiques a augmenté chez les patients suivis depuis 1987, passant de 0,66 % à 5,26 % malgré les traitements répétés. De même, l'atteinte chorio-rétinienne, exprimée sous forme de score, a progressé en passant de 1,1 en 1987 à 3,2 en 1995. De nouvelles lésions rétiniennes sont apparues pendant la période d'observation. En l'absence de groupe témoin ou de données d'incidence sur les différents types de lésions dans la région d'étude avant le traitement, ces observations sont délicates à interpréter. Il semble par contre que l'on puisse conclure que l'ivermectine n'arrête pas l'évolution de certaines lésions préexistantes au traitement.

Toujours au Cameroun, la comparaison de la prévalence des lésions oculaires chez les hommes âgés de 15 à 19 ans en 1987 (avant traitement) et 1995 (après plusieurs traitements) a permis d'observer une amélioration globale des signes oculaires d'onchocercose. Le taux de cécité semble diminuer, passant de 1,7 % à 0,6 % (différence statistiquement non significative) ; il en est de même de l'acuité visuelle moyenne qui a augmenté en passant de 7,1 à 9,1/10 (différence statistiquement non significative) ; la prévalence des microfilaires dans la chambre antérieure est passé de 43 % à 6 % (différence statistiquement significative) ; la prévalence des kératites ponctuées est passée de 46 % à 20 % (différence statistiquement significative) ; la prévalence des atrophies optiques a diminué de 1,1 % à 0,6 % (différence statistiquement non significative) ; et le score mesurant l'atteinte rétinienne a augmenté passant de 0,76 à 0,99 (différence statistiquement non significative). Comme pour les données longitudinales, cette partie de l'étude confirme le bénéfice indiscutable apporté par l'ivermectine sur les lésions du segment antérieur ; par contre aucune preuve formelle d'une amélioration des lésions du segment postérieur n'a été apportée par cette étude.

Les lésions du segment postérieur évoluent peu, même après plusieurs traitements (Anonyme, 1993). Ceci pourrait être le reflet du caractère irréversible de la plupart des lésions du segment postérieur ou pourrait être dû au fait que les mécanismes pathogéniques à l'origine de ces dernières sont différents de ceux qui interviennent dans l'apparition des lésions du segment antérieur.

Aucune des études n'a permis de mettre en évidence une amélioration de l'acuité visuelle moyenne des sujets traités par ivermectine, mais l'acuité visuelle moyenne est un indicateur grossier de la fonction visuelle centrale qui ne se dégrade que tardivement au cours de l'onchocercose. De même, aucune modification significative du taux de cécité n'a pu être observée (Whitworth *et al.*, 1996) probablement parce que la période d'observation de ces études était trop courte.

2.6.3.7.4. Efficacité du traitement sur les lésions dermatologiques

Peu d'études ont été consacrées spécifiquement à l'évolution des lésions dermatologiques après traitement. Pacqué *et al.* (1991) ont observé une nette amélioration des dermatites onchocerquiennes dès le troisième mois suivant la prise d'ivermectine. Par contre, les dépigmentations ne semblent pas s'améliorer après le traitement. En 1992, Whitworth (1992) et Whitworth *et al.*, (1992) ont observé également une amélioration des lésions dermatologiques, mais n'ont pas noté d'amélioration du prurit. En 1996, Whitworth *et al.* (1996) ont observé que l'ivermectine provoquait une diminution de la sévérité mais pas de la prévalence de l'hyperkératose et des dyspigmentations ; ils n'ont pas observé d'amélioration des autres types de lésions cutanées. En ce qui concerne le prurit, ils ont constaté qu'après six ans et demi de traitement trimestriel, la prévalence a diminué de 58 à 41 %. Il semble donc que l'ivermectine puisse entraîner, sur le long terme, une réduction de la prévalence du prurit. Des études visant à confirmer ces résultats sont en cours de mise en place.

2.6.3.7.5. Efficacité parasitologique

Il faut distinguer l'efficacité sur les microfilières, déjà largement documentée lors des études antérieures, et l'efficacité sur les filaires adultes (ou macrofilières) qui avait fait l'objet de peu d'études jusqu'à la fin des années 1980.

- **Effets sur les charges microfiliariennes**

Nous avons déjà abordé à plusieurs reprises l'effet de l'ivermectine sur les charges microfiliariennes, qui est à l'origine de son efficacité thérapeutique compte tenu du fait que dans

l'onchocercose seules les microfilaires sont pathogènes. Les études réalisées après le début de l'utilisation de l'ivermectine en traitement de masse ont permis de confirmer les observations faites lors des phases II et III.

La charge microfilarienne diminue fortement quel que soit le niveau de la transmission. Cette diminution, qui dure au moins un an après une prise unique d'ivermectine, atteint 80 à 90 % suivant les études et est observée par la totalité des auteurs. En ce qui concerne la prévalence, les observations sont plus divergentes. Alley *et al.* (1994) ont observé une réduction de la prévalence de l'ordre de 20 % dans une population où le taux de couverture avait été supérieur à 60 % au cours de cinq années consécutives. Boussinesq *et al.* (1993a) ont observé une diminution beaucoup plus forte, la prévalence passant de 98,3 % avant le premier traitement à 33,3 % après cinq traitements. De plus, ces auteurs ont observé que cinq ans après la première distribution, la prévalence de la microfilarodermie était similaire chez les personnes ayant reçu dans l'intervalle 3, 4 ou 5 traitements.

Plusieurs études ont également montré que les charges microfilariennes étaient abaissées de façon durable après une prise unique d'ivermectine. En Côte d'Ivoire et au Liberia, deux ans après une dose unique, les charges microfilariennes n'étaient remontées qu'à environ 40 % de leur niveau initial (Larivière *et al.*, 1989b ; Taylor et Greene, 1989) ; au Togo, elles étaient inférieures à 30 % des valeurs initiales après le même délai et restaient stables entre la deuxième et la troisième année suivant le traitement (Schulz-Key *et al.*, 1989, 1992). Au Cameroun, Boussinesq *et al.* (1993b) ont montré que 32 mois après une prise unique d'ivermectine, les charges microfilariennes variaient entre 24 et 51 % des valeurs initiales, en fonction du niveau d'endémie existant avant traitement.

Cet effet prolongé est lié à l'action de l'ivermectine sur le système de reproduction des vers adultes.

- Effets sur les vers adultes

- Rappels sur la physiologie de la reproduction d'*O. volvulus*

L'appareil reproducteur de la femelle *O. volvulus* s'étend de la partie postérieure à la partie antérieure du ver et comprend : deux ovaires, deux oviductes, deux réceptacles séminaux et deux utérus suivis d'un vagin et d'une vulve unique. Les oocytes primaires se développent au fur et à mesure de leur passage dans l'ovaire et parviennent à maturité sous la forme d'une cellule unique dans l'oviducte et le réceptacle séminal, où ils sont fertilisés et commencent à se diviser. Les

embryons évoluent tout au long de l'utérus pour constituer des microfilaires d'abord enroulées puis étirées. Ces microfilaires sont émises sous cette dernière forme.

° Effets d'une dose unique d'ivermectine à 150 µg/kg

Après une dose unique d'ivermectine, les embryons se développent normalement jusqu'au stade de microfilaires. Cependant, on observe un blocage de l'émission de ces dernières et leur accumulation dans les utérus. Les microfilaires accumulées dégénèrent progressivement *in situ* et sont ensuite résorbées (Awadzi *et al.*, 1985 ; Schulz-Key *et al.*, 1985 ; Büttner *et al.*, 1987 ; Albiez *et al.*, 1988c ; Duke *et al.*, 1991d ; Chavasse *et al.*, 1992). Environ 40 % des femelles n'ont pas retrouvé leur capacité de reproduction 12 mois après le traitement (Duke *et al.*, 1991d). Cet effet disparaît progressivement deux ans après le traitement (Schulz-Key, 1987). De plus, Duke *et al.* (1991d) ont observé dans les deux semaines suivant le traitement une chute du nombre moyen de vers mâles par nodule et une augmentation de la proportion de nodules sans ver mâle, ces phénomènes persistant pendant 12 mois. Chavasse *et al.* (1993) ont montré qu'une dose unique d'ivermectine n'a pas d'effet mesurable sur l'oogenèse, sur la quantité d'oocytes et sur la quantité de sperme dans les réceptacles séminaux. Les mêmes auteurs ont émis l'hypothèse que si les femelles sont inséminées avant le traitement par ivermectine, alors le cycle embryonnaire se poursuit normalement jusqu'au stade de microfilaires étirées, tandis que les cycles suivants sont interrompus.

° Effets de doses d'ivermectine à 150 µg/kg répétées à 6-12 mois d'intervalle

Après quatre doses semestrielles d'ivermectine, Duke *et al.* (1991c) ont observé une augmentation de la proportion de vers femelles morts ou moribonds et de la proportion de femelles vivantes non inséminées. Ils ont aussi relevé une baisse non significative du nombre de vers mâles. Des études supplémentaires ont montré que des doses répétées d'ivermectine provoquaient des perturbations plus marquées à différents stades de la reproduction. On observe notamment un effet sur le développement embryonnaire d'*O. volvulus* (Chavasse *et al.*, 1993). Après plusieurs doses semestrielles, le nombre d'embryons au stade multicellulaire est fortement réduit (Duke *et al.*, 1991c ; Chavasse *et al.*, 1992). Cependant, les formes unicellulaires sont très peu diminuées, ce qui laisse penser que l'effet de doses répétées sur l'embryogenèse consiste principalement en une inhibition du développement vers les stades ultérieurs. Après plusieurs doses semestrielles d'ivermectine, on observe une diminution de la proportion de femelles inséminées et des perturbations mineures de l'oogenèse (Chavasse *et al.*, 1993). Selon Albiez *et al.* (1988c) et Duke *et al.* (1990a), les perturbations de l'insémination des femelles pourraient être dues à un blocage du sperme par la masse de microfilaires en voie de dégénérescence au niveau

des utérus. Il est possible également que le médicament ait un effet sur les mécanismes de recherche entre les vers des deux sexes ou sur le comportement d'accouplement de l'un ou l'autre des deux sexes (Duke *et al.*, 1991d). Kläger *et al.* (1993, 1996) ont montré que, 18 mois après 5 doses semestrielles d'ivermectine, l'indice de productivité, qui permet d'évaluer le potentiel de reproduction d'une population de vers, était encore réduit de 83 % par rapport au niveau initial. Ces résultats montrent que les vers récupèrent leur fertilité même après des doses répétées d'ivermectine, mais que cette récupération est lente.

° Effets de doses d'ivermectine à 150 µg/kg répétées à moins de 6 mois d'intervalle

Duke *et al.* (1992) ont étudié l'effet de 4, 8 ou 11 doses trimestrielles d'ivermectine à 150 µg/kg comparé à l'administration de placebo. Ces auteurs observent dans le groupe traité par ivermectine une diminution significative du nombre moyen de vers mâles par nodule, une augmentation significative de la proportion de femelles mortes ou moribondes et une diminution de la proportion de femelles inséminées. Les doses répétées d'ivermectine ont eu un effet important sur l'embryogenèse, la proportion de femelles présentant des embryons était inférieure à 20 % dans le groupe traité (> 55 % dans le groupe témoin) et aucune femelle ne présentait des embryons ayant dépassé le stade gastrula. De plus, après 8 et 11 doses, aucune femelle ne produisait de microfilaire.

Duke *et al.* (1990a) ont étudié l'effet de 4, 8 et 12 doses mensuelles d'ivermectine. Ils ont observé une diminution importante du nombre de vers mâles par nodule ; après 12 doses successives, ces auteurs ont observé une augmentation de la proportion de vers morts ou moribonds respectivement de 12 % et 22 % chez les mâles et les femelles. Après 8 à 12 doses, 60 % des sujets sont porteurs d'au moins un ver mort contre seulement 6,5 % chez les sujets non traités. Il semblait que l'embryogenèse pouvait reprendre progressivement chez les femelles survivantes et ceci, curieusement, au niveau d'un seul des deux tractus génitaux.

Duke *et al.* (1991a) ont étudié l'effet de six doses d'ivermectine espacées de 15 jours. Dans le groupe traité, ils ont observé une diminution non significative de la proportion de vers morts ou moribonds.

De l'ensemble de ces études, il apparaît que l'effet maximal de l'ivermectine sur les stades adultes d'*O. volvulus* est obtenu avec des doses trimestrielles. Au total, toutes ces études qui ont été réalisées avec des doses d'ivermectine de 150 µg/kg montrent que l'ivermectine ne peut pas être considérée comme un macrofilaricide, mais que son effet sur les filaires adultes ne s'arrête pas au blocage de l'émission des microfilaires. Il semble que l'ivermectine interfère

profondément avec la physiologie de la reproduction et qu'elle ait un effet létal sur un nombre significatif de filaires. Cependant, de nombreuses filaires sont intactes et reprennent la production de microfilaries après l'arrêt des traitements. Nous verrons dans la dernière partie de ce travail que, fort de la démonstration de l'innocuité de l'ivermectine à fortes doses (400 puis 800 µg/kg) (Awadzi *et al.* 1995) et devant les résultats encourageants de ces études qui utilisaient toutes la posologie classique de 150 µg/kg, nous avons entrepris au Cameroun depuis 1994 un essai thérapeutique dans lequel des patients sont traités avec des doses allant jusqu'à 800 µg/kg d'ivermectine par trimestre.

2.6.3.7.6. Transmission du parasite

Dès lors que la preuve était faite de la faisabilité de traitements à large échelle par l'ivermectine, on s'est demandé si ces derniers pouvaient avoir un impact sur l'intensité de la transmission du parasite. On pouvait en effet penser que la réduction du réservoir de parasites consécutive à la chute de la microfilarodermie chez les personnes traitées entraînait une chute du taux et de l'intensité de l'infestation des simulies venant piquer ces sujets. Si un tel impact existait, les distributions d'ivermectine auraient un effet non seulement sur les personnes traitées, mais également sur les autres sujets de la communauté.

Plusieurs auteurs ont montré de manière expérimentale que la réduction de la charge parasitaire des individus qui prennent l'ivermectine entraîne une diminution du nombre de microfilaries absorbées par le vecteur (Cupp *et al.*, 1986 ; Bissan *et al.*, 1986 ; Prod'hon *et al.*, 1987 ; Chavasse et Davies, 1990). Cet effet est renforcé par le phénomène de « sous-ingestion » décrit par Prod'hon *et al.* (1987). Ces auteurs ont observé qu'à charge microfilarienne égale mesurée par une biopsie cutanée, la quantité de microfilaries ingérées par la simulie était inférieure si ces dernières prenaient leur repas de sang sur un sujet traité par ivermectine. Ce phénomène est dû au fait que l'ivermectine entraîne une migration des microfilaries dans les couches profondes du derme (Richards *et al.*, 1989 ; Jürgens et Schulz-Key, 1990 ; Darge *et al.*, 1991 ; Duke *et al.*, 1991b ; Vuong *et al.*, 1992). Selon Boussinesq (1991), il semble que ce phénomène disparaisse trois semaines après le traitement par ivermectine. Cet auteur a montré qu'il existait en outre un phénomène de « sous-passage » des microfilaries : à nombre égal de microfilaries ingérées, la proportion traversant la paroi de l'estomac pour poursuivre leur développement est inférieure chez les simulies gorgées sur des sujets traités par ivermectine.

L'impact de traitements de masse par ivermectine sur la transmission du parasite a été évalué dans plusieurs sites en mesurant les taux d'infestation des simulies avant et après traitement.

Dans une étude réalisée au Ghana où les vecteurs sont *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum* (Remme *et al.*, 1989b), la réduction de la transmission pendant le trimestre suivant le traitement des populations est de 65 à 85 %. Au Liberia où le vecteur est *S. yahense*, après deux traitements espacés d'une année où le taux de couverture avait été de l'ordre de 60 %, Trpis *et al.* (1990) observent une diminution du potentiel mensuel de transmission de 75 %. Au Nord Cameroun, Prod'hon *et al.* (1991) ont noté une réduction du nombre de simulies infectieuses allant de 63 % sur l'ensemble de la zone d'étude à 80 % dans les villages situés au centre de la zone de traitement.

Les résultats obtenus au Ghana et au Nord Cameroun peuvent apparaître surprenants ; en effet, les vecteurs de l'onchocercose dans ces régions sont *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*, espèces pour lesquelles existe un phénomène de limitation du développement d'*O. volvulus*. Chez ces espèces de savane, la proportion de microfilaires poursuivant leur développement jusqu'au stade de larves infestantes est d'autant plus élevée que le nombre de microfilaires ingérées est plus faible. Ce phénomène de limitation (Philippon et Bain, 1972 ; Philippon, 1977) nul ou beaucoup moins marqué chez les espèces de forêt n'est pas favorable à un important retentissement de la diminution des charges microfilariennes sur la transmission du parasite.

Dans les études que nous venons de citer, le taux de couverture était dans tous les cas au minimum de l'ordre de 60 %. Un tel taux de couverture n'est que très rarement atteint lors des campagnes de traitement de routine. Cependant, Chavasse *et al.* (1995) ont montré que, dans certains cas favorables où l'onchocercose est transmise par des espèces de simulies de forêt, l'impact sur la transmission est perceptible même si des taux de couverture plus faibles sont obtenus. Cette diminution de la transmission est accompagnée par une diminution de l'incidence de l'infestation par *O. volvulus* chez les enfants. Ceci a été mis en évidence pour la première fois par Taylor *et al.* (1990) qui ont montré que les nouveaux cas d'infection chez les enfants non traités mais vivant dans une communauté traitée étaient moins nombreux depuis le début des distributions d'ivermectine. L'incidence annuelle chez les enfants âgés de 7 à 12 ans égale à 14,9 % un an après la première distribution d'ivermectine avait chuté à 9,1 % après le deuxième traitement.

Cette diminution de l'incidence s'est accompagnée d'une diminution de la prévalence. Ainsi, chez les enfants de moins de 5 ans, la prévalence est passée de 23,7 à 19,0 % après deux années de traitement. Les enfants de moins de 5 ans n'étant pas concernés par le traitement, ils constituent une population qui permet de suivre l'impact des traitements communautaires sur l'intensité de la transmission. Dans le foyer de la Vina au Cameroun, Boussinesq *et al.* (1995) ont

observé après cinq traitements annuels consécutifs une nette diminution de la prévalence chez des enfants de moins de 8 ans qui n'avaient jamais été traités. Chez ces enfants, la prévalence était de 52,3 % en 1987 et de 23,3 % en 1992. Cette chute de l'incidence de l'infestation chez les enfants non traités mais vivant dans une communauté traitée a été confirmée après trois traitements supplémentaires (Boussinesq *et al.*, 1997).

La prévalence chez les enfants non traités est un indicateur important, facilement mesurable et qui sera certainement de plus en plus utilisé pour évaluer l'impact des campagnes de traitement par ivermectine contre l'onchocercose.

2.6.3.7.7. Contre-indications

Au moment de la mise sur le marché de l'ivermectine, les contre-indications concernaient les femmes enceintes, les femmes allaitant un enfant de moins d'un mois, les enfants âgés de moins de 5 ans ou pesant moins de 15 kilogrammes, les sujets atteints de troubles neurologiques et les sujets en mauvais état général.

Ces contre-indications ont été assouplies depuis 1987 du fait de l'absence d'effets secondaires graves. Ainsi, la contre-indication de l'allaitement a été ramenée aux femmes allaitant un enfant de moins d'une semaine. La contre-indication de la grossesse a été levée à la fin de l'année 1996. Sur le plan des affections neurologiques, suite aux travaux de Kipp *et al.* (1992), l'épilepsie ne fait plus partie des contre-indications.

2.6.3.8. L'IVERMECTINE EN MEDECINE HUMAINE EN DEHORS DES FILARIOSES

Nous n'aborderons que très brièvement les autres indications de l'ivermectine, comme le dit Caumes (1997), qui présente une revue de la littérature sur l'utilisation de ce médicament dans le cadre des dermatoses parasitaires, « outre son intérêt bien documenté dans les filarioses, l'ivermectine est certainement un traitement efficace du syndrome de *Larva migrans* cutanée que celui-ci soit d'origine ankylostomienne (*Larva migrans* cutanée ankylostomienne) ou d'origine strongyloïdienne (*Larva currens*). Parmi les autres dermatoses tropicales, l'ivermectine a certainement un intérêt majeur dans le traitement de la gale, mais celui-ci demande à être confirmé, dans la gale commune de l'adulte, par des études randomisées contre le traitement de référence. Un autre intérêt possible est d'évaluer l'ivermectine dans le traitement des pédiculoses. »

2.6.3.9. LE PROGRAMME DE LA DONATION MECTIZAN®

En octobre 1987, alors que 40 000 personnes avait déjà reçu de l'ivermectine dans le cadre de programmes de recherche, les Laboratoires Merck & Co. Inc (Bradshaw, 1989 ; Anonyme, 1988 ; Dull, 1990) annonçaient leur décision de fournir gratuitement l'ivermectine aux gouvernements et aux organisations impliquées dans la lutte contre l'onchocercose et ce aussi longtemps que cela serait utile. Cette décision serait appliquée par le biais de leur Programme de Donation Mectizan. Les objectifs du programme étaient définis comme suit :

« Le but poursuivi par le programme de la donation MECTIZAN est de permettre d'utiliser au plus tôt et le plus largement possible le MECTIZAN dans les régions où l'onchocercose est endémique, en assurant une bonne pratique médicale et en suivant une prescription correcte. Ainsi MECTIZAN sera fourni gratuitement par Merck & Co. Inc. aux organisations médicales ou aux programmes qui se porteront candidats et seront en mesure de prouver qu'ils l'utiliseront de façon responsable. »

Pour gérer les objectifs de cette donation et afin d'optimiser l'utilisation de l'ivermectine, un groupe d'experts indépendants a été constitué. Il s'agit du *Mectizan Expert Committee*.

2.6.3.10. LE COMITE D'EXPERTS MECTIZAN

La responsabilité de ce comité est définie par le Programme de la Donation Mectizan dans les termes suivants :

« En prenant la décision de faire don du MECTIZAN, Merck a reconnu la nécessité d'un processus garantissant que les organismes candidats à la donation soient en mesure d'effectuer une distribution sûre et efficace du médicament, d'en contrôler les effets et de prendre en charge les cas d'effets indésirables sévères. C'est pourquoi Merck a instauré un comité d'experts indépendants (LE COMITE D'EXPERTS MECTIZAN) chargé d'examiner les demandes de candidature à la donation et de conseiller Merck sur le choix des organismes susceptibles de recevoir le médicament. »

C'est donc le Comité d'Experts Mectizan qui est en charge de superviser l'utilisation de l'ivermectine. Ce comité est constitué d'un Président et de cinq membres issus de différents pays, tous experts en matière d'onchocercose et de lutte contre cette maladie. Le comité étudie les demandes de donation d'ivermectine et vérifie que le demandeur est en mesure de remplir les conditions nécessaires à une utilisation adaptée et durable du médicament. Lorsque le comité juge la candidature recevable, il en informe le Programme de Donation Mectizan qui expédie à ses frais l'ivermectine jusque dans le pays de destination.

Le comité assure également une supervision des programmes en cours. Il entretient des rapports étroits avec les responsables des différents programmes de lutte contre l'onchocercose qui utilisent l'ivermectine dans leur stratégie. Des rapports réguliers doivent lui parvenir pour faire le point du nombre de personnes traitées, planifier les commandes, évaluer les résultats et l'informer en cas d'effet secondaire grave...

3. LA LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE AU CAMEROUN

3.1. L'IDENTIFICATION DES FOYERS

L'identification des foyers où l'onchocercose pose un problème de santé publique constitue une étape clef dans le processus d'intervention. Les responsables des Ministères de la Santé chargés de la coordination des programmes doivent fixer les priorités afin que les efforts financiers et humains soient orientés dans les régions où le bénéfice attendu est le plus important.

Le respect de cette notion évidente pose cependant de nombreux problèmes lors de sa mise en œuvre. Les indicateurs de morbidité ne sont pas faciles à choisir et leur évaluation est parfois longue et coûteuse. Dadzie *et al.* (1991a) ont montré, en savane d'Afrique de l'Ouest, que 80 % des cécités d'origine onchocerquienne étaient concentrées dans les communautés où la prévalence de la microfilarodermie était supérieure à 55 % et/ou où la CMFL était supérieure à 10 microfilaires par biopsie. Ces auteurs ont montré que lorsqu'on prend en compte les communautés où la CMFL est supérieure à 4 microfilaires par biopsie et/ou celles où la prévalence est supérieure à 40 %, on considère que cela comprend 97 % des cécités d'origine onchocerquienne.

Identifier les foyers où l'onchocercose est responsable d'un taux élevé de cécité revient à identifier les communautés où l'onchocercose est hyper ou mésoendémique. L'évaluation rapide des niveaux d'endémie basée sur la mesure de la prévalence des nodules s'est généralisée utilisant comme principe de base la palpation des onchocercomes. Le choix de cet indicateur est dû à sa simplicité de mise en œuvre sur le terrain.

Une fois l'indicateur choisi, il restait à mettre au point une stratégie pour identifier les régions où des enquêtes devaient être réalisées.

3.1.1. LE REMO

La cartographie rapide des niveaux d'endémie de l'onchocercose ou *Rapid Epidemiological Mapping of Onchocerciasis* (REMO) a été proposée par Ngoumou *et al.* (1994) afin de standardiser les approches possibles pour identifier les communautés prioritaires pour le traitement. L'approche développée par ces auteurs repose sur trois étapes. Dans un premier temps, le pays est divisé en zones homogènes sur le plan bioclimatique et biogéographique. Dans un deuxième temps, au sein de chaque zone, des communautés à risque susceptibles d'être atteintes par l'onchocercose sont choisies sur une carte au 1 : 50 000 ou au 1 : 200 000 en tenant compte du profil hydrographique et de la distance entre les villages et les cours d'eau. Enfin, dans un troisième temps, l'étude consiste à évaluer le niveau d'endémie en procédant à la palpation

des onchocercoses sur 30 à 50 hommes âgés d'au moins 20 ans dans chaque village choisi lors de la phase précédente. Au cours de cette approche, toutes les données épidémiologiques disponibles sont utilisées. Il est donc nécessaire de réaliser au préalable une revue exhaustive de la littérature.

Cette approche permet de fournir rapidement une première estimation du nombre de personnes qui devront bénéficier du traitement par l'ivermectine.

3.1.2.L'EXEMPLE DU CAMEROUN

En 1991, date à laquelle le Cameroun décidait de se doter d'un Programme National de Lutte contre l'Onchocercose, les résultats de nombreuses études étaient déjà disponibles. Ces études, dont les objectifs étaient très variables, fournissaient une première description des foyers. On peut distinguer globalement deux grands types d'enquêtes : les enquêtes épidémiologiques et les enquêtes entomologiques. Les premières permettent de connaître le niveau d'endémie dans les communautés étudiées ; il s'agit dans la majorité des cas d'enquêtes transversales qui fournissent des indications sur la prévalence en utilisant des indicateurs parasitologiques classiques (prévalence de la microfilarodermie, charge microfilarienne moyenne). Les secondes visent à décrire la répartition des vecteurs potentiels de l'onchocercose.

Ces études ont permis de répertorier l'existence de plusieurs grands foyers d'onchocercose au Cameroun. Cependant, elles étaient souvent concentrées sur les villages situés en zones hyperendémiques. Lors de la mise en place des programmes de distribution d'ivermectine, il devenait indispensable de délimiter les zones prioritaires qui sont les zones méso- et hyperendémiques. C'est à cette occasion que fut développée la stratégie du REMO (Ngoumou *et al.*, 1994). Le Cameroun fut divisé en six régions homogènes sur le plan bioclimatique et biogéographique, puis subdivisé en 21 zones où les paramètres liés à la transmission apparaissaient *a priori* homogènes. Au sein de ces 21 zones, des villages furent sélectionnés pour la réalisation d'enquêtes épidémiologiques rapides basées sur la palpation des onchocercoses (Taylor *et al.*, 1992). La synthèse des résultats du REMO et des données de la littérature a été récemment publiée (Macé *et al.*, 1997). Une cartographie *quasi* exhaustive de la répartition de l'onchocercose au Cameroun a donc été réalisée. Quelques régions restent cependant mal documentées, mais il s'agit dans la majorité des cas de régions peu habitées ou pour lesquelles l'existence de foyers méso- ou hyperendémiques est improbable pour des raisons bioclimatiques et biogéographiques.

Une fois les foyers potentiels délimités, il restait à évaluer le nombre de personnes devant bénéficier du traitement par l'ivermectine. Une première évaluation a été proposée par Macé *et al.* (1997). Cette estimation repose sur un postulat qui consiste à dénombrer toutes les personnes résidant dans un district de santé où un village hyper- ou mésoendémique a été identifié. A l'échelle du pays, cette première estimation apparaît raisonnable, même si elle devra être précisée lors de la mise en place des programmes au niveau régional. Elle conduit à estimer le nombre des personnes exposées à l'onchocercose au Cameroun à 3,5 millions pour une population totale estimée à 12,5 millions d'habitants.

3.2. LE CHOIX DE L'IVERMECTINE POUR L'AFRIQUE CENTRALE

Le succès du programme OCP en Afrique de l'Ouest a permis de démontrer que l'onchocercose pouvait être éliminée si l'on interrompait la transmission par l'insecte vecteur pendant au moins 14 ans. Cependant, les stratégies de lutte antivectorielle sont à la fois lourdes et sophistiquées et demandent d'énormes investissements humains, matériels et financiers. Des études de faisabilité de programmes de lutte antivectorielle ont cependant été menées en Afrique Centrale et ont montré les difficultés que poserait la mise en place de tels programmes. En se limitant aux régions ayant le même profil que les zones traitées dans le cadre d'OCP, c'est à dire la zone de savane allant de la frontière entre le Bénin et le Nigeria jusqu'au nord-est de la République Centrafricaine, cela reviendrait à couvrir une zone de 979 000 km². Les vecteurs présents dans cette zone ayant montré de fortes capacités de dispersion, il aurait fallu envisager de traiter tous les gîtes existants pendant 14 ans comme cela a été fait au cours d'OCP. Le coût de telles opérations a été évalué à environ 500 000 millions US\$.

La découverte de l'ivermectine et la démonstration de son efficacité sur le contrôle de la morbidité permettent d'envisager une stratégie de lutte basée sur la prévention des complications de la maladie et non sur l'interruption de la transmission. Dans le contexte économique et politique actuel, la mise en place de programmes de distribution d'ivermectine est apparue comme étant une solution plus adaptée que la lutte antivectorielle. Contrairement à la lutte antivectorielle, qui permet d'interrompre la transmission après 14 ans, le traitement par ivermectine devra être poursuivi indéfiniment. Par contre, la facilité de maniement de ce médicament et le coût relativement faible de sa distribution aux populations permettent d'envisager que les stratégies de lutte soient rapidement prises en charge par les pays concernés.

Les programmes soutenus financièrement par les Organisations Non Gouvernementales pour le Développement (ONGD), et depuis peu par la Banque Mondiale au travers du programme APOC, ont comme finalité de mettre en place des systèmes de distribution peu onéreux qui seront par la suite pris en charge par les communautés.

3.3. ORGANISATION DU PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE AU CAMEROUN

Avant de présenter plus en détail l'organisation du Programme National de Lutte contre l'Onchocercose, il convient de faire un bref rappel sur la politique sanitaire du Cameroun.

La politique développée en matière de soins au Cameroun, comme dans beaucoup d'autres pays en voie de développement, a été influencée par deux grandes conférences internationales, celle de Alma-Ata et celle de Bamako, ainsi que par les retombées de la crise économique qui frappe l'Afrique depuis le début des années 1980 (Hours, 1992).

En 1977, l'OMS décidait de promouvoir l'accessibilité aux soins et résumait cette volonté dans le slogan « Santé pour tous en l'an 2000 », qui allait devenir le symbole des recommandations faites en 1978 lors de la Conférence d'Alma-Ata. C'est à cette occasion que les soins de santé primaires ont été proposés comme base de la politique sanitaire à mettre en place dans les pays en voie de développement, pour répondre à l'objectif fixé par l'OMS.

Les soins de santé primaires ont été définis à cette occasion :

« Les soins de santé primaires sont des soins de santé essentiels fondés sur des méthodes et des techniques pratiques, scientifiquement valables et socialement acceptables, rendus universellement accessibles à tous les individus et à toutes les familles de la communauté avec leur pleine participation et à un coût que la communauté et le pays puissent assumer à tous les stades de leur développement dans un esprit d'auto-responsabilité et d'auto-détermination ».

Cette définition avait pour objectif de concentrer l'effort national et international sur la santé des populations en s'appuyant sur la participation des communautés et en respectant la capacité des pays dans un souci d'auto-développement. La priorité n'était donc plus aux réalisations spectaculaires comme la construction de grand hôpitaux, mais à une médecine orientée vers la prévention et l'accessibilité aux soins. Les stratégies verticales basées sur les équipes d'hygiène mobile, développées avant les indépendances et qui avaient été plus ou moins maintenues jusqu'aux années 70, allaient être abandonnées au profit d'une nouvelle approche basée sur les soins de santé primaires. L'objectif était de mettre en place un système autogéré par les communautés et articulé autour d'agents de santé villageois disposant des médicaments et d'une formation de base pour prendre en charge les pathologies les plus courantes. Cette notion communautaire est un élément essentiel qui est encore aujourd'hui au centre des priorités.

De nombreuses difficultés ont été rencontrées pour mettre en pratique ces recommandations. Ainsi, les agents de santé villageois n'étaient pas faciles à identifier. Leur formation ne permettait

pas toujours d'obtenir un niveau de qualité des soins suffisant et compatible avec les bonnes pratiques thérapeutiques. De plus, dans de nombreuses communautés, le principe du bénévolat n'était pas bien accepté. Il en découlait un nombre élevé d'abandon de la part de l'agent villageois, ce qui rendait impossible la réalisation d'actions durables dans le village.

La crise économique survenue au cours des années 1980 ainsi que les problèmes cités plus haut ont conduit de nombreux pays à proposer de nouvelles bases pour mettre en place les soins de santé primaires (Walt, 1988 ; Owona Essomba *et al.*, 1992). Si le principe de la participation communautaire a été maintenu, l'accent a été mis sur la nécessité que des personnels de santé compétents soient placés au centre du système.

En 1987, l'Initiative de Bamako, tout en maintenant l'orientation générale fixée en 1977, proposait de procéder au recouvrement des coûts liés à la mise en place des soins de santé primaires en fixant comme priorité la gestion participative et la micro-planification locale.

Après une période pendant laquelle le centre des préoccupations avait été de former des agents de santé communautaires et de mettre en place des cases de santé dans chaque village, les autorités sanitaires du Cameroun, comme celles de nombreux autres pays, ont décidé de réorienter leur politique. Tout en maintenant le principe de la participation communautaire, la priorité a été donnée à la constitution d'un réseau de centres de santé supervisé par les districts de santé et dont la responsabilité incombait à la fois aux communautés et à l'Etat par le biais de personnels de santé qualifiés. Nous allons revenir sur ces éléments qui déterminent le cadre dans lequel doit s'inscrire le Programme National de Lutte contre l'Onchocercose.

3.3.1. LES INTERVENANTS

3.3.1.1. LE MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE

En 1991, le Ministère de la Santé Publique du Cameroun a décidé de se doter d'un Programme National de Lutte contre l'Onchocercose basé sur la distribution de l'ivermectine.

Un certain nombre de programmes ponctuels avaient déjà été menés auparavant. L'ivermectine était distribuée dans le cadre de programmes de recherche depuis 1987 dans la vallée de la Vina (Province du Nord) et depuis 1988 dans la région de Kumba (Province du Sud Ouest). Il existait également depuis 1989 un programme de distribution dans la Province du Littoral. De plus, certains hôpitaux confessionnels s'étaient procurés de l'ivermectine auprès de la Donation Mectizan.

L'objectif principal du Programme National de Lutte contre l'Onchocercose est de faire disparaître cette maladie en tant que problème de santé publique avant l'année 2015. A cet objectif, s'ajoute le souhait que ce programme soit intégré dans la politique nationale de développement des soins de santé primaires et serve de moteur pour sa mise en place.

L'intégration du Programme National dans les soins de santé primaires est un élément essentiel pour comprendre les particularités du Programme de Lutte contre l'Onchocercose au Cameroun. En 1992, la réorientation des soins de santé primaires (Owona Essomba *et al.*, 1993) était fixée comme une priorité pour le Ministère de la Santé Publique. L'objectif de cette réorientation est de décentraliser la responsabilité et la gestion des actions de santé au niveau du district de santé.

Nous allons présenter succinctement les éléments autour desquels est organisée la politique des soins de santé primaires au Cameroun.

L'organisation générale a pour base le district de santé qui constitue l'unité géographique et démographique opérationnelle de mise en œuvre des soins de santé primaires. Au centre du district, on trouve un hôpital de district qui doit être accessible par 80 000 à 120 000 personnes. Il est recommandé que le district de santé corresponde à l'unité administrative, mais ce n'est pas obligatoire. La responsabilité du district de santé est confiée à un médecin. Chaque district est subdivisé en aires de santé au centre desquelles se trouve un centre de santé. Une aire de santé correspond à 5 000 à 10 000 personnes. Les centres de santé constituent le premier niveau de contact entre la population et le système de santé. Ils sont gérés par un Comité de Santé et un Comité de Gestion. Ces comités sont organisés par des membres élus de la communauté en collaboration avec les personnels du système de santé représentés par un infirmier et un commis (assistant chargé notamment de la gestion de la pharmacie). Ils doivent gérer la politique du centre de santé de façon à ce qu'elle réponde aux attentes des populations en mettant en place les soins de santé primaires organisés autour de 8 priorités :

- (1) procéder à l'éducation sanitaire des populations,
- (2) promouvoir une alimentation et une nutrition correctes,
- (3) promouvoir l'approvisionnement en eau saine et les mesures d'assainissement de base,
- (4) promouvoir la protection maternelle et infantile ainsi que le planning familial,
- (5) promouvoir le programme élargi de vaccination,
- (6) promouvoir la prévention et le contrôle des endémies locales,
- (7) traiter de façon appropriée les maladies et les traumatismes courants,
- (8) se fournir en médicaments essentiels.

Ces priorités ont pour objectif de recentrer l'utilisation des ressources sur la prévention et non uniquement sur la prise en charge thérapeutique.

Les centres de santé doivent recouvrer une partie du coût des soins dispensés aux populations et en particulier celui des médicaments. Ces fonds sont utilisés pour l'achat des médicaments et pour financer une partie des frais de fonctionnement. La mise en place et le fonctionnement des centres de santé sont coordonnés par le médecin responsable du district de santé (environ 200 au Cameroun) et par son équipe.

Au niveau du district, il existe un comité de santé où siègent à la fois un membre des comités de chaque centre de santé et les responsables du district de santé. Ce comité gère la politique et la gestion du district de santé en matière d'approvisionnement, d'équipement et de recueil des informations sanitaires.

Au niveau supérieur, les Délégations Provinciales de la Santé (10 au Cameroun) fournissent un appui technique et administratif. Leur responsable est un médecin, qualifié en santé publique, qui supervise la mise en place des soins de santé primaires et la gestion des hôpitaux périphériques.

Enfin, le niveau central est représenté par la Direction de la Médecine Communautaire et par le Ministère de la Santé Publique qui fixent les priorités en matière de politique sanitaire et les modalités de sa mise en œuvre.

Cette organisation, qui doit permettre à l'ensemble de la population du Cameroun d'avoir accès aux soins de santé élémentaires et aux actions de prévention, est en cours de généralisation à l'ensemble du pays.

Le financement des soins de santé primaires est assuré par le budget de l'état, par la coopération internationale et par le recouvrement des coûts. Le recouvrement des coûts, qui est un principe « fort » de cette politique, a des implications sur la stratégie du Programme National de Lutte contre l'Onchocercose. En effet, dans la plupart des pays où les distributions d'ivermectine sont organisées, la gratuité a été fixée comme une règle prioritaire.

Au Cameroun, pour rester en conformité avec la politique sanitaire, l'ivermectine n'est pas distribuée gratuitement. Une participation de 100 francs CFA* est en général demandée chaque année à toutes personnes désirant prendre l'ivermectine.

* Francs de la Communauté Financière Africaine (100 F CFA = 1 FF)

3.3.1.2. LES ORGANISATIONS NON GOUVERNEMENTALES POUR LE DEVELOPPEMENT

De nombreuses ONGD, ayant pour objectif la lutte contre la cécité, se sont investies dans la lutte contre l'onchocercose depuis que les Laboratoires Merck & Co. ont décidé de fournir gratuitement l'ivermectine.

Au Cameroun, dès le mois d'octobre 1991, *International Eye Foundation* (IEF) signait un protocole d'accord avec le Ministère de la Santé Publique pour mettre en place un programme de distribution d'ivermectine dans la vallée du Dja, dans la Province du Sud.

Entre 1992 et 1995, un programme de lutte contre l'onchocercose a été mis en place par la *River Blindness Foundation* (RBF) dans la Province du Nord et par *Helen Keller International* (HKI) dans le département de la Lékié (Province du Centre).

A la fin de l'année 1995 (Anonyme, 1995b), suite à la proposition faite par le *Lions Club International* de participer aux efforts de lutte par le biais de son programme *Sight First*, toutes les ONGD présentes au Cameroun se sont réunies au sein d'une Coalition des ONGD contre l'onchocercose. Chaque ONGD reste autonome dans la mise en place de ses programmes. La Coalition a pour rôle de faciliter le déroulement du Programme National de Lutte contre l'Onchocercose en fournissant la logistique aux différentes ONGD. Le protocole d'accord signé entre les responsables du programme *Sight First* et le Ministère de la Santé Publique prévoit que le programme soit dévolu aux structures nationales en juillet 2000.

Le programme *Sight First* du *Lions Club International* a permis d'augmenter considérablement les moyens disponibles et, de ce fait, d'étendre les distributions d'ivermectine. Le programme de la *River Blindness Foundation*, devenu en 1996 *River Blindness Programme* du Programme *Global 2000* de la Fondation Carter, s'est étendu à la Province de l'Ouest. L'ONGD *Sight Savers International* (SSI) a rejoint la coalition en prenant en charge le traitement des populations du département de la Haute Sanaga. L'ONGD *Helen Keller International*, déjà présente dans le département de la Lékié, a pris en charge le traitement des populations des départements du Mbam et Inoubou et du Mbam et Kim. L'ONGD *International Eye Foundation*, qui avait initié un programme dans la Province du Sud Cameroun, développe actuellement ses activités dans la Province de l'Adamaoua.

Le programme *Sight First*, qui doit durer cinq ans, est doté d'un budget global de 4 443 275 US\$ dont 48 % sont apportés par le *Lions Club International*, 33 % par les ONGD et 19 % par le Ministère de la Santé Publique. Il doit permettre de couvrir 50 % des zones où l'onchocercose constitue un problème de santé publique au Cameroun.

3.3.1.3. LES AUTRES STRUCTURES IMPLIQUEES DANS LA LUTTE

Dans le cadre des programmes de recherches menés par l'ORSTOM, plusieurs milliers de personnes ont été traitées chaque année depuis 1987. Au Cameroun, le premier comprimé d'ivermectine a été administré dans le cadre du programme de recherche, initié par l'ORSTOM en 1987 dans la vallée de la Vina (Province du Nord), qui portait sur l'étude de la faisabilité d'un traitement de masse et sur l'étude de l'évolution des lésions oculaires de l'onchocercose après traitement par ivermectine. Ce programme a permis de traiter environ 10 000 personnes par an entre 1987 et 1992, date à laquelle le relais a été pris par la *River Blindness Foundation*. L'ORSTOM est également à l'origine, depuis 1993, de la distribution d'ivermectine à environ 7 000 personnes par an dans le Département du Mbam et Inoubou. Dans ce département, le relais est pris en 1997 par la fondation *Helen Keller International*. Enfin, plus récemment, dans le cadre d'une étude menée par l'ORSTOM, nous avons eu à traiter 18 000 personnes dans le Département de la Lékié, dans le cadre d'une étude que nous présenterons plus loin.

En 1989, la GTZ (*Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit* - Coopération technique allemande) s'était impliquée dans la lutte contre l'onchocercose. Ce programme, qui concerne la Province du Littoral, n'est pas intégré à la Coalition des ONGD. Lors de la phase initiale, l'ivermectine était administrée après réalisation de biopsies cutanées exsangues ; désormais l'ivermectine fait partie des médicaments essentiels disponibles dans les centres de santé de la Province du Littoral.

3.3.1.4. L'APOC (AFRICAN PROGRAMME FOR ONCHOCERCIASIS CONTROL)

De nombreux éléments sont à l'origine du souhait de mettre en place un vaste programme de lutte contre l'onchocercose dans les pays africains n'ayant pas bénéficié d'OCP. Nous citerons, sans ordre de priorité, la prise de conscience que l'onchocercose pose un réel problème de santé publique dans les pays hors de la zone couverte par OCP, y compris ceux où la maladie se manifeste par des atteintes cutanées (Remme, 1995), l'investissement de nombreuses ONGD dans la lutte contre la cécité, la disponibilité de ressources dégagées par la diminution du budget du programme OCP et l'existence de la Donation Mectizan qui constitue la pierre angulaire de la stratégie de lutte dans les régions ne pouvant pas bénéficier de la lutte antivectorielle.

Ce programme, appelé *African Programme for Onchocerciasis Control* (APOC), initié en 1994 par la Banque Mondiale, sera mis en place, sous l'égide de l'OMS, dans les 19 pays où l'onchocercose constitue un problème de santé publique et qui ne font pas partie de l'aire du programme OCP.

Les objectifs du programme ont été définis comme suit :

« L'objectif du programme APOC est d'instaurer, dans un délai de 12 ans (1996-2007), des systèmes efficaces et auto-gérables de traitement à base communautaire utilisant l'ivermectine, dans toutes les zones d'endémie de l'aire géographique du Programme (à savoir les pays africains hors de l'OCP, touchés par l'endémie) et, lorsque cela est possible, d'éliminer le vecteur et donc la maladie, en utilisant dans des foyers déterminés des méthodes de lutte antivectorielle prenant en compte le respect de l'environnement.

La réalisation de cet objectif permettra d'atteindre le but final qui est l'élimination, à travers toute l'Afrique, de l'onchocercose en tant qu'important problème de santé publique et socio-économique, contribuant en cela à l'amélioration du bien-être des populations africaines. »

La stratégie mise en œuvre doit permettre d'intégrer l'ensemble des activités de lutte dans les systèmes nationaux de soins de santé primaires dans un délai de 12 ans. Cet objectif écarte donc toutes les stratégies qui ne pourraient pas être organisées par les communautés.

Pour que le programme APOC s'investisse dans un pays, il est nécessaire que soit mis en place, par le Ministère de la Santé, un Programme National de Lutte contre l'Onchocercose. L'APOC fournit dans ce cas au maximum 75% des fonds nécessaires à la réalisation du programme, les 25% restants étant fournis par les structures nationales soutenues par les ONGD.

L'ensemble des régions où l'onchocercose est méso- ou hyperendémique va bénéficier de distributions d'ivermectine. Au Cameroun, le programme va s'étendre progressivement, sur une période de cinq ans, à tous les foyers d'onchocercose du Cameroun. Dans les zones hypoendémiques, le traitement sera disponible dans les centres de santé comme tous les médicaments essentiels.

Dans le cadre du programme APOC, la priorité est donnée aussi bien aux formes cécitantes de l'onchocercose qu'aux formes cutanées qui sont reconnues depuis peu comme étant à l'origine d'un problème de santé publique. Dans la pratique, la définition des zones prioritaires sera basée sur les résultats du REMO.

Pour mener à bien ce vaste programme, l'APOC est doté d'un budget de 160 millions US\$ (124 millions provenant de la Banque Mondiale et 36 millions provenant des Etats concernés ou des organisations non gouvernementales), dont 90 millions seront consacrés à la distribution du médicament pour les 12 années de sa durée. La direction du programme est assurée par un Forum d'Action Conjointe composé : (1) des bailleurs de fond, (2) des participants, (3) des organismes co-parrainants, (4) des ONGD. Ce Forum d'Action Conjointe est notamment chargé d'examiner et d'approuver les plans d'action et les budgets proposés par les différents Etats, d'évaluer les

besoins financiers et de prendre des décisions sur la politique générale du Programme. Il se réunit tous les ans pendant les quatre premières années et ensuite tous les deux ans.

Les organismes co-parrainants sont le FAO (*Food and Agriculture Organisation*), le PNUD (Programme des Nations Unies pour le Développement), l'OMS et la Banque Mondiale qui constituent le Comité des Institutions Parrainantes. C'est ce Comité qui décide de l'allocation des fonds. La Banque Mondiale qui est l'agent financier du programme APOC a constitué un fond spécial dans ce but.

L'agent d'exécution du programme est l'OMS. Un bureau de liaison chargé de renforcer le partenariat avec les ONGD est mis en place au sein de l'Unité de Prévention de la Cécité basée au siège de l'OMS à Genève.

Le Programme APOC bénéficiera de l'appui d'un Comité Consultatif Technique composé de dix membres (cinq scientifiques indépendants, deux représentants des ONGD, un représentant du Centre Carter, un représentant du *Mectizan Expert Committee*, un représentant du Comité Consultatif d'Experts d'OCP). Le Comité Consultatif Technique donne un avis sur les demandes de financement émanant des pays désirant participer à l'APOC. De plus, il participe à l'élaboration de la politique de soutien apportée à la recherche opérationnelle dans le cadre d'APOC.

Dans un premier temps, la Direction d'APOC est basée à Ouagadougou où elle profite des structures mises en place pour le programme OCP.

3.3.2. LES METHODES DE DISTRIBUTION

Les méthodes dites « verticales », utilisées par le passé et qui avaient prouvé leur efficacité, ne font plus partie des stratégies envisageables, car elles ne peuvent pas être prises en charge par les communautés.

Les stratégies envisageables dans le cadre d'APOC sont le traitement à base communautaire au sens strict, le traitement en poste fixe et, pour le Cameroun, le traitement par les infirmiers des centres de santé.

Le traitement à base communautaire repose uniquement sur la communauté. Celle-ci identifie un de ses membres pour qu'il se procure l'ivermectine auprès des responsables locaux du Programme de Lutte contre l'Onchocercose et qu'il procède aux distributions. L'ivermectine est alors distribuée gratuitement et c'est la communauté qui fixe la rémunération ou les compensations proposées à la personne chargée des distributions. Les modalités de la distribution

sont décidées par la communauté et peuvent donc prendre toutes les formes envisageables : traitement de porte à porte, à la case du responsable, à dates fixes les jours de marché etc. Il s'agit d'un système proche de celui préconisé par les recommandations d'Alma-Ata. Il est centré sur l'identification d'un agent de santé villageois, se consacrant uniquement à la distribution d'ivermectine.

Le traitement en poste fixe consiste à s'assurer que l'ivermectine est toujours disponible pour les populations au centre de santé. Les personnes désirant prendre le traitement doivent se déplacer pour se procurer l'ivermectine.

Au Cameroun, du fait de la réorientation des soins de santé primaires, il a été décidé que l'ivermectine devait être distribuée par l'infirmier responsable du centre de santé dont dépend la communauté. Lorsque la communauté est distante de plus de 5 km du centre de santé, l'infirmier intègre les distributions d'ivermectine dans ses activités de santé dites « avancées », comme c'est le cas pour les vaccinations, l'éducation sanitaire, etc. Dans ce cas, la communauté désigne une personne chargée d'assister l'infirmier dans les distributions (prise du rendez-vous avec l'infirmier, fréquence des distributions, recensement des populations à traiter, etc.), mais cette personne n'est pas habilitée à délivrer l'ivermectine. Il s'agit donc d'un système intermédiaire dans lequel sont impliqués les personnels du système de santé et les membres de la communauté, suivant en cela les recommandations du Ministère de la Santé Publique du Cameroun.

Il existe cependant une exception à ce système lorsqu'il n'y a pas de centre de santé à proximité des populations. Dans ce cas, le système de distribution à base communautaire stricte peut être utilisé. C'est le cas dans quelques régions très isolées du Cameroun.

3.3.2.1. LA PLACE DE L'EDUCATION SANITAIRE

Lors de la mise en place d'un programme de distribution à base communautaire, l'ONGD responsable se doit, avant de débiter les distributions, de développer des outils et une stratégie de communication pour informer les populations de l'intérêt du traitement par l'ivermectine. En amont de cette démarche, les ONGD effectuent des enquêtes sur les comportements, attitudes et perceptions (CAP) des populations concernées. Ces enquêtes permettent d'évaluer quelle est la perception de la maladie, quelles origines les villageois ont pour habitude de lui donner et comment sera perçu le traitement. Il existe de grandes disparités dans le niveau d'éducation des populations au Cameroun ; de même, la perception de la médecine occidentale varie considérablement d'une région à l'autre. Les informations recueillies au cours de ces enquêtes permettent d'élaborer une stratégie de communication adaptée aux populations cibles. Deux types

d'approche sont généralement développés, le premier s'appuyant sur la réalisation d'affiches placées ensuite dans les lieux publics (centres de santé, centres de PMI, etc.), le second sur la formation de membres de la communauté. Ces derniers, dénommés par certaines ONGD « travailleurs oncho », servent de relais entre la communauté et le personnel de santé chargé des distributions. Leur responsabilité est variable d'une ONGD à l'autre, mais, dans tous les cas, ils bénéficient d'une formation leur permettant d'acquérir certaines connaissances de base sur la maladie (transmission, évolution, traitement, etc.). Dans certains cas, ils sont chargés du suivi des effets secondaires et sont alors amenés à dispenser les soins élémentaires. Ces « travailleurs oncho » sont choisis parmi les membres de la communauté en accord avec les autorités du village et ont en général un niveau d'éducation leur permettant d'utiliser un petit matériel éducatif pour procéder à la sensibilisation des populations. Ils constituent un élément-clé de la distribution à base communautaire souhaitée par les responsables du programme APOC.

3.3.2.2. LE RECOUVREMENT DES COÛTS AU CAMEROUN

Nous avons déjà abordé les raisons qui ont conduit le Cameroun à maintenir le principe du recouvrement des coûts lors des distributions d'ivermectine, nous allons simplement présenter la façon dont est utilisé l'argent recouvré lors des distributions.

Toutes les personnes désirant participer au traitement doivent accepter de verser une somme de 100 francs CFA (1FF), soit à l'infirmier le jour de la distribution, soit au « travailleur oncho » qui fournit alors en échange une carte leur donnant accès au traitement le jour du passage de l'infirmier. Cet argent est ensuite partagé selon les proportions suivantes : 25 % sont destinés à l'agent villageois, 15 % à l'infirmier qui procède aux distributions, 5 % au fonctionnement du centre de santé, 20 % aux responsables de la supervision au niveau du district de santé (médecin de district, technicien supérieur en santé publique), 5 % au fonctionnement du district de santé, 5 % aux équipes chargées de la supervision au niveau provincial et 25 % au fond spécial pour le renforcement et l'initiation à la réorientation des soins de santé primaires.

3.4. RESULTATS ET PROBLEMES RENCONTRES

3.4.1. LES FOYERS D'ONCHOCERCOSE TRAITES JUSQU'A PRESENT

3.4.1.1. DESCRIPTION

Depuis 1987, date à laquelle les premiers comprimés d'ivermectine ont été distribués au Cameroun, plus de 600 000 traitements ont été administrés (Coalition des ONGD, communication personnelle). La population susceptible de développer l'infection et ayant actuellement accès à l'ivermectine a été estimée par la Coalition des ONGD contre l'onchocercose à 3 500 000 personnes. Le nombre de personnes infectées a été estimé à 740 000. Il est probable que le chiffre de 3 500 000 constitue une surestimation.

Le programme le plus ancien, mené par *International Eye Foundation*, a permis de distribuer 123 000 traitements en 5 ans dans le département du Dja et Lobo (Province du Sud), la population exposée étant de 60 000 personnes dont 50 % sont considérées comme étant infestées par *O. volvulus*.

Dans la Province du Sud-Ouest, le programme de recherche mené par l'Institut de Recherche Médicale et d'étude des Plantes Médicales (IMPM) a permis de traiter 9 700 personnes au cours des années 1988 à 1991. Aucune estimation du nombre de personnes exposées n'est actuellement disponible pour cette région.

Le programme de distribution d'ivermectine de la Province du Littoral initié par la GTZ en 1989, puis dévolu aux structures nationales depuis 1994 a permis de traiter 91 500 personnes au cours des années 1994 et 1995, le nombre de personnes traitées avant cette période n'étant pas disponible.

Dans la Province du Nord Cameroun, aux 60 000 traitements distribués dans le cadre des programmes de recherche de l'ORSTOM entre 1987 et 1992, s'ajoutent 240 000 traitements distribués par la *River Blindness Foundation* depuis cette date. La population exposée dans cette province est estimée à 500 000 personnes dont 100 000 seraient infestées.

Dans le département de la Lékié (Province du Centre), la fondation *Helen Keller International* a distribué 76 000 traitements au cours des trois dernières années auxquels s'ajoutent 18 000 traitements distribués dans le cadre d'une étude de l'ORSTOM.

Dans les départements du Mbam et Kim et du Mbam et Inoubou, l'ORSTOM a distribué 20 000 traitements au cours des 3 dernières années. *Helen Keller International* distribuera environ

60 000 traitements en 1997. La population exposée est estimée à 560 000 personnes dont 390 000 seraient infestées.

Dans le département de la Haute Sanaga, le récent programme de l'ONGD *Sight Savers International* devrait permettre de traiter 31 000 personnes, la population à risque étant de 59 000 personnes dont 50 000 seraient infestées.

Dans la Province de l'Ouest, pour les cinq districts où le *River Blindness Programme* est déjà en place, 70 000 traitements devraient être administrés cette année. La population à risque est estimée à 1 550 000 personnes dont plus de 50 000 seraient infestées.

Enfin, dans la Province de l'Adamaoua, l'ONGD *International Eye Foundation* met en place des distributions dans cinq districts et devrait traiter 7 000 personnes cette année. La population à risque serait de 515 000 personnes, le nombre de personnes infestées étant pour l'instant très mal connu.

3.4.1.2. DEVELOPPEMENT FUTUR DU PROGRAMME DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE

Les ONGD réunies au sein de la Coalition avec le soutien du programme *Sight First* du *Lions Club International* ont entrepris de traiter de vastes zones où l'onchocercose fait partie des priorités sanitaires. Cependant, malgré cet important effort, le programme *Sight First* ne permettra de couvrir que 50 % des régions où l'onchocercose est endémique au Cameroun. Le Programme APOC, dont les premières activités au Cameroun seront mises en place en 1998, permettra de couvrir l'ensemble des foyers d'onchocercose identifiés. Pour cela, il reste à préciser la cartographie de la répartition de l'onchocercose au Cameroun et à trouver les partenaires désirant s'investir dans la lutte contre l'onchocercose au sein du programme APOC. Un calendrier d'activités, qui prévoit l'extension des zones prises en charge par les ONGD représentées au Cameroun, est en cours d'élaboration. Au cours des 5 prochaines années, l'ensemble des foyers d'onchocercose devrait être pourvu d'un programme de distribution d'ivermectine, qui sera progressivement intégré aux soins de santé primaires de façon à ce que cette action de santé perdure au delà de la durée du programme APOC.

3.4.2. LA COUVERTURE THERAPEUTIQUE

Contrairement aux programmes de lutte antivectorielle, qui protègent à long terme les populations par l'interruption de la transmission, les distributions d'ivermectine apportent un bénéfice immédiat aux populations traitées. Cependant, une proportion importante de la population n'est pas traitée pour diverses raisons qui peuvent être le refus, l'existence de contre-

indications, le manque d'information, etc. De plus, l'ivermectine ne permet pas de détruire les parasites adultes qui reprennent après un certain délai leur cycle de reproduction, ce qui permet la poursuite de la transmission. Ceci a pour conséquence de rendre l'interruption de la transmission virtuellement impossible (Duke, 1990). En dépit de ces obstacles, si le taux de couverture atteint au minimum 60 % de la population, soit 75 % des personnes éligibles pour le traitement, et ce pendant 20 ans, il semble envisageable, d'après les modélisations conduites par l'équipe d'OCP, de parvenir à une réduction de l'intensité de la transmission telle que la maladie puisse pratiquement disparaître.

Ce taux de couverture thérapeutique constitue pour les ONGD un objectif très ambitieux. Nous verrons lors de la présentation d'une étude réalisée dans la Province du Nord que cet objectif semble pouvoir être atteint après plusieurs années d'information et d'éducation des populations. Afin de pouvoir suivre l'évolution du taux de couverture thérapeutique, les ONGD ont développé une méthodologie qui s'appuie sur la réalisation de recensements exhaustifs des populations.

3.4.3. L'EXTENSION DES DISTRIBUTIONS AUX FOYERS DE FORET

Depuis que l'ivermectine est utilisée et en dehors d'une étude réalisée dans la région de Kumba (Cameroun, Province du Sud-Ouest) (Moyou Somo *et al.*, 1993), toutes les autres études sur l'efficacité et la tolérance de l'ivermectine ont eu lieu dans des régions de savane. Avec l'extension des distributions d'ivermectine aux foyers d'onchocercose de forêt d'Afrique Centrale, il devenait nécessaire d'étudier l'impact du traitement chez des patients infestés simultanément par la loase. En effet, cette filariose connue pour être à l'origine d'accidents thérapeutiques majeurs avec la DEC est présente dans la plus grande partie du bloc forestier d'Afrique Centrale.

Ceci nous conduit à consacrer un bref chapitre à ce parasite qui complique considérablement le développement du programme APOC au moment où les distributions s'étendent à l'ensemble des pays d'Afrique Centrale.

4. LA LOASE

4.1. MALADIE A TRANSMISSION VECTORIELLE

La loase est une filariose causée par *Loa loa* (Guyot, 1778), helminthe de la classe des nématodes de la famille des Onchocercidae. Ce parasite est transmis à l'homme par des tabanides du genre *Chrysops*. Il ne semble pas qu'il existe de réservoir animal, même si la présence de *Loa loa* a été observée chez certains primates (Gordon *et al.*, 1950). En fait, la loase du singe a une périodicité différente et n'est pas transmise par les mêmes tabanides (Duke et Wijers, 1958).

4.1.1. LES CHRYSOPS

Les deux principaux vecteurs de la loase humaine sont *C. silacea* Austen, 1907 et *C. dimidiata* Van der Wulp, 1885. Ces tabanides, dont les gîtes de repos sont situés dans la canopée, piquent exclusivement le jour. Ils repèrent leur proie à la vue et sont attirés par la fumée de feu de bois. Les femelles, qui seules sont hématophages, sont anthropophiles ; elles piquent en lisière de forêt, mais peuvent quitter le couvert végétal pour piquer dans les villages (Gordon *et al.*, 1950 ; Duke 1955a, 1955b, 1955c, 1955d).

Les femelles pondent leurs œufs sur des supports végétaux, dans les endroits humides et ombragés. Après éclosion, les larves s'enfoncent dans le sol où elles subissent plusieurs mues. Le développement larvaire dure un an et comporte de 7 à 10 stades selon les conditions du milieu (Davey et O'Rourke, 1951). Les larves se transforment ensuite en nymphes et sept à dix jours plus tard, les jeunes adultes émergent de l'enveloppe nymphale pour rejoindre leurs gîtes de repos situés dans la canopée.

4.1.2. LOA LOA

La forme adulte de *Loa loa* est une filaire cutanéodermique, mesurant 3 cm de long pour le mâle et 5 à 7 cm pour la femelle. La durée de vie des femelles est estimée à 15 ans. Elles produisent plusieurs millions de microfilaires par an. Ces dernières mesurent 300 µm de long et sont retrouvées dans le sang périphérique avec une périodicité diurne qui coïncide avec la période d'activité du vecteur. Lors d'un repas de sang, le chrysops ingère les microfilaires présentes dans le sang périphérique. Après deux mues successives, elles deviennent des larves infectantes. A l'occasion d'un nouveau repas de sang, le chrysops peut transmettre ces dernières à un nouvel hôte chez qui elles se transformeront en adultes en 3 mois.

4.1.3. REPARTITION DE *LOA LOA* DANS LE MONDE

La loase est une maladie strictement africaine. On la rencontre presque exclusivement dans la grande forêt équatoriale allant du Bénin à l'Angola, avec cependant quelques foyers limités en zone de savane. Nous proposerons (page 157) une revue de la littérature sur la répartition et la prévalence de cette parasitose.

4.1.4. CLINIQUE

Dans une zone de transmission active, la totalité des personnes exposées a été en contact avec le parasite, comme en témoigne le portage *quasi* systématique d'anticorps (Goussard *et al.*, 1984) et la fréquence de l'hyperéosinophilie qui lui est attribuée (Carne *et al.*, 1989a, 1989b ; Carne, 1990). Par contre, au maximum un tiers de la population est porteuse de microfilaires dans le sang (Dupont *et al.*, 1988). Des mécanismes immunologiques adaptés, rencontrés chez deux tiers des individus, semblent limiter l'apparition d'une microfilarémie détectable (Pinder *et al.*, 1988 ; Egwang *et al.*, 1989).

Il est classique de lire que cette filariose n'est responsable que de symptômes mineurs. Le plus spectaculaire est le passage d'une filaire adulte sous la conjonctive de l'œil. Ce phénomène, bien connu des populations, qui dure de quelques minutes à plusieurs heures, est responsable d'une légère irritation locale, mais ne présente aucun caractère de gravité. La loase est responsable d'œdèmes fugaces et migratoires, relativement fréquents, connus sous le nom d'œdèmes de Calabar. Elle est souvent associée à des manifestations prurigineuses, à des arthralgies et à des céphalées. Certains auteurs ont observé qu'en zone d'endémie la loase était à l'origine de nombreuses consultations médicales (Boulesteix et Carne, 1986 ; Pinder, 1988) et ne pouvait donc être considérée comme une maladie mineure.

Dans de rares cas, la loase peut être responsable de manifestations graves comme des néphropathies (Zuidema, 1971), des cardiopathies fibroblastiques (Ive *et al.*, 1967 ; Shaper, 1967), des hémorragies rétinienne, des uvéites et des pénétrations intra-oculaires du parasite adulte ou des microfilaires (Langlois *et al.*, 1962 ; Vedy *et al.*, 1975 ; Toufic, 1985 ; Toussaint et Danis, 1965).

Depuis l'introduction de la diéthylcarbamazine en 1947, de nombreux cas d'encéphalopathies ont été décrits lors du traitement de la loase. Ces manifestations sont observées chez des patients porteurs de fortes charges microfiliariennes et seraient provoquées par la lyse massive des microfilaires (Fain, 1978) ou par la formation de micro-thrombus au niveau de la circulation

cérébrale (Negesse *et al.*, 1985). Cette encéphalite est responsable d'un coma souvent irréversible entraînant le décès du patient. Lorsque l'issue n'est pas fatale, les séquelles sont souvent importantes. Au cours de ces comas, des hémorragies rétinienne sont fréquemment observées (Fain, 1978).

Nous reviendrons sur les aspects neurologiques et ophtalmologiques des complications du traitement de la loase dans les discussions de deux articles proposés plus loin.

4.1.5. DIAGNOSTIC

Le passage sous-conjonctival du ver adulte est un signe clinique pathognomonique. Les œdèmes de Calabar sont très évocateurs, mais n'ont pas de caractère spécifique. La mise en évidence du ver adulte est pratiquement impossible en dehors des périodes de passage sous-conjonctival, car ils se déplacent librement dans le tissu conjonctif. La mise en évidence des microfilaires par la réalisation d'une goutte épaisse permet d'affirmer le diagnostic. Cet examen manque cependant de sensibilité et différentes techniques ont été proposées pour améliorer la sensibilité du diagnostic (Goussard *et al.*, 1985 ; Noireau et Apembet, 1990). Ces techniques ne sont cependant pas applicables lors des enquêtes épidémiologiques.

4.1.6. TRAITEMENT

Jusqu'à une date récente, le traitement de la loase reposait exclusivement sur l'utilisation de la diéthylcarbamazine (DEC). Les nombreux accidents thérapeutiques, allant de la réaction de Mazzotti sévère au coma, ont obligé les cliniciens à adopter des stratégies thérapeutiques complexes, utilisant des doses croissantes de DEC étalées sur plusieurs jours. Chez les patients amicrofilarémiques, le traitement consistait en l'administration de 25 mg ($\frac{1}{2}$ comprimé) le premier jour, la dose étant doublée chaque jour jusqu'à la posologie de 400 mg maintenue ensuite pendant 4 semaines (Gentilini et Carne, 1981 ; Carne *et al.*, 1982). Chez les sujets hypermicrofilarémiques ($> 50\,000$ microfilaires par millilitre de sang ou mf/ml), le traitement était débuté en milieu hospitalier par une dose de 1,5 à 3 mg, cette dernière étant doublée chaque jour jusqu'à rejoindre le protocole précédent. A l'issue d'un tel protocole, la majorité des patients ne présentent plus de microfilaires dans le sang, ni de symptôme liés aux migrations des filaires adultes.

Lorsque la charge parasitaire est très élevée, certains auteurs ont proposé de procéder à l'exsanguino-transfusion ou à la cytophérèse (Brumpt *et al.*, 1966, 1969 ; Chandénier *et al.*, 1987)

4.1.7. PREMIERS ESSAIS DE TRAITEMENT DE LA LOASE PAR IVERMECTINE

(Chippaux *et al.*, 1992 ; Ranque *et al.*, 1996 ; articles donnés en annexe pages 222 et 223)

L'ivermectine est active sur de nombreux helminthes et dans le cadre du traitement de l'onchocercose, ce médicament provoque beaucoup moins d'effets secondaires que la DEC. Le traitement de la loase par l'ivermectine a donc rapidement été testé au Gabon (Richard-Lenoble *et al.*, 1988, 1989). Dans cette étude, 35 patients porteurs de microfilaries de *Loa loa* ont été répartis en 7 groupes qui ont reçu respectivement des doses uniques de 5, 10, 30, 50, 100, 150 et 200 µg/kg d'ivermectine. Ces posologies ont toutes été bien tolérées et la posologie de 200 µg/kg est apparue comme étant la plus efficace sur la microfilarémie. Dans un deuxième temps, 17 patients porteurs à la fois de microfilaries de *Loa loa* et d'*O. volvulus* ont reçu 200 µg/kg d'ivermectine. Comme chez les patients infestés par une seule filariose, le traitement a été bien toléré et l'efficacité parasitologique s'est avérée satisfaisante.

Une étude a été ensuite entreprise au Congo sur un groupe de 49 patients porteurs de microfilaries de *Loa loa* traités par ivermectine à la posologie de 200 µg/kg (Carme *et al.*, 1991). Parmi ces patients, 28 ont pu subir un contrôle de la parasitémie 7 jours après le traitement, ce qui a permis de confirmer une importante réduction de la charge parasitaire. Ces auteurs ont aussi observé que les réactions secondaires étaient plus marquées chez trois patients porteurs de fortes charges parasitaires (46 000, 16 350 et 12 000 mf/ml). Ils concluent prudemment indiquant que « la prescription (de l'ivermectine) en traitement de masse, dans le cadre de la lutte contre l'onchocercose dans des régions à forte endémicité de *Loa loa*, devrait rester prudente car on ne peut à l'heure actuelle exclure formellement la possibilité de survenue d'accidents graves de type encéphalite ».

En 1990, nous avons participé à une étude sur l'efficacité de l'ivermectine dans le traitement de la loase au Cameroun (Chippaux *et al.*, 1992). Au cours de cette étude, l'ivermectine a été administrée à la posologie de 200 µg/kg en une prise orale unique. Un premier groupe de 255 personnes a été traité deux fois à trois mois d'intervalle et un deuxième groupe de 65 personnes a été traité trois fois à trois mois d'intervalle. Dans les deux groupes, la réduction de la charge parasitaire s'est montrée très importante et durable. Les effets secondaires étaient fréquents, mais modérés. Pourtant, deux cas d'altération de l'état général avait été rapportés (Ernould *et al.*, 1993). Dans les deux cas, les familles des patients ne nous avaient informé de la survenue de ces troubles que plusieurs jours après le traitement. Lors de l'examen clinique, on ne retrouvait plus aucun signe spécifique, en particulier sur le plan neurologique. Compte tenu de la bonne tolérance du médicament dans le reste de la population, la possibilité que ces états morbides aient

été liés à l'ivermectine était difficilement envisageable. Ces deux cas sont importants, car ils font partie de ceux qui nous ont conduit par la suite à évoquer la possibilité de la responsabilité de l'ivermectine dans la survenue de réactions secondaires sévères lors du traitement par ivermectine.

L'intérêt de ces études n'était pas seulement de trouver une alternative à la DEC dans le traitement de la loase, mais permettait également de vérifier l'absence de risque lors des campagnes de lutte contre l'onchocercose qui venaient de débiter dans les foyers d'endémie où l'onchocercose et la loase coexistent.

Si l'ivermectine réduit considérablement les charges parasitaires de *Loa loa*, une proportion élevée des patients initialement microfilarémiques conservent une parasitémie positive après le traitement. En 1991, Martin-Prével *et al.* (1993a, 1993b) ont conduit une étude utilisant des posologies d'ivermectine plus élevées, de 300 et 400 µg/kg, qui s'étaient montrées efficaces dans le traitement de la filariose lymphatique*. Après avoir vérifié l'innocuité de telles doses sur deux groupes de 16 et 15 sujets traités respectivement aux posologies de 300 et 400 µg/kg, ces auteurs ont traité 412 personnes dans une communauté isolée à la posologie de 400 µg/kg. Parmi ces 412 personnes, 30 avaient participé à la première partie de l'étude et conservaient un an après traitement des charges parasitaires très faibles. Les effets secondaires étaient dans tous les cas modérés et compatibles avec un traitement communautaire.

Paris *et al.* (1991) ont proposé d'utiliser l'ivermectine dans un premier temps pour abaisser les charges microfiliariennes, puis la DEC pour avoir une action sur les filaires adultes. Dans cet essai thérapeutique, qui incluait 7 personnes porteuses de microfiliaries de *Loa loa* (charges parasitaire maximale : 11 150 mf/ml), les effets secondaires après ivermectine ont été modérés. Dix jours après la prise d'ivermectine, la DEC a été administrée sans provoquer de réactions secondaires et a permis d'obtenir la guérison de tous les patients qui ont pu être suivis pendant 3 mois (5 patients).

Compte tenu des faibles implications de la loase en terme de santé publique, peu d'équipes se sont intéressées par la suite à ces essais thérapeutiques. Les premiers résultats, qui portaient sur quelques centaines de personnes, ont été très encourageants et ont montré une grande efficacité de l'ivermectine sur les microfiliaries de *Loa loa* ainsi qu'une très bonne tolérance générale. Les résultats de ces essais thérapeutiques avaient conduit toutes les équipes à conclure de façon unanime que l'ivermectine offrait une solution sûre pour le traitement de la loase, aussi bien chez

* La filariose lymphatique est causée par *Wuchereria bancrofti* ou *Brugia malayi*. On la rencontre dans toute la zone intertropicale.

les patients amicrofilarémiques que chez ceux présentant de fortes charges parasitaires. Nous verrons lors de la présentation de plusieurs études récentes que cet enthousiasme doit être nuancé. En effet, il apparaît que le risque d'encéphalopathie filarienne persiste lors de traitements par ivermectine. Cependant, sa tolérance générale est bien supérieure à celle du traitement par la DEC.

4.2. LES ACCIDENTS POST-THERAPEUTIQUES

4.2.1. DESCRIPTION DU PREMIER CAS FATAL

En août 1991, un cas d'encéphalopathie filarienne survenu après une prise d'ivermectine a été observé à Pouma dans la Province du Littoral au Cameroun. Les éléments de cette observation, ainsi que l'analyse détaillée des diagnostics différentiels envisageables, ont fait l'objet d'un travail de Thèse de Médecine soutenue en 1996 par le Docteur Poitevin (Poitevin, 1996). Nous avons emprunté à ce travail les éléments essentiels pour résumer cette première observation, qui apparaît *a posteriori* comme étant probablement la première description d'une encéphalopathie filarienne à *Loa loa* induite par la prise d'ivermectine.

Il s'agissait d'un homme âgé de 37 ans, sans antécédent particulier. Cet homme s'était présenté spontanément à l'hôpital départemental de Pouma (Province du Littoral) où une campagne de traitement par ivermectine était organisée. Avant de recevoir l'ivermectine, une biopsie cutanée exsangue et une goutte épaisse avaient été réalisées et montraient la présence de microfilaires d'*Onchocerca volvulus* et de *Loa loa* cotées respectivement en semi-quantitatif à ++ et +++++. Il faut noter que l'usage veut que l'on cote la présence de microfilaires en trois stades, +, ++ ou +++. La mention de +++++ peut être interprétée comme la volonté, pour le laborantin, d'exprimer la présence d'une charge parasitaire exceptionnelle.

Les premiers jours suivant le traitement, ce patient avait présenté des céphalées et une asthénie. Au quatrième jour, ses voisins, inquiets de ne pas l'avoir vu depuis plusieurs jours, l'avaient trouvé allongé sur son lit qu'il n'avait, semble-t-il, pas quitté depuis la prise médicamenteuse. Pendant cette période, il ne s'était pas alimenté et n'avait pas bu. Il fut conduit à l'Hôpital de Pouma où l'examen clinique mit en évidence une obnubilation, un syndrome cérébelleux et une température de 37,8°. Par la suite, le patient développa des troubles de la conscience évoluant vers le coma.

Les examens complémentaires réalisés dans un premier temps furent très limités en raison du manque d'équipement de l'hôpital où était admis ce patient. La ponction lombaire, réalisée cinq jours après le traitement, mettait en évidence un liquide céphalo-rachidien clair dont l'examen direct permit d'observer de nombreuses microfilaires de *Loa loa* vivantes, (densité estimée à 250 mf/ml). La goutte épaisse permit d'écarter le diagnostic de paludisme et montra la présence de microfilaires de *Loa loa*, avec une densité évaluée à ++. La vitesse de sédimentation était respectivement de 80 et de 103 à la première et à la deuxième heure.

L'état du patient, traité par corticothérapie, est resté stable jusqu'au 15^{ème} jour, le patient restant dans un état de coma réactif adapté aux stimulations nociceptives (Glasgow à 8).

Une légère amélioration fut observée entre le 15^{ème} et le 19^{ème} jour avec des retours transitoires de la conscience. Au 19^{ème} jour, l'état s'aggrava brutalement avec le développement d'une fièvre à 39,5°C et l'installation d'un encombrement bronchique. La survenue au 20^{ème} jour d'une hématomèse imposa l'arrêt de la corticothérapie. L'état de conscience se dégrada et le patient décéda au 23^{ème} jour.

Le médecin responsable de l'hôpital où était admis ce patient, jugeant que la survenue de cet état morbide pouvait être consécutive à la prise d'ivermectine, alerta au 12^{ème} jour le Responsable de la campagne de distribution d'ivermectine, le Chef de Service des Laboratoires de l'OCEAC* et le Responsable par intérim du Service de Parasitologie du Centre Pasteur du Cameroun. Ce dernier, après avoir contacté l'OMS à Genève, fut mandaté pour mener une mission d'étude. A l'arrivée sur les lieux, le patient était décédé. Un rapport confidentiel fut établi sur la base des éléments biologiques disponibles et de l'interrogatoire du personnel médical. Ce rapport conclut :

« ... Il manque une preuve décisive de l'implication de l'ivermectine dans cette encéphalopathie : cette hypothèse ne peut cependant être formellement éliminée. En tout état de cause, une surveillance accrue lors des opérations de traitement par l'ivermectine dans les zones d'endémie à *Loa loa* s'impose. Il faut rappeler à cet égard que M. OT. est resté quatre jours seul, sans surveillance, après sa prise d'ivermectine. Il s'agit certainement du premier cas décrit d'encéphalopathie dont l'étiologie iatrogène par ivermectine peut être suspectée. En l'absence d'autre cas connus, il s'agit peut-être d'un phénomène fortuit, alors que ce médicament a déjà été administré à plusieurs milliers de filariens à *Loa loa*. ».

Les conclusions prudentes de cette mission d'enquête montrent la difficulté ressentie par les médecins à cette époque pour remettre en cause l'innocuité de l'ivermectine. A la date des faits, l'ivermectine commence à être distribuée en campagnes de masse dans les zones forestières du sud Cameroun. Le programme de distribution auquel a participé ce patient est, à notre connaissance, un des premiers menés en zone de coendémie d'onchocercose et de loase au Cameroun.

* OCEAC : Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale

4.2.2. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

La survenue de ce cas d'encéphalopathie a provoqué une remise en question des observations faites jusqu'alors. Les premières études sur la tolérance de l'ivermectine chez les patients infestés par la loase ne portaient que sur de faibles effectifs, parmi lesquels les sujets présentant de fortes charges de *Loa loa* étaient relativement rares. L'ivermectine était administrée depuis peu de temps en campagne de masse dans des régions où coexistaient loase et onchocercose et, au moment de la survenue du cas de Pouma, on estimait que 2 000 personnes avaient été traitées dans la région d'où était originaire ce patient (Anonyme, 1991). Toutes les études de Phase IV réalisées après la mise sur le marché de l'ivermectine avaient eu lieu dans des régions où la loase était absente ou rare. La relation entre la charge parasitaire et l'intensité des effets secondaires ayant été démontrée avec la DEC, elle devait être envisagée avec l'ivermectine.

5. TRAVAUX PERSONNELS

Nous n'aborderons ici que les études menées entre 1994 et 1997. Nous avons présenté plus haut les travaux antérieurs auxquels nous avons participé. Ils concernaient le dépistage des femmes enceintes à l'occasion d'un traitement chimiothérapique à large échelle, la recherche d'un effet tératogène de l'ivermectine et l'évaluation de l'efficacité parasitologique de traitements trimestriels par l'ivermectine sur *Loa loa*. Les quatre publications concernant ces travaux sont données en annexe (page 213).

5.1. ETUDES CONCERNANT LES TROUBLES NEUROLOGIQUES APRES TRAITEMENT PAR IVERMECTINE

Toutes les études sur l'incidence des effets secondaires ont eu lieu dans des régions où la loase est absente ou faiblement endémique. De plus, contrairement à la diéthylcarbazine qui avait été très largement utilisée pour le traitement de la loase, l'ivermectine n'a été proposée que récemment dans cette indication (Richard-Lenoble *et al.*, 1988, 1989 ; Carme *et al.*, 1991 ; Paris *et al.*, 1991 ; Chippaux *et al.*, 1992 ; Martin-Prével *et al.*, 1993a, 1993b ; Hovette *et al.*, 1994). Malgré les résultats rassurants des premiers essais thérapeutiques, la survenue d'un premier cas d'encéphalopathie après un traitement par ivermectine chez un habitant de Pouma (Province du Littoral, Cameroun) (Anonyme, 1991 ; Poitevin, 1996) et l'observation de plusieurs autres cas de troubles neurologiques lors de deux études réalisées dans la Province du Centre au Cameroun (Ernould, 1993 ; Chippaux *et al.*, 1993a) ont imposé la réalisation d'études complémentaires pour vérifier l'hypothèse de l'implication de l'ivermectine dans la survenue de ces accidents majeurs.

Nous allons présenter les résultats de plusieurs études réalisées au Cameroun au cours des années 1994 à 1997, études auxquelles nous avons participé ou que nous avons co-dirigées et qui permettent d'affirmer que le traitement de l'onchocercose dans les régions où la loase est hyperendémique peut être à l'origine d'accidents post-thérapeutiques graves.

5.1.1. ETUDE HOSPITALIERE DES EFFETS SECONDAIRES CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT DE FORTES CHARGES MICROFILARIENNES DE *LOA LOA*

ARTICLE CI-JOINT : Ducorps M, Gardon-Wendel N, Ranque S, Ndong W, Boussinesq M, Gardon J, Schneider D, Chippaux JP. Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. Bull Soc Path Ex 1995 ; 88 : 105-12

5.1.1.1. PRESENTATION DE L'ETUDE

Jusqu'à la mi-1993, tous les cas suspects d'encéphalopathie à *Loa loa* après traitement par ivermectine avaient été observés sur le terrain et il manquait de nombreux éléments biologiques et cliniques pour établir un diagnostic avec certitude.

Le Programme Spécial PNUD/Banque Mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) a accepté de financer une étude permettant de documenter au niveau biologique et clinique les réactions développées après la prise d'ivermectine par des patients présentant des fortes charges de microfilaires de *Loa loa*.

Pour ce faire, il fallait identifier ces patients et, après avoir effectué un bilan initial complet, les traiter et les surveiller en milieu hospitalier pendant plusieurs jours après le traitement. Il a été décidé d'inclure dans ce protocole une centaine de sujets des deux sexes âgés de 18 à 60 ans et présentant une charge microfilarienne supérieure à 3 000 microfilaires par ml de sang (mf/ml).

Pour recruter ces patients, nous avons utilisé plusieurs méthodes. Dans un premier temps, nous avons identifié un certain nombre de sujets sur la base de résultats obtenus lors d'enquêtes parasitologiques réalisées dans plusieurs départements forestiers (Lékié, Nyong et So'o); l'objectif initial de ces enquêtes était de décrire la répartition de la loase et de l'onchocercose selon un transect savane-forêt. Ensuite, nous avons demandé aux médecins de deux des hôpitaux de cette même région de nous adresser les personnes venant en consultation et chez qui une forte microfilarémie à *Loa loa* avait été dépistée. Enfin, nous avons dû procéder à de nouvelles enquêtes pour dépister des patients répondant aux critères d'inclusion. Une des principales difficultés rencontrées lors de la réalisation de cette étude a été de trouver des sujets fortement parasités par *Loa loa*; en effet, la prévalence des microfilarémies supérieures à 3 000 mf/ml est faible dans la population générale.

5.1.1.2. RESULTATS

Au début de l'étude, les patients ont été hospitalisés à l'Hôpital Central de Yaoundé. Pour 102 des 112 patients inclus dans l'étude, la microfilarémie a été suivie avant et à plusieurs reprises après le traitement et une mesure de la microfilariorachie a été effectuée soit le lendemain du traitement (J1), soit à J3. Pour les 10 derniers patients, qui présentaient une charge microfilarienne supérieure à 10 000 mf/ml, une ponction lombaire a également été effectuée avant traitement. L'analyse a consisté à comparer l'évolution des signes cliniques et biologiques après traitement dans trois groupes de patients présentant respectivement une charge inférieure à 15 000 mf/ml, une charge comprise entre 15 000 et 30 000 mf/ml et une charge supérieure à 30 000 mf/ml (62, 24 et 26 patients respectivement).

Cette étude a permis de mettre en évidence que l'intensité des réactions biologiques et cliniques est proportionnelle à la charge microfilarienne avant traitement. De plus, la réalisation de ponctions lombaires systématiques avant et après traitement chez 10 sujets très fortement parasités a montré que le traitement provoque le passage des microfilaires de *Loa loa* dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). En effet, aucun des 10 patients ne présentaient de microfilaires de *L. loa* dans le LCR avant traitement et 4 présentaient une microfilariorachie à *L. loa* à J3.

Enfin, un des patients de cette étude, porteur de 163 000 microfilaires de *L. loa* par ml, a développé un coma qui est, à notre connaissance, le premier pour lequel nous disposons de suffisamment d'éléments pour évoquer avec un bon degré de certitude une relation causale. Ce coma a été transitoire et, sous simple traitement symptomatique, l'état clinique du patient s'est amélioré très progressivement en un mois. Deux autres patients ont présenté après traitement une perte d'autonomie marquée par un indice de Karnofsky* inférieur à 50 %.

Cette étude n'a pas permis d'identifier de signe clinique ou biologique précoce (J1 ou J2), permettant de prévoir une évolution vers les réactions sévères.

5.1.1.3. DISCUSSION

Les résultats de cette étude ont confirmé les hypothèses que nous avons formulées initialement et apporté des informations permettant de définir des éléments biologiques nécessaires pour argumenter l'imputabilité de la loase et de l'ivermectine dans la survenue de troubles neurologiques post-thérapeutiques.

* L'indice de Karnofsky évalue le degré d'autonomie

Par ailleurs, il était important de noter que le patient ayant développé un coma a récupéré complètement sous simple traitement symptomatique. En effet, plus de la moitié des cas d'encéphalopathie à *Loa loa* provoqués par un traitement par DEC évoluaient soit vers le décès, soit vers des séquelles neurologiques graves (démence, syndrome extrapyramidal, troubles moteurs) (voir revue de la littérature dans l'article ci-joint, Boussinesq *et al.*, 1997).

Thérapeutique

EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT DE LA LOASE HYPERMICROFILARÉMIQUE PAR L'IVERMECTINE

Par M. DUCORPS (1), N. GARDON-WENDEL (2), S. RANQUE (2), W. NDONG (1),
M. BOUSSINESQ (2), J. GARDON (2), D. SCHNEIDER (2) & J.-P. CHIPPAUX (2) (3)

Adverse reactions following ivermectin treatment in patients with high *Loa loa* parasitaemia.

Summary: In the last ten years ivermectin appeared an efficient and safe alternative to diethylcarbamazine which is known to induce severe adverse reactions in loiasis, including encephalitis. After these results, large scale ivermectin treatments against onchocerciasis were carried out in Central Africa where loiasis is also endemic; and seven cases of severe reaction were reported in Cameroon since 1991, during these mass ivermectin treatments.

In order to study adverse reactions in patients harbouring high load of *Loa loa* microfilariae (mf), we realized careful hospital based treatment in 112 patients with more than 3,000 mf/ml (ml) blood. Patients received once 200 µg ivermectin per kilogram at day 0 (D₀). Clinical examination was made daily during the four following days (D₁ to D₄). Blood and urine samples were analysed before treatment and at D₁ and D₃. Lumbar puncture was made at D₁ for 39 patients with more than 10,000 mf/ml; at D₃ for the 49 following patients without consideration for the level of parasitaemia, and at D₀ and D₃ for ten voluntary patients. For analysis the patients were distributed in 3 groups according to initial parasitaemia: the first group included 50 % out of the patients, those whose parasitaemia was fewer than 15,000 mf/ml blood; the second group included 25 % patients whose parasitaemia was between 15,000 and 30,000 mf/ml; the third group included the last 25 % patients whose parasitaemia was higher than 30,000 mf per ml blood.

Adverse reactions were observed in 71 % out of the patients. Symptoms described were fever, pruritus, headache, arthralgia. Most symptoms appeared 24 to 36 hours after treatment. Temperature increased significantly in group 3. Microfilaraemia decreased by 85 % in the 3 groups during the 4 days following treatment. C-reactive-protein increased dramatically after treatment in all patients ($p < 10^{-4}$). Some patients presented blood in urine in three groups but haematuria reached 35 % of patients in group 3. Proteinuria is noted among 33 % of all patients but 20 % in groupe 1 and 2 versus 70 % in group 3. *Loa loa* mf were observed in urine of half the patients, but in low amounts (< 10 mf per 50 ml urine). In cerebro-spinal fluid (CSF), some mf appeared at D₁ or D₃ in people heavily infected with *Loa loa*, reaching 80 % of the patients of group 3. LP made at D₀ in ten patients with parasitaemia higher than 30,000 mf/ml blood confirmed that CSF was naturally microfilaria free before treatment. One patient presented severe troubles with fever, asthenia and conscience troubles beginning at D₃, reactive coma at D₄, renal impairment with transitory anuria; progressive improvement in 2 weeks and complete recovery at D₂₂; he presented 102 mf/ml CSF at D₆.

The study confirmed that ivermectin treatment is generally well tolerated. Among people with high *Loa loa* parasitaemia the symptoms after treatment are frequent but mild. However severe cases with conscience troubles are possible, and may occur in about 1 % of subjects with more than 3,000 mf/ml blood. Severity of adverse reactions was linked to level of parasitaemia before treatment. The critical parasitaemia level which could lead to expect serious adverse effects seems to be 30,000 mf/ml blood. These informations should induce carefulness to carry out large scale treatments against filariosis in endemic areas of *Loa loa*.

Résumé : Au cours des dernières années, le traitement de la loase par l'ivermectine était apparu comme une alternative à la diéthylcarbamazine par son efficacité et sa bonne tolérance. Or plusieurs cas de réactions sévères au traitement par l'ivermectine ont été décrits au Cameroun depuis 1991 chez des sujets atteints de loase hypermicrofilarémique.

L'étude a porté sur 112 personnes de 19 à 60 ans, présentant une loase avec microfilarémie supérieure à 3 300 microfilaires/ml. Ces sujets ont tous été hospitalisés dans le service de médecine interne de l'Hôpital central de Yaoundé pour étudier leurs réactions cliniques et biologiques au traitement. Ils recevaient une dose unique d'ivermectine de 200 µg/kg.

La tolérance globale du traitement est assez bonne, mais des troubles cliniques bénins sont fréquents : fièvre, arthralgies, myalgies, céphalées, prurit, troubles digestifs. Les symptômes apparaissent avec un décalage de 24 à 36 heures après la

(1) Hôpital Central de Yaoundé, Cameroun. Adresse actuelle : Service d'endocrinologie, HIA Begin, 94160 Saint-Mandé.

(2) Antenne ORSTOM auprès du Centre Pasteur de Yaoundé, Cameroun.

(3) Manuscrit n° 1623. Accepté le 16 mai 1995.

prise d'ivermectine et durent deux à trois jours. Nous avons observé 1 cas grave associant une réaction générale algique et fébrile, une glomérulonéphrite oligoanurique transitoire et des troubles sévères de la conscience. L'ensemble des troubles de ce patient ont régressé en 3 semaines.

Pour l'ensemble des sujets, on note une chute rapide de la parasitémie les trois premiers jours, et une élévation de la protéine C réactive. Chez une partie des malades on voit apparaître une hématurie, une protéinurie, un passage de microfilaries dans les urines et le liquide céphalorachidien.

De nombreux signes cliniques ou biologiques apparaissent corrélés à l'importance de la charge parasitaire initiale. D'autre part il existe des signes d'atteinte rénale glomérulaire transitoire fréquents chez les sujets à forte charge parasitaire. Toutes ces observations conduisent à évoquer un mécanisme de réaction inflammatoire immunoallergique par lyse parasitaire massive. Le niveau de parasitémie au-dessus duquel on peut craindre la survenue d'effets secondaires graves peut être évalué par cette étude à 30 000 mf/ml de sang.

La confirmation de l'existence de ces effets secondaires neurologiques graves doit rendre prudent dans la mise en œuvre des traitements à large échelle des filarioses dans les régions d'endémie à *Loa loa*.

INTRODUCTION

Le traitement par la diéthylcarbamazine (DEC) des sujets atteints de filariose à *Loa loa* peut entraîner des effets secondaires sévères, et en particulier des encéphalites fréquemment mortelles lorsque la microfilarémie est élevée (3-6, 21). Ces effets secondaires rendent son maniement délicat, nécessitant une surveillance médicale attentive. Depuis une décennie, l'utilisation de l'ivermectine a radicalement transformé les conditions de traitement des filarioses. Son efficacité et sa bonne tolérance ont été établies dans l'onchocercose, conduisant à la mise en place de programmes de traitements à large échelle. L'extension de ces programmes en zone de forêt où l'onchocercose coexiste avec la loase pose le problème de la tolérance du traitement par l'ivermectine des sujets loasiques. Les premières études ont montré que l'ivermectine est bien tolérée, même chez des sujets à forte charge parasitaire (8, 10, 14, 15, 17, 19). Devant ces résultats encourageants des traitements à large échelle contre l'onchocercose ont été effectués dans des zones où la loase est aussi endémique. Or, depuis 1991, il a été rapporté sept cas de troubles sévères, dans les jours qui ont suivi la prise d'ivermectine, lors des campagnes de masse effectuées dans les régions forestières du Cameroun (1, 2, 9, 11, 12). Parmi ces cas, cinq ont pu être examinés et les prélèvements ont confirmé l'existence d'une charge élevée en microfilaries *Loa loa*. Les troubles les plus sévères sont neurologiques et un sujet a présenté des troubles généraux suivis d'un coma 5 jours après le traitement, et il est décédé le 23^e jour sans qu'on puisse en établir clairement la cause. Une synthèse des données disponibles pour ces différents cas a été faite par CHIPPAUX et coll. (à paraître).

L'importance de ces effets secondaires nous a incités à reprendre une étude de tolérance de l'ivermectine chez des sujets porteurs d'une forte charge de *Loa loa*. Nous avons donc entrepris un tel travail avec les objectifs suivants :

- décrire les troubles cliniques et biologiques apparaissant au cours d'un traitement par l'ivermectine de sujets atteints de loase;
- apprécier la fréquence des troubles graves et particulièrement neurologiques suspectés;

- tenter d'élucider le mécanisme physiopathologique de ces troubles;
- identifier une population à risque;
- confirmer l'existence d'une relation entre la densité parasitaire et l'importance des effets secondaires;
- rechercher des critères cliniques ou biologiques post-thérapeutiques précoces qui soient prédictifs de la survenue des événements graves.

POPULATION ET MÉTHODE

L'étude a porté sur 112 personnes de 19 à 60 ans, également réparties dans les deux sexes (56 femmes et 56 hommes), d'octobre 1993 à octobre 1994.

Critères d'inclusion :

- Sujets âgés de 18 à 60 ans;
- présentant plus de 100 microfilaries (mf) par goutte épaisse calibrée de 30 μ l de sang, ce qui correspond à une microfilarémie de 3 300 mf/ml.

Critères d'exclusion :

- avoir reçu un traitement microfilaricide depuis moins d'un an;
- présenter une contre-indication au traitement par ivermectine (grossesse, allaitement, affection neurologique aiguë);
- avoir plus de 50 microfilaries d'*Onchocerca volvulus* par biopsie cutanée exsangue.

Enfin les sujets conformes à l'étude n'ont été inclus qu'après avoir obtenu leur consentement éclairé pour le traitement proposé et les examens prévus.

Les sujets ont tous été hospitalisés dans le service de médecine interne de l'Hôpital central de Yaoundé au Cameroun pour une durée minimum de 5 jours (J0 à J4, le premier jour d'hospitalisation étant J0). La prolongation de l'hospitalisation était décidée lorsque l'état clinique des malades nécessitait encore une surveillance ou des soins.

Le traitement par l'ivermectine a été administré le soir de J0, à la dose de 200 μ g/kg en prise unique et à jeun.

Le protocole de surveillance a été le suivant :

— examen clinique quotidien, avec recueil des symptômes présentés et évaluation de l'impotence fonctionnelle éventuelle par l'échelle de Karnofsky;

— examens biologiques principaux à J0, J1, J3 : numération et formule sanguine, glycémie, créatinine, protéine C réactive, créatine phosphokinase, immunoglobulines E (IgE), transaminases, phosphatases alcalines, complément sérique (C3);

— examen urinaire quotidien : recherche d'hématurie, de protéinurie et de microfilaries;

— évaluation de la microfilarémie par goutte épaisse calibrée, chaque jour entre 11 et 12 heures;

— réalisation d'une ponction lombaire (PL) à la recherche de microfilaries dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Cet examen a été réalisé à J1 pour les cinquante premiers malades et uniquement chez ceux dont la microfilarémie initiale était supérieure à 10 000 mf/ml; puis à J3 pour les 52 malades suivants quelle que soit leur parasitémie; et enfin à J0 et J3 pour les 10 derniers malades. Cette modification du protocole de surveillance, concernant la date de la ponction lombaire à mi-parcours de l'étude, a été justifiée par la découverte chez un malade grave que les microfilaries apparaissaient dans le LCR plus tard qu'à J1. Cela a également permis de comparer les malades ayant eu une PL à J1 à ceux de J3 afin de distinguer dans les symptômes ce qui revient à la réaction post-ivermectine et ce qui peut être attribué au syndrome post-ponction lombaire.

L'analyse statistique des résultats a été faite au moyen du test de χ^2 ainsi que de tests non paramétriques (test U de Mann et Whitney, test H de Kruskal et Wallis) pour les variables n'ayant pas une diminution normale et celles dont les effets sont inférieurs à 30. Le seuil de significativité retenu pour l'étude est de 0,05.

RÉSULTATS

Pour l'analyse des résultats, nous avons réparti les sujets en 3 groupes en fonction de la parasitémie initiale.

— Premier groupe : G1 (deux premiers quartiles, $n = 62$) : parasitémie inférieure à 15 000 microfilaries/ml de sang;

— Deuxième groupe : G2 (troisième quartile, $n = 24$) : parasitémie comprise entre 15 000 et 30 000 microfilaries/ml;

— Troisième groupe : G3 (quatrième quartile, $n = 26$) : parasitémie supérieure à 30 000 microfilaries/ml.

Résultats cliniques

Dans l'ensemble, les patients ont bien toléré le traitement mais les troubles cliniques bénins qui suivent

Tab. 1. — Fréquence des symptômes fonctionnels en fonction de la parasitémie.

| Symptômes | Groupes | | | | | | Total | | Compara- ison G1/G3 Test Chi 2 |
|---------------------------|---------|----|----|----|----|----|---------|-----|--|
| | 1 | | 2 | | 3 | | n = 112 | | |
| | nb | % | nb | % | nb | % | nb | % | |
| Fièvre (>38°) | 9 | 15 | 4 | 17 | 20 | 77 | 33 | 29 | P<0,01 |
| Prurit (J1) | 35 | 56 | 12 | 50 | 19 | 73 | 66 | 59 | NS |
| Céphalées | 33 | 53 | 14 | 58 | 18 | 69 | 65 | 58 | NS |
| Arthralgies | 41 | 66 | 21 | 88 | 18 | 69 | 80 | 71 | NS |
| Myalgies | 12 | 19 | 8 | 33 | 11 | 42 | 31 | 28 | P<0,05 |
| Impotence fonctionnelle | 0 | 0 | 1 | 4 | 2 | 8 | 3 | 2,7 | NS |
| Troubles de la conscience | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 1 | 0,9 | NS |

Parasitémie initiale :

Groupe 1 = < 15 000 mf/ml ;

Groupe 2 = 15 000 à 30 000 mf/ml ;

Groupe 3 = > 30 000 mf/ml.

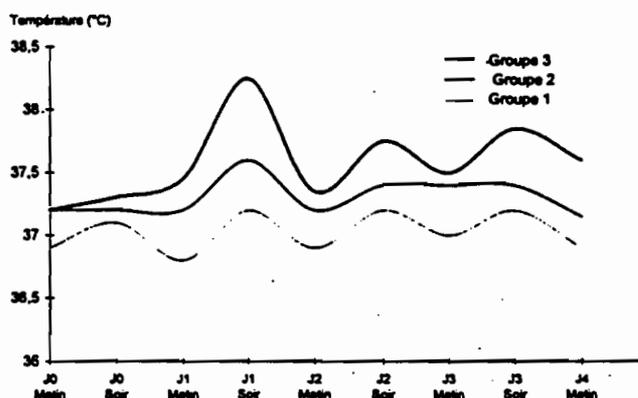


Fig. 1. — Courbe de température médiane selon les groupes de parasitémie.

le traitement sont fréquents. Les symptômes le plus souvent rencontrés sont la fièvre, les arthralgies, les myalgies, les céphalées, le prurit. Certains patients ont également présenté des troubles digestifs et des adénopathies. La fréquence de ces symptômes est présentée dans le tableau I.

Une fièvre apparaît 24 heures après le traitement chez 32 % de l'ensemble des patients, mais atteint 77 % des sujets du groupe 3. La courbe de température médiane (fig. 1), en fonction du temps et de la parasitémie, montre qu'il n'y a d'élévation thermique nette que dans les groupes 2 et 3, qu'elle est maximale le soir de J1, 24 heures après la prise d'ivermectine et peut durer 4 jours. L'analyse statistique présentée dans le tableau I a été faite par le χ^2 pour des caractères qualitatifs (présence ou absence du symptôme). Pour définir la fièvre, nous avons retenu

une température supérieure ou égale à 38°C. L'analyse montre une différence significative entre les groupes 1 et 3, $\chi^2 = 32,27$, $p < 10^{-3}$, alors que la différence entre les groupes 1 et 2 n'est pas significative. Si on effectue l'étude des valeurs quantitatives de la température, la différence entre les groupes est encore plus nette. La comparaison des médianes de température montre que l'hyperthémie va croissant avec la parasitémie initiale et le test H de Kruskal et Wallis met en évidence une différence hautement significative entre les 3 groupes ($p < 10^{-6}$).

La plupart des symptômes n'apparaissent qu'à J2, c'est-à-dire avec un décalage de 24 à 36 heures après la prise d'ivermectine. Les symptômes sont d'intensité maximale à J2 et J3.

Les éruptions cutanées ont été très rares (2 cas), à type de rash érythématomicropapuleux du tronc et des membres ayant duré 2 jours.

Les troubles les plus gênants sont certainement les douleurs. Globalement, les céphalées touchent 58 % des malades, les arthralgies-lombalgies 71 % et les myalgies 32 %. Ces douleurs entraînent chez certains patients une gêne fonctionnelle non négligeable. Cependant, la perte complète d'autonomie (indice de Karnofsky < 50 %) n'a été rencontrée que chez 3 patients (soit 2,7 % des cas) et n'a excédé 3 jours que pour une personne. En dehors de la fièvre, nous n'avons constaté de différence significative que pour les myalgies pour lesquelles la comparaison entre les groupes 1 et 3 donne un $\chi^2 = 4,99$ ($p < 0,05$).

Un seul patient a présenté des troubles neurologiques comparables (syndrome cérébelleux excepté) à ceux décrits dans le cas observé au Cameroun en 1991 (2). Nous avons rapporté les détails de l'observation de ce patient qui est le seul de cette étude ayant présenté les troubles graves suspectés dans ce type de traitement :

M. Tap. R., 40 ans, sans antécédent particulier, en bon état général, présente une filariose à *Loa loa* avec hypermicrofilariémie majeure à 163 000 mf/ml. Il reçoit le soir de J0 une dose unique d'ivermectine de 200 µg/kg.

J1 : apparition d'une fièvre à 38° C avec céphalées, arthralgies, myalgies;

J2 : mêmes symptômes que la veille, plus diarrhée et vomissements;

J3 : disparition de la fièvre et installation d'un état confusional avec désorientation temporo-spatiale, persistance des vomissements et apparition d'une hématurie macroscopique;

J4 : coma stade 2 réactif et anurie;

J5 : début de régression du coma, reprise de la diurèse;

J6 à J12 : amélioration progressive de l'état de conscience autorisant la reprise de l'alimentation orale puis le lever, avec une instabilité à la marche, mais sans syndrome cérébelleux;

J15 : disparition complète de la désorientation, autonomie d'alimentation et de marche, mais garde une faiblesse générale notable;

J22 : normalisation clinique complète sans séquelle autorisant la sortie du patient.

L'évolution biologique de ce patient (tableau II) a été la suivante :

Le bilan biologique était normal à J0 en dehors d'une hyperéosinophilie. Après traitement, la microfilariémie a chuté de façon drastique, passant de 163 000 à 1 900 mf/ml à J3. L'éosinophilie a baissé les 3 premiers jours pour remonter ensuite au-dessus de la valeur initiale.

Il n'y avait pas de microfilaire dans le LCR à J1 mais à J6 la microfilariorachie atteint une densité élevée de 102 mf/ml associée à une baisse de la chlorurorachie et à une protéinorachie à 0,51 g/l, sans autre anomalie cyto-logique ou chimique du LCR. La microfilariorachie a baissé progressivement au cours des semaines suivantes.

Apparition d'une protéinurie dès J1, suivie d'hématurie macroscopique à J3, puis d'une anurie de 24 heures, sans insuffisance rénale. L'hématurie microscopique a disparu à partir de J7, mais la protéinurie a persisté à un taux faible (0,3 g/l) pendant 3 mois. Enfin il y a eu un passage de microfilaires dans les urines contemporain de ces manifestations rénales aiguës de J1 à J14.

En résumé, ce patient a donc présenté l'association d'un syndrome général algique et fébrile à un tableau de glomérulonéphrite aiguë oligoanurique et à une encéphalopathie sévère d'évolution favorable en 3 semaines.

Tab. II. — Résultats biologiques de M. Tap. R., complication neurologique.

| Jours | | J 0 | J 1 | J 2 | J 3 | J 5 | J 6 | J 9 | J 13 | J 22 |
|--------|--------------------------------|---------|--------|-------|---------------|-----|------|-------|--------|-------|
| Sang | Eosinophiles / mm ³ | 909 | 130 | | 530 | | 1520 | | | |
| | Microfilaires / ml | 162 920 | 90 520 | 7 290 | 1 880 | | 790 | 1 610 | | 1 980 |
| | CRP mg/ml | 8,8 | | | 99,7 | | | | | |
| Urines | Protéines g/l | Traces | 0,75 | 0 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 1,8 | 0,3 | 0,3 |
| | Hématurie | 0 | 0 | 0 | macroscopique | | ++ | 0 | traces | 0 |
| | Microfilaires / 50ml | 1 | 75 | 91 | 154 | 5 | 9 | | 1 | 0 |
| L.C.R. | Glob. blancs / mm ³ | <1 | | | | | 4 | | 6 | 12 |
| | Glob. rouges | <1 | | | | | 2 | | 4 | 20 |
| | Glucose g/l | 0,73 | | | | | 0,71 | | 0,66 | 0,69 |
| | Protéines g/l | 0,18 | | | | | 0,51 | | 0,30 | 0,30 |
| | Chlore mmol/l | 107 | | | | | 94 | | 121 | 125 |
| | Microfilaires / ml | 0 | | | | | 102 | | 14 | 3 |

Évolution biologique

La microfilarémie baisse significativement chez tous les patients après le traitement. Cette chute est plus forte les 2 premiers jours pour atteindre à J4 une réduction moyenne de 85 % de la microfilarémie initiale. Le niveau atteint à la fin de la première semaine reste alors stable dans les semaines qui suivent.

L'éosinophilie sanguine baisse significativement à J1 pour les patients ayant une charge initiale supérieure à 15 000 mf/ml ($p < 0,001$), mais elle remonte au cours des jours suivants à un niveau égal ou supérieur au niveau antérieur.

Le taux d'IgE, élevé chez tous les patients (moyenne = $57\,176 \pm 21\,318$ UI/ml), ne subit aucune modification après traitement. La protéine C réactive (CRP) augmente nettement entre J0 et J3; le taux moyen est de 6,61 mg/l à J0 et de 31,4 mg/l à J3; la différence est hautement significative dans tous les groupes de patients ($p = 2 \cdot 10^4$ dans le groupe 1 et $p < 10^{-6}$ dans les groupes 2 et 3). Le taux de complément sérique (C3) s'élève modérément dans tous les groupes ($p < 0,05$). Par contre il existe une baisse très significative des phosphatases alcalines sériques ($p < 0,001$), sans aucune autre modification de l'exploration fonctionnelle hépatique.

Nous trouvons une hématurie microscopique avant traitement chez 5 % de nos sujets. Il existe une majoration de la fréquence de l'hématurie dans tous les groupes, mais c'est dans le groupe 3 qu'elle est la plus significative, car elle y atteint 35 % des sujets à J3 ($p < 0,01$).

L'apparition d'une protéinurie est notée chez 33 % des sujets, avec une nette différence selon le niveau de la parasitémie initiale : 20 % en moyenne dans les groupes 1 et 2, et 70 % dans le groupe 3 ($p < 0,001$).

Nous n'avons jamais observé de modification de la créatinine ni de l'urée sanguines.

Avant traitement, la mise en évidence de microfilaraires dans les urines est exceptionnelle. Après la prise d'ivermectine, on retrouve des microfilaraires chez 45 % des sujets de J1 à J4. La fréquence de cette microfilarurie est proportionnelle à la charge parasitaire initiale. A J3, elle est retrouvée chez 80 % des sujets du groupe 3; et la différence entre les 3 groupes est significative ($p < 0,001$). Ces microfilaraires urinaires sont vivantes (mobiles), mais leur concentration reste faible, ne dépassant pas 10 mf/50 ml d'urine.

La recherche de microfilaraires dans le LCR (fig. 2) a donné des résultats analogues. Dans le LCR, on ne trouve jamais de microfilaraires avant traitement. Nous l'avons vérifié, dans cette étude, chez 10 sujets hypermicrofilarémiques. Après la prise d'ivermectine, on voit apparaître des microfilaraires chez 20 % des patients à J1. Les microfilaraires sont retrouvées à J3 ou J4 chez 50 % de la totalité des sujets et chez 80 % des sujets du groupe 3. Comme dans les urines, les

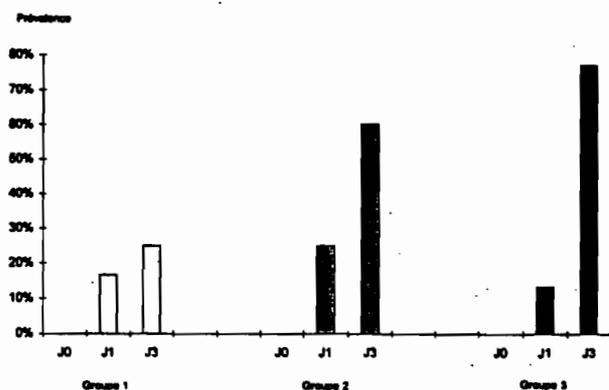


Fig. 2. — Prévalence des sujets porteurs de microfilaraires dans le LCR selon les jours et les groupes de parasitémie.

microfilaraires sont plus nombreuses à J3 qu'à J1 et il y a une relation entre la quantité de microfilaraires et la parasitémie initiale ($p < 0,001$). Les microfilaraires trouvées dans le LCR sont vivantes. Le malade ayant présenté un syndrome neurologique sévère est très démonstratif de ces différentes notions. Le profil évolutif de sa microfilariorachie est donné au tableau II.

DISCUSSION

L'analyse de ces résultats permet d'essayer de répondre à certaines questions posées par les objectifs de l'étude.

Des effets secondaires bénins fréquents

Nous avons montré que le traitement de la loase par l'ivermectine à la dose efficace établie de 200 µg/kg est responsable d'effets secondaires généraux (fièvre, prurit et douleurs) fréquents mais bénins, très semblables à ceux décrits dans le traitement par la DEC (7).

Dans cette série, dont les sujets ont des charges parasitaires de niveau moyen à très élevé, les symptômes se retrouvent de façon analogue dans tous les groupes de parasitémie. Seule la fièvre est significativement corrélée avec la parasitémie initiale.

Nos malades ont reçu un traitement symptomatique de leurs troubles associant, selon les besoins, un antalgique (paracétamol) et un antihistaminique (astémizole ou cétirizine), mais pas de corticoïde. Ce traitement a probablement atténué les effets secondaires qui se sont produits.

Dans l'interprétation des céphalées et des lombalgies, il faut tenir compte de la ponction lombaire qui peut, à elle seule, générer de tels symptômes. Ces troubles sont indiscutablement liés au traitement puisqu'ils apparaissent aussi chez des sujets n'ayant pas eu de ponction lombaire. Mais si on compare

les groupes qui ont eu leur PL à J1 ou à J3 on constate que la chronologie des symptômes est en faveur d'une influence de la ponction lombaire.

L'analyse des symptômes fonctionnels est donc délicate puisqu'ils sont influencés tant par le traitement que par la ponction lombaire, ce qui peut conduire à masquer l'évolution naturelle et les différences entre les groupes de parasitémie.

Une réaction inflammatoire semi-retardée

Les manifestations cliniques présentées par la majorité des malades associant fièvre-douleurs diffuses-prurit, survenant 18 à 36 heures après la prise médicamenteuse, évoquent une réaction inflammatoire immunoallergique semi-retardée, du type III de la classification de Gell et Coombs.

Biologiquement, la réaction inflammatoire est attestée par l'élévation franche de la protéine C réactive à J3 chez tous les sujets, à un niveau allant de 2 à 10 fois la normale. Cette élévation est d'autant plus importante que la parasitémie initiale est élevée, mais sans relation linéaire, ce qui ne permet donc pas de calculer de coefficient de corrélation. Ceci est donc très en faveur du rôle déterminant joué par la lyse microfilarienne progressive mais importante, avec libération massive d'antigènes filariens. L'existence d'une atteinte rénale fréquente, attestée par l'apparition d'une protéinurie et d'une hématurie micro- ou macroscopique dont l'association évoque une glomérulopathie, plaide également pour un mécanisme de réaction immunoallergique généralisée avec dépôts glomérulaires d'immuns-complexes ou d'antigènes parasitaires. Les autres marqueurs biologiques utilisés (leucocytes éosinophiles, IgE, complément) n'ont pas été contributifs pour la compréhension du mécanisme pathogénique en cause. Le dosage des complexes immuns circulants, initialement prévu, n'a pas été possible.

Une relation évidente entre l'importance des effets secondaires et la charge parasitaire initiale

Nous avons choisi de constituer 3 groupes de patients en fonction de la parasitémie initiale pour étudier la relation entre les effets secondaires et le niveau de la charge parasitaire avant traitement. Ce choix a été guidé par les études antérieures qui ont montré l'existence d'une liaison significative entre l'intensité des symptômes post-thérapeutiques et la charge microfilarienne initiale (8, 11, 15).

Cette relation est montrée de façon claire par les différences significatives qui existent entre les groupes de charge parasitaire que nous avons distingués. Pour les symptômes fonctionnels, on ne met en évidence de différence significative entre les groupes que pour la fièvre et les myalgies. Pour les douleurs, elles sont si fréquentes que ce n'est que l'intensité qui permettrait de faire des différences et nous avons déjà sou-

ligné les biais introduits par le traitement symptomatique et la ponction lombaire. Enfin l'impotence fonctionnelle et les troubles neurologiques ne sont rencontrés que dans les groupes 2 et 3, mais les effectifs sont trop faibles pour faire apparaître une signification statistique. Biologiquement, nous retrouvons des différences significatives selon les groupes de parasitémie pour la microfilariorachie, la microfilarurie, la protéinurie, l'hématurie, la protéine C réactive.

Le seuil de parasitémie au-delà duquel les complications peuvent apparaître reste à confirmer. Mais, dans notre étude, il apparaît que les effets secondaires sont nettement plus fréquents et intenses dans le groupe 3. Quant aux troubles de la conscience, ils n'ont été décrits que chez des sujets à forte microfilarémie (2, 11), ce qui est encore le cas pour le seul patient grave de cette étude. On peut donc considérer que le seuil de microfilarémie au-delà duquel apparaît un risque de réaction sévère semble se situer à 30 000 microfilaires/ml de sang. Rappelons que cette valeur correspond à 1 000 mf/GEC de 30 μ l ou à 660 mf/GEC de 20 μ l de sang, unité utilisée par certaines études.

Une encéphalopathie sévère

Nous avons décrit un cas d'encéphalopathie sévère ayant évolué vers la guérison en 3 semaines, chez un sujet à très forte charge microfilarienne. Compte tenu du coma qui a duré plusieurs jours, on peut penser qu'un tel malade non pris en charge médicalement en brousse serait décédé. Dans cette série, la fréquence de cette complication neurologique est de 0,9 %, mais elle ne peut être étendue à la population de référence, car cette étude n'a réuni que des sujets à microfilarémie élevée. Le mécanisme de cette encéphalopathie est difficile à comprendre. On peut éliminer une méningite bactérienne ou parasitaire, tout d'abord sur l'absence de signe clinique méningé et surtout sur les caractéristiques biologiques du LCR non compatibles avec ce diagnostic (pas d'élévation notable des éléments blancs et protéinorachie peu élevée). Le passage de microfilaires dans le LCR est le témoin d'une modification de la perméabilité méningée, mais il est difficile d'admettre une action neurotoxique des microfilaires puisqu'elles sont retrouvées chez de nombreux sujets de l'étude n'ayant présenté aucun trouble de conscience. Par ailleurs, la vitalité prolongée de ces microfilaires intrathécales n'évoque pas non plus un mécanisme de lyse filarienne intraméningée. Il faut évoquer également la possibilité d'une action neurotoxique propre de l'ivermectine (13). Cette neurotoxicité a été décrite chez l'animal (1, 18, 20). Mais il faudrait alors admettre que cette toxicité encéphalique ne s'exerce que chez certains sujets à microfilarémie élevée et donc par une facilitation liée à la modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Rien n'est moins sûr, cependant, puisque le passage dans le LCR de microfilaires at-

tant de cette modification méningée a été fréquemment constaté chez des sujets n'ayant eu aucun trouble de la conscience. Le dosage de l'ivermectine dans le LCR pourrait apporter un élément de réponse à cette question.

Pour conclure sur cette question, il nous paraît très vraisemblable que les troubles neurologiques observés ne sont liés ni à une action neurotoxique directe de l'ivermectine ni au passage microfilarien dans l'espace méningé mais à des modifications encéphaliques œdémateuses secondaires aux modifications de perméabilité méningée dans le cadre de la réaction générale d'hypersensibilité.

Absence de critère post-thérapeutique précoce prédictif d'événements graves

Nous n'avons retrouvé aucune signe clinique ou biologique simple qui, survenant précocement après le traitement, puisse être prédictif de la survenue de réactions très sévères et surtout neurologiques. Seul le niveau de la parasitémie initiale permet de classer un malade dans un groupe à risque. Mais, outre que dans les campagnes de masses il n'est pas envisageable de réaliser une goutte épaisse calibrée chez tous les sujets à traiter, il n'est pas possible de prédire la survenue des troubles graves puisque de nombreux sujets hypermicrofilariémiques ne présentent que des troubles bénins.

CONCLUSION

Cette étude aura permis de confirmer la possibilité de survenue d'effets secondaires divers lors du traitement par l'ivermectine des patients atteints de loase. Elle aura également montré que, chez les sujets hypermicrofilariémiques, peut survenir une encéphalopathie qui, tout en étant réversible, comporte un haut risque vital en l'absence de prise en charge médicale adaptée.

Malheureusement nous n'avons pas pu résoudre le problème du dépistage précoce de ce type de complication par la mise en évidence d'indicateurs de terrain faciles à utiliser dans les conditions de réalisation des traitements à large échelle. La connaissance de ces effets secondaires graves doit rendre prudent dans la mise en œuvre de campagnes de masse de traitement des filarioses dans les zones d'endémie à *Loa loa*.

REMERCIEMENTS

Cette étude a reçu le soutien financier du Programme spécial PNUD/Banque Mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (ID 930585).

BIBLIOGRAPHIE

1. ANONYME. — Encephalitis following treatment of loiasis, *WHO Drug information*, 1991, 5, 113-114.
2. ANONYME. — Ivermectin: a possible neurotoxicity. *WHO Drug information*, 1991, 5, 127-128.
3. BOULESTEIX (G.) & CARME (B.). — Encéphalite au cours du traitement de la filariose à *Loa loa* par la diéthylcarbazine. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1986, 79, 649-654.
4. BRICE (P.), ÉTIENNE (S. D.), LE THI HUONG DU, WECHSLER (B.), CHANDENIER (J.), PIETTE (J. C.) & GODEAU (P.). — Filariose à *Loa loa*, encéphalite et traitement par Notézine® : une complication sous-estimée? *Ann. Med. Interne*, 1989, 140, 319-337.
5. BRUMPT (L. C.), PEQUIGNOT (H.), LHERMITTE (F.), PETITHORY (J.) & RÉMY (H.). — Loase avec microfilariémie élevée, encéphalite thérapeutique, traitement par exsanguinotransfusion. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1966, 117, 1049-1058.
6. CARME (B.), BOULESTEIX (G.), BOUTES (H.) & PURUEHNCE (M. F.). — Five cases of encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbazine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1991, 44, 684-690.
7. CARME (B.), DANIS (M.) & GENTILINI (M.). — Traitement de la filariose à *Loa loa*, complications, résultats. A propos de 100 observations. *Méd. Mal. Inf.*, 1983, 13, 184-188.
8. CARME (B.), EBILIKI (B.), MBITSI (A.) & COPIN (N.). — Essai thérapeutique de l'ivermectine au cours de la loase à moyenne et forte microfilariémie. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1991, 71, 47-50.
9. CHIPPAUX (J. P.), DUCORPS (M.), RANQUE (S.), GARDON (N.), BOUSSINESQ (M.), NDONG (W.), FOBI (G.), SCHNEIDER (D.), COT (S.) & GARCIA (A.). — Adverse reactions following ivermectin treatment in patients with high *Loa loa* parasitaemia. *43rd Annual Meeting, Am. Soc. Trop. Med. Hyg.*, Cincinnati, Nov. 13-17, 1994.
10. CHIPPAUX (J. P.), ERNOULD (J. C.), GARDON (J.), GARDON-WENDEL (N.), CHANDRE (F.) & BARBERI (N.). — Ivermectin treatment of loiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 86, 289.
11. CHIPPAUX (J. P.), GARCIA (A.), RANQUE (S.), SCHNEIDER (D.), BOUSSINESQ (M.), COT (S.), LE HESRAN (J. Y.) & COT (M.). — Adverse reactions following ivermectin treatment in hyperendemic loiasis area. Joint Annual Meeting of the Am. Soc. Trop. Med. Hyg. and the Am. Soc. Parasitol., 31 oct.-4 nov. 1993, Atlanta (USA), abstract in *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 49, 161.
12. ERNOULD (J. C.). — Étude de faisabilité d'un traitement collectif de *Loa loa* par ivermectine dans deux villages du Sud-Cameroun. *Thèse de Doctorat d'état en Médecine*, 1993, Univ. de Nantes (France).
13. FAIN (A.). — Les problèmes actuels de la loase. *Bull. OMS*, 1978, 56, 155-167.
14. HOVETTE (P.), DEBONNE (J. M.), TOUZE (J. E.), GAXOTTE (P.), IMBERT (P.), FOURCADE (L.) & LAROCHE (R.). — Efficacy of ivermectin treatment of *Loa loa* filariasis patients without microfilariemias. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1994, 88, 93-94.
15. MARTIN-PREVEL (Y.), COSNEFROY (J. Y.), NGARI (P.) & PINDER (M.). — Reduction of microfilariemia with single high-dose of ivermectin in loiasis. *Lancet*, 1993, 342, 442.
16. MARTIN-PREVEL (Y.), COSNEFROY (J. Y.), TSHIPAMBA (P.), NGARI (P.), CHODAKIEWITZ (J. A.) & PINDER (M.). — Tolerance and efficacy of single high-dose of ivermectin for the treatment of loiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1993, 48, 186-192.

17. PARIS (L.), DATRY (A.), DUREPAIRE (R.), FELIX (H.), GAXOTTE (P.), DANIS (M.) & GENTILINI (M.). — Intérêt de l'ivermectine dans le traitement initial de la loase. *Presse Méd.*, 1991, 20, 1393.
18. PULLIAM (J. D.), SEWARD (R. L.), HENRY (R. T.) & STEINBERG (S. A.). — Investigating ivermectin toxicity in collies. *Veterinary Medicine*, 1985, 80, 33-40.
19. RICHARD-LENOBLE (D.), KOMBILA (M.), RUPP (E.), PAPPAYLIOU (E. S.), GAXOTTE (P.), NGUIRI (C.) & AZIZ (M.). — Ivermectin in loiasis and concomitant *O. vulvulus* and *M. perstans* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1988, 39, 480-483.
20. SEAMAN (J. T.), EAGLESON (J. S.), CARRIGAN (M. J.) & WEBB (R. F.). — Ivermectin B₁ toxicity in a herd of Murray Grey cattle. *Austr. Veterinary Journal*, 1987, 64, 284-285.
21. VITRIS (M.), NKAM (M.), BINAM (F.), BLOUELE (M.), MOYO (S.) & HENGY (C.). — Méningoencéphalite filarienne : discussion à propos d'un cas. *Méd. Trop.*, 1989, 49, 293-295.

Commentaire en séance du 12 avril 1995

INTERVENTION DU PROFESSEUR LAPIERRE

L'absence d'hyperéosinophilie réactionnelle à la destruction des filaires adultes ou des microfilaires (?) lors du traitement par l'ivermectine n'est-elle pas due au fait que le taux de l'éosinophilie n'a pas été suivi au-delà de J5 ou J6?

Réponse de M. Ducorps : Je pense qu'en effet l'absence d'hyperéosinophilie réactionnelle tient à la précocité des

contrôles sanguins après le traitement, comme le suggère le Professeur Lapierre.

Tous les contrôles de NFS ont été faits à J3 et l'éosinophilie n'a pas été mesurée ultérieurement, les sujets n'étant suivis que pour la parasitémie.

Dans le cas grave de M. Tap Rob., un contrôle à J6 a cependant mis en évidence une remontée de l'éosinophilie, après la baisse initiale, à un taux supérieur au taux initial, ce qui va dans le sens de cette explication.

5.1.2. PREMIERE ESTIMATION DE L'INCIDENCE DES TROUBLES NEUROLOGIQUES APRES TRAITEMENT PAR IVERMECTINE

ARTICLE CI-JOINT : Chippaux JP, Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Ernould JC. Severe adverse reaction risks during mass treatment with ivermectin in loiasis-endemic areas. *Parasitology Today* 1996 ; 12 : 448-50

5.1.2.1. OBJECTIF ET METHODE

La survenue d'effets secondaires graves au cours des programmes de distribution d'ivermectine constitue un problème préoccupant. Nous avons cherché à estimer l'incidence de ces réactions post-thérapeutiques à partir des résultats de l'étude de Ducorps *et al.* (1995) et de données épidémiologiques sur la distribution des charges microfilariennes à *Loa loa* dans la population.

5.1.2.2. RESULTATS

Les éléments utilisés pour calculer cette estimation étaient les suivants :

- au vu des données disponibles concernant les personnes ayant développé des troubles neurologiques sévères après traitement par ivermectine et DEC, il apparaissait raisonnable de considérer que la valeur-seuil au-delà de laquelle existait un risque de présenter des complications était de 30 000 mf/ml,
- dans l'étude de Ducorps *et al.* (1995), un patient sur les 26 présentant une charge parasitaire supérieure à 30 000 mf/ml avait développé une encéphalopathie à *Loa loa* après traitement par ivermectine,
- dans la population adulte, la prévalence des parasitémiées supérieures à 30 000 mf/ml varie en fonction du niveau d'endémie de 0,5 % en zone de mosaïque savane/forêt à 4 % en zone de forêt dense,
- les études antérieures menées dans le département de la Lékié avaient montré que seuls les adultes pouvaient présenter des charges aussi importantes,
- nous avons donc estimé qu'en zone de forêt dense, l'incidence des troubles neurologiques dans la population adulte après traitement pouvait être d'environ 15 pour 10 000 ; si l'on considère que la population générale comprend 50 % d'enfants, l'incidence serait alors de 7,5 pour 10 000.

Cet article présente également sous la forme d'un tableau la description de 8 patients ayant présenté des troubles neurologiques dans les jours suivant un traitement par ivermectine. Ce dernier volet est le fruit d'un travail rétrospectif conduit sur dossiers médicaux.

5.1.2.3. DISCUSSION

Aucune estimation de l'incidence de ces complications après traitement n'était à ce moment là disponible. Nous avons donc tenté par extrapolation d'évaluer cette incidence en utilisant les résultats de l'étude précédente. Les chiffres d'incidence avancés dans cet article sont donc des estimations pour lesquelles nous n'avons pas donné d'intervalle de confiance.

Il était donc nécessaire de mener un travail spécifique, dans les conditions réelles d'utilisation de l'ivermectine, c'est à dire dans le cadre de traitements communautaires.

Severe Adverse Reaction Risks during Mass Treatment with Ivermectin in Loiasis-endemic Areas

J-P. Chippaux, M. Boussinesq, J. Gardon, N. Gardon-Wendel and J-C. Ernould

The control of onchocerciasis remains a priority in sub-Saharan Africa. Jean-Philippe Chippaux, Michel Boussinesq, Jacques Gardon, Nathalie Gardon-Wendel and Jean-Christophe Ernould here outline studies concerning possible severe adverse reactions to ivermectin used to control onchocerciasis in areas where loiasis is also endemic, and discuss precautions that may be advisable during the implementation of such programmes.

Ivermectin treatment has drastically changed the approach of onchocerciasis control programmes in the past decade. First trials conducted in African savannah, where the severity of onchocerciasis is well established, showed the good tolerance of ivermectin and the feasibility of large-scale treatments against onchocerciasis in these areas¹. The development of this strategy in Central Africa is in progress. The extension of these programmes in forest areas of Africa where onchocerciasis co-exists with loiasis brought into question the tolerance of ivermectin in patients infected with *Loa loa*. These studies are particularly important because severe adverse reactions following treatment with diethylcarbamazine (DEC) are observed in patients infected with *Loa loa*. First trials conducted in areas endemic for loiasis showed that ivermectin is well tolerated², even in patients with high level of *Loa loa* microfilariae (Mf) in their blood³. Following these results, large-scale treatment against onchocerciasis was implemented in areas endemic for loiasis. At the same time, trials for large-scale treatment against loiasis were done⁴. As these programmes progressed, several suspect cases were observed that led us to resume trials of ivermectin in loiasis patients with very high parasitaemia.

Assessing the situation

In South Cameroon, several patients presented severe problems days to weeks following ivermectin treatment. For eight of these patients, we failed to find any cause to explain their problems; these cases are documented in Table 1. One of these patients died 23 days after the dosing. It was impossible to attribute this death to ivermectin⁵. An accurate frequency for these severe problems, however, is difficult to obtain; the total number of people receiving ivermectin treatment is difficult to evaluate in areas endemic for loiasis because, in these areas, many teams are involved in ivermectin distribution. We assume that the

number of subjects treated with ivermectin in South Cameroon exceeds 100 000. In addition, the procedure for surveillance of programmes varies from one programme to another, and so it is probable that not all cases of severe side effects have been reported.

The *Loa loa* microfilaraemia before treatment was known in four of the eight patients who presented severe neurological complaints (Table 1). Parasitaemia of these patients was particularly high. This led us to study the tolerance for ivermectin in patients with very high *Loa loa* microfilaraemia. Some 112 volunteers, whose parasitaemia before treatment was higher than 3000 Mf ml⁻¹, received ivermectin in Hôpital Central, Yaoundé⁶. The purpose of this study was twofold: (1) to determine the threshold of microfilaraemia above which adverse reaction risks could appear; and (2) to establish which indicators permit identification of people at risk. Clinical and biological examinations of patients were made daily. We observed clinical and biological inflammatory signs (fever, headache, myalgia, arthralgia, increase of C-reactive protein), renal impairment (proteinuria, haematuria) and neurological disorders (asthenia, reduction of the activity, stupor). The presence of *Loa loa* Mf was observed in cerebro-spinal fluid (CSF) of several patients after treatment. One of them presented a stage 2 coma, ie. he reacted to aching stimulation but was unable to reply to questions. He recovered three weeks later after a simple symptomatic treatment (analgesic, anti-inflammatory, anti-allergic and diuretic). The severity of the symptoms was closely related to the level of the parasitaemia before treatment. The fever seemed to be the first objective sign revealing the presence of severe adverse reactions. It appeared the day following treatment, and lasted two or three days. The passage of the Mf in the CSF was progressive from the first day, increasing until Days 4–6, and then decreasing slowly. In ten patients who underwent lumbar puncture (LP) before and after treatment, we confirmed that the passage of the Mf in CSF was linked to the treatment, whereas the density of Mf in CSF was proportional to the initial parasitaemia. The incidence of adverse reaction in patients with parasitaemia higher than 15 000 Mf ml⁻¹ before treatment was significantly higher than for other patients. When parasitaemia before treatment was higher than 30 000 Mf ml⁻¹, severity of adverse reactions was obvious in most of the patients. The only patient showing a Karnofsky's index (a clinical score assessing the mobility and autonomy of patients presenting neurological disorders) below 70% presented more than 150 000 Mf ml⁻¹ before treatment. This value of the Karnofsky's index indicates a loss of autonomy, necessitating hospitalization; for several days the patient needed assistance to feed and drink.

Jean-Philippe Chippaux is at CERMES, BP 10887, Niamey, Niger. Michel Boussinesq is at ORSTOM, 213 rue La Fayette, 75010 Paris, France. Jacques Gardon, Nathalie Gardon-Wendel and Jean-Christophe Ernould are at Antenne ORSTOM du Centre Pasteur du Cameroun, BP 1274, Yaoundé, Cameroon. **Tel: +227 75 20 45, Fax: +227 75 31 80, e-mail: chippaux@niamey.orstom.ne**

Table 1. Severe adverse reactions following treatment with ivermectin

| | Case 1 | Case 2 | Case 3 | Case 4 | Case 5 | Case 6 | Case 7 | Case 8 |
|---|--|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Village | Ntui | Ntui | Pouma ^a | Elig Mfomo | Nkolassi | Mbakamo | Ngat ^b | Ngat ^b |
| Age /sex | 20/M | 40/F | 37/M | 69/M | 44/M | 42/M | 27/M | 59/F |
| Parasitaemia (Mf ml ⁻¹) | 139 000 | 102 000 | ? | 'Many' at Day 17 after treatment | 'Few' at Day 7 after treatment | ? | 199 000 | 217 000 |
| Associated parasites | <i>O. volvulus</i> (250 per skin-snip) <i>M. perstans</i> (1800 Mf ml ⁻¹) | <i>O. volvulus</i> (140 per skin-snip) <i>M. perstans</i> (650 Mf ml ⁻¹) | <i>O. volvulus</i> (?) | ? | ? | ? | None | <i>O. volvulus</i> (7 per skin-snip) |
| Ivermectin ^c dose (µg kg ⁻¹) | 200 | 200 | 150 | 150 | 150 | 150 | 200 | 200 |
| First symptoms (Day 1) | Asthenia? | Headache asthenia? | ? | ? | Asthenia anorexia | Asthenia | Headache asthenia | Headache asthenia |
| Time to report (h) | 24 | 24 | 72 | ? | 24 | 24 | 48 | 48 |
| Fever (>38°C) | Yes | Yes | Yes | No at Day 17 | Yes | Yes | Yes | No |
| Main symptom reported | Stupor (Day 1) | Stupor (Day 2) | Stupor (Day 4) | Stupor (Day 6) | ? | ? | Coma (Day 3) | Stupor (Day 4) |
| Main symptom observed | Lethargy | Lethargy | | Stupor (Day 17) | Stupor | | | |
| % disability (Day 3/Day 8) | 50 | 50 | >80 | ? | ? | ? | 70 | 50 |
| Mf in CSF ^d | ? | ? | >100 Mf ml ⁻¹ (Day 4) | ? | ? | 'Few' at Day 4 | <1 Mf ml ⁻¹ (Day 4) | ? |
| Evolution | Recovery (Day 21) | Recovery (Day 15) | Death (Day 23) | Recovery (Day 25) | Left hospital (Day 20) | Left hospital (Day 10) | Recovery (Day 21) | Recovery (Day 15) |

^a Ref. 5.^b Ref. 7.^c Day 0, day treatment (ivermectin dose) given.^d CSF, cerebrospinal fluid.

Collating available data

The frequency of severe adverse reactions occurring during large-scale treatment with ivermectin in areas endemic for loiasis can be estimated by combining observations collected during the clinical study⁶ (reported above) and epidemiological data on the prevalence of people with high *Loa loa* parasitaemia. Surveys were performed in 46 selected villages according to a cline between savannah and forest zones in Cameroon (M. Boussinesq, unpublished). Blood samples (thick smears of 30 ml) were taken between 10.00 am and 3.00 pm. Prevalence of young people (under 15 years) with parasitaemia higher than 30 000 Mf ml⁻¹ was negligible. The prevalence of adults presenting more than 30 000 Mf ml⁻¹ ranged between 0.5% at the border of savannah to 4% in dense forest zone. The population at risk, therefore, essentially comprised adults, and represented about 50% of the general population.

The evaluation of the prevalence of severe neurological adverse reactions obtained from data collected during large-scale treatments corroborates the findings of the hospital trial. Population at risk can be estimated at about 200 subjects out of 10 000 people

living in areas endemic for loiasis, and severe adverse reactions could occur in 5–10 of these people.

Recommendations

Therefore, severe adverse reaction risks should be considered during large-scale treatments with ivermectin in areas endemic for loiasis, and our observations indicate that precautions are advisable during the implementation of such programmes. On the one hand, it is necessary to define more accurately the criteria of choice for people who need ivermectin treatment. On the other hand, we think that it is desirable to modify implementation of large-scale treatment with ivermectin. We recommend the following measures:

(1) Information of treated population will have to specify risks of adverse reactions, clinical predictive signs of such reactions (fever, headache, myalgia, arthralgia) and to incite patients or their carers to report such symptoms immediately to surveillance teams in order to receive treatment (analgesic, anti-inflammatory, anti-allergic and diuretic) and advice concerning their food and beverage regimens.

(2) Post-treatment surveillance will have to be improved and, besides the recommended surveillance in

the 36 h following the treatment, a further visit in the treated community will be required on Day 3–4 to check patients presenting severe adverse reactions (fever, reduction of activity, stupor, coma) and to transport them to a place where dispensary or hospital therapeutic management will be ensured.

(3) A system of pharmacovigilance should be organized in areas endemic for loiasis to document these adverse reactions.

Because this is an important problem, it seemed useful to be aware of possible severe adverse reactions after treatment with ivermectin in Central Africa, and to take all possible precautionary measures during large-scale treatment programmes, instituting more efficient supervision.

Acknowledgements

This work received financial support from the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Disease (ID. 930585). Authors are particularly grateful to Stéphane Ranque and to Michel Ducorps for their support and thank Elie C. Njitoyap Ndam, Jacques Millan, Wenceslas Ndong, Joseph Kamgno, Grace Fobi,

Philippe Richard, Rémi Poitevin, René Owona-Essomba, Pierre Ngoumou, Francis Louis, Amos Sam-Abbenyi, Bertrand Maubert, Sefenson Nkinin, Jean-Pierre Agbor, Demanga-Ngangué and all the medical and technical staff of Centre Pasteur of Cameroon, of Hôpital Ad Lucem at Efofok and of districts Mbam & Inoubou, Mbam & Kim, Lékié and Nyong and So'o.

References

- 1 Prod'Hon, J. *et al.* (1991) Lutte contre l'onchocercose par ivermectine: résultat d'une campagne de masse au nord-Cameroun. *Bull. OMS* 69, 443–450
- 2 Richard-Lenoble, D. *et al.* (1988) Ivermectin in loiasis associated with or without concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 39, 480–483
- 3 Carne, B. *et al.* (1991) Essai thérapeutique de l'ivermectine au cours de la loase à moyenne et forte microfilarémie. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 71, 47–50
- 4 Chippaux, J-P. *et al.* (1992) Ivermectin treatment of loiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 86, 289
- 5 WHO (1991) Encephalitis following treatment of loiasis. *WHO Drug Information* 5, 113–114
- 6 Ducorps, M. *et al.* (1995) Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 88, 105–112
- 7 Chippaux, J-P. *et al.* (1993) Adverse reactions following ivermectin treatment in hyperendemic loiasis area. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 49, 161

5.1.3. ETUDE PROSPECTIVE DE L'INCIDENCE DES REACTIONS NEUROLOGIQUES APRES TRAITEMENT PAR IVERMECTINE DANS UNE REGION OU L'ONCHOCERCOSE ET LA LOASE SONT CO-ENDEMIQUES

Article ci-joint : Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. Lancet 1997 ;350 :18-22

5.1.3.1. PRESENTATION DE L'ETUDE

L'absence de système de pharmacovigilance au Cameroun ne nous permettait pas d'aborder l'évaluation de l'incidence par une étude d'observation passive. Nous avons noté à plusieurs reprises que les cas de réactions sévères n'étaient pas déclarés, comme prévu, aux autorités du Ministère de la Santé Publique, ni au Comité d'Experts Mectizan. De plus, l'ivermectine étant distribuée par plusieurs intervenants dans la Province du Centre-Cameroun, il était difficile d'estimer le nombre de personnes traitées dans cette zone à risque, où onchocercose et loase sont co-endémiques. Nous avons donc entrepris une étude visant à surveiller, pendant une semaine après traitement par ivermectine, une cohorte de 25 000 personnes. Cet effectif a été calculé en fonction des résultats de Chippaux *et al.* (1996) présentés plus haut. Cette étude a reçu le soutien financier de TDR et de l'ORSTOM.

Au cours de cette étude, nous avons cherché à minimiser les biais liés à la sous-notification des cas par un système de surveillance actif et ceux liés à la sur-notification par l'examen attentif de chaque dossier.

Le département où nous avons réalisé cette étude fait partie des zones considérées comme prioritaires pour la mise en place des programmes de distribution d'ivermectine. L'organisation non-gouvernementale responsable de cette zone prévoyait de traiter à large échelle les villages concernés par cette étude au cours de l'année 1996. Lors de ce traitement, la surveillance des effets secondaires devait être assurée par des agents villageois chargés de déclarer la survenue d'éventuelles réactions graves aux infirmiers des centres de santé, lesquels devaient à leur tour informer le médecin de district. L'expérience nous a montré que ce système, très décentralisé et comprenant plusieurs intermédiaires, ne favorisait pas la circulation de l'information entre le village et le district. En conséquence, un certain nombre de réactions graves, survenues avant le début de notre étude n'avait pas été signalé ni pris en charge précocement. Le système de surveillance mis en place dans le cadre de notre étude offrait *a priori* de meilleures garanties de dépistage et de prise en charge des cas. Dès lors que la zone allait de toute manière être traitée, le Comité National d'Ethique du Cameroun et l'OMS ont donné leur accord pour la réalisation de

cette étude ; cependant, compte tenu des incertitudes concernant l'estimation de l'incidence, il a été décidé, en accord avec ces instances, que l'étude serait interrompue dès lors qu'auraient été recensés trois cas de coma ou un cas de décès attribuables au traitement.

A l'objectif principal constitué par l'évaluation de l'incidence, s'ajoutait la recherche d'éléments permettant de conforter les données disponibles sur le rôle de la loase dans la survenue de ces complications.

Tous les patients ont été traités par ivermectine à la dose de 150 µg/kg et une goutte épaisse calibrée (50 µl de sang) permettant de mesurer la charge microfilarienne à *Loa loa* a été réalisée avant traitement chez toutes les personnes de 15 ans et plus.

Cette étude a également permis de définir une classification des effets secondaires basée sur le retentissement fonctionnel. Les patients ont été répartis en 5 groupes :

- absence de déclaration d'effet secondaire,
- effets secondaires mineurs, c'est à dire n'entraînant pas de retentissement fonctionnel,
- effets secondaires marqués, entraînant un retentissement fonctionnel ne nécessitant pas de prise en charge permanente,
- effets secondaires graves non neurologiques, définis par un retentissement fonctionnel nécessitant, pendant au moins une semaine, une prise en charge permanente pour les activités quotidiennes,
- effets secondaires neurologiques graves, définis par l'existence de signes neurologiques objectifs avec troubles de la conscience.

En ne retenant que les événements les plus préoccupants, nous avons étudié quels étaient les facteurs de risque et tenté de modéliser la relation existant entre l'incidence et le facteur de risque principal. Pour cette analyse, nous avons d'abord utilisé le modèle de régression logistique. Ensuite, en ne retenant que le facteur de risque principal, nous avons proposé une modélisation de la relation à l'aide du modèle Probit.

5.1.3.2. RÉSULTATS

Cette étude a dû être interrompue après le traitement de 17 877 personnes, dont deux ont développé un coma. Cette décision d'interrompre l'étude a été justifiée par deux raisons principales. La première tient à la sévérité de l'état clinique du deuxième patient ayant développé un coma, qui nous a fait craindre une évolution vers une issue fatale. La deuxième est que cet

événement a provoqué une chute importante de la couverture thérapeutique inférieure à 15 % de la population cible.

La description clinique et biologique des deux cas de coma a fait l'objet d'une publication ci-jointe (Boussinesq *et al.*, 1997) et sera présentée brièvement dans le paragraphe suivant.

En dehors des deux patients ayant développé un coma, nous avons observé, chez 20 personnes, la survenue d'un état morbide préoccupant. Ces 20 patients, dont l'état a nécessité une prise en charge médicale, ont présenté une altération de l'état général entraînant une perte de l'autonomie pendant au moins une semaine. Comme pour les deux cas de coma, une description clinique sera proposée dans le paragraphe suivant.

De cette analyse, il ressort que la charge microfilarienne à *Loa loa* est le facteur de risque principal. La relation entre cette dernière et la survenue des effets secondaires graves est forte et stable.

Nous proposons une modélisation de la relation entre l'incidence des réactions graves et la charge microfilarienne à *L. loa* en utilisant le modèle Probit. Cette partie de l'analyse, qui n'a pas été retenue dans l'article ci-joint, permet de décrire une relation linéaire entre le probit de l'incidence et la charge microfilarienne exprimée en logarithme dont l'équation est :

Probit (incidence) = 3,960 + [1,87*(mfl - 11,06)] où mfl représente la charge microfilarienne à *L. loa* en ml exprimée en logarithme népérien. Ces données s'adaptent bien au modèle probit comme le montre le χ^2 d'hétérogénéité (3,65 ; 6 ddl), ce qui permet de donner une représentation graphique de cette relation (Figure 2).

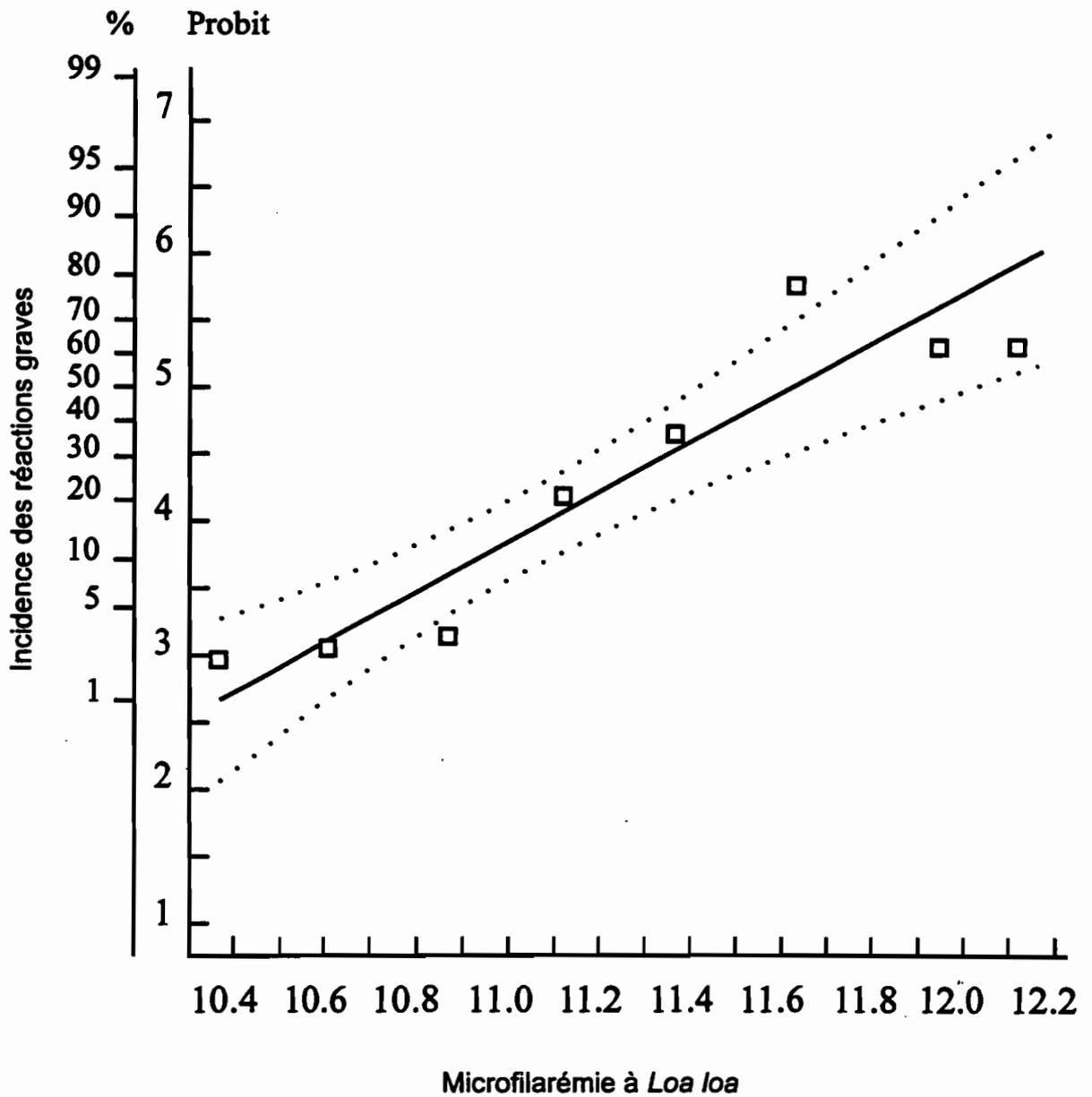


Figure 2 : Droite de régression et intervalle de confiance à 95% montrant la relation entre la charge microfilarienne à *L. loa* (par ml, exprimée en logarithme népérien) et le probit de l'incidence des effets secondaires graves

5.1.3.3. DISCUSSION

Cette étude permet de préciser l'incidence des encéphalopathies post-thérapeutiques dans les conditions normales de distribution de l'ivermectine dans une zone de coendémie de loase et d'onchocercose.

Elle apporte de nombreux éléments épidémiologiques permettant d'étayer l'hypothèse de l'existence d'une relation causale entre la présence d'une forte microfilarémie à *L. loa* et la survenue de ces accidents :

- la relation est spécifique : tous les cas observés ont une forte microfilarémie à *L. loa*,
- ces événements surviennent entre le deuxième et le cinquième jour après le traitement par ivermectine,
- la relation est forte et stable au plan statistique,
- l'incidence est proportionnelle à l'intensité de l'exposition,
- la relation est cohérente sur le plan biologique et clinique et est compatible avec ce qui était observé par le passé après traitement par la diéthylcarbamazine.

Les résultats présentés dans cet article permettent, lorsque l'on connaît la distribution des charges parasitaires dans la population, d'évaluer quel est le risque encouru lors d'un traitement par ivermectine.

Sous réserve que les responsables des programmes de distribution d'ivermectine aient clairement identifié le bénéfice attendu pour les populations, les résultats de cette étude devraient permettre d'orienter leurs priorités en utilisant une démarche de type bénéfice / risque.

L'article présenté ci-dessous a fait l'objet d'un commentaire rédigé par Gilbert M Burnham dans la section *Commentary* du *Lancet* le 5 juillet 1997. Ce texte est proposé en annexe (page 227).

Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection

Jacques Gardon, Nathalie Gardon-Wendel, Demanga-Ngangue, Joseph Kamgno, Jean-Philippe Chippaux, Michel Boussinesq

Summary

Background In 1995, the World Bank launched an African Programme for Onchocerciasis Control to eliminate *Onchocerca volvulus* disease from 19 African countries by means of community-based ivermectin treatment (CBIT). Several cases of encephalopathy have been reported after ivermectin in people heavily infected with microfilariae of *Loa loa* (loiasis). We assessed the incidence of serious events in an area where onchocerciasis and loiasis are both endemic.

Methods Ivermectin (at 150 µg/kg) was given to 17 877 people living in the Lékié area of Cameroon. 50 µL samples of capillary blood were taken during the daytime before treatment from all adults (aged ≥15 years), and the numbers of *L loa* and *Mansonella perstans* microfilariae in them were counted. Patients were monitored for 7 days after treatment. Adverse reactions were classified as mild, marked, or serious. Serious reactions were defined as those associated with a functional impairment that required at least a week of full-time assistance to undertake normal activities. We calculated the relative risk of developing marked or serious reactions for increasing *L loa* microfilarial loads. Risk factors for serious reactions were identified and assessed with a logistic regression model.

Findings 20 patients (0.11%) developed serious reactions without neurological signs but associated with a functional impairment lasting more than a week. Two other patients were in coma for 2–3 days, associated with *L loa* microfilariae in cerebrospinal fluid. Occurrence of serious reactions was related to the intensity of pretreatment *L loa* microfilaraemia. The relative risk of developing marked or serious reactions was significantly higher when the *L loa* load exceeded 8000 microfilariae/mL; for serious reactions, the risk is very high (odds ratio >1000) for loads above 50 000 microfilariae/mL.

Antenne ORSTOM auprès du Centre Pasteur, BP 1274, Yaounde, Cameroon (J Gardon MD, N Gardon-Wendel MD, J Kamgno MD, J P Chippaux MD, M Boussinesq MD); Section Départementale de la Santé Publique du Mbam, Bafia, Cameroon (Demanga-Ngangue TSSP)

Correspondence to: Dr J Gardon, Antenne ORSTOM auprès du Centre Pasteur, BP 1274, Yaounde, Cameroon

Interpretation Epidemiological surveys aimed at assessing the intensity of infection with *L loa* microfilariae should be done before ivermectin is distributed for onchocerciasis control in areas where loiasis is endemic. In communities at risk, monitoring procedures should be established and adhered to during CBIT so that people developing serious reactions may receive appropriate treatment.

Lancet 1997; 350: 18–22

See Commentary page 2

Introduction

Onchocerciasis is a major public-health and socio-economic problem in many rural areas of Africa. In the 19 endemic countries outside the area of the Onchocerciasis Control Programme in West Africa (OCP), some 94.5 million people are exposed to the risk of infection with *Onchocerca volvulus*, and more than 15 million are infected.¹ In parts of 12 of these countries, *Loa loa* infections are also endemic.

Ivermectin has proven to be a safe microfilaricide and microfilarial suppressant, suitable for the mass treatment and control of onchocerciasis;^{2–4} and the manufacturer, now provides the drug free of charge for the treatment and control of onchocerciasis in endemic countries. Mass ivermectin distribution programmes are now being implemented in most endemic countries. In December, 1995, the World Bank, in cooperation with WHO, the ministries of health of the participating countries, and several non-governmental development organisations, launched the African Programme for Onchocerciasis Control (APOC), which aims to develop self-sustaining, countrywide, community-based ivermectin treatment (CBIT) programmes in the 19 endemic African countries outside the OCP.⁷

APOC's strategy is to deliver ivermectin by community-based distributors supervised only by monitoring teams. In areas where loiasis is also endemic, some cases of encephalopathy have been recorded after treatment with ivermectin.^{8–10} These patients had very high *L loa* microfilaraemia and *L loa* microfilariae in cerebrospinal fluid (CSF), suggesting that ivermectin may occasionally provoke an *L loa* encephalopathy similar to that seen after treatment of loiasis with diethylcarbamazine.¹¹

The aims of this study were to evaluate the incidence of serious reactions after treatment with ivermectin in an

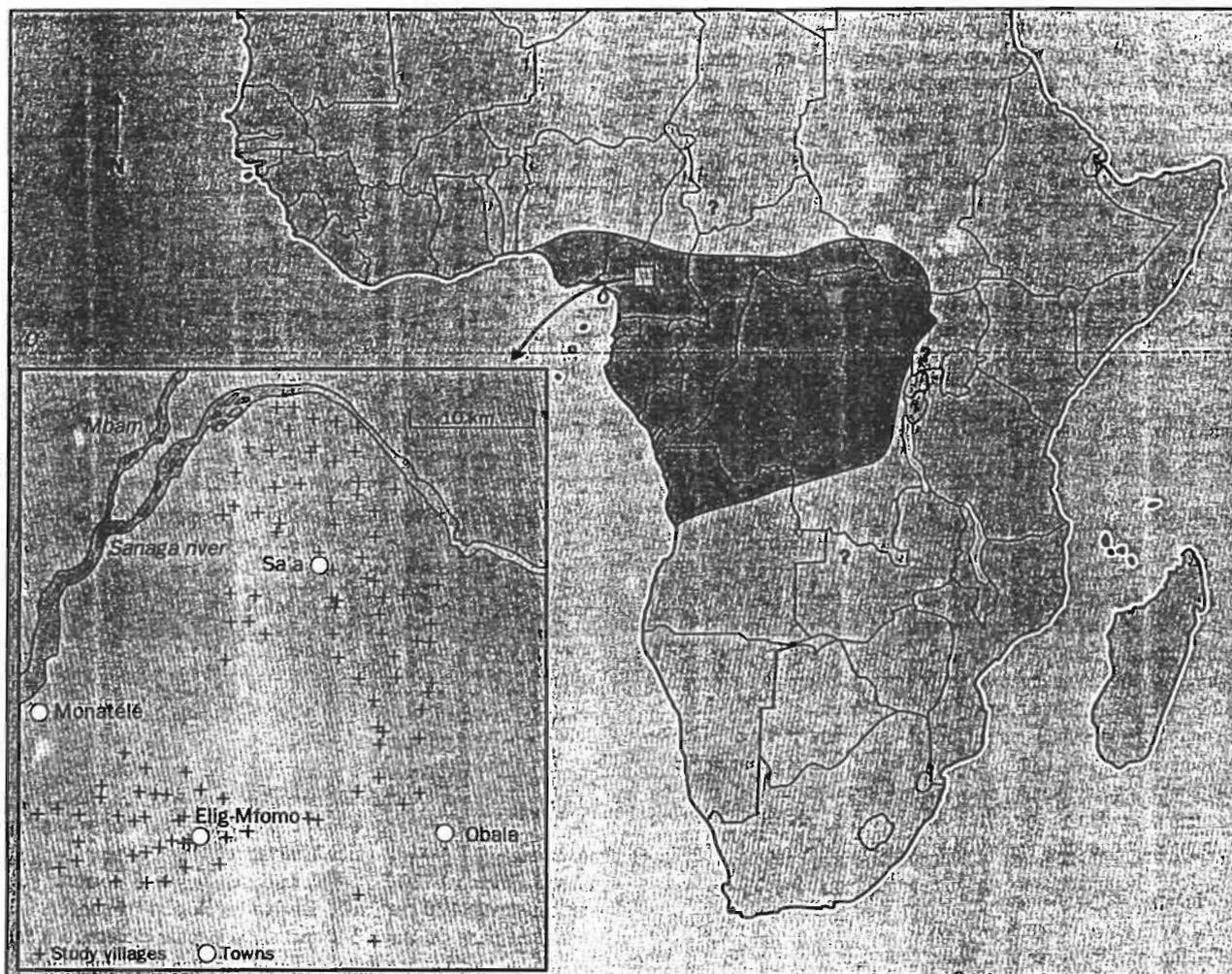


Figure 1: Distribution of *Loa loa* and situation of study area and study villages

+ = study towns and villages. Dark green area is that endemic for *Onchocerca volvulus* and *Loa loa*. ? = endemicity not known.

area of Cameroon where onchocerciasis and loiasis are both endemic, and to record the relation between serious reactions and the intensity of pretreatment *L loa* microfilaraemia.

Patients and methods

The study protocol, which was approved by the Ministry of Public Health of Cameroon and by WHO, involved 1-week follow-up of a cohort of people treated with ivermectin. The study was conducted in 106 villages of the Lékié Division (Central Province, Cameroon; figure 1), where 40–95% of the residents were infected with *O volvulus*, and 10–33% had *L loa* microfilaraemia (MB, unpublished data). The area was also endemic for the minimally pathogenic *Mansonella perstans*. The age and sex distribution of the population was known from the 1987 Cameroon population census. The name, sex, age, and information on previous filaricidal treatment were recorded for all participants. Capillary blood smears (50 μ L) were taken between 1000 h and 1600 h from all individuals aged 15 years or older. Blood samples were not taken from children because previous epidemiological surveys in the study area have shown that they had low *L loa* microfilaraemia. After giemsa staining, the slides were stored and examined for microfilariae after 1–2 weeks. Microfilarial loads for each filarial species were expressed per mL blood. No skin snips were taken. Ivermectin was given at a standard dose of 150 μ g/kg, after the usual exclusion criteria had been applied.*

During the distribution of ivermectin, patients were informed that any reactions would be recorded from the next day to day 7, and would be treated free of charge. Monitoring was performed

by physicians, with the assistance of selected residents who were asked to visit all the households, especially the remote ones, in order to record eventual serious reactions.

Reactions to treatment were classified according to the existence of functional impairment: no complaint, patients who did not report any reaction; mild reaction, patients who complained of reactions (headache, joint pains, itching, oedema) not accompanied by any functional impairment; marked reaction, patients who showed reactions similar to those developed by patients with mild reactions, but whose intensity was such that they were accompanied by functional impairment requiring, for several days, assistance in performing some everyday natural functions and household activities; serious non-neurological reactions, patients who showed a functional impairment that required for at least 1 week full-time assistance, these patients usually stayed in bed or in armchairs, and had difficulty in standing up or walking, but no neurological signs were found; and serious neurological reactions, patients who developed disorders of consciousness and objective neurological signs and admitted to hospital.

Incidence of serious reactions was calculated on the total number of treated patients, and CIs calculated according to the Poisson distribution.¹² We calculated the relative risk of marked or serious reactions for increasing *L loa* microfilarial loads. The reference group included all patients who did not show *L loa* microfilaraemia, and the *L loa* load in the microfilaraemic patients was expressed as $mfl = \log(x)$, where (x) is the microfilarial count per mL. The CIs of the relative risks were calculated with Taylor series approximation. The reason why the patients with marked reactions were added in this step of the analysis is explained below (see Results). The third step of the

analysis aimed at identifying risk factors for developing serious reactions. In this analysis, the microfilarial load was expressed as $\text{mfL} = \log_e(x+1)$ to include those individuals who were amicrofilaraemic. A univariate analysis was first done to identify whether sex, age, and *M. perstans* microfilarial load were significantly associated with the occurrence of serious reactions. A multivariate analysis, using the logistic regression model,¹¹ was then done to evaluate the relation between the *L. loa* microfilarial load and the occurrence of serious reactions, taking into account the above covariates.

In the univariate analysis, the χ^2 test and the Fisher's exact test were used for assessing the significance of differences in proportions. The comparison of means was done by analysis of variance, or the Kruskal-Wallis test when the variances had been found significantly different by the Bartlett's test. In the logistic regression model, the significance of the coefficients was tested with the likelihood ratio test and the Wald test. Analyses were done with Epi Info (version 5), and EGRET (version 0.26.6), software packages.

Results

17 877 people were treated; age and sex distributions were close to those of the total population, although there was a slight over-representation of children aged 10–14 years, and a slight under-representation of women aged 15–39 and of men aged 20–54. 6415 (35.9%) adults and 8261 children (46.2%) received their first filaricidal treatment; 2823 adults (15.8%) and 378 children (2.1%) had a history of previous filaricidal treatment (ie, either ivermectin or, for 154 of the adults, diethylcarbamazine). For technical reasons, 865 blood smears could not be examined and the number of patients included in the analysis of microfilarial loads was thus 5550.

Incidence of reactions

Of 17 877 patients treated, 4700 (26.3%; 2030 male and 2670 female) reported at least one reaction (table 1). 20 patients developed serious non-neurological reactions (incidence rate: 11.2/10 000; [95% CI 6.8–17.3]); 19 had never received any filaricide treatment previously, and one was a woman, aged 70, who had been treated with diethylcarbamazine in 1990 and whose *L. loa* and *M. perstans* microfilarial loads before ivermectin treatment were 142 400 and 0 mf/mL, respectively. In all but one case, the reaction was recorded before day 5. The reaction of one man, aged 80, was recorded on day 7; according to his family, after having had a mild reaction, he developed functional impairment on day 5, developed acute

| | No complaint | Mild reaction | Marked reaction | Serious non-neurological reaction |
|---|--------------|---------------|-----------------|-----------------------------------|
| Number of people treated | 13 177 | 4636 | 42 | 20 |
| Adults (>15 years) | 5770 | 3415 | 31 | 20 |
| Adults never treated | 3872 | 2497 | 25 | 19 |
| Median age (years) | 13 | 30 | 33 | 37 |
| M/F | 0.93 | 0.75 | 1.47 | 3 |
| Number of people examined | 3378 | 2130 | 22 | 18 |
| Prevalence of <i>L. loa</i> mf (%) | 27.4 | 32.7 | 72.7 | 100 |
| Geometric mean <i>L. loa</i> microfilaraemia (mf/mL) | 7 | 12 | 848 | 83 448 |
| Prevalence of <i>M. perstans</i> mf (%) | 18.7 | 21.1 | 59.1 | 66.7 |
| Geometric mean <i>M. perstans</i> microfilaraemia (mf/mL) | 1 | 2 | 24 | 38 |

mf=microfilariae.

*Data on two patients who developed serious neurological reactions are given in the text. The median age and the sex ratio were calculated on the number of persons treated. The persons examined were those adults who received their first filaricide treatment and from whom blood smears were prepared before treatment.

Table 1: Pretreatment characteristics*

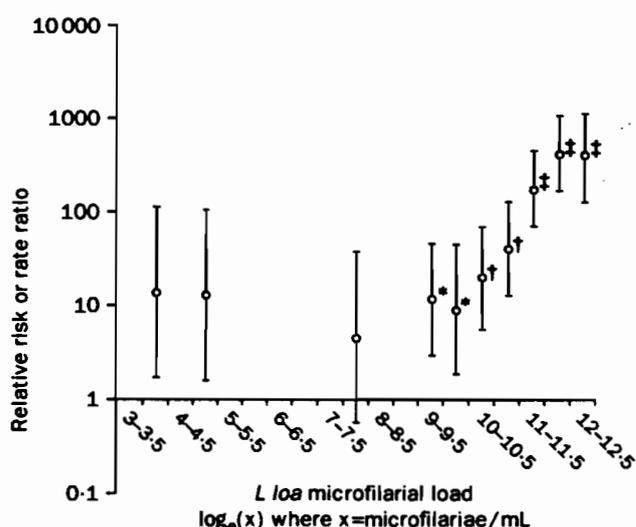


Figure 2: Relative risk of developing a marked or serious reaction for increasing *L. loa* microfilarial loads

Reference group: patients without *L. loa* mf. *L. loa* microfilarial load = $\text{mfL} = \log_e(x)$, where x is the microfilarial count per mL. Bars indicate 95% CI. For difference from reference group: * $p < 0.05$; † $p < 0.001$; ‡ $p < 10^{-4}$; other differences are not significant.

diarrhoea on day 7, was admitted to hospital on day 11, became hemiplegic, and died on day 22. Since the pretreatment *L. loa* microfilaraemia of this patient was 86 900 mf/mL, ivermectin may have been responsible.

Two patients developed serious neurological reactions, one 18-year-old man and one 32-year-old man, whose pretreatment *L. loa* microfilarial counts were 152 940 mf/mL and 50 520 mf/mL, and *M. perstans* counts 100 mf/mL and 420 mf/mL. Both developed disorders of consciousness on days 3–4 and then became comatose for 2–3 days. Both were incontinent of urine, and had motor and sensory deficits and hypertonia. The first patient had no tendon reflexes and, when he became conscious, complained of paraesthesia. The second patient was agitated, and showed involuntary movements, a transient grasping reflex, and brisk tendon reflexes. In both cases *L. loa* microfilariae were found on day 4 in the CSF and urine. The condition of both improved with symptomatic treatment and clinical examination was normal after 1 month. The incidence of serious neurological reactions was thus two of 17 877 (ie, 1.1 per 10 000 treated patients [upper limit of one-sided 95% CI 3.5 per 10 000]).

L. loa microfilarial load and reactions

Among the 5550 patients included in the analysis of *L. loa* microfilarial load, the relative risk of presenting with a reaction of any type when the patients showed *L. loa* microfilaraemia was 1.20 (95% CI 1.12–1.28; $p < 0.001$). The relative risks of developing serious reactions for increasing *L. loa* microfilaraemia could not be calculated because all patients who had such reactions were microfilaraemic for *L. loa*. The relative risks of developing marked or serious reactions for increasing *L. loa* microfilaraemia are shown in figure 2. The relative risk of developing marked or serious reactions was significantly higher as soon as *L. loa* microfilarial load exceeded 8100 mf/mL.

Risk factors for serious reactions

Univariate analysis showed that age, and pretreatment *L. loa* and *M. perstans* microfilarial loads were significantly

| Variables | Regression coefficient | SE | p | Odds ratio (95% CI) |
|-------------------------|------------------------|-------|--------|---------------------|
| Constant | -54.84 | 10.90 | <0.001 | |
| Age (30-44 years) | 2.18 | 1.02 | 0.032 | 8.8 (1.2-64.7) |
| Age (45-59 years) | -1.29 | 1.51 | 0.392 | 0.27 (0.01-5.30) |
| Age (\geq 60 years) | 1.89 | 1.22 | 0.120 | 6.64 (0.61-72.20) |
| <i>L loa</i> mfl.† | 4.74 | 0.97 | <0.001 | 114.7 (17.2-764.0) |
| <i>M perstans</i> mfl.† | 0.29 | 0.15 | 0.054 | 1.33 (0.99-1.78) |

*The odds ratios for *L loa* and *M perstans* mfl. correspond to an increase of 1 on a logarithmic scale. †mfl.=log_e(x+1), where x is the microfilarial count per mL.

Table 2: Logistic regression of factors associated with serious reactions to ivermectin

higher in those with more serious reactions (table 1). Four variables were included in the logistic regression model: *L loa* microfilarial load (as the presumed risk factor) and sex, age, and *M perstans* microfilarial load (as covariates). Age was divided into four classes: 15-29 (reference), 30-44, 45-59, and over 60 years. The model (table 2) confirmed that the occurrence of serious reactions was closely related to the *L loa* microfilarial load (odds ratio 114.7). People aged 30-44 were found to develop serious reactions significantly more often than those in the reference class.

Discussion

Ivermectin has proven to be a safe drug for onchocerciasis control, and can be delivered by small monitoring teams in most endemic areas. In 1995, more than 7 million people exposed to *O volvulus* were treated. Treated populations are well aware that reactions may occur, but the drug's popularity is high. However, the fall-off in attendance we noticed during the present study after the occurrence of several serious reactions suggests that such events might modify the target populations' attitude toward the drug. In addition, the treated population soon came to believe (as did we) that there is a continuum between mild side-effects and the serious neurological reactions. This might affect the future development of distribution programmes.

In a recent unpublished document, the Mectizan Expert Committee defined a "probable case of *L loa* encephalopathy temporally related to ivermectin treatment" (PLERI) as having to satisfy four criteria: coma occurring in a person previously healthy and without other underlying cause for the coma; onset of central nervous system symptoms within 5 days of treatment, and illness progressing to coma without remission; pretreatment *L loa* microfilaraemia 10 000 mfl/mL or more (or >1000 mfl/mL if sample obtained within 2 months after treatment); and *L loa* microfilariae present in CSF. Before September, 1995, three cases of PLERI had been reported, all in Cameroon.⁸⁻¹⁰ During the present study, two other cases have been recorded and the incidence of serious neurological reactions has been estimated to be about 1.1 per 10 000 people. The upper limit of 95% CI (3.5 per 10 000) is consistent with the estimation calculated previously by combining epidemiological data and results of a clinical trial (5-10 per 10 000).¹⁰

In the present study, the incidence of serious reactions that required careful medical attention was about 0.12%. However, biases related to the study design should be taken into account when considering this estimate. First, previous filaricides taken by about 18% of the patients might have lowered their *L loa* microfilarial load, so that they were less likely to develop serious reactions. Second, although most of the patients who had serious non-

neurological reactions had high *L loa* microfilarial loads, their illness may have been related not to their *L loa* infection or to the effect of ivermectin but to the death of *O volvulus* or to other causes. Third, since it was impossible to examine all the patients after treatment, some patients with serious reactions may have been missed. Because age was found to be a risk factor for the development of serious reactions, the under-representation of adults in the treated population, as compared with the whole population, might have led to an under-estimation.

This study shows that the initial *L loa* microfilarial load was the main risk factor for the development of serious reactions, and that the risk increased with the intensity of microfilaraemia. The association between *L loa* load and the occurrence of marked or serious reactions was found significant above 8000 mfl/mL. For higher values, the association was very close and stable. All patients who developed serious reactions were microfilaraemic for *L loa*. No case of a serious reaction has been previously reported during clinical trials of ivermectin against loiasis in Congo and Gabon,¹⁴⁻¹⁶ perhaps because these studies involved a relatively small number of patients, all of whom showed *L loa* microfilarial loads below 50 000 mfl/mL. This may also explain why PLERIs have been recorded only in Cameroon, because the intensity of infection with *L loa* may well be lower in the neighbouring countries (Central African Republic, Congo, Gabon, Nigeria), than in the Central Province of Cameroon. However, in Zaire many cases of *L loa* encephalopathy had been recorded after treatment with diethylcarbamazine.¹⁷ The threshold value of *L loa* microfilaraemia, above which a pronounced risk exists for the development of serious neurological reactions appears to be similar for ivermectin and diethylcarbamazine. Fain has suggested¹⁷ that patients harbouring more than 50 000 *L loa* mfl/mL are at risk of encephalopathy, but no precise incidence rate could be calculated.

Our assumption that the serious disorders recorded were induced by ivermectin, and did not arise spontaneously, is supported by several arguments: there was a strong temporal relation and a similar time interval (3-4 days) between the treatment and the appearance of the serious condition; ivermectin has been shown to provoke the passage of *L loa* microfilariae into the CSF of patients harbouring very high *L loa* microfilaraemia;⁹ and in agreement with Fain,¹⁷ we assume that most cases of *L loa* encephalopathy apparently unrelated to previous filaricidal treatment are not spontaneous. All cases of neurological disorders attributed to *L loa* before 1947, when diethylcarbamazine became available, were not encephalopathies but motor deficits,¹⁸⁻²⁰ or meningitis.²¹ Moreover, in the present study, the incidence rate of serious neurological reactions with a follow-up of 7 days was 2/17 877, corresponding to an incidence of 1 per 171 person-years. Of the 50 000 residents of the study villages, we would expect 292 cases of encephalopathy per year. No such endemic encephalopathy has ever been reported from the study area, and hence we believe that the possibility that the cases recorded during the present study occurred spontaneously is unlikely.

The risk of serious reactions associated with *L loa* infection, has considerable importance as part of the development of APOC in areas where infections with this parasite are of high prevalence and intensity. More extensive epidemiological research on the distribution of

loiasis, and the relation between prevalence and intensity of infection is needed. In areas where loiasis coexists with onchocerciasis, the ivermectin treatment should be carefully considered if the onchocerciasis found therein is not a serious public-health problem. In areas where blinding or severely disabling onchocerciasis coexists with loiasis, specific strategies, based on the identification of patients at risk, need to be developed. Specific health educational messages and monitoring strategies will also be needed. Every case of a serious reaction should be reported as recommended by the Mectizan Expert Committee.

Contributors

All the authors played a part in the design and execution of the study, and in data analysis. J Gardon, N Gardon-Wendel, J P Chippaux, and M Boussinesq wrote the paper.

Acknowledgments

We thank J Owona, Minister of Public Health, Cameroon; R Owona, Ministry of Public Health, Cameroon; B Bouchité, ORSTOM-Centre Pasteur, Cameroon; P Ngoumou, former National Coordinator, Onchocerciasis Control Programme, Ministry of Public Health, Cameroon; J J Ze, Elig-Mfomo Hospital, Cameroon; T Nyiama, Helen Keller International, Cameroon; F Chandre, ORSTOM, Montpellier, France; B Bégau, Université Victor Segalen, Bordeaux, and L Letenneur, Unité INSERM 330, Bordeaux, France. Supported by the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (Project ID number 950244), and l'Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération (ORSTOM). JG thanks the River Blindness Foundation for financial support.

References

- WHO Expert Committee on Onchocerciasis Control. Technical report series 852. Geneva: WHO, 1995: 27-43.
- Aziz MA, Diallo S, Diop IM, Larivière M, Porta M. Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet* 1982; ii: 171-73.
- Taylor HR, Greene BM. The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 460-66.
- Pacqué M, Elmets C, Dukuly ZD, et al. Improvement in severe onchocercal skin disease after a single dose of ivermectin. *Am J Med* 1991; 90: 590-94.
- Abiose A, Jones BR, Cousens SN, et al. Reduction in incidence of optic nerve disease with annual ivermectin to control onchocerciasis. *Lancet* 1993; 341: 130-34.
- Boussinesq M, Chippaux JP, Ernould JC, Quillévéré D, Prod'hon J. Effect of repeated treatments with ivermectin on the incidence of onchocerciasis in Northern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53: 63-67.
- Remme JHF. The African Programme for Onchocerciasis Control: preparing to launch. *Parasitol Today* 1995; 11: 403-06.
- Anon. Ivermectin: possible neurotoxicity. *WHO Drug Information* 1991; 5: 127-28.
- Ducorps M, Gardon-Wendel N, Ranque S, et al. Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. *Bull Soc Path Ex* 1995; 88: 105-12.
- Chippaux JP, Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Ernould JC. Severe adverse reaction risks during mass treatment with ivermectin in loiasis-endemic areas. *Parasitol Today* 1996; 12: 448-50.
- Carme B, Boulesteix J, Boutes H, Puruehnce MF. Five cases of encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbamazine. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 44: 684-90.
- Association pour la Recherche Méthodologique en Pharmacovigilance ed. Analyse d'incidence en pharmacovigilance. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance, 1992.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: Wiley, 1989.
- Richard-Lenoble D, Kombila M, Rupp EA, et al. Ivermectin in loiasis and concomitant *O volvulus* and *M persians* infections. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 39: 480-83.
- Carme B, Ebikili B, Mbisi A, Copin N. Essai thérapeutique de l'ivermectine au cours de la loase à moyenne et forte microfilarémie. *Ann Soc Belge Med Trop* 1991; 71: 47-50.
- Martin-Prével Y, Cosnefroy JY, Tshipamba P, Ngari P, Chodakewitz JA, Pinder M. Tolerance and efficacy of single high-dose ivermectin for the treatment of loiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 48: 186-92.
- Fain A. Les problèmes actuels de la loase. *Bull World Health Organ* 1978; 56: 155-67.
- Külz H. Über Volkskrankheiten im Stromgebiete des Wuri und Mungo in Kamerun. *Arch Schiffs- u Tropenhyg* 1908; 12: 547-77.
- Brunetière M. La filaire de l'oeil (filaria loa) peut-elle déterminer des complications cérébrales? *Gaz Hebdom Sci Méd (Bordeaux)* 1913; 30: 351-54.
- Bertrand-Fontaine, Schneider J, Wolffromm R, Cagnard V. Un cas de filariose cérébrale (double hémiplégie au cours d'une filariose à *F loa*). *Bull Mém Soc Méd Hôp Paris* 1948; 64: 1092-95.
- Bonnet R. Réflexions sur un cas de méningite aiguë à *Microfilaria loa*. *Mémoires Soc Méd Trop* 1943; 3: 273-77.

5.1.4. DESCRIPTION CLINIQUE DES CAS

ARTICLE CI-JOINT : Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Kamgno J, Ngoumou P, Chippaux JP. Three probable cases of *Loa loa* encephalopathy following ivermectin treatment for onchocerciasis. Am J Trop Med Hyg (*in press*)

5.1.4.1. PRESENTATION DE L'ETUDE

L'étude prospective des effets secondaires après traitement par l'ivermectine dans une région où coexistent loase et onchocercose nous a conduit à observer la survenue de deux nouveaux cas d'encéphalopathies probablement liés à la prise d'ivermectine. Dans l'article précédent, nous avons accumulé les arguments épidémiologiques permettant de suspecter le rôle de la charge microfilarienne à *Loa loa* dans la survenue de ces effets secondaires graves, mais nous n'avons abordé que de façon succincte la description clinique de ces encéphalopathies. Dans l'article que nous allons présenter maintenant, nous proposons une description clinique et biologique détaillée de ces deux cas, ainsi que celle d'un autre cas, survenu dans la même région lors d'un traitement de routine conduit par une ONGD. De plus, afin de pouvoir comparer les différents cas déjà décrits, nous avons résumé sous forme de tableaux les dossiers cliniques de deux autres cas observés par le passé qui correspondent à la définition de cas probable arrêtée lors d'une réunion du Comité d'Experts Mectizan. Cette réunion, qui s'est tenue à Paris au mois d'octobre 1995, avait pour objectif de réunir les informations disponibles pour mettre au point une série de définitions permettant de juger de l'imputabilité des cas décrits. A l'issue de cette rencontre, les définitions suivantes ont été retenues (nous avons donné ces définitions en anglais afin d'éviter toute distorsion induite par la traduction) :

- DEFINITE CASE (tissue diagnosis of *L. loa* encephalopathy) temporally related to treatment with Mectizan®
 - a) encephalopathy in which brain tissue obtained by autopsy or by needle sampling has microscopic findings consistent with *L. loa* encephalopathy (vasculopathy with evidence of *L. loa* microfilariae as a likely etiology)
 - b) onset of central nervous system symptoms and signs within five days of treatments with Mectizan®. Illness progressing to coma without remission
- PROBABLE CASE of *Loa* encephalopathy temporally related to treatment with Mectizan®
 - a) coma (without seizure, usually with fever) in a person who was previously healthy and has no other underlying cause of coma.
 - b) onset of central nervous system symptoms and signs within five days of treatments with Mectizan. Illness progressing to coma without remission
 - c) laboratory findings
 - I. blood

- required: *Loa loa* microfilaraemia > 10,000/ml (>1,000/ml in sample obtained post treatment with Mectizan[®] or diethylcarbamazine within previous 2 months)
- preferred additional information (1) knowledge of time of day blood specimen obtained, (2) a negative malaria smear (or if positive, no response to appropriate antimalarial therapy)

and/or

II. cerebrospinal fluid

- required: *Loa loa* mf present
- preferred additional information (1) clear fluid (not turbid, no blood stained), (2) minimal elevated (<100) or normal white cell count, (3) fewer than 1,000 red blood cells (not a blood stained tap likely to result in finding microfilariae), (4) no trypanosomes present
- COMA EVENT in a *Loa loa*-endemic area temporally related to treatment with Mectizan[®]
 - coma (without seizures, usually with fever) in a resident from an area known to have endemic loiasis, who was previously healthy and has no other underlying causes for illness. No laboratory studies available to support the diagnosis of *Loa loa* encephalopathy
 - onset of central nervous system signs and symptoms within 5 days of treatment with Mectizan[®]. Illness progressing to coma without remission.

5.1.4.2. RESULTATS

Nous débuterons la présentation de ces trois observations par celle du patient ayant développé une encéphalopathie fatale. Ce patient, âgé de 26 ans, avait été traité dans son village lors d'une distribution communautaire organisée par une ONGD. Treize jours après le traitement, les autorités sanitaires du Cameroun ont requis notre avis sur l'existence d'une relation entre l'état morbide observé et la prise d'ivermectine. Les éléments cliniques et biologiques relevés lors de son admission à l'hôpital d'Efok (département de la Lékié) étaient compatibles avec la définition de cas probable arrêtée par le Comité d'Experts Mectizan. Ce patient présentait encore des microfilaires vivantes de *Loa loa* dans le liquide céphalorachidien 13 jours après le traitement. Sa charge microfilarienne sanguine était de 3 600 microfilaires par ml. La famille, qui insistait sur le fait que ce jeune homme était auparavant en bonne santé, décrivait une altération de l'état général survenue dès le deuxième jour suivant le traitement associée à des troubles de la conscience apparus le cinquième jour. Par la suite, le patient était entré dans le coma. Il avait alors été conduit dans un centre de santé où un traitement symptomatique avait été mis en place. Devant l'aggravation de son état de santé, il avait été conduit à l'hôpital le plus proche. C'est au moment où ce patient entrait à l'hôpital que nous avons été consultés.

Lors de l'examen, il ressortait que la prise en charge en milieu hospitalier avait été tardive et que le patient avait déjà développé des complications sérieuses dues à l'absence de nursing au cours des deux premières semaines (déshydratation et escarres). De plus, une corticothérapie intensive mise en place au centre de santé et poursuivie à l'hôpital a probablement participé à la survenue de

complications infectieuses. Malgré cette prise en charge hospitalière, qui fut menée dans des conditions satisfaisantes, ce patient est décédé 21 jours après le traitement.

Les deux autres cas décrits dans cet article sont survenus au cours de l'étude que nous avons décrite dans l'article précédent. Dès le début de l'hospitalisation, nous avons insisté auprès de la famille et du personnel médical sur la nécessité de mettre en place un nursing intensif afin de limiter les complications du décubitus. Dans les deux cas, l'évolution a été favorable avec un simple traitement symptomatique. La période critique pendant laquelle une assistance médicale intensive a été nécessaire peut être évaluée à environ 10 jours. Les deux patients présentaient tous les critères nécessaires pour entrer dans la définition d'encéphalopathie probablement liée à la prise d'ivermectine. De plus, compte tenu de leur participation à l'étude, nous disposions de la charge microfilarienne avant traitement qui était respectivement de 50 520 et 152 940 microfilaires de *Loa loa* par ml.

Nous avons pu suivre l'évolution de ces deux patients pendant un an environ, ce qui nous a permis d'observer qu'ils ne semblent pas présenter de séquelles. Sur le plan clinique, on peut considérer que ces deux patients ont retrouvé un état de santé satisfaisant environ un mois après le traitement. Par contre, il a fallu attendre six mois pour que disparaissent les perturbations observées à l'électroencéphalogramme.

5.1.4.3. DISCUSSION

Compte tenu du système de surveillance des effets secondaires que nous avons mis en place, nous avons pu hospitaliser ces deux patients précocement. Cette prise en charge explique probablement l'évolution favorable de ces encéphalopathies. Cependant, malgré nos efforts pour dépister ces effets secondaires, nous avons vraisemblablement eu 24 à 48 heures de retard sur la prise en charge de ces deux patients. Pour le premier, alcoolique chronique, ce retard était consécutif à une mauvaise interprétation des troubles par la famille, qui pensait que l'altération de la conscience était due à un état d'ébriété. Pour le second, pensionnaire dans un lycée, le retard est dû au fait que le patient s'était enfermé dans sa chambre d'internat et que ces camarades ne se sont inquiétés de son absence en cours qu'après le congé de fin de semaine. Ces deux patients furent hospitalisés quatre jours après le traitement alors que les troubles de la conscience avaient débuté depuis 24 à 48 heures.

La comparaison des trois cas que nous venons de décrire avec les deux autres cas documentés par le passé (Anonyme, 1991 ; Ducorps *et al.*, 1995) permet de noter qu'il existe un certain nombre de points communs, mais aussi des différences importantes dans les tableaux cliniques observés

au cours de ces encéphalopathies. Dans tous les cas, il s'agissait d'hommes jeunes âgés de 18 à 40 ans, tous en bonne santé au moment du traitement et sans antécédent particulier. L'installation du coma a été précédée d'une période de 48 à 72 heures après le traitement pendant laquelle les patients ont présenté des symptômes mineurs (céphalées, arthralgies, asthénie). Pour les trois patients pour lesquels l'évolution a été favorable, la période la plus critique n'a duré que quelques jours autour du cinquième jour après le traitement. Dans les deux cas ayant évolué vers le décès, l'entrée dans le coma vers le quatrième jour a été suivie de complications infectieuses.

En ce qui concerne les symptômes neurologiques, nous avons noté que ces encéphalopathies ne sont pas responsables de troubles focalisés et que l'état clinique des patients s'est montré fluctuant au fil des jours. Il est impossible de décrire des symptômes neurologiques typiques, ce qui complique la formation des médecins amenés à identifier ces encéphalopathies.

THREE PROBABLE CASES OF *LOA LOA* ENCEPHALOPATHY FOLLOWING IVERMECTIN TREATMENT FOR ONCHOCERCIASIS

MICHEL BOUSSINESQ, JACQUES GARDON, NATHALIE GARDON-WENDEL, JOSEPH KAMGNO,
PIERRE NGOUMOU AND JEAN-PHILIPPE CHIPPAUX

ABSTRACT

Over the past nine years, more than 12 million people exposed to *Onchocerca volvulus*, infection have received at least one dose of ivermectin (Mectizan[®]), almost all without serious adverse reaction. However, since 1991, several cases with neurologic manifestations, including coma, have been reported after ivermectin treatment of persons, infected with *O. volvulus*, who harboured concomitant *Loa loa*, infection with very high microfilaremia (>50,000 microfilariae per ml blood). In 1995, four criteria were laid down to define «Probable cases of *Loa* Encephalopathy temporally Related to treatment with Ivermectin» (PLERI). The present paper describes three PLERI cases recorded in Cameroon and compares them with two others reported previously. Disorders of consciousness began 3-4 days after treatment. The objective neurologic signs were variable. The condition developed favourably in three patients who benefited from early hospitalisation and good nursing; their disorders of consciousness lasted only 2-3 days; the clinical examination became normal after one month; and electroencephalographic abnormalities disappeared after 5-7 months. Conversely, late diagnosis and delay in proper management in two others probably led to a worsening of the condition and to a fatal outcome related to the usual complications of coma. Besides these cases, patients with high *Loa* microfilaremia, who were treated, also developed milder neurologic manifestations causing functional impairment lasting for a week or more. Before launching mass ivermectin distribution programs to control onchocerciasis in Central Africa, communities where the intensity of concomitant *L. loa* microfilaremia is high, need to be identified, and specific educational measures and monitoring strategies should be developed and applied before they are treated.

INTRODUCTION

Mass ivermectin (Mectizan[®]) distribution programs (IDPs) against onchocerciasis are currently being developed in most African countries where the disease is endemic. Since 1989, several studies have shown that ivermectin is generally well tolerated by patients infected with *Loa loa*,¹⁻⁵ and consequently IDPs were extended to forested areas in Central Africa where loiasis is co-endemic with onchocerciasis. In 1991, the first case of encephalopathy following ivermectin treatment was recorded in Cameroon in a patient with *L. loa* microfilariae (mf) in both the blood and the cerebrospinal fluid (CSF).⁶ As similar accidents have been known to occur after diethylcarbamazine (DEC) treatment of loiasis, the hypothesis was raised, that ivermectin might also induce serious neurologic reactions in patients with high *L. loa* microfilaremia.⁷ Following the report of two other suspect cases in southern Cameroon,⁸⁻⁹ a clinical study of reactions to ivermectin treatment was carried out in the Central Hospital, Yaounde on 112 patients with *L. loa* microfilaremia exceeding 3,000 mf/ml. This study showed that ivermectin may provoke the passage of *L. loa* mf into the CSF and, during it, another case of *L. loa* encephalopathy was recorded.¹⁰ The present paper reports three new probable cases of *L. loa* encephalopathy occurring after ivermectin treatment between June 1995 and February 1996, and gives information on 20 other cases of severe functional impairment, without disorders of consciousness, which also occurred after treatment.

METHODS

Study area. All the cases were recorded in the Lekie Division of central Cameroon. This densely populated forest area lies along the left bank of the middle section of the Sanaga River, where 40-95% of the residents showed *Onchocerca volvulus* mf in the skin and 10-33% showed *L. loa* microfilaremia (Boussinesq M and others, unpublished data). The Lekie Division is also endemic for *Mansonella perstans* but not for lymphatic filariasis. The population belongs to the Eton ethnic group and the major occupations are subsistence farming and cocoa cultivation.

Case definition. The three cases of encephalopathy described here correspond to «Probable cases of *Loa* Encephalopathy temporally Related to treatment with Ivermectin» (PLERI), as defined by the

Mectizan Expert Committee (Central nervous system (CNS) complications of loiasis and adverse CNS events following treatment - Report of an invited consultation: 2-3 October 1995). This definition includes four criteria: 1) occurrence of a coma in a person who was previously healthy, and has no other underlying cause for the coma; 2) onset of the CNS symptoms and signs within five days of ivermectin treatment, and progression to coma without remission; 3) pre-treatment *Loa* microfilaremia exceeding 10,000 mf/ml, or *Loa* microfilaremia exceeding 1,000 mf/ml if the blood sample has been collected within the two months following treatment; and 4) presence of *Loa* mf in the CSF.

Case recording and pre-treatment examinations. All the cases described in the present paper were recorded after a first ivermectin treatment at a dose of 150 µg/kg body weight. Three patients developed serious neurologic manifestations. Case 1 had been treated routinely during an IDP carried out by a non-governmental organization; and thus no pre-treatment observations were made on this case. Cases 2 and 3 were recorded during an «incidence study» (ethically-approved by the World Health Organization and the Cameroon Ministry of Health and involving 17,877 persons) aimed at determining: 1) the incidence of serious neurologic reactions during the week following ivermectin treatment in an area where onchocerciasis and loiasis are coendemic, and 2) whether any relationship exists between the occurrence of serious neurologic reactions and the presence of intense *Loa* microfilaremia in treated patients.

Besides the neurologic reactions, 20 patients out of the 17,877 treated during the incidence study developed a less serious condition characterized by a severe functional impairment, but without disorders of consciousness or objective neurologic signs. This impairment was such that for several days they could not carry out any of their everyday domestic activities without a permanent assistance. This worrying condition will be referred below as «serious non-neurologic reaction».

From all persons aged 15 years or older in the incidence study, blood smears were taken just before dosing. The smears were made from 50µl of capillary blood collected by finger prick between 10.00 a.m. and 4.00 p.m., and were stained with Giemsa. These smears were examined subsequent to treatment and the microfilarial loads were expressed as mf/ml blood. No other samples, and no skin snips, were taken before treatment.

Laboratory examinations made after the appearance of adverse manifestations. These examinations were limited to the three patients who developed serious neurologic reactions (Cases 1, 2 and 3). The day of treatment was D0 and the subsequent days D1, D2, D3, etc.

Venous blood was taken, and capillary blood smears made (between 10.00 a.m. and 4.00 p.m.) on D13 for Case 1, and on D4 and D7 for Cases 2 and 3. The examinations included full blood counts, calculation of mf concentrations, determination of plasma electrolytes, glucose, creatinine, proteins, transaminases (SGOT and SGPT), creatin phosphokinase (CPK), C reactive protein (CRP), alkaline phosphatase, complement C3, and protein electrophoresis. In addition, haemoglobin electrophoresis was performed in Cases 2 and 3.

Some 3 ml of CSF were collected on D13 from Case 1, and on D4 from Cases 2 and 3. One ml was used for counts of red blood cells (RBC) and leucocytes, and for determination of glucose, proteins, and chlorides. One ml was centrifuged at 1,235 x g for 15 min and the mf in the pellet were counted.

Urine samples were collected on D13 from Case 1, on D4 and D7 from Case 2 and on D7 from Case 3. Some 10 ml were centrifuged at 4,750 x g for 5 min and the mf in the sediment were counted. The remainder of each sample was used for counts of RBC and leucocytes and for determination of glucose and proteins.

Electroencephalograms (EEG) were performed on Case 2 (on D15, D146 and D233) and on Case 3 (on D19, D105 and D159) by Professor G. Atchou, of the General Hospital, Yaounde.

CASE DESCRIPTIONS

The main clinical findings in the three PLERI cases described here are listed in Table 1 and are compared with the findings recorded from the two previous cases recorded in the literature.^{6, 10} The biological findings from the same five PLERI cases are recorded in Table 2.

Case 1. The patient was a 26-year-old male farmer, living in Okok (4°08'N, 11°15'E). Ten hours after treatment on D0 he complained of back-ache, neck pain and tinnitus. On D1 he had stomach pains and diarrhoea. On D2 and D3 he was very weak, unable to remain standing or to eat, and his neck

was stiff. On D4 he had difficulty in swallowing and speaking, and he was taken to a Health Center. On D5, he did not speak at all, he became incontinent of urine, and his temperature was 37.4°C. Treatment was started, including perfusion with glucose, dexamethasone, atropin, furosemide and diazepam. On D6 he became comatose until D9 when his fever rose to 38.5°C and penicillin and tube feeding were added to his treatment. His condition remained unchanged until he was hospitalised on D13. Between D13 and D16, he did not respond to commands or to painful stimuli; his eyes were open and corneal reflexes present; tendon reflexes were absent and there was no Babinski sign; his neck was stiff; he showed signs of dehydration and had large bedsores on the buttocks. Treatment included glucose infusion, intravenous betamethasone, tube feeding and treatment of his bedsores. On D17, the condition improved slightly, the patient being able to perform voluntary movements of the eyes, fingers, and legs. On D18, his condition worsened and his temperature rose because of a large abscess on one cheek. The betamethasone was interrupted, and replaced by ampicillin and gentamycin, but on D21 he died.

On D13 (see Table 2) his counts of *L. loa* and *M. perstans* mf in capillary blood were 3,600 mf/ml and 960 mf/ml respectively; his eosinophilia was nil; and the CRP and CPK levels were very high. The CSF was clear, with 10 live *Loa* mf/ml, and the protein level slightly elevated. *Loa* mf were also found in the urine. The other results were normal.

Case 2. The patient was a 32-year-old male farmer living in Mbazoa (4°20'N, 11°27'E), with no relevant medical history except for chronic alcoholism. On D1 he was weak and anorexic but was able to walk. On D2, he stayed in bed and did not speak any more. On D3 he became feverish, which was attributed to malaria and he was given chloroquine. On D4 his condition worsened and he was hospitalised. At this time, his temperature was 37.0°C, he was unable to stand, and was alternatively somnolent and restless; the general attitude of the joints was in flexion; the patient answered only «Yes» or «No» to questions, but in an incoherent manner, and otherwise, he did not speak at all; on command, he did not perform any voluntary movement; pain sensation was normal, the corneal reflexes feeble, pupillary reflexes normal, tendon reflexes very brisk and symmetric, and plantar responses flexor; he showed alternatively shaking of hands, and crumbling, dusting, and scratching movements; a very marked grasping reflex was recorded; there were no meningeal signs or hypertonia. Treatment with paracetamol and chlorpheniramin maleate was given. In the evening of D4, the patient was able to perform adjusted simple movements on command, and a spastic hypertonia with clasp-knife phenomenon was found. On D5 his condition was similar but he became incontinent and did not speak at all; surprisingly, he was able to hold a glass and to drink without help, and when an electric torch was given to him, he switched it on and off, but without relation with the examiner's command; the Glasgow score was 10; a cogwheel phenomenon had appeared at the wrists, elbows, and knees; pain sensation varied from second to second, with sometimes no response at all to pinching. On D6 in the morning, he was still somnolent, incontinent, and unable to speak or walk. In the evening his condition improved considerably, and he could just walk with assistance, speak spontaneously, respond to commands and recognise his relations; however, his face remained inexpressive; episodically, he showed a flexion attitude of the upper limbs, and involuntary movements appeared when he had to perform a mental effort. From then on his condition improved progressively. On D7 he could walk slowly with short steps but without help, and fundus examination showed bilateral retinal haemorrhages. On D8 and D9 involuntary movements became less frequent but a cogwheel phenomenon persisted at the wrists and elbows, and proprioceptive sensation was altered over the limbs. On D10 the patient was able to stand up without help, and to walk more than 500 meters, but the psychomotor slowing was still marked, and he often complained of being disturbed by imaginary flies. On D11 he showed no more signs of disorientation or memory trouble, but still complained of blurred vision. On D13 he ran away from hospital and covered 5 km on foot; at examination the hypertonia and the involuntary movements had disappeared. On D20 his face was more expressive, but he still showed a marked psychomotor slowing and a slowness of voluntary movements. On D27, he was still asthenic, and a slight cogwheel phenomenon was found when he performed an important mental effort. Five months after treatment no neurologic abnormalities were found and the patient appeared quite normal, although his relations stated that his general behaviour had changed and that he was much calmer than before treatment.

His pre-treatment counts of *L. loa* and *M. perstans* mf/ml were 50,520 and 420 respectively (see Table 2). The CSF collected on D4 was clear but contained live *L. loa* mf; and *L. loa* mf were also found in the blood and urine. The CRP level was high on D4 and slightly elevated on D7. CSF glucose and

protein levels were slightly elevated. Haemoglobin electrophoresis showed the patient to be AS heterozygous. The other biological results were normal.

The EEG on D15 showed periodic occurrence, during hyperventilation, of diffuse discharges of large amplitude. On D146, the tracing was asymmetric and characterised by a slow activity with additional spikes, indicating focal activities in the right parieto-occipital area, which worsened during hyperventilation. On D233 the abnormalities had disappeared and the tracing did not show any pathological activity.

Case 3. The patient was a 18-year-old schoolboy living in Nkolobang II (4°11'N, 11°19'E) with no notable past medical history, except for a left sciatic nerve paralysis due to an intramuscular quinine injection when he was a child. The left lower limb was amyotrophic and was not examined subsequently. He complained of joint pains on D1. On D2 he was unable to work and stayed in his bedroom. In the evening of D3 he was found unconscious on his bed, soiled with urine and faeces. He was hospitalised on D4, where he lay without voluntary movement either spontaneous or on command. At this date, he was incontinent of urine; he opened his eyes and emitted inarticulate sounds to loud voice, but otherwise did not speak; pain sensation was abolished; the Glasgow score was 6; there was no involuntary movement; an hypertonia with a marked cogwheel phenomenon was found at the upper limbs; the tendon reflexes of the upper limbs were normal, the patellar reflex abolished, the Achilles reflex feeble, and the plantar response flexor. On D5 and D6, the patient could make voluntary movements of the eyes and head, but he was still incontinent and did not respond to verbal stimulation or to pain; a swinging horizontal movement of the eyeballs was recorded when he had his eyes half-closed; reaction to pinching was nearly absent; the Glasgow score was 9; the tendon reflexes were present; there was no Babinski sign; an hypertonia with a cogwheel phenomenon was recorded at the wrists, elbows and knee; no meningeal sign was found. Treatment included perfusion with glucose, tetracosactide, quinine malaria prophylaxis, ampicillin and thiamphenicol. His condition improved considerably on D7; though he remained weak, he could stay seated on the bed when helped, and spoke several sentences; he could perform slow but adjusted voluntary movements; muscular strength and sensation were normal; the cogwheel phenomenon persisted at both wrists. From D8 to D11, the patient continued to improve; although he was still incontinent, could not stand unaided, and could not say either where he was, or what day it was, he recognized the examiners and could correctly answer simple questions about himself; he complained of visual troubles, joint pains and paresthesiae of the feet and fingers; the hypertonia disappeared, but a mild motor deficit appeared at the left upper limb on D10. Perfusions were interrupted on D8 but tetracosactide was continued. On D12, the patient could stand up unaided, walk with help and perform simple calculations, and fundus examination showed bilateral retinal haemorrhages. On D14, he left hospital; on D15, he could walk unaided; on D21, there was no more deficit of muscular strength but a mild cogwheel phenomenon persisted at the left wrist; on D47, he went back to school. Five months after treatment, the neurologic examination was normal but he still complained of headaches and episodic amnesia.

His pre-treatment counts of *L. loa* and *M. perstans* mf were 152,940 mf/ml and 100 mf/ml respectively. CSF collected on D4 was clear but contained live *L. loa* mf. *L. loa* mf were also found in the blood and urine. Eosinophilia decreased markedly between D4 and D7. The CRP level was very high on D4 and slightly elevated on D7. CSF glucose and protein levels were normal. The haemoglobin electrophoresis showed him to be AA homozygous. All other biological results were normal.

The EEG tracing on D19 was slow with spontaneous occurrence of diffuse, paroxysmic and monomorphic theta activity, lasting 2-3 seconds. The slowing of activity was increased by hyperventilation. By D105, an improvement was recorded but focal abnormalities persisted in the left occipital region, especially during hyperventilation. By D159, all previously-recorded abnormalities had disappeared.

Patients with serious non-neurologic reactions. The condition of these patients was characterised by a functional impairment which required for several days a permanent assistance when carrying out their minimal basic everyday activities in the home, such as eating, getting out of bed, getting dressed, or washing themselves. The patients usually stayed in bed or in armchairs, and had difficulty in standing up or walking, even with help. They suffered severe fatigue and diffuse pains. They were not confused, and were able to answer questions, but the replies were slow and a little delayed. No objective neurologic sign was found and the blood pressure of these patients was normal, but all of

them showed a mildly elevated temperature on D1 or D2. Pre-treatment blood smears were available for 18 of the 20 patients who experienced such conditions. Their geometric mean *Loa* microfilarial load was 83,448 mf/ml.

DISCUSSION

The present paper describes three new cases which meet the definition of PLERI. In total, five cases corresponding to this definition have thus been documented so far, all of them from Cameroon. That only two cases have been recorded during the carefully-monitored incidence study (whose full results will be presented elsewhere), in which 17,877 persons from an onchocerciasis area, also heavily endemic for *L. loa* were treated with ivermectin, indicates that such adverse events are rare. However, a detailed clinical and biological description of these cases is useful in order 1) to identify similar cases which could occur during mass IDPs for onchocerciasis in areas of Africa where loiasis is endemic and 2) to provide information on their treatment and prognosis.

Comparison and synthesis of the five PLERI cases. The clinical and biological manifestations in five patients with serious neurologic reactions corresponding to the definition of PLERI are summarized in Tables 1 and 2. Several common features should be emphasized. All were young males in apparently good health before treatment. The first symptoms appeared on D1 or D2 after ivermectin treatment and included fatigue, headache and joint pains. Disorders of consciousness appeared usually on D3 or D4. In the three non-fatal cases the symptoms changed rapidly from day to day, but the condition was worst on D4 or D5 and then improved progressively to become more or less normal one month after ivermectin dosage. With regard to clinical signs, the patients were usually incontinent for several days; the motor deficit was usually mild, but the tendon reflexes were abolished in three cases and brisk in one; no Babinski sign was found; a marked and long-lasting cogwheel phenomenon was present in Cases 2 and 3, in whom this sign was sought; retinal haemorrhages were found in all of the three patients whose fundi were examined (i.e. the case described by Ducorps and others,¹⁰ and Cases 2 and 3 described in the present paper). With regard to biological results, *L. loa* mf were found in all early examinations of blood, CSF, and urine, but full blood counts did not show any constant pattern in the five cases. In the patients with a pre-treatment *Loa* microfilaremia above 15,000 mf/ml, eosinophilia decreased significantly between D0 and D1 and increased subsequently.¹⁰ This was not consistent with the results from Cases 1 and 3, whose eosinophilias were nil on D12 and D7 respectively. The CRP levels measured were very high when the neurologic troubles were at a maximum. In most cases several RBCs were found in the CSF, whereas the CSF leucocyte counts were slightly elevated and the glucose and protein levels normal or only slightly elevated. RBCs and leucocytes were also found in the urine but a macroscopic hematuria was recorded in only one patient.¹⁰

Since the description of the first case,⁶ the existence of ivermectin-induced *L. loa* encephalopathy, or PLERI, has been questionable. Two questions have been raised, 1) whether the condition is related to *L. loa*; and 2) whether ivermectin can induce the condition.

Are PLERI cases related to infection with *L. loa*? In answering this question several points may be put forward. The first is the presence of *L. loa* mf, and not those of any other species, in the CSF of these patients. Their presence there is a remarkable finding since no mf of any species has been found in the numerous CSF examinations performed routinely over many years in the Centre Pasteur at Yaounde, which provides this service for the area highly endemic for loiasis from which all five PLERI cases came. Second, a common feature of the five cases is that they all showed exceptionally high *L. loa* microfilaremia, as demonstrated in three cases before treatment and in the two others after treatment. Third, if one assumes (see below) that the pathological process in PLERI is induced by ivermectin, one should remember that this drug, like DEC,¹¹⁻¹² has little microfilaricidal effect against *M. perstans*.^{1,13-14} If neurologic manifestations are related to the destruction or death of mf, this may explain why the process develops in patients infected with *L. loa* and not in those solely infected with *M. perstans*. In addition, the assumption that *M. perstans* can cause neurologic or psychiatric conditions is highly questionable.¹⁵ The only two well-documented cases attributed to *M. perstans* have subsequently been shown to be due to *Meningonema peruzzii*, a filaria of Cercopithecidae, a specimen of whose 4th-stage larva has also been found in the CSF of man.¹⁶⁻¹⁸ The fourth argument is based on pathological findings which have shown that, in all autopsies of encephalopathic cases involving *L. loa*, the cerebral tissue was diffusely invaded by mf causing microinfarcts and microthromboses.¹⁹⁻²² By contrast, neurologic manifestations attributed to lymphatic filariasis have been recorded on only eight occasions,²³⁻³⁰ and the cerebral lesions involved were generally limited to

local granulomata.^{23,25,27,30,31} Finally, after an exhaustive search of the literature on neurologic complications of filarial diseases, if one discards all cases of psychoneurotic or purely painful conditions,³²⁻³⁸ most of the remaining cases of objective central neurologic disorders, presumably caused by filariae, have been attributed to *L. loa*.^{19-23, 39-59} This difference is all the more striking because the area endemic for *L. loa*, i.e. the rain-forest of Central Africa, is much more limited than the area endemic for any other filarial species. Infection with *O. volvulus* has been associated with epileptic seizures but not with motor deficit or encephalopathic conditions.⁶⁰⁻⁶³ The only cases of neurologic complications, six patients with severe vertigo of which one developed an associated quasi-Parkinsonian condition, were reported in patients very heavily infected with the Cameroon Sudan-savanna strain of *O. volvulus*, who were treated with DEC following a course of suramin.⁶⁴ However, no similar cases have been reported following ivermectin treatment among the many millions of savanna-dwelling onchocerciasis patients who have been treated since mass IDPs began.

Are PLERI cases related to ivermectin treatment ? With regard to the assumption that the five PLERI cases documented so far were induced by ivermectin, three arguments may be put forward. First, the initial symptoms began within two days of ivermectin treatment in patients who were previously healthy. Second, ivermectin has been shown to provoke the passage of *L. loa* mf into the CSF.¹⁰ Third, the fact that microfilaricidal treatment may induce *L. loa* encephalopathy has been clearly demonstrated when DEC was widely used in Central Africa. Amongst all the cases of *L. loa*-related neurologic disorders, most of them, especially the most serious, were related to DEC, whereas those apparently unrelated to previous treatment were exceptional and often questionable with regard to their spontaneous occurrence.⁵²

Factors predisposing to PLERI. The fact that all the PLERI cases reported so far came from Cameroon, and especially from the Sanaga Valley, might be due to characteristics of the *L. loa* strains or to human host factors specific of this region. An alternative explanation, which we consider as more probable, is that the mean *Loa* microfilaremia would be higher in the Sanaga Valley than in the other areas endemic for loiasis where ivermectin has been distributed against onchocerciasis. This could be particularly the case in Congo where the distribution programmes were carried out principally near Brazzaville, in an area of degraded forest where, although data are scarce, the intensity of *L. loa* infection is presumably low.

Although the induction of *L. loa* encephalopathy by microfilaricidal drugs is now well established, the question remains why some people with high *L. loa* microfilaremia develop such reactions and other do not. Amongst the 5,550 adults who received their first microfilaricidal treatment and underwent a pre-treatment blood examination on the occasion of the «incidence study», 160 (2.9%) harbored a *L. loa* microfilaremia exceeding 30,000 mf/ml, the value which has been proposed as the «at risk» threshold.⁹ It is possible that co-factors may facilitate the occurrence of *L. loa* encephalopathies after microfilaricidal treatment and it has been suggested that concomitant infections or chronic vascular disease may be responsible by making the blood-brain barrier more permeable.^{19, 21, 41, 65} A priori there is no evidence that the occurrence of encephalopathy is linked with the sickle cell gene; because, although Case 2 happened to be AS heterozygous, Case 3 was AA homozygous.

Outcome of PLERI. Amongst the five PLERI cases recorded so far, two died because of infectious or hemorrhagic complications. Both these patients were treated during mass IDPs for onchocerciasis control and the diagnosis of PLERI was established too late for them to be adequately treated in hospital. Conversely, the three who recovered were treated with ivermectin in the course of clinical studies with careful monitoring, and they were managed in hospital as soon as neurologic manifestations became serious. Early recognition and hospital care appear to be the key to recovery.

Also of importance is the long-term neurologic outlook for patients who survive a PLERI, especially since the majority of patients who have survived after spontaneous or DEC-induced *Loa* encephalopathy showed sequelae including motor defects,^{42, 48, 59} extra-pyramidal disorders,^{46, 47, 50} ataxia,⁵⁴ disturbances of balance,^{57, 59} aphasia,⁵³ psychomotor slowing,⁵⁰ psychoneurotic disorders,⁵⁷ or dementia.⁵¹ Happily, all the three patients who survived their PLERI showed no neurologic troubles several months after treatment. This progressive clinical improvement was consistent with the progressive disappearance of the EEG abnormalities in Cases 2 and 3.

Treatment of PLERI. At present there is no consensus on the best treatment for patients who develop *L. loa* encephalopathy, especially since there is still uncertainty as to the patho-physiological mechanisms responsible for the condition. The principles to follow would appear to be early

hospitalization; good nursing; maintenance of fluid, electrolyte and nutritional balance; antihistamines and/or corticosteroids for putative inflammatory lesions in the CNS; and antibiotics to prevent or control eventual secondary infections. The two patients in the present series, who died, had been treated with corticosteroids on account of the seriousness of their condition after several days of coma; but it is possible that this drug may have contributed to the appearance of the complications which led to a fatal outcome. The three patients who recovered were treated with either antihistamines or tetracosactide, but we cannot be certain that this contributed to their recovery.

Prevention of PLERI. The means of preventing PLERI require much further investigation. The problem is the more difficult because, at present during mass IDPs, there is no practically feasible method of routinely assessing pre-treatment mf loads of *L. loa*. However, an interesting finding is that DEC-induced *L. loa* encephalopathy seems to be related to the dose of the drug.⁵⁹ It is possible that doses of ivermectin lower than 150 µg/kg may reduce the risk of neurologic reactions by slowly reducing the *L. loa* microfilaremia below the risk threshold. Subsequent annual doses of ivermectin for onchocerciasis could then be given without risk at the usual dose of 150 µg/kg because the concentrations of *L. loa* do not usually build up to more than 10-15% of their pre-treatment levels over the period of a year after treatment (Gardon J and others, unpublished data). Experiments on *L. loa* in *Mandrilus* spp might lead to information on this point.

Serious non-neurologic reactions. As can be seen from the results, ivermectin-induced *L. loa* encephalopathies associated with disorders of consciousness are rare. However, besides the five cases referred to here, several patients with high pre-treatment *L. loa* microfilaremia developed a serious condition after ivermectin, characterized by functional impairment lasting more than one week. For ethical reasons, no lumbar puncture was performed on them but it appears that this post-treatment condition parallels the pre-treatment *L. loa* mf load, which suggests in turn that they may be suffering a pathological process in the brain tissue similar to, but milder than, that developed by those patients who developed serious neurologic manifestations. Thus there may be a continuum between the mild, marked, and serious non-neurologic cases and those with serious neurologic conditions.

Several cases of serious non-neurologic reactions have been reported in previous observations, but in a brief or anecdotal manner. The incidence study carried out in the Lekie area has convinced us that this condition, although less serious than the PLERI, is nevertheless worrying in the context of African rural communities and should thus, like the PLERI cases, be recorded early. It should be emphasized that patients who develop such reactions are very weak and dependent, and require careful medical attention because they are subject to life-threatening complications such as dehydration or decompensation of an underlying infection. Those involved in ivermectin distribution programmes should be aware that such reactions may occur, and that they can be readily managed without hospitalisation, but only by ensuring a correct rehydration and nourishment. The patient and his family should also be reassured by explaining to them frankly the cause and the transient character of the condition.

Research needs. The findings reported here suggest several avenues of operational research that could help to reduce the risk of PLERI: 1) More extensive epidemiological surveys of the distribution of loiasis need to be undertaken to identify populations at risk of PLERI in areas slated for mass IDPs; 2) Low-cost and practical methods need to be developed to identify individuals in those populations who are at high risk; 3) Specific health educational measures and monitoring strategies need to be developed where mass IDPs are organized against onchocerciasis in areas where loiasis is co-endemic; 4) The effect of ivermectin, given at doses below 150 µg/kg, in lowering concentrations of *O. volvulus* and *L. loa* mf needs investigation; and 5) if and when cases arise, observations on the most appropriate treatment of PLERI should be made.

TABLES

| | Anonymous, ⁶ | Ducorps and others, ¹⁰ | Case 1 | Case 2 | Case 3 |
|-------------------------|--|---------------------------------------|---|---------------------------------|--|
| Sex and age | M 37 | M 40 | M 26 | M 32 | M 18 |
| Village | Pouma | Obala | Okok | Mbazoa | Nkolobang |
| Hospitalisation period | D4 - 24 | D0-27 | D13-21 | D4-13 | D4-14 |
| Condition on D1 | dizziness headache | joint pains headache | joint pains stomach pain diarrhoea | dizziness anorexia | joint pains |
| Condition on D2 | dizziness headache | joint pains headache diarrhoea | dizziness ++ anorexia | dizziness ++ mutism | dizziness |
| Condition on D3 | dizziness headache dysarthria | dizziness confusion | dizziness ++ anorexia | dizziness ++ mutism fever | coma mutism incontinence |
| Worst Glasgow score | 8 (D5) | 8-9 (D4) | 6 | 10 (D4-5) | 5-6 (D4) |
| Fever $\geq 38.5^\circ$ | D19-23 | D1 | D9 | D3 | no |
| Mutism | D5-15 | D4-5 | D5-21 | D2-6 | D5-6 |
| Involuntary movements | no | no | no | D4-11 | no |
| Agitation | no | yes | no | D4-6 | no |
| Motor deficit | no | no | yes (+++) | D9-10 | D3-7 |
| Sensitivity deficit | no | no | yes (+++) | D5; D8-13 | D4-5 |
| Paresthesia | no | no | ? | no | D9-10 |
| Tendon reflexes | normal | abol. (D3-8) | abolished | brisk (D4-11) | abol. (D4) |
| Babinski's sign | no | no | no | no | no |
| Grasping reflex | ? | no | ? | D4-5 | no |
| Hypertonia | no | no | ? | D5-10 | D4-7 |
| Cogwheel phenomenon | ? | ? | ? | D5; D8-27 | D4-21 |
| Meningeal signs | no | no | yes | no | no |
| Incontinence | ? | D5* | D5* | D5-6 | D3-9 |
| Treatment | tube-feeding antibiotics corticosteroids | perfusion loratadine furosemide | perfusion antibiotics corticosteroids | antihistamines paracetamol | perfusion tetracosactide antibiotics |
| Outcome | Death | Recovery | Death | Recovery | Recovery |

*D5 is the day of appearance of incontinence, and the day of disappearance has not been recorded

TABLE 1. Clinical signs in the five probable cases of *Loa loa* encephalopathy temporally related to ivermectin treatment

TABLES (suite)

| Patient | Anonymous, ⁶ | | | Ducorps and others, ¹⁰ | | | | Case 1 | Case 2 | Case 3 | | |
|---|-------------------------|--------|-------|-----------------------------------|-------|-------|-------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Initial <i>Loa loa</i> count* | very numerous | | | 162,920 | | | | ? | 50,520 | 152,940 | | |
| Initial <i>M. perstans</i> count* | ? | | | 198 | | | | ? | 420 | 100 | | |
| Day of examination | D10 | D14 | D17 | D1 | D3 | D6 | D13 | D13 | D4 | D7 | D4 | D7 |
| Blood | | | | | | | | | | | | |
| <i>Loa loa</i> count* | >1,000 | | | 90,520 | 1,880 | 790 | | 3,600 | 1,420 | 1,780 | 17,700 | 9,080 |
| <i>M. perstans</i> count* | | | | 66 | 33 | 99 | | 960 | 240 | 520 | 180 | 300 |
| Hemoglobin (g/l) | | | | 14.4 | 15.2 | 14.0 | | 16.1 | 13.8 | 14.9 | 12.2 | 12.4 |
| RBC (10 ⁶ /mm ³) | 2.14 | 3.87 | | 4.77 | 4.94 | 4.64 | | 5.42 | 5.15 | 5.63 | 4.12 | 4.30 |
| Leucocytes (/mm ³) | 8,600 | 11,800 | | 7,300 | 7,600 | 6,100 | | 8,000 | 15,500 | 17,100 | 8,500 | 8,400 |
| Eosinophils (%) | 5 | 1 | | 1.8 | 7 | 25 | | 0 | 15 | 40 | 20 | 0 |
| Platelets (10 ³ /mm ³) | | | | 206 | 143 | 164 | | 326 | 280 | 350 | 205 | 233 |
| CPK (IU/l) | | | | | | | | 207 | 47 | | 69 | 165 |
| CRP (mg/l) | | | | | | | | 97.8 | 62.1 | 8.8 | 76.5 | 9.6 |
| CSF | | | | | | | | | | | | |
| Colour | clear | clear | clear | clear | | clear | clear | clear | clear | | clear | |
| <i>Loa loa</i> Count† | >100 | 100 | 100 | 0 | | 102 | 14 | 10 | 35 | | 59 | |
| RBC (/mm ³) | 57 | 10 | 50 | <1 | | 4 | 6 | 48 | 14 | | 60 | |
| Leucocytes (/mm ³) | 0 | 4 | 0 | <1 | | 2 | 4 | <1 | 11 | | <1 | |
| Glucose (g/l) | | | | 0.73 | | 0.71 | 0.66 | 0.79 | 0.98 | | 0.66 | |
| Proteins (g/l) | | | | 0.18 | | 0.51 | 0.30 | 0.45 | 0.41 | | 0.33 | |
| Urine | | | | | | | | | | | | |
| <i>Loa loa</i> count‡ | | | | + | 6 | + | + | 63 | 11 | 6 | | + |
| RBC (/ml) | | | | 0 | ++++ | ++ | + | +++ | ++ | 4,000 | | 3,000 |
| Leucocytes (/ml) | | | | | | | | +++ | ++ | 4,000 | | 4,000 |

* microfilariae per ml blood

† microfilariae per ml cerebrospinal fluid (CSF)

‡ microfilariae per 5ml

TABLE 2. Biological results in the five probable cases of *Loa loa* encephalopathy temporally related to ivermectin treatment (PLERI) recorded from 1991 to 1996 in Cameroon.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the following for their support and help: Dr. J. Owona, Minister of Public Health, Cameroon; Dr. R. Owona, Director of Community Health, Ministry of Public Health, Cameroon (MOPHC); the administrative and medical authorities of the Lekié Division; Mr. B. Bouchite, Chief, Antenne Orstom auprès du Centre Pasteur, Yaounde; Professor G. Atchou, General Hospital, Yaounde; Dr. G. Fobi, Department of Ophthalmology, Central Hospital, Yaounde; Dr. J.J. Ze, Elig Mfomo Hospital; Mr. Demanga-Ngangue, MOPHC; Mr. T. Nyiama, Helen Keller International Program Director, Cameroon; Dr. J. Millan, Director of Centre Pasteur, Yaounde; Dr. F. Theirez, neurologist, Hôpital de Tours, France; and all the medical and technical staff of Centre Pasteur of Cameroon. J. Gardon is grateful to the River Blindness Foundation for financial support.

FINANCIAL SUPPORT

This work was supported by the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (Project ID number 950244), and l'Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération (Orstom).

REFERENCES

1. Richard-Lenoble D, Kombila M, Rupp EA, Pappayliou ES, Gaxotte P, Nguiri C, Aziz MA, 1988. Ivermectin in loiasis and concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infections. *Am J Trop Med Hyg* 39: 480-483.
2. Carne B, Ebikili B, Mbisi A, Copin N, 1991. Essai thérapeutique de l'ivermectine au cours de la loase a moyenne et forte microfilarémie. *Ann Soc Belg Med Trop* 71: 47-50.
3. Chippaux JP, Ernould JC, Gardon J, Gardon-Wendel N, Chandre F, Barberi N, 1992. Ivermectin treatment of loiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86: 289.
4. Martin-Prével Y, Cosnefroy JY, Tshipamba P, Ngari P, Chodakewitz JA, Pinder M, 1993. Tolerance and efficacy of single high dose ivermectin for the treatment of loiasis. *Am J Trop Med Hyg* 48: 186-192.
5. Martin-Prével Y, Cosnefroy JY, Ngari P, Pinder M, 1993. Reduction of microfilaraemia with single high-dose of ivermectin in loiasis. *Lancet* 342: 442.
6. Anonymous, 1991. Ivermectin: possible neurotoxicity. *WHO Drug Information* 5: 127-128.
7. Anonymous, 1991. Encephalitis following treatment of loiasis. *WHO Drug Information* 5: 113-114.
8. Chippaux JP, Garcia A, Ranque S, Schneider D, Boussinesq M, Cot S, Le Hesran JY, Cot M, 1993. Adverse reactions following ivermectin treatment in hyperendemic loiasis area. *Am J Trop Med Hyg* 49 (suppl): 161.
9. Chippaux JP, Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Ernould JC, 1996. Severe adverse reaction risks during mass treatment with ivermectin in loiasis-endemic areas. *Parasitol Today* 12: 448-450.
10. Ducorps M, Gardon-Wendel N, Ranque S, Ndong W, Boussinesq M, Gardon J, Schneider D, Chippaux JP, 1995. Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. *Bull Soc Pathol Exot* 88: 105-112.
11. Hawking F, 1950. Some recent work on filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 44: 153-186.
12. Strohschneider H, 1956. Oral and intraperitoneal treatment of *Acanthocheilonema (Dipetalonema) perstans* with diethylcarbamazine. *Am J Trop Med Hyg* 5: 158.
13. Schulz-Key H, Albrecht W, Heuschkel C, Soboslay PT, Banla M, Gorgen H, 1993. Efficacy of ivermectin in the treatment of concomitant *Mansonella perstans* infections in onchocerciasis patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87: 227-229.
14. Van den Eenden E, Van Gompel A, Van der Stuyft P, Vervoort T, Van den Ende J, 1993. Treatment failure of a single high dose of ivermectin for *Mansonella perstans* filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87: 90.
15. Adolph PE, Kagan IG, McQuay RM, 1962. Diagnosis and treatment of *Acanthocheilonema perstans* filariasis. *Am J Trop Med Hyg* 11: 76-88.
16. Dukes DC, Gelfand M, Gadd KG, Clarke V de V, Goldsmid JM, 1968. Cerebral filariasis caused by *Acanthocheilonema perstans*. *Cent Afr J Med* 14: 21-27.
17. Orihel TC, 1973. Cerebral filariasis in Rhodesia - A zoonotic infection? *Am J Trop Med Hyg* 22: 596-599.
18. Boussinesq M, Bain O, Chabaud AG, Gardon-Wendel N, Kamgno J, Chippaux JP, 1995. A new zoonosis of the cerebrospinal fluid of man probably caused by *Meningonema peruzzi*, a filaria of the central nervous system of Cercopithecidae. *Parasite* 2: 173-176.
19. Kivits M, 1952. Quatre cas d'encephalite mortelle avec invasion du liquide cephalo-rachidien par *Microfilaria loa*. *Ann Soc Belg Med Trop* 32: 235-242.
20. Van Bogaert L, Dubois A, Janssens PG, Radermecker J, Tverdy G, Wanson M, 1955. Encephalitis in *Loa loa* filariasis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 18: 103-119.

21. Cauchie C, Rutsaert J, Thys O, Bonnyns M, Perier O, 1965. Encephalite a Loa-loa, traitee par l'association de cortisone et de carbamazine. *Rev Belg Path Med Exp* 31: 232-244.
22. Negesse Y, Lanoie LO, Neafie C, Connor DH, 1985. Loiasis: «Calabar» swellings and involvement of deep organs. *Am J Trop Med Hyg* 34: 537-546.
23. Anderson J, 1924. Filariasis in British Guiana. *London School Trop Med Res Mem Ser* 5: 19-34.
24. Tha Mya, 1928. Cerebral symptoms associated with filaria. *Indian Med Gaz* 63: 636-637.
25. Dastur DK, 1954. Microfilarial lesions in the human brain. A case report. *Indian J Med Sci* 8: 709-711.
26. Carayon A, Collomb H, Sankale M, 1959. Du polymorphisme des complications neuro-psychiques des filarioses. (A propos de quatre observations personnelles dont deux inedites). *Bull Soc Med Afr Noire Lgue Fr* 4: 299-312.
27. Indira C, Prabhakar V, Dayannda RAOB, Subrahmanian MU, Osmania GEN, 1960. Microfilaria associated with a tuberculoma of brain. *Neurology of India* 17: 38-39.
28. Pande RS, 1962. Filarial encephalitis. (a case report). *J Ass Physicians India* 10: 469-471.
29. Collomb H, Camerlynck P, Dumas M, Tap D, Vieillard JJ, 1969. Syndrome d'hypertension intra-cranienne au cours d'une filariose a *Wuchereria bancrofti* (Cobbold, 1877). Reaction electroencephalographique au traitement. *Bull Soc Pathol Exot* 62: 907-919.
30. Deodhar LP, Deshpande CK, Anand RK, Ahuja KK, 1971. Acute microfilarial encephalopathy. A case report. *J Postgrad Med (Bombay)* 17: 35-36.
31. Rowlands A, 1956. The distribution of microfilariae of *Wuchereria bancrofti* in human organs. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 50: 563-564.
32. Rome HP, Fogel RH, 1943. The psychosomatic manifestations of filariasis. *JAMA* 123: 944-946.
33. Zeligs MA, 1945. Psychosomatic aspects of filariasis. *JAMA* 128: 1139-1142.
34. Kenney M, Hewitt R, 1950. Psychoneurotic disturbances in filariasis, and their relief by removal of adult worms or treatment with Hetrazan. *Am J Trop Med Hyg* 30: 895-899.
35. Montestruc E, Blache R, Laborde R, 1950. Action du 1-diethyl-carbamyl-4-methylpiperazine sur *Filaria ozzardi*. *Bull Soc Pathol Exot* 43: 275-278.
36. Bickerstaff ER, 1957. Allergic basis for migraine: a lesson from *Loa loa*. *Brit Med J* 5014: 327.
37. Juillet P, Savelli A, Bouvier S, Rigal J, Elis B, 1964. Manifestations psychopathologiques au cours des filarioses (a propos de trois cas). *Ann Medico-psychol* 2: 72-81.
38. Pays JF, Ecalle JC, Cornet A, Brumpt L, 1976. Manifestations neuro-psychiques de la loase. A propos d'un cas de potomanie. *Bull Soc Pathol Exot* 69: 265-272.
39. Kulz H, 1908. Uber Volkskrankheiten im Stromgebiete des Wuri und Mungo in Kamerun. *Arch Schiffs- u Tropenhyg* 12: 547-577.
40. Brunetiere M, 1913. La filaire de l'oeil (filariose loa) peut-elle determiner des complications cerebrales ? *Gaz Hebdom Sci Med (Bordeaux)* 30: 351-354.
41. Bonnet R, 1943. Reflexions sur un cas de meningite aigue a *Microfilaria loa*. *Med Trop* 3: 273-277.
42. Bertrand-Fontaine, Schneider J, Wolfrohm R, Cagnard V, 1948. Un cas de filariose cerebrale (double hemiplegie au cours d'une filariose a *F. loa*). *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 64: 1092-1095.
43. Browne SG, 1950. Nematodosis of the central nervous system. *J Trop Med Hyg* 57: 230-233.
44. Stephanopoulos GJ, 1950. The symptomatology, diagnosis and treatment of filariasis due to *Loa loa*. *Trop Dis Bull* 47: 1024-1025.
45. Bauer H, Bischoff A, Hansen J, Magun R, 1957. *Loa loa* filariasis mit cerebralen Komplikationen als Berufskrankheit. *Arch f Gewerbepath u Gewerbehyg* 15: 429-439.
46. Alajouanine T, Castaigne P, Lhermitte F, Cambier J, 1959. Encephalite puis endocardite fibroblastique d'origine filarienne. *Rev Neurol* 101: 656-660.
47. Cattan R, Frumusan P, Levy C, 1960. Encephalopathie filarienne. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 76: 808-812.
48. Langlois M, Perrouy P, Daoulas R, Berton M, 1962. Filariose loa, thrombose de l'artere centrale de la retine et syndrome cerebelleux. *Rev Neurol* 107: 381-385.
49. Toussaint D, Danis P, 1965. Retinopathy in generalized Loa-loa filariasis. *Arch Ophthalmol* 74: 470-476.
50. Brumpt LC, Pequignot H, Lhermitte F, Petithory J, Remy H, 1966. Loase avec microfilaremie elevee, encephalite therapeutique, traitement par exsanguino-transfusion. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 117: 1049-1058.
51. Downie CGB, 1966. Encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbamazine. *J R Army Med Cps* 112: 46-49.
52. Fain A, 1978. Les problemes actuels de la loase. *Bull World Health Organ* 56: 155-167.

53. Same Ekobo A, Same-Voisin, Eben-Moussi, Ongmagne, 1981. A propos d'un cas de meningo-encephalite filarienne a *Loa loa*. Rappels des criteres de diagnostic de certitude. *Afr Med* 20: 359-361.
54. Stanley SL Jr, Kell O, 1982. Ascending paralysis associated with diethylcarbamazine treatment of *M. loa loa* infection. *Trop Doct* 12: 16-19.
55. Boulesteix G, Carme B, 1986. Encephalite au cours du traitement de la filariose a *Loa loa* par la diethylcarbamazine. A propos de 6 observations. *Bull Soc Pathol Exot* 79: 649-654.
56. Bourgeade A, Nosny Y, Olivier-Paufique M, Faugere B, 1989. A propos de 32 cas d'oedemes localises recidivants au retour des tropiques. *Bull Soc Pathol Exot* 82: 21-28.
57. Brice P, Etienne SD, Le Thi Huong Du, Wechsler B, Chandenier J, Piette JC, Godeau P, 1989. Filariose a *Loa loa*, encephalite et traitement par Notezine®: une complication sous-estimee ? *Ann Med Interne* 140: 319-320.
58. Vitris M, Nkam M, Binam F, Biouele M, Moyo S, Hengy C, 1989. Meningoencephalite filarienne: discussion a propos d'un cas. *Med Trop* 49: 293-295.
59. Carme B, Boulesteix J, Boutes H, Puruehnce MF, 1991. Five cases of encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbamazine. *Am J Trop Med Hyg* 44: 684-690.
60. Haseeb MA, 1962. Onchocerciasis in the Sudan. *Bull World Health Organ* 27: 609-615.
61. Ovuga E, Kipp W, Mungherera M, Kasoro S, 1992. Epilepsy and retarded growth in a hyperendemic focus of onchocerciasis in rural western Uganda. *E Afr Med J* 69: 554-556.
62. Kipp W, Kasoro S, Burnham G, 1994. Onchocerciasis and epilepsy in Uganda. *Lancet* 343: 183-184.
63. Kaiser C, Kipp W, Asaba G, Mugisa C, Kabagambe G, Rating D, Leichsenring M, 1996. The prevalence of epilepsy follows the distribution of onchocerciasis in a West Ugandan focus. *Bull World Health Organ* 74: 361-367.
64. Duke BOL, Vincelette J, Moore PJ, 1976. Microfilariae in the cerebrospinal fluid, and neurological complications, during treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine. *Tropenmed Parasit* 27: 123-132.
65. Chambon M, 1933. Presence de microfilaries dans le liquide cephalo-rachidien d'un trypanosome avance. *Bull Soc Pathol Exot* 26: 613-614.

5.1.5. LES HÉMORRAGIES CONJONCTIVALES ET RÉTINIENNES

(Fobi *et al.*, article en préparation ci-joint)

5.1.5.1. PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

Lors du suivi clinique des patients de la cohorte constituée pour l'étude sur l'incidence des effets secondaires graves (Gardon *et al.*, 1997), nous avons eu l'occasion d'observer à plusieurs reprises de manière fortuite, la survenue d'hémorragies conjonctivales dans les jours suivant le traitement. Ces hémorragies étaient observées chez des patients présentant, dans la majorité des cas, des effets secondaires sérieux. Cette observation nous a conduit à effectuer, chez quelques patients, un examen ophtalmoscopique du fond d'œil. Les examens ophtalmologiques ont permis de révéler que ces hémorragies conjonctivales étaient associées à des hémorragies rétinienne récentes. Suite à ces observations, nous avons entrepris, dans la deuxième partie de l'étude sur l'incidence des effets secondaires graves, d'examiner systématiquement la conjonctive palpébrale des patients se présentant à l'équipe chargée de dépister et de traiter les effets secondaires. Nous avons décidé de nous limiter à cette catégorie de population afin de ne pas modifier, au cours de l'étude, le protocole de surveillance des réactions au traitement. Toute modification aurait en effet induit un biais dans le calcul de l'incidence de ces dernières. C'est pourquoi l'étude sur les facteurs de risque de survenue de ces hémorragies utilise une méthodologie critiquable sur plusieurs points. L'article que nous présentons ici reprend en discussion les problèmes de biais introduits par notre choix.

5.1.5.2. RESULTATS

Dans cet article, nous avons proposé une description clinique détaillée des formes que peuvent prendre les hémorragies aussi bien au niveau conjonctival que rétinien.

Au cours de cette étude, nous avons traité 5 951 personnes, parmi lesquelles 1 682 se sont présentées aux consultations pour des effets secondaires. Sur ces 1 682 patients, nous avons pu observer des hémorragies conjonctivales chez 41 personnes (2,4 %).

En utilisant le modèle de régression logistique, trois facteurs de risque ont été retenus. Le risque de survenue de ces complications est apparu supérieur chez les hommes, chez les sujets porteurs de fortes microfilarémies à *M. perstans* et chez les sujets porteurs de fortes microfilarémies à *L. loa*, ce facteur de risque ayant montré la plus forte intensité.

Nous avons également pu observer que la survenue des hémorragies conjonctivales constituait un excellent facteur prédictif des hémorragies rétinienne.

5.1.5.3. DISCUSSION

Les hémorragies que nous décrivons dans cet article sont le témoin de lésions ou d'une hyperperméabilité capillaires induites par la prise d'ivermectine. Elles sont probablement dues à la constitution d'embols provoqués par la circulation de microfilaires de *Loa loa* paralysées ou mortes.

Les observations décrites dans cet article ont été faites chez des sujets se présentant en consultation pour des effets secondaires. Nous n'avons pas cherché à estimer l'incidence de ces réactions car cela aurait demandé de retrouver et d'examiner l'ensemble des sujets traités quelques jours après le traitement. Ceci était rendu impossible non seulement pour des raisons logistiques, mais également pour éviter d'interférer avec une autre étude dont l'objectif était d'évaluer l'incidence des effets secondaires. L'estimation de la fréquence des hémorragies conjonctivales proposée dans cet article est donc probablement sous-estimée par rapport à l'incidence de ces réactions après traitement par ivermectine dans la population générale.

En ce qui concerne la recherche des facteurs de risque, l'enquête cas/témoins que nous avons réalisée a été biaisée par le choix du groupe témoin. Ce choix nous a été dicté par l'impossibilité de modifier en cours d'étude le suivi des effets secondaires instauré dans le cadre de l'étude sur l'incidence des réactions graves (Boussinesq *et al.*, 1997 ; Gardon *et al.*, 1997). Le biais principal est venu du fait que le groupe témoin que nous avons utilisé pour cette analyse a été constitué de sujets venus consulter pour des effets secondaires mineurs. Dans une autre étude (Gardon *et al.*, 1997), nous avons montré que ces sujets étaient plus souvent des femmes, mais surtout qu'ils étaient plus exposés à la loase que les sujets ne se présentant pas pour consulter. Le fait que la proportion de femmes ait été plus élevée dans le groupe témoin que dans la population générale augmente la différence entre les cas et les témoins, ce qui est susceptible d'entraîner artificiellement une relation statistique et rend délicate l'interprétation de l'observation d'un risque plus élevé chez les hommes. En revanche, le fait que les témoins soient plus exposés pour la loase, facteur de risque principal chez les cas, est de nature à diminuer la puissance de l'étude et l'intensité de la relation. Dans la mesure où, en dépit de ce biais, nous avons pu mettre en évidence cette relation, cela implique qu'elle soit au minimum égale à ce que nous avons observé.

Ces résultats sont donc entachés d'erreur dont l'importance est difficile à évaluer, mais ne pouvaient pas, selon nous, faire l'objet d'une nouvelle étude. Il nous apparaît difficilement envisageable, au niveau éthique, de reproduire les conditions nécessaires à la manifestation de ces hémorragies conjonctivales et rétiniennes. La charge microfilarienne à *Loa loa* apparaissant comme le facteur de risque principal, elle doit être mesurée avant traitement pour pouvoir faire l'objet de comparaison entre les cas et les témoins. Dès lors, ayant la possibilité de connaître la charge parasitaire, il est difficile de prendre le risque de provoquer des effets secondaires graves.

L'intérêt de ces observations est double. D'une part, ces manifestations cliniques nous éclairent sur la physiopathologie des troubles observés après le traitement par ivermectine des sujets hypermicrofilarémiques à *Loa loa*. D'autre part, nous avons pu observer que les hémorragies conjonctivales surviennent très précocement (deux jours après le traitement) alors que les complications neurologiques du traitement ne sont observées que vers le quatrième jour. Ce signe clinique qui est facilement identifiable devrait permettre d'alerter les personnels de santé chargés de la surveillance des effets secondaires sur l'existence d'un risque potentiel de troubles neurologiques induits par la prise d'ivermectine.

Enfin, il nous semble souhaitable de rechercher à la fois ces hémorragies conjonctivales et rétiniennes devant tout désordre neurologique survenu dans les jours qui suivent une prise d'ivermectine, car elles sont en faveur de l'implication du traitement. Nous noterons cependant que les hémorragies conjonctivales sont éphémères (elles disparaissent en une semaine environ) alors que les hémorragies rétiniennes, qui sont résorbées plus lentement, peuvent être observées pendant deux semaines environ.

OCULAR FINDINGS AFTER IVERMECTIN TREATMENT OF PATIENTS WITH HIGH *LOA LOA* MICROFILARAEMIA

G. FOBI, J. GARDON, M. SANTIAGO, DEMANGA-NGANGUE, N. GARDON-WENDEL,
M. BOUSSINESQ

ABSTRACT

Haemorrhages in the palpebral conjunctiva (HPCs) have been recorded in patients living in an area endemic for loiasis and who developed severe reactions after ivermectin treatment. A study was designed to evaluate the frequency of these lesions, and to identify risk factors associated with their appearance. The conjunctivae of 1,682 patients who complained of reactions were systematically examined. HPCs were found in 41 patients. The initial mean *Loa loa* microfilaraemia in the individuals with HPCs was 14,900 microfilariae (mf) per ml, as compared with 14.5 mf/ml in the other patients. *Mansonella perstans* microfilaraemia and male gender were also associated with HPCs. Post-treatment fundus examinations were performed on 37 patients, and a close relationship was found between the occurrence of HPCs and the presence of retinal lesions. The vascular pathological processes leading to the ocular lesions may be similar to those which occur at the cerebral level in patients harbouring high *L. loa* microfilaraemia and who develop neurological troubles after ivermectin treatment. Retinal lesions may represent a special feature of the *Loa*-related encephalopathies useful for differential diagnosis, and the HPCs may be useful as an alarm sign to identify those individuals who might develop severe reactions after ivermectin treatment.

Keywords: ivermectin, *Loa loa*, *Mansonella perstans*, retina, conjunctiva

INTRODUCTION

Ivermectin has shown to be a very effective and well-tolerated microfilaricide suitable for community-based treatment of onchocerciasis. Consequently, large scale ivermectin distribution programmes are currently being developed in most countries where the disease is endemic. However, since 1991, occasional cases of encephalopathy have been recorded within several days following ivermectin treatment in patients living in areas where loiasis is endemic (ANONYMOUS, 1991; CHIPPAUX *et al.*, 1993). Subsequent studies gave strong evidence that ivermectin, like diethylcarbamazine, may induce *Loa* encephalopathies (DUCORPS *et al.*, 1995).

A study aiming at evaluating the incidence of such reactions was conducted in Cameroon. During this study, haemorrhages in the palpebral conjunctivae (HPCs) were recorded in several patients who showed marked dizziness after treatment, and detailed ophthalmological examinations revealed that characteristic retinal lesions (RLs) were also present in these individuals. A study was thus undertaken to evaluate the frequency of HPCs, and to identify individual risk factors associated with their appearance. The pre-treatment *Loa loa* microfilarial loads were particularly considered. We also studied the diagnostic value of HPCs in predicting the presence of RLs. The present paper reports the results of this study and gives a clinical description of the ocular lesions recorded.

PATIENTS AND METHODS

Study area

The study was conducted in the Lekié Division (Central Province, Cameroon). Previous surveys in this area had shown that onchocerciasis was hyper- or mesoendemic, that the prevalence of *L. loa* microfilaraemia in adults was very high, reaching 50% in some villages, and that *Mansonella perstans* was also present.

Since, in the field, the conjunctivae can be examined much more readily than the fundi, the study was divided in two parts. Patients developing HPCs were first recorded in 38 villages, and fundus examinations were then performed in 6 of those villages.

Pre-treatment examinations

Blood smears were prepared, just prior to ivermectin dosing, from all subjects 15 years of age and older. 50 µl samples of capillary blood were collected between 10.00 a.m. and 4.00 p.m. by finger prick. The slides were stained with Giemsa and the *L. loa* and *M. perstans* microfilariae (mf) were

counted under a microscope. For each individual, the microfilarial loads were expressed per ml blood.

Treatment and monitoring of side effects

Ivermectin was given at a dose of 150 µg/kg of body weight, and taking into account the usual exclusion criteria : pregnancy, breastfeeding of a baby below one week of age, age below 5 years, and severe illness. All reactions to ivermectin were monitored daily in the villages during one week (D1 to D7, D0 being the day of treatment).

Patient selection for ophthalmological examinations

Conjunctival examinations The selection method was defined taking into account two constraints. First, preliminary examinations had given evidence on the transient character of the HPCs. Second, the incidence of these lesions was known to be low. As it was impossible for logistical reasons to reexamine the totality or an appropriate representative sample of the treated patients, the examinations were restricted to all those individuals who complained of reactions of any type between D1 and D7. Systematic examinations of the conjunctivae were performed in the villages by physicians who had no information on the patients' initial microfilarial loads.

A clinical description of the HPCs was subsequently recorded by an ophthalmologist on some patients who were also selected for fundus examination (see below). These examinations were done 4-8 days after treatment.

Three patients with HPCs consented to conjunctival biopsies being performed in a clinic. The biopsies were taken under local anaesthesia. The biopsy specimens were placed in formalin (10%), embedded in paraffin, sectioned (5 µm), and stained with haematoxylin-eosin-safranin.

Fundus examinations Two criteria were used for selecting the patients. First, 13 patients were selected because they showed HPCs at previous examination. Second, 24 patients, whose appearance of conjunctivae was a priori unknown, were selected according to their parasitological results, so that this group included people with a wide range of *Loa* microfilarial loads (median: 139 mf/ml; range: 0-24,460 mf/ml). Fundus examinations were thus performed by an ophthalmologist on 37 patients.

The RLs of the type being investigated were known to be visible at least 8 days after their appearance. The fundus examinations were thus performed 4-8 days after treatment. One patient, who presented severe RLs at D6, was reexamined at D20. At the time of examination, the ophthalmologist had no information on the pre-treatment microfilarial loads found in these patients.

Data analysis

The first step of the analysis was to calculate the frequency of HPCs in the total number of treated persons who complained of reactions.

A case-control study was then performed in order to identify individual factors associated with the occurrence of HPCs. This analysis was limited to those patients who underwent parasitological examinations (i.e. adults), who had never received microfilaricide treatment previously, and who complained of reactions after the dosing with ivermectin. Cases were defined as patients who showed HPCs; controls were defined as individuals who complained of reactions but did not show HPCs. Using this design, we accepted that the controls were not representative of the general population, and that they might be under- or over-exposed for some of the potential risk factors studied. These factors were sex, age, and *L. loa* and *M. perstans* microfilaraemia. The microfilaraemia was expressed using a $\text{Log}(x+1)$ transformation, where (x) is the microfilarial count. After univariate analysis, the variables significantly associated with the occurrence of HPCs were adjusted using a logistic regression model. Before performing the multivariate analysis, we checked the assumption that the relationship between the microfilarial loads and the occurrence of HPCs could be considered linear in the logit. This was performed using the Box-Tidwell transformation ($y * \text{Log } y$), where (y) in the present study is ($\text{Log}(x+1)$), (x) being the microfilarial count. 95% confidence intervals were calculated for the odds ratios (OR).

The last step aimed at evaluating the diagnostic value of the HPCs in predicting the presence of RLs in the 37 patients selected for fundus examination.

RESULTS

Clinical description of HPCs

Three presentations were noted: petechial, dot, and blot haemorrhages. Petechial lesions, 1mm in diameter, were present mostly on the palpebral conjunctiva. They were usually diffusely distributed, but more frequently present in the area just below the mucocutaneous junction.

Dot haemorrhages were bigger in size, up to 3mm in diameter, and were usually present amongst other larger haemorrhages.

Blot haemorrhages, above 4mm in diameter, were sometimes noted both in the palpebral and bulbar conjunctivae, but never only in the latter location. They were very frequent in the inferior conjunctival fornix and in the area below the mucocutaneous junction. On the palpebral conjunctiva, they had a typical appearance: a blood vessel, whose main trunk appeared to be normal, had at its tip a blot haemorrhage giving the appearance of a "blooming rose" (Fig.1). These lesions were situated below the lid margin. Sometimes several such haemorrhages would coalesce to form a single large haemorrhage.

On rare occasions, the HPCs could be seen as early as D1, and in these cases they were limited to one or two petechial dots. In all cases, they could be readily seen from D2 to D5. As from D6, they tended to diminish, and they had disappeared without sequelae around 10 days after treatment. In 9 patients who were examined at least twice, no HPCs were recorded at the examination performed on D1-D2, but they were found at a subsequent examination performed between D3 and D5. This strongly suggests that the HPCs occurred after the dosing. The patients with HPCs never complained of any conjunctival inconvenience.

Clinical description of RLs

No abnormalities were recorded on the optic discs of any patient. Two main types of RLs were observed: haemorrhages and exudates (Fig.2). They were mainly located at the end of blood vessels, the supero-temporal and infero-temporal arcades being those most affected. The most commonly observed location of the lesion was temporal to the macula, although some lesions were noted also around the macula, along major blood vessel trunks, or nasal to the disc. The main vessel trunks seemed to be quite normal both in appearance and size. In some cases tiny venules and arterioles appeared completely empty, and had the aspect of white filaments (Fig.2).

Cotton-wool exudates. They were of varying size from tiny spots to large fluffy exudates. They were usually present around haemorrhages but some patients presented only exudates.

Haemorrhages. Haemorrhages were sometimes present in the absence of exudates, but they were usually surrounded by an ill-defined area of whitish-greyish retinal edema. They were of different sizes and shapes. Feathery dot and blot haemorrhages were present. In most cases they were intraretinal, but preretinal haemorrhages were noted in two occasions. The haemorrhages were mostly located at the tip of the blood vessel, giving the appearance of a "blooming rose". They had often one or two white spots in their centre (Fig.2).

Evolution of lesions in a patient examined on D6 and D20. This patient was a 15-year-old female. On D6, a large preretinal haemorrhage temporal to the macula and several exudates were present at the right eye. On D20, the larger exudates, which were bright white at the first examination, had given way to greyish lesions or had almost disappeared; some vessels, which were not visible on D6 because they were located within the exudates, became visible and had the aspect of white filaments.

On the whole, the aspect of RLs (haemorrhages, cotton-wool exudates and empty vessels) were evocative of an obstructive process.

Pathological description of conjunctival biopsies

The first patient, a 36-year-old male, presented conjunctival blot haemorrhages and RHs. The initial *Loa* microfilaraemia was 86,400 mf/ml. The biopsy specimen, 2x1 mm in size, was collected on D5. The subepithelial connective tissue was moderately inflamed. A marked vascular congestion was noted, with erythrodiapedesis and interstitial haemorrhages. The vascular lumina were widely open, and filled with red blood cells. No mf were seen. This appearance suggested the conjunctival haemorrhage was due to a passive congestion caused by a blood stasis located downstream.

The two other patients were males aged 35 and 36 years, and with pre-treatment *L. loa* microfilarial loads of 82,340 and 2,560 mf/ml, respectively. The biopsy specimens (1x1 mm in size for both patients) were collected on D8. They showed only lesions suggestive of a moderate congestive conjunctivitis.

Frequency of HPCs, and associated risk factors

Amongst the 5,951 patients treated (2,753 males and 3,198 females), 1,682 (716 males and 966 females) complained of reactions. Amongst the 1,682 reactants, 41 (2.4%) showed HPCs, including four children, and five patients who had received a microfilaricide treatment previously. Amongst the latter, four had received diethylcarbamazine (DEC) before 1990, and one ivermectin in 1994.

The factors associated with the occurrence of HPCs were analysed on 855 patients (382 males and 473 females), including 32 individuals with HPCs. HPCs were recorded more frequently in males than in females (OR=7.12; CI 2.7-23.9; $P<10^{-5}$). The mean ages of the cases and controls (39.3 and 35.6 years, respectively) were not significantly different. The patients with HPCs showed higher *Loa* microfilarial loads (mean 14,900 mf/ml; range 0-182,400; median 37,500) than the controls (mean 14.5 mf/ml; range 0-97,600; median 0) ($P<10^{-6}$). Similarly, the load of *M. perstans* microfilaraemia in the cases (mean 22.5; range 0-2,120; median 40) and the controls (mean 1.6; range 0-4,040; median 0) were significantly different ($P<10^{-6}$).

The relationship between *Loa* microfilarial load and the occurrence of HPCs could not be considered linear in the logit. Consequently, the variable (*Loa* microfilarial load) had to be included in the model using classes. The reference class included the null counts. Three other classes were constituted as follows: $[0<\text{Log}(x+1)<7]$, $[7\leq\text{Log}(x+1)<10]$, and $[\text{Log}(x+1)\geq 10]$, where (x) is the microfilarial count. Conversely, the analysis showed the relationship between *M. perstans* microfilarial load and the occurrence of HPCs could be considered linear in the logit. *M. perstans* microfilaraemia was thus included in the model as the continuous variable $\text{Log}(x+1)$, where (x) is the microfilarial count, and the OR showed in the model corresponds to an increase of 1 of $\text{Log}(x+1)$. Despite the fact that the occurrence of HPCs was not found associated with age in the univariate analysis, the latter variable was kept in the multivariate analysis because it has been found to be associated with the microfilarial loads in other studies performed in Southern Cameroon (RIPERT *et al.*, 1977; GARCIA *et al.*, 1995).

After multivariate analysis, the model (Table) showed that three variables were significantly associated with the occurrence of HPCs. First, the risk was significantly higher in males. Second, it increased linearly with *M. perstans* microfilarial load. When one considers the highest loads recorded in the study area, i.e. about 4,000 mf/ml, the OR was about 10. Third, the risk of developing HPCs was found to be significantly higher in the two groups of high *Loa* microfilarial loads, i.e. when the latter exceeded exp^7 ($\pm 1,000$ mf/ml). The relationship and the degree of significance were maximum when the loads exceeded exp^{10} ($\pm 22,000$ mf/ml): the risk to patients harbouring such considerable *Loa* microfilaraemia of developing HPCs was about one hundredfold the risk for patients who did show *Loa* mf before treatment.

Diagnostic value of HPCs in predicting the presence of RLs

Amongst the 37 patients examined, 13 showed RHs and/or exudates. The sensitivity and the specificity of the conjunctival examinations in predicting the presence and the absence of RLs were 0.92 and 0.79, respectively, when one considers uni- or bilateral HPCs, and 0.92 and 0.88 when one considers bilateral HPCs.

DISCUSSION

This study reports new clinical findings and arguments that may be useful in putting forward an hypothesis regarding the pathological processes involved in the appearance of severe encephalopathic reactions after ivermectin treatment in areas endemic for loiasis. The similar clinical appearance of the conjunctival and retinal haemorrhages, as well as the good diagnostic value of the former in predicting the presence of the latter, strongly suggest that the risk factors associated with both lesions are similar.

Three risk factors associated with the occurrence of HPCs were identified. First, as assumed at the outset of the study, the main one seems to be high *Loa* microfilaraemia. The trend of the OR to increase as *Loa* microfilaraemia increases strongly suggests the existence of an intensity-dependant effect of the *Loa* microfilarial load on the occurrence of HPCs. Despite the large confidence intervals,

related to the small number of cases, the association became close and stable when the *Loa* microfilaraemia exceeded 20,000 mf/ml.

Second, the occurrence of HPCs seemed also to be slightly but significantly associated with *M. perstans* microfilaraemia. This result is surprising for two reasons; (a) when one assumes the appearance of the lesions be related to the microfilaricidal effect of ivermectin (see below), the role of *Loa* is explainable, but not the role of *M. perstans*, whose microfilariae do not decrease after ivermectin treatment (VAN DEN ENDEN *et al.*, 1993); and (b) there is a contradiction between the results given in the present paper, and the fact, to be reported in detail elsewhere, that infection with *M. perstans* does not seem to increase the incidence of severe reactions after ivermectin treatment. The possible role of *M. perstans* in the pathogenesis of the HPCs should needs to be further studied, because amongst the 32 patients who underwent parasitological examination and developed HPCs in the present study, 12 were found negative for *M. perstans*, as compared with only 2 who did not show *Loa* mf.

The third risk factor associated with the occurrence of HPCs seemed to be male gender. This result is difficult to explain, but is consistent with our observations that severe reactions after treatment were recorded more frequently in males.

When considering the results of this case-control study, it should be borne in mind that the controls were patients who complained of reactions, and were thus probably not representative of the general population. Consequently, the possible relationships between the risk factors identified above, and the attendance for reactions should be taken into account. Other results, which will be presented in detail elsewhere, give evidence that a close relationship exists between high *Loa* microfilaraemia and the occurrence of non-ocular reactions. This reduces the ability of our case-control study to show differences regarding *Loa* microfilaraemia between the cases and the controls. The fact that such a difference was demonstrated in the present study, despite the selection bias concerning the controls, confirms that the occurrence of HPCs is closely related to high *Loa* microfilaraemia. Conversely, the impact of the bias on the results regarding the two other risk factors is difficult to evaluate. In general, the attendance rate for reactions is higher in females than in males. The fact that in the present study females were slightly over-represented in the control group increases artificially the OR found for male gender. With regard to *M. perstans*, no relationship was found between the microfilarial load and the attendance rate for reactions. Consequently, we cannot evaluate the impact of the selection bias on the results regarding the association between *M. perstans* and the HPCs.

At first sight, the possible role of *O. volvulus* cannot be ignored because no skin snips were performed in the patients studied. However, one argument strongly supports the hypothesis that the occurrence of the eye lesions, particularly the retinal ones, is mainly related to *Loa*. In previous descriptions, when RHs have been recorded in patients with filariasis, this was mostly in subjects infected with *Loa* (LANGLOIS *et al.*, 1962; TOUSSAINT & DANIS, 1965; CORRIGAN & HILL, 1968; GARIN *et al.*, 1975; VEDY *et al.*, 1975; MAERTENS & DECHEF, 1978; TOUFIC, 1985), and rarely in patients infected with other filarial species or living in areas where loiasis is not endemic (COLLOMB *et al.*, 1969; NEWLAND *et al.*, 1988; SEMBA *et al.*, 1990).

RLs attributed to loiasis have been found to occur spontaneously (LANGLOIS *et al.*, 1962; TOUSSAINT & DANIS, 1965; CORRIGAN & HILL, 1968; GARIN *et al.*, 1975; VEDY *et al.*, 1975; MAERTENS & DECHEF, 1978; TOUFIC, 1985) and after treatment with diethylcarbamazine (DEC) (MAERTENS & DECHEF, 1978). In the present study, no pre-treatment fundus examinations were performed. However, three arguments suggest that the RHs recorded had been induced by ivermectin treatment. First, as noted above, such lesions have been shown to occur after treatment of loiasis with DEC. Second, in the present study, there was a temporal relationship between the treatment, and the recording of RLs, which are known to be transient. This argument is reinforced by our observations which showed that the HPCs occurred only after treatment and were always transient. Third, in the study recorded by DUCORPS *et al.* (1995), fundus examinations carried out before ivermectin treatment in 71 patients selected as having very high *Loa* microfilaraemia, did not reveal any RHs or exudates.

In all the published cases of loiasis, either spontaneous or post-treatment, the clinical presentation of those with fundus lesions was similar, with haemorrhages, exudates, and whitish filaments corresponding to empty vessels. This suggests that the pathogenesis of the lesions was similar in all cases, and it is justifiable to assume that a microfilaricidal treatment may induce such a pathological

process. At present, the exact mechanism is not clearly established. The clinical appearance of RLs has led some authors to conclude that they are caused by a sluggishness or a blockage of the bloodstream in the retinal vessels, due to either an embolism, or a thrombus associated with *Loa* mf (LANGLOIS *et al.*, 1962; MAERTENS & DECHEFF, 1978). This hypothesis is supported by the results of fluorescein angiographies performed in four patients by TOUFIC (1985), which showed a total obstruction of those vessels which appeared empty at ophthalmoscopy, an absence of neovessels, an absence of leakage of colouring, and a somewhat truncated aspect of the perimacular capillaries. This hypothesis, however, is not in accordance with the conclusions of TOUSSAINT & DANIS (1965), who described the case of a patient who developed spontaneously a confusion, associated with RHs and a very high *Loa* microfilaraemia. The neurological troubles disappeared spontaneously, but a fatal coma developed four days after starting treatment with DEC. The results of the histological examination of the eyes led the authors to conclude that "nothing suggests the presence of blood stasis above the agglomeration of microfilariae".

The present study demonstrated for the first time the presence of HPCs in patients with loiasis. We cannot state that these lesions appear only after ivermectin treatment, because in the previous cases treated with DEC the conjunctivae do not appear to have been examined. The appearance of the conjunctival blot haemorrhages, and the pathological aspect observed on one biopsy specimen, support the hypothesis that the HPCs are caused by a blockage of the blood vessels. The absence of mf in this specimen might be due to the microfilaricidal effect of ivermectin. The absence of specific lesions in our two other conjunctival biopsies might be due to the fact that they were collected too late after the dosing.

The effect of RHs on ocular function cannot be ascertained. No visible impairment was found in the patients included in the present study. However, reduction of vision was noted in most of the previously reported cases who developed RHs either spontaneously, or after DEC treatment and, in some of them, this was the only reason for performing a detailed ophthalmological examination (TOUFIC, 1985).

RHs have been commonly found in patients who developed *Loa* encephalopathies, either spontaneously, or after DEC treatment. Similarly, RHs were found in all the three patients, not included in the present study, but whom we examined after they had developed coma following ivermectin treatment and in whom a fundus examination was carried out. This clinical association suggests that a similar process occurred both in the eyes and in the brain. In agreement with FAIN (1978), we suggest that fundus examinations should be systematically performed in comatose patients living in areas endemic for loiasis, and that the existence of RHs in such cases should be considered as a strong argument in favour of an implication of *L. loa* in the appearance of the neurological condition.

The second important conclusion that could be drawn from this study concerns the monitoring of severe reactions after ivermectin treatment in areas endemic for loiasis. The fact that the HPCs occur at the latest two days after treatment, i.e. before the appearance of eventual neurological troubles, leads us to suggest that this sign should be considered as an alarm signal indicating patients who might be about to develop severe neurological reactions requiring hospitalization.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Dr J. Kamgno, Dr J.J. Ze, and the technicians of Centre Pasteur in Yaounde for their help in the field. We are grateful to Dr P. Ngoumou (former National Coordinator, Onchocerciasis Control Programme, Ministry of Public Health, Cameroon) and Mr T. Nyiama (Helen Keller International, Cameroon) for their assistance at the outset of the study. This work was supported by funds from the Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération (ORSTOM), and the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Disease (TDR). J.G. is grateful to the River Blindness Foundation for financial support.

TABLE AND FIGURES

| Variables | Regression coefficient | Standard error | <i>P</i> | Odds ratio ^a |
|--|------------------------|----------------|----------|-------------------------|
| Constant | -7.11 | 0.85 | <0.001 | |
| Sex (F=0; M=1) | 1.99 | 0.55 | <0.001 | 7.29 (2.49-21.29) |
| Log(<i>M. perstans</i> +1) ^b | 0.21 | 0.08 | 0.012 | 1.23 (1.05-1.45) |
| 0<Log(<i>L. loa</i> +1)<7 ^b | 1.36 | 1.02 | 0.182 | 3.90 (0.53-28.83) |
| 7≤Log(<i>L. loa</i> +1)<10 ^b | 1.99 | 0.83 | 0.017 | 7.29 (1.43-37.28) |
| Log(<i>L. loa</i> +1)≥10 ^b | 4.56 | 0.77 | <0.001 | 95.39 (20.88-435.80) |

^a95% confidence interval in parentheses.

^b*M. perstans* and *L. loa* correspond to the individual microfilarial loads per ml blood.

Table. Logistic regression analyses of factors associated with the occurrence of haemorrhages in the palpebral conjunctiva.

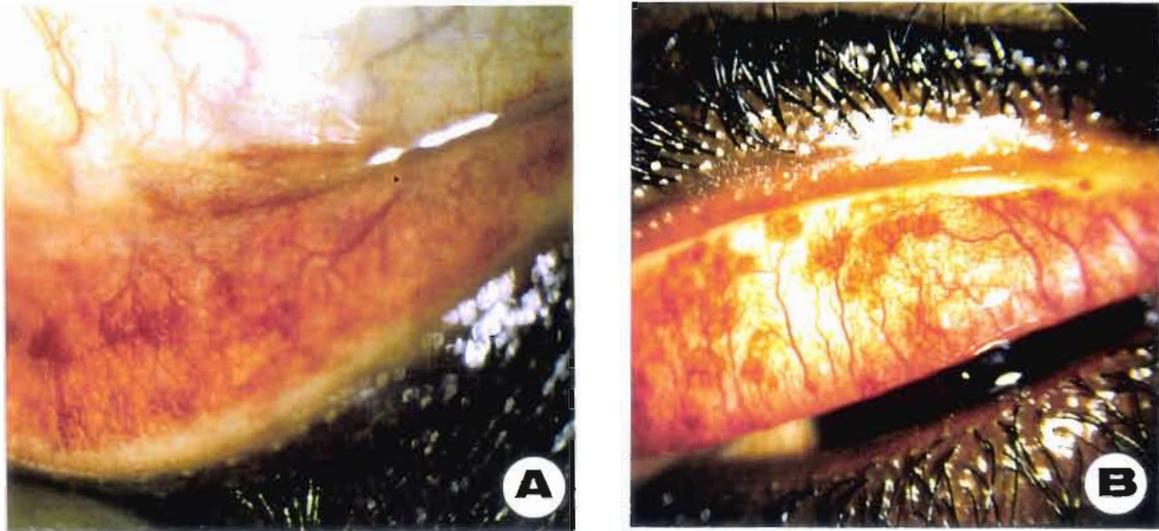


Fig. 1. Blot haemorrhages in the palpebral conjunctiva after ivermectin treatment. (A) Male, 54 years old, with pre-treatment *L. loa* and *M. perstans* microfilarial loads of 2,560 and 460 microfilariae per ml (mf/ml), respectively. (B) Male, 26 years old, with pre-treatment *L. loa* and *M. perstans* microfilarial loads of 68,000 and 0 mf/ml, respectively. Both patients showed severe dizziness after treatment

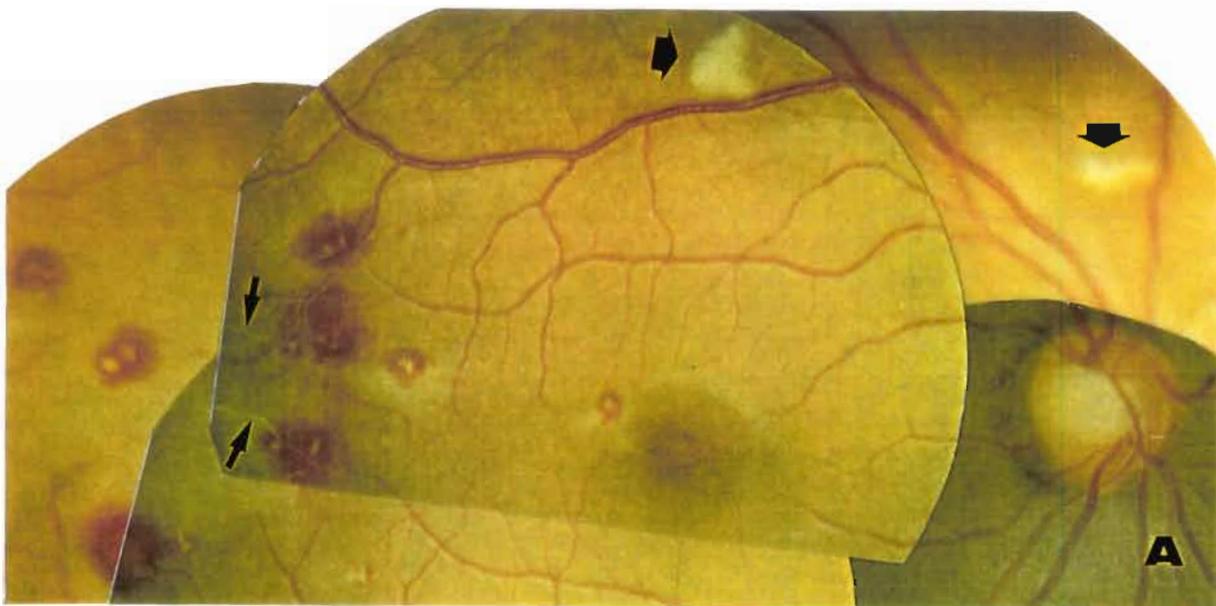


Fig. 2. Retinal lesions after ivermectin treatment. Wide arrows show exudates; thin arrows show empty vessels. Note the white spots at the centre of haemorrhages. (A) Male, 32 years old, with pre-treatment *L. loa* and *M. perstans* microfilarial loads of 50,520 and 420 microfilariae per ml (mf/ml), respectively, and who developed transient coma after treatment (patient examined before the outset of the study). (B) Male, 27 years old, with pre-treatment *L. loa* and *M. perstans* microfilarial loads of 106,620 and 60 mf/ml, respectively, and who developed severe dizziness after treatment.

REFERENCES

- Anonymous. (1991). Encephalitis following treatment of loiasis. *WHO Drug Information*, 5, 113-114.
- Chippaux, J.P., Garcia, A., Ranque, S., Schneider, D., Boussinesq, M., Cot, S., Le Hesran, J.Y. & Cot, M. (1993). Adverse reactions following ivermectin treatment in hyperendemic loiasis area. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 49 (supplement), 161.
- Collomb, H., Camerlynck, P., Dumas, M., Tap, D. & Vieillard, J.J. (1969). Syndrome d'hypertension intracrânienne au cours d'une filariose à *Wuchereria bancrofti* (Cobbold, 1877). Réaction électroencéphalographique au traitement. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 62, 907-919.
- Corrigan, M.J. & Hill, D.W. (1968). Retinal artery occlusion in loiasis. *British Journal of Ophthalmology*, 52, 477-480.
- Ducorps, M., Gardon-Wendel, N., Ranque, S., Ndong, W., Boussinesq, M., Gardon, J., Schneider, D. & Chippaux, J.P. (1995). Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 88, 105-112.
- Fain, A. (1978). Les problèmes actuels de la loase. *Bulletin of the World Health Organization*, 56, 155-167.
- Garcia, A., Abel, L., Cot, M., Ranque S., Richard, P., Boussinesq, M. & Chippaux, J.P. (1995). Longitudinal survey of *Loa loa* filariasis in southern Cameroon: long-term stability and factors influencing individual microfilarial status. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52, 370-375.
- Garin, J.P., Rougier, J. & Mojon, M. (1975). Loase et uvéite postérieure. A propos d'une observation. *Acta Tropica*, 32, 384-388.
- Langlois, M., Perrouy, P., Daoulas, R. & Berton, M. (1962). Filariose loa, thrombose de l'artère centrale de la rétine et syndrome cérébelleux. *Revue Neurologique*, 107, 381-385.
- Maertens, K. & Dechef, G. (1978). Lésions rétinienne vasculaires dans la filariose *Loa loa*. In: *Proceedings of the 5th Congress of the European Society of Ophthalmology, Hambourg, 1976*, Ferdinand Enke Verlag (editors), Stuttgart, pp. 512-5.
- 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. *British Journal of Ophthalmology*, 72, 561-569.
- Ripert, C., Ambroise-Thomas, P., Riedel, D., Rousselle-Sauer, C., Zimflou, A. & Ibrahima, H. (1977). Epidémiologie des filarioses à *L. loa* et *D. perstans* dans sept villages de la Province du Centre-Sud du Cameroun. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 70, 504-515.
- 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.
- Toufic, N. (1985). La loase et ses répercussions oculaires en Afrique centrale. *Bulletin de la Société Ophtalmologique de France*, 85, 1175-1180.
- Toussaint, D. & Danis, P. (1965). Retinopathy in generalized *Loa-loa* filariasis. A clinicopathological study. *Archives of Ophthalmology*, 74, 470-476.
- Védy, J., Cahuzac, G. & Labegorre, J. (1975). Manifestations oculaires atypiques des filarioses à *Loa loa*. *Médecine et Armées*, 3, 739-746.

5.1.6. ETUDE DE LA REDUCTION DE LA MICROFILAREMIE A *Loa loa* SIX MOIS ET UN AN APRES UNE PRISE D'IVERMECTINE

ARTICLE CI-JOINT : Gardon J, Kamgno J, Folefack G, Gardon-Wendel N, Bouchité B, Boussineq M. Marked decrease in *Loa loa* microfilaraemia six and twelve months after a single dose of ivermectin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; 91 :000-000 (*in press*)

5.1.6.1. PRESENTATION DE L'ETUDE

Le risque de développer une encéphalopathie après traitement par ivermectine est lié à la charge microfilarienne à *Loa loa* avant traitement (Chippaux *et al.*, 1996 ; Gardon *et al.*, 1997). Dans les communautés où vivent des sujets à risque, il est nécessaire de mettre en place un système strict de dépistage des effets secondaires pendant la semaine suivant la distribution. Ces modalités de surveillance particulière alourdissent considérablement la stratégie des programmes de distribution et il est important de savoir si elles doivent être maintenues lors des traitements ultérieurs. On sait qu'une prise unique d'ivermectine entraîne une chute rapide de la microfilariémie à *L. loa* et que les charges sont encore considérablement abaissées trois mois après traitement. En revanche, aucune étude n'avait été menée pour évaluer l'effet à long terme de l'ivermectine sur la microfilariémie. Habituellement, dans les programmes de lutte contre l'onchocercose, les deux premières distributions sont organisées à six mois ou un an d'intervalle. Nous avons donc entrepris d'évaluer la microfilariémie à *L. loa* après un tel délai.

De plus, la posologie utilisée dans les études sur l'efficacité de l'ivermectine sur *Loa loa* était de 200 µg/kg, alors qu'elle est de 150 µg/kg dans le traitement de l'onchocercose.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si les sujets présentant de très fortes charges avant le premier traitement étaient encore susceptibles de développer des effets secondaires graves lors de la deuxième prise.

Pour répondre à cet objectif, nous avons constitué un échantillon à partir de la population ayant participé à l'étude précédente (Boussinesq *et al.*, 1997 ; Gardon *et al.*, 1997) en constituant 7 strates en fonction de la parasitémie avant traitement. Au sein de chaque strate, nous avons tiré au sort des patients qui ont été prélevés six mois ou un an après le traitement.

5.1.6.2. RESULTATS

Six mois et un an après une prise unique d'ivermectine, on observe une forte réduction de la charge microfilarienne à *L. loa*. Le taux de réduction obtenu pour chaque niveau de la parasitémie initiale varie peu d'une strate à l'autre.

Les sujets les plus fortement parasités (parasitémie > 30 000 mf/ml), que nous considérons comme les sujets à risque, voient leur parasitémie réduite de plus de 80 %. Sur les 68 sujets présentant de telles parasitémies, seuls trois gardent des charges supérieures à 30 000 microfilaires par ml. Nous avons proposé une représentation graphique de la réduction parasitaire un an après le traitement (Figure 3).

Cette étude permet d'émettre l'hypothèse que lors d'un deuxième traitement ces sujets ne présentent plus le risque de développer des effets secondaires graves.

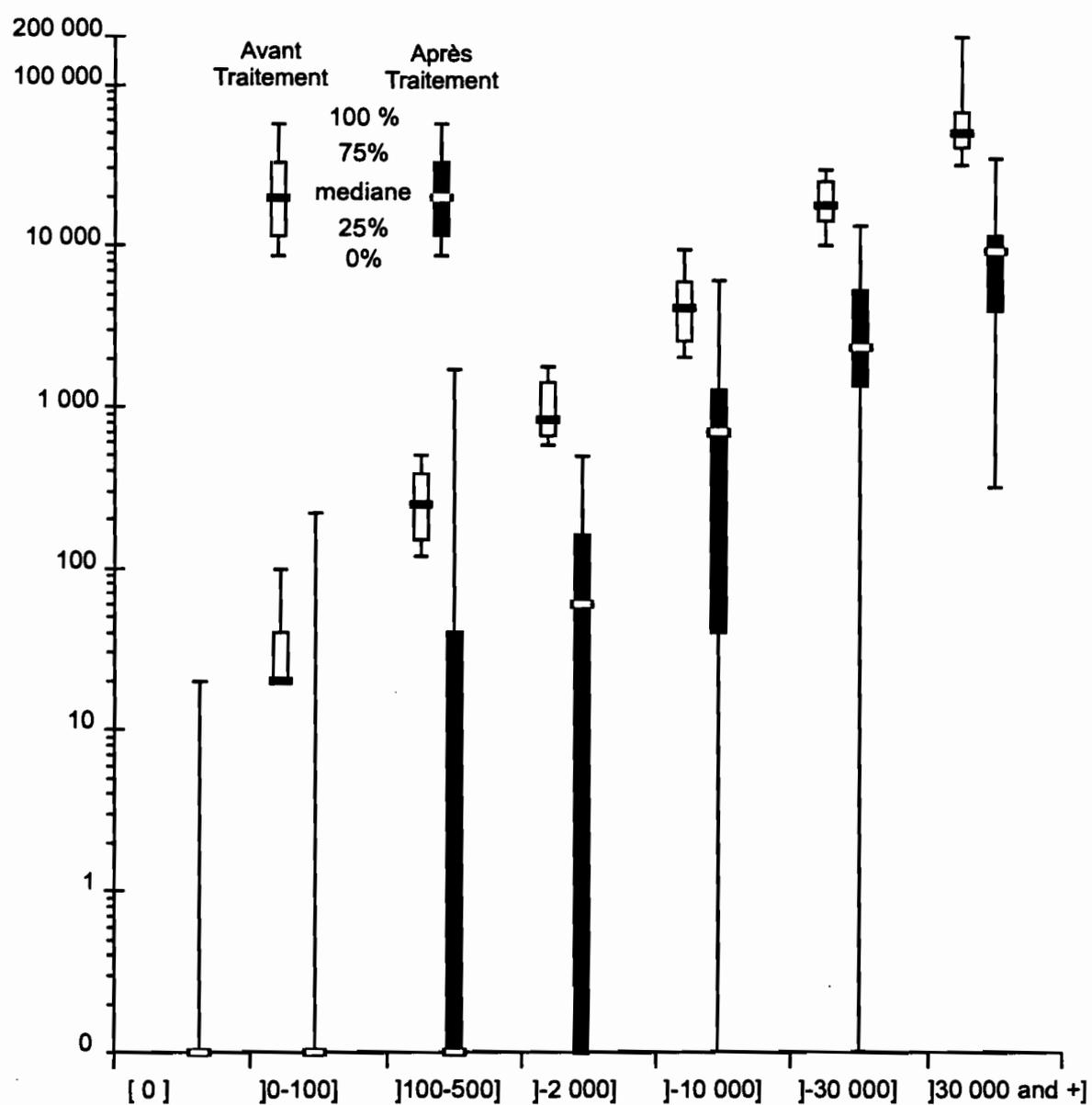


Figure 3 : Evolution de la microfilarémie, un an après le traitement, pour différentes classes de parasitémie

5.1.6.3. DISCUSSION

Ces résultats montrent qu'une prise unique d'ivermectine abaisse durablement la charge microfilarienne à *L. loa* et ramène la *quasi*-totalité des sujets à des niveaux de parasitémie compatibles avec l'administration d'ivermectine sans risque de complications graves.

Sur le plan pratique, cette observation devrait permettre aux responsables des distributions d'ivermectine d'alléger les procédures de suivi des effets secondaires lorsque la totalité des sujets exposés auront reçu une première dose d'ivermectine.

Nous ne connaissons pas les mécanismes qui sont à l'origine de cette diminution durable de la charge microfilarienne. Ceci pourrait être lié à un effet de l'ivermectine sur la longévité des filaires adultes ou sur la production ou l'émission des microfilaries par ces dernières. Ce point est cependant délicat à documenter du fait de la difficulté à prélever des filaires adultes de *L. loa*.

Short Report

Marked decrease in *Loa loa* microfilaraemia six and twelve months after a single dose of ivermectin

J. Gordon¹, J. Kamgno¹, G. Folefack², N. Gardon-Wendel¹, B. Bouchitté¹ and M. Boussinesq^{1,3}
¹ORSTOM-Centre Pasteur, Yaoundé, Cameroon; ²Mbandjock Hospital, Mbandjock, Cameroon; ³ORSTOM Commission Scientifique no. 5, Paris, France

Keywords: loiasis, *Loa loa*, chemotherapy, ivermectin, Cameroon

Cases of encephalopathy have been recorded from Cameroon after ivermectin treatment for onchocerciasis in patients with very high coincident *Loa loa* microfilaraemia.

The study took place in two districts, Elig-Mfomo and Sa'a (Léké Division, Central Province of Cameroon). Capillary blood films (50 µL) were taken between 10:00 and 16:00 from 5500 adults (aged ≥15 years), who then received their first dose of ivermectin (150 µg/kg). After Giemsa' staining, the *L. loa* mf in the blood films were counted. Within each district, the populations were divided into 7 strata according to their microfilarial counts per mL of blood: 0, 1-100, 101-500, 501-2000, 2001-10000, 10001-30000 and >30000. Six months after dosing, 420 treated persons from Elig-Mfomo were selected for a second examination. The sampling was random within each stratum of microfilaraemia, 60 individuals being drawn from each stratum. Of the 420 persons selected, 255 agreed to be re-examined, including 35 with a pre-treatment count >30000 mf/L. One year after dosing, an identical sampling procedure was applied to the treated population of Sa'a; of the 420 persons selected, 278 provided a second blood film, including 33 with an initial count >30000. The reduction in microfilaraemia within each stratum was calculated from the arithmetic mean microfilarial loads, not the geometric means because the latter give a dis-

Table. Distribution of *Loa loa* microfilarial counts six months (Elig-Mfomo) and one year (Sa'a) after ivermectin treatment in relation to pre-treatment counts

| District | Pre-treatment | Microfilarial counts (per mL) | | | | | | Reduction (%) ^b |
|-------------------|---------------------|-------------------------------|-------|----------|-----------------------------|-------------|--------|----------------------------|
| | | 0 | 1-100 | 101-500 | Post-treatment ^a | | | |
| | | | | 501-2000 | 2001-10000 | 10001-30000 | >30000 | |
| Elig-Mfomo | | | | | | | | |
| | 0 | 38 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1-100 | 38 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 86.5 |
| | 101-500 | 13 | 12 | 7 | 0 | 0 | 0 | 79.4 |
| | 501-2000 | 11 | 6 | 12 | 4 | 0 | 0 | 75.2 |
| | 2001-10000 | 1 | 2 | 7 | 16 | 12 | 0 | 73.5 |
| | 10001-30000 | 0 | 1 | 1 | 6 | 23 | 4 | 73.7 |
| | >30000 ^c | 0 | 0 | 0 | 2 | 20 | 11 | 84.4 |
| Sa'a | | | | | | | | |
| | 0 | 50 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1-100 | 34 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 74.0 |
| | 101-500 | 23 | 10 | 3 | 4 | 0 | 0 | 42.9 |
| | 501-2000 | 8 | 4 | 7 | 0 | 0 | 0 | 91.1 |
| | 2001-10000 | 9 | 5 | 7 | 20 | 4 | 0 | 79.5 |
| | 10001-30000 | 5 | 1 | 5 | 8 | 27 | 3 | 82.9 |
| | >30000 ^c | 0 | 0 | 2 | 2 | 13 | 1 | 84.7 |

^aNumbers of subjects with microfilaraemia in the range shown 6 or 12 months after treatment.

^bReduction in mean microfilarial count.

^cMaximum pre-treatment individual microfilarial counts in the followed-up patients from Elig-Mfomo and Sa'a were 167500 and 198660 per mL, respectively.

raemia (BOUSSINESQ *et al.*, in press). The threshold above which individuals are at risk of developing encephalopathy was estimated to be a microfilarial load of 30000 microfilariae (mf) per mL of blood (CHUPPAUX *et al.*, 1996). Specific monitoring strategies thus need to be developed when mass treatment with ivermectin for onchocerciasis control is implemented in areas where loiasis is co-endemic. As such procedures complicate the distribution of ivermectin, it is important to know whether they should be maintained during subsequent distributions, which are usually organized at annual intervals. The long-term effect of the standard dose of ivermectin (150 µg/kg) on the *L. loa* microfilaraemia of subjects with a very high initial microfilarial count has never been documented. This study aimed to assess whether patients with very high *L. loa* counts before their first dose of ivermectin were still at risk of developing encephalopathy when re-treated 6 or 12 months later.

proportionate weight to zero and very low values and were thus considered inappropriate in the context of the present study which focused on high individual counts.

Before treatment, the prevalence of *L. loa* microfilaraemia and the average count (including zero counts) in the total populations examined were higher in Elig-Mfomo (32.9% and 3758 mf/m, respectively) than in Sa'a (28.4% and 2876 mf/mL). The distribution of followed-up subjects according to their pre-treatment and post-treatment counts is given in the Table. Six months after treatment, the average microfilarial counts were reduced by more than 73% in all strata and no mf was found in 63 of the subjects who were microfilaraemic before treatment (one of them having harboured initially 5260 mf/mL). Amongst the 35 subjects who had microfilarial counts >30000 before treatment, only 2 had counts above this level 6 months after dosing; their counts were 141760 and 83780 mf/mL initially, and 71940 and 32280 mf/mL 6 months after treatment. One year after treatment, the microfilarial count was zero in 79 of the subjects who were initially microfilarac-

Address for correspondence: Dr M. Boussinesq, ORSTOM-CS no. 5, 213 rue La Fayette, 75480 Paris Cedex 10, France.

mic, including 5 who had >10 000 mf/mL before treatment; the reductions in all strata (except that of 101–500 mf/mL) were ≥74%. Amongst the 33 subjects with pre-treatment counts >30 000, only one had a count above this level one year after dosing (74 140 mf/mL before, and 34 540 mf/mL one year after, treatment).

This study showed that a first single dose of ivermectin may bring about a striking reduction in *L. loa* microfilaraemia lasting for at least a year. The pre-treatment examination of 5550 persons allowed us to evaluate the effect of a first dose of ivermectin at 150 µg/kg on 68 individuals who harboured >30 000 mf/mL. Only 3 of them had counts above this dangerous level at the second examination, and one may thus assume that the individual risk of developing a serious neurological reaction related to *L. loa* infection would be reduced by over 90%, but not completely eliminated, if a second ivermectin treatment were given 6–12 months after the first. In the context of mass treatment for onchocerciasis control, any decision to reduce the monitoring strategy in areas co-endemic for loiasis on the occasion of a sec-

ond annual distribution must depend largely on the coverage achieved during the first treatment round.

Acknowledgements

This study was supported by ORSTOM and the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. We thank the Ministry of Public Health of Cameroon, and staff of *Centre Pasteur*.

References

- Boussinesq, M., Gardon, J., Gardon-Wendel, N., Kamgno, J., Ngounou, P. & Chippaux, J. P. (in press). Three probable cases of *Loa loa* encephalopathy following ivermectin treatment for onchocerciasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*.
- Chippaux, J. P., Boussinesq, M., Gardon, J., Gardon-Wendel, N. & Ernould, J. C. (1996). Severe adverse reaction risks during mass treatment with ivermectin in loiasis-endemic areas. *Parasitology Today*, 12, 448–450.

Received 14 April 1997; accepted for publication 24 April 1997

AUTHOR'S PROOF
PLEASE RETURN

Signed

5.1.7. LA ZONE DE REPARTITION DE LA LOASE

ARTICLE CI-JOINT : Boussinesq M, Gardon J. Prevalence of *Loa loa* Microfilaraemia throughout the Area Endemic for the Infection. Ann Trop Med Parasit (*in press*)

5.1.7.1. PRESENTATION DE L'ETUDE

L'existence de complications graves lors du traitement de l'onchocercose par l'ivermectine, dans les régions où coexistent onchocercose et loase, constitue une préoccupation pour les instances nationales et internationales chargées de mettre en place les programmes de distribution d'ivermectine. L'identification des populations exposées à ce risque et qui doivent donc bénéficier de modalités de traitement particulières constitue une des priorités actuelles. On sait que ce risque, au niveau individuel, est lié à la présence d'une forte microfilarémie à *Loa loa* (Gardon *et al.*, 1997). Au niveau collectif, il est lié à la charge microfilarienne moyenne de la population. Nous savons qu'il existe une corrélation entre la prévalence de la microfilarémie (qui est au maximum de 40 %, même dans les communautés où tous les individus sont porteurs du parasite (Dupont *et al.*, 1988)) et la charge microfilarienne moyenne à *Loa loa* (Boussinesq et Gardon, données non publiées). Partant de cette observation et des données de la littérature, nous proposons la valeur de 20 % comme seuil de prévalence au delà duquel il existe un risque collectif de survenue de complications neurologiques. Une revue exhaustive de la littérature nous a permis de dresser une cartographie de la loase et de présenter, pour la première fois, la variation de la prévalence de la microfilarémie dans les différentes zones où la loase est endémique.

5.1.7.2. RESULTATS

Nous avons résumé les informations disponibles sous forme de trois cartes qui présentent la prévalence de la loase dans sa zone de répartition.

5.1.7.3. DISCUSSION

Peu d'informations sont disponibles pour juger de l'intensité des charges parasitaires, mais la prévalence donne une idée de la localisation des foyers où la transmission est la plus active.

En superposant les cartes de répartition de l'onchocercose et celles de la loase, il est possible d'identifier les zones où les distributions d'ivermectine seront susceptibles de poser des problèmes. Des études parasitologiques ponctuelles, ayant pour objectif d'évaluer la charge parasitaire moyenne à *Loa loa*, devront cependant être réalisées en l'absence d'indicateur clinique facilement identifiable qui puisse être utilisé pour mener une cartographie rapide de la loase.

PREVALENCE OF *LOA LOA* MICROFILARAEMIA THROUGHOUT THE AREA ENDEMIC FOR THE INFECTION

M. BOUSSINESQ AND J. GARDON

ABSTRACT

Since 1991, several cases of encephalopathy have been recorded from Cameroon after ivermectin treatment for onchocerciasis in patients with very high coincident *Loa loa* microfilaraemia. There was thus an urgent need to identify those areas where loiasis is hyperendemic, and where specific monitoring procedures should be developed in case of large-scale ivermectin treatment of onchocerciasis. This paper presents an extensive review of the available data on *Loa* endemicity. Maps showing the prevalence of *Loa* microfilaraemia throughout the area endemic for the infection have been drawn. By superimposing these maps on those which show where onchocerciasis is meso- or hyperendemic, it is now possible to identify several areas of potentially high risk in south-east Nigeria, south and central Cameroon, south of the Central African Republic, Equatorial Guinea, Gabon, and north and west of the Democratic Republic of the Congo (ex-Zaire). However, additional surveys should be carried out to delineate more accurately the areas highly infected with *Loa loa*.

INTRODUCTION

Loiasis has for long been regarded as a more or less benign filariasis, and this, combined with the fact that its distribution area is limited to Central Africa, has meant that it has been relatively little studied. However, three reasons have recently led to a renewal of interest in loiasis. First, it has been noted that in some regions it is the second or third most common reason for medical consultation, after malaria and pulmonary diseases (Boulesteix and Carne, 1986; Pinder, 1988). Second, it has been found that, as for *Onchocerca volvulus*, a single oral dose of ivermectin brings about a dramatic decrease in the *Loa loa* microfilarial load, and even an improvement in some clinical signs related to the infection (Richard-Lenoble *et al.*, 1988; Carne *et al.*, 1991; Paris *et al.*, 1991; Chippaux *et al.*, 1992; Martin-Prevel *et al.*, 1993; Hovette *et al.*, 1994; Gardon *et al.*, 1997). Third, since 1991, several cases of encephalopathy have been recorded from Cameroon after ivermectin treatment for onchocerciasis in patients with very high coincident *Loa loa* microfilaraemia (Chippaux *et al.*, 1996; Boussinesq *et al.*, 1997). The latter reason is all the more important because ivermectin distribution programmes against onchocerciasis are currently being developed in many African countries, including some where loiasis is co-endemic. The objective of this paper is to update the previous reviews on the global distribution of loiasis (Rodhain and Rodhain-Rebourg, 1973; Sasa, 1976; Hawking, 1977), and to summarize the available data on the levels of endemicity recorded in the various endemic areas, in order to identify those areas where serious reactions might occur during large scale ivermectin treatment of onchocerciasis.

MATERIALS AND METHODS

The main source of information consisted in the published papers and a number of theses reporting detailed epidemiological data on the prevalence of infection. In addition, we present here unpublished data collected by us in four different areas of Cameroon, especially in the Lékié Division (Central Province), which is the area where, so far, most of the cases of *Loa* encephalopathy have been recorded after ivermectin treatment.

The age ranges of the populations examined varied widely from one survey to another. One of the objectives of this paper being to draw maps showing the prevalence of microfilaraemia in all the areas surveyed, it was necessary to standardize the data obtained by the various authors. In many surveys, the minimum age of the individuals examined was 5 years, and therefore we chose the prevalence of *Loa* microfilaraemia in the population ≥ 5 years as the "standard prevalence". The data obtained by us in Cameroon on 3524 subjects ≥ 5 years from 18 villages of the Lékié Division (degraded forest area), and 3386 subjects of the same age from 17 villages of the Mbam Division (forest-savanna mosaic area), allowed us to prepare a table giving the ratio between the prevalence in individuals ≥ 5 years, and the prevalence in people $\geq x$ years from the same community. The fact that, for a given value of x , the ratio were similar in both areas, and whatever the level of the prevalence in

individuals ≥ 5 years, suggested that this table could be used in all epidemiological situations. In some studies, children less than 5 years of age have been examined; in such cases, the "standard prevalence" was calculated following the assumption that the prevalence increased linearly between 0 and 5 years of age.

Three types of data were available: (1) prevalences at the village level; (2) prevalences obtained by combining the results of several neighbouring communities, and (3) prevalences for more or less wide areas, often defined by the main town of the region. The latter data are especially common in old publications. These three types of data have been combined on the maps, but different symbols have been used so that they can readily be distinguished. Sometimes, when the villages were very close one another, we have combined the results of all the neighbouring villages of similar endemicity levels in order to make the map more legible. In such cases, the number of combined villages is given on the map, so that a minimum of information is lost.

The prevalences given on the maps correspond to the prevalence in the population ≥ 5 years, calculated using the standardization method described above. They are shown by pie charts of different types, corresponding to prevalences of 0%,]0-5%[, [5-10%[, [10-20%[, and $\geq 20\%$, respectively.

RESULTS

Angola

Loiasis is present in the north-western part of Angola, in Cabinda, Cuenza Norte, Zaire, Uige, and Luanda Provinces (Casaca, 1967). No detailed data have been published on the prevalence of infection, but Hawking (1977) stated that 10% of the population probably harbour *Loa* microfilariae (mf) in Cabinda and Cuanza Norte, which are the most densely forested provinces. By contrast, no carrier of *Loa* mf was found by Pires *et al.* (1959) in the Lunda Norte Province, at the north-eastern part of the country.

Benin

The endemic area seems limited to the south-eastern part of the country, where the endemicity is probably low: of 194 persons of all ages examined in Ganvié, Pampiglione and Ricciardi (1971) recorded only two carriers of *Loa* mf. Loiasis has been also found in Pobé, where some individuals harboured >2000 mf/ml blood (Klion *et al.*, 1991).

Cameroon

In South Cameroon, the endemicity levels increase from west to east: the prevalences recorded by Languillon (1957) in adults from Kribi, Ebolowa, Sangmelima, and Yokadouma areas were 19.0, 20.0, 27.0 and 31.5%, respectively. J. Gardon (unpubl. obs.) examined subjects of all ages in nine villages in Djoum area and found prevalences ranging between 2 and 18%.

Loiasis is also highly endemic in the Central Province, especially in its forested part, south of the Sanaga River. A 30% prevalence was recorded in Ngat, near Mbalmayo (Mommers *et al.*, 1994). In the Lékié Division, Ripert *et al.* (1977) and J. Gardon (unpubl. obs.) have examined seven and 79 communities, respectively (Fig. 2A). On the whole, the prevalences were higher in Evodoula and Elig-Mfomo Districts, than in Obala and Sa'a Districts. In the former, the prevalence of *Loa* mf generally exceeded 25% (maximum: 38%), and more than 10% of the adult population harboured $>10\,000$ mf/ml blood. Of the 8546 subjects ≥ 15 years who were examined in the Lékié Division, 10 harboured $>150,000$ mf/ml. The existence of such high loads may explain why the incidence of serious reactions to ivermectin treatment is particularly high in this area.

The endemicity is lower in the northern than in the southern part of the Central Province: in the Mbam area, which is a zone of forest-savanna mosaic, the prevalence rarely exceeds 20% (M. Boussinesq, unpubl. obs.); however, high levels of endemicity were recorded in Ntui (Ernoult, 1993) and Ngoumé areas (B. Bouchité, unpubl. obs.), where the population density is low and where the forest is relatively dense.

In the Littoral Province, Languillon (1957) recorded a 17% prevalence in adults from the Edéa area, Ripert *et al.* (1980) found prevalences ranging between 5.2 and 21.7% in the total population of eight contiguous communities located near Douala in the Wouri estuary; and Wang Moukatte (1983)

recorded an overall prevalence of 9.6% in 345 persons of all ages from seven localities of the Nkam Valley.

Extensive studies on the transmission of loiasis have been performed by Kershaw (1951) and Kershaw *et al.* (1953) in the South-West and North-West Provinces; they examined 11 villages located either in the rain-forest, or the forest fringe, or the mountain grasslands. Brengues *et al.* (1975) and J. Kamgno (unpubl. obs.) surveyed 12 and 38 villages, respectively, in the West Province, and Le Bras and Traoré-Lamizana (1978) four communities in the Fontem and Nguti Districts (North-West Province). These studies showed that the prevalence of *Loa* mf was >20% in the forested areas of the South-West Province and the southern part of the North-West Province (Fig. 2A). Conversely, the endemicity was generally low in the West Province and the eastern part of the North-West Province, where the prevalence generally did not exceed 10%; and Kershaw (1955) indicated that infection was virtually absent in surveys done in Limbe Division and the mouth of the Mungo River near Tiko.

In the East Province, Languillon (1957) recorded a 31.5% prevalence in the adults of the densely forested Yokadouma area; and Haumont *et al.* (1992) found prevalences between 9.6 and 13.5% in the total population of Colomines and two neighbouring villages, located in a savanna area in the Kadei Valley.

The endemicity is generally very low in the Adamaoua, North, and Far-North Provinces, which are covered by savanna: Languillon (1957) reported nil prevalence in Meiganga, Ngaoundéré, Bénoué and Diamaré regions. However, Anderson *et al.* (1974) demonstrated that loiasis was present, with low prevalence, in some areas of the North Province. Boussinesq *et al.* (1994) recorded high prevalence (>20% of the population aged ≥ 5 years) in three of 13 villages examined in the Faro-Déo area (Fig. 2B); however, the microfilarial loads recorded were very low, and no *Chrysops* specimen was collected in these communities. Of 762 adults examined by Lochouarn (1990) in the Yagoua area, four showed *Loa* mf; none of them had ever travelled out of the Far-North Province.

Central African Republic (C.A.R.)

Very few data are available on the endemicity in the C.A.R. (Fig. 1). Ouzilleau (1913) recorded a 16% prevalence in 1500 subjects aged ≥ 10 years in the Mbomou Division (Ouango, Bangassou and Rafai areas), in the south of the country. In the same province, Testa *et al.* (1994) recorded a 11.2% prevalence in 812 individuals aged ≥ 10 years.

No *Loa* mf were found in 100 persons examined by Brumpt *et al.* (1972) in two villages located in the north of the country, near the boundary with Chad.

Chad

Loiasis is very rare in Chad (Fig. 1). It seems to be absent in Mongo and Ndjamena areas (Shabelnick and Chechugo, 1970; Buck *et al.*, 1970). However, Bouilliez (1916) recorded a 2.2% prevalence in Sahr area, and Buck *et al.* (1970) recorded several patients with *Loa* mf in Boum Khébir, Ouli Bangala and Ouarai (prevalences in the total population: 0.4, 1.2 and 8.4%, respectively); these authors did not catch any specimen of *C. silacea* or *C. dimidiata*, but collected one specimen of *C. longicornis* in Ouli Bangala.

Congo (Republic of Congo)

The most detailed data concern the Lekoumou Region, in the Chaillu forest area, where Noireau *et al.* (1989, 1990) and Noireau and Pichon (1992) examined six villages (Fig. 3). In three of them, the prevalence of *Loa* mf in the total Bantu population exceeded 20% and was higher than in the local Pygmies. On the other hand the microfilarial loads were similar in the two ethnic groups: the median microfilarial loads in microfilaraemics ranged from 800 - 3100 mf/ml in the Bantu and from 150 - 2250 mf/ml in the Pygmies.

Results recorded in health centers in Brazzaville and the Pool Region were reported by Carne *et al.* (1986). Prevalences of 15-20% were recorded in two villages north-west of Brazzaville (Mayama and M'Paya Kibouende); in contrast, in N'tombo Manyanga, less than 1% of the total population was found microfilaraemic.

Data concerning the other areas of Congo are scarce. Carne *et al.* (1986) reported a 13.3% prevalence in 60 adults from M'vouti (east of Kouilou Region), and a 2.3% prevalence in 86 adults from Impfondo District (Likouala Region), in the swampy forested area of north-east Congo (Fig. 1).

Democratic Republic of the Congo (D.R.C., ex-Zaire)

In the D.R.C., the highest endemicity levels were recorded in the Mayumbe area, in the most western part of the Bas-Zaire Province (Fig. 3). Amongst the 32 villages surveyed in this area by Fain *et al.* (1974), six showed prevalences (in adults) above 30%, and 14 others prevalences between 25 and 30%. The arithmetic mean microfilarial load in the microfilaraemic patients exceeded 8000 mf/ml in 15 of the 32 villages surveyed. The less affected villages, i.e. those with prevalences <15%, were located in the southern and less densely forested part of the region. These results were in accordance with those obtained in the Inga area by Maertens *et al.* (1971). Fain *et al.* (1974) also reported that of 547 patients who showed *Loa* mf, and from whom both day and night blood smears were taken, 16 were found to be microfilaraemic only at night. The data concerning the rest of the Bas-Zaire Province are scarce. Fain (1969) indicated that "loiasis is endemic along the Congo-Zaire River and its affluents, between Matadi and Kasangulu, near Kinshasa. However, the levels of endemicity in this area seem much more variable than in the Mayumbe area".

In Bandundu Province, Fain (1947) surveyed 65 communities located south-west, south, and south-east of the town of Bandundu. Of the 2510 adults examined, he found only 11 carriers of *Loa* mf. He assumed that these individuals might have been infected outside the study area, because no *Chrysops* were found there, and because several cases of *Loa* infection had been recorded in patients coming from the Kikwit region.

The endemicity in the northern part of the Equateur Province was evaluated by Dujardin *et al.* (1982). They examined nine villages in the Lua Valley and found an overall prevalence lower than 5%; however, a 30.7% prevalence was recorded in one village located in the Bosobolo forest block; as a whole the arithmetic mean microfilarial load in the microfilaraemic patients was 1920 mf/ml. Data concerning the south-western part of Equateur Province were given by Chardome and Peel (1949); they found prevalences of 11 and 8%, respectively, in the population of Mbandaka, and in prisoners coming from the whole Equateur Province; they also examined more than 8000 subjects in 72 communities located in the vicinity and south of Mbandaka and, reporting their results, Fain (1969) said that "the prevalences ranged between 2 and 10% in most of the villages, prevalences between 11 and 20% were rarer, and prevalences >30% were exceptional". Fain *et al.* (1969) examined adults in 10 villages of the Boende area, and found *Loa* infection in only seven of them, with prevalences generally <5%.

In the Haut-Zaire Province, Fain (1969) stated that the most affected area was the Uélé District, where the levels of endemicity may be similar to those recorded in the Mayumbe area. The same author reported that loiasis was also endemic in the Kisangani and Haut-Ituri Districts, whereas the infection seemed to be absent in the Haut-Ituri District. Low (1927) reported to have examined many cases of loiasis from Niangara and Isiro areas, in the northern part of the province. Two studies, both on Pygmies, have also been performed in the eastern part of the province: Price *et al.* (1963) reported prevalences of 0 and 1.2%, respectively, amongst patients examined in two dispensaries near Bunia; and Pampiglione *et al.* (1979), who have surveyed 11 camps in the Mambasa area, found prevalences <15% in four of them, and >70% (maximum: 97%) in the others; the latter values are considerable, because it is said that in endemic areas only one of three subjects infected with *Loa* shows microfilaraemia (Pinder, 1988). Few data are available from the western part of the Haut-Zaire Province. According to Browne (1960), loiasis exists in the villages located on the banks of the Congo-Zaire River, to the east and west of the Lomami River.

The levels of endemicity in the Kivu Province are little documented. Peel *et al.* (1952) reported a 3.2% prevalence in the total population of Bukavu, and, because of this low value, considered that *Loa* was not transmitted locally in this part of the province. In contrast, Fain (1969) assumed that loiasis was endemic in the South-Kivu and Maniema regions. The endemicity in the latter area has been confirmed by Gryseels *et al.* (1985), who recorded a 10.9% prevalence in the total population of two villages.

Loiasis is probably extremely rare in South of the D.R.C. Fain (1969) indicated that neither *Loa* infection, nor *Chrysops* vectors, have been found in the Katanga (ex-Shaba) Province. He also assumed that loiasis was probably absent in most of the Kasai Occidental Province, because *Chrysops* vectors have never been found in this area; however, he also indicated that the infection might exist in the forested northern part of the province, where the conditions are favourable to the *Chrysops*' biology.

Equatorial Guinea

Vila Montleó (1990) examined 829 subjects aged ≥ 10 years from eight villages of Niefang District (Fig. 3); *Loa* mf were found in 27% of them, and the arithmetic mean microfilarial load in the microfilaraemic patients was 1020 mf/ml blood.

Gabon

The distribution of loiasis in Gabon has been extensively investigated. Systematic surveys have shown that the infection is present throughout the whole country (Fig. 3). In the Haut-Ogooué Province (eastern part of the country), detailed data were reported by Languillat *et al.* (1978) and Van Hoegaerden *et al.* (1987), who examined twelve and six villages, respectively. Results concerning patients examined in Mounana hospital have also been reported by Richard-Lenoble *et al.* (1980). The endemicity is high in the whole region, but the highest prevalences (20% in subjects ≥ 9 years) were recorded in the villages located east of Okondja; in these communities, the arithmetic mean microfilarial densities in the microfilaraemic patients $9 \geq$ years was 3260 mf/ml (Van Hoegaerden *et al.*, 1987), and the maximum load recorded was 86 200 mf/ml.

The endemicity in the Ogooué-Lolo Province was documented by Languillat *et al.* (1978), who examined nine villages, and by Richard-Lenoble *et al.* (1985). The prevalences were high in the whole province, and in some villages, more than 40% of the adults harboured *Loa* mf. Languillat *et al.* (1978) showed that, on the whole, the levels of endemicity were higher in the Ogooué-Lolo than in the Haut-Ogooué Province, and these authors attributed this difference to the fact that the whole former province is densely forested, whereas the latter is partly covered by the Batéké Plateau savanna.

The endemicity in the Ngounié and Nyanga Provinces was evaluated by Galliard (1932) and Richard-Lenoble *et al.* (1980, 1985). The prevalences were generally lower in the localities of the Ngounié Valley itself (Lébamba, Fougamou, Sindara) than in those located in the mountainous and forested areas north-east (Mimongo) and south-west (between Tchibanga and Ndendé) of the valley; in the latter areas, more than 20% of the total population showed *Loa* mf. The levels of endemicity in the Nyanga Province were generally lower than those recorded in the Ngounié Province. Prevalences of 3.4 and 6.3% were found in the Tchibanga savanna (Galliard, 1932) and in Moabi area (Richard-Lenoble *et al.*, 1985), respectively. However, the prevalence seems to vary largely from village to village in this province, because the latter authors found that 23% of the population of Tchibanga were microfilaraemic for *Loa*.

Few data are available from the Ogooué-Maritime Province. The results of Galliard (1932), who recorded an overall prevalence of 8.4% in several villages located in this forested plain, suggest that the endemicity is probably low in this area.

The data concerning the Moyen-Ogooué Province are also rare. Loiasis is probably frequent in this area, where a prevalence of 22% has been recorded in 247 persons living "between Ndjolé and Booué" (Richard-Lenoble *et al.*, 1985).

The data presented by Richard-Lenoble *et al.* (1980) suggest that loiasis is highly endemic in the Estuaire Province. An overall 18% prevalence was recorded in the patients who consulted in the health centers of Libreville. In Ntoum, 18.9% of the total population showed *Loa* mf, and in the timber yards located near Pointe-Denis, the prevalence in young adults was 27.3%.

Data from the north-east quadrant of Gabon, constituted by the Ogooué-Ivindo and Woleu-Ntem Provinces, have been reported by Ringenbach and Guyomarc'h (1914) and Richard-Lenoble *et al.* (1985). The former authors reported a 19.6% prevalence in 949 subjects of all ages living "between Ivindo River and Atlantic Ocean", and the latter authors recorded prevalences of 28.2% in the Makokou area, and 23.9% in the Woleu-Ntem Province. This suggests that loiasis is highly endemic in this part of the country.

Nigeria

The most affected areas are south of latitude 6°N, i.e. in the Niger delta area and between the delta and the boundary with Cameroon (Fig. 1). Kershaw (1951) recorded a 22.2% prevalence in the total population of the Sapele rubber plantation, in the western part of the delta; Duke and Moore (1961) recorded a 12.9% prevalence in the same area, with a geometric mean microfilarial density of 600

mf/ml in the microfilaraemic patients. The endemicity in the eastern part of the delta has been studied by Udonsi (1986) and Arene and Atu (1986). The former author examined persons of all ages in four villages of a forest and mangrove area (Ahoada, Degema, Opobo and Okrika-Elleme), and found a prevalence of >30% in three of them. In contrast, Arene and Atu (1986) did not find any carrier of *Loa* mf amongst 1674 persons from the Bori area. The endemicity in Imo State, i.e. north-west of the delta, was investigated by Udonsi (1988); prevalences between 10 and 15% were recorded in three of the seven villages surveyed; in the four others, the prevalences were <10%. Few data are available from the most south-eastern part of Nigeria, but Hinz (1968) showed that loiasis was one of the main cause of consultation in Cross River and Akwa Ibom States. Emeribe and Chuks Ejezie (1989) found a prevalence of only 1.3% in 480 blood donors in Calabar, and one may assume that such a low prevalence is due to the fact that the individuals examined lived almost permanently in this town.

The endemicity levels are lower between the Niger delta and the boundary with Benin (Hinz, 1968). Data have been collected in health structures of Ibadan: of 5150 patients examined at the University College Hospital, Cowper and Woodward (1961) recorded only 38 carriers of *Loa* mf (0.7%); in the same town, Ngu and Folami, quoted by Cowper (1967), reported a 4.9% prevalence amongst 1340 hospitalized patients; and Akinboye and Ogunrinade (1987) reported that 3.5% of the blood donors in Ibadan showed *Loa* mf. Low prevalences were also recorded in the vicinity of Ibadan: Cowper and Woodward (1960) found only four persons with *Loa* mf amongst 100 employees of the Moor plantation, and Gilles (1964) reported a 4.1% prevalence of in Akufo, a village close to Ibadan.

Extensive surveys, including principally school children, were performed by Ogunba (1971, 1972) in the south-western part of Nigeria. In 20 villages examined in the Ijebu Division (between Ibadan and Lagos), the prevalences in the children ranged between 0 and 10.2%; in three villages, more than 30 adults could be examined, and the prevalences in them were 6.0, 10.1 and 14.8%, respectively. Ogunba (1972) extended his study area to the whole ex-Western State, where he examined more than 10 000 children and 1380 adults. In each administrative division, the results are given separately for the total number of villages located in forest, savanna and mangrove areas. When one extrapolates the data recorded in the adults, it appears that the prevalence in the whole population did not exceed 5% in the savanna areas, and ranged between 5 and 10% in the forest areas.

Two surveys have been carried out in areas located north of 8°N. Ufomadu *et al.* (1991) examined 10 villages in the Jarawa River Valley, in Plateau State. Patients with *Loa* mf were recorded in four communities, including one where the prevalence in people ≥13 years reached 12.4%. Akogun (1992) examined nine contiguous villages in Mutum Biyu District (Gongola State), and recorded prevalences between 0.9 and 5.2% in the total population; this author also indicated that he did not find *Chrysops* in the area.

Rwanda

Fain (1969) indicated that, despite the existence of the potential vector *C. distinctipennis* in Rwanda, he never found cases of *Loa* infection on the occasion of systematic surveys conducted this country. He suggested that this was due to the facts that (1) *C. distinctipennis* was found to be mainly zoophilic, and (2) the low temperatures in this mountainous country may hamper the development of *Loa* in its vector.

Sudan

Cruickshank (1936) and Woodman and Bokhari (1941) were the first to demonstrate that loiasis is endemic in south-west Sudan, between latitudes 4° and 6°N, and west of longitude 30°E. The latter authors also showed that in this area 15% of the population had *Loa* mf, and that the periodicity of the *Loa* mf in south-west Sudan was not diurnal. The role of the various potential vectors of *Loa* in Sudan has been controversial (Woodman and Bokhari, 1941; Woodman, 1949, 1958; Lewis, 1953; Kirk, 1957). However, *C. silacea* is probably the main vector, because the area endemic for loiasis is limited to the distribution area of this species (Lewis, 1953).

Uganda

Most of the arguments for the existence of loiasis in Uganda are based on examinations of patients presenting with a specific ocular syndrome, called "Kampala eye worm", which consists of nodules in the bulbar conjunctiva, oedema of the eyelids, and occasionally proptosis. Cases of Kampala eye worm have been reported from many parts of Uganda, particularly Kampala, Mbale, Tororo and Masaka areas (Nnochiri, 1972; Poltera, 1973; G. Barnley, unpubl. obs. quoted by Hawking, 1977). Baird *et al.* (1988) examined eight patients with this condition, including five from Uganda, and found that in five of them the cause was *Mansonella perstans*, in one, a "*Wuchereria bancrofti*-like worm", and in two, an unidentifiable worm. However, the findings of Poltera (1973) suggest that *Loa loa* can also cause the condition. Arguments for the existence of loiasis in Uganda have been given also by Price (1961), who recorded seven cases of *Loa* infection out of over 100 persons examined in Toro District, and indicated that two cases of loiasis have been found on examination of autopsy material collected in patients from Lengo and Mengo Districts. Ongom (1974) also reported two cases of loiasis in immigrants from southern Sudan. Following the observation of Nnochiri that the infected patients showed low microfilaraemia, Poltera (1973) suggested that this can be explained either by the low temperature in Uganda, a feature which may decrease the number of mf in the peripheral blood, or because of a possible nocturnal periodicity of the *Loa* mf in the country.

Other countries

Several authors reported cases of *Loa* infection in countries west of Benin. Gordon *et al.* (1950) presented a map which indicates that *Loa* infection has been recorded west of Benin, and Hawking (1977) stated that *Loa* "probably occurs" in Guinea, Liberia, and Ghana. The point is however controversial, and Rodhain and Rodhain-Rebourg (1973) acknowledged that the western limit of the distribution area of *Loa* is difficult to define. In their opinion, however, *Loa* does not exist in the forest block which extends from Guinea to Ghana. They based this conclusion on the facts that (1) no autochthonous case of *Loa* infection has been recorded on the occasion of the surveys conducted in these areas, and which included in all several thousands of subjects (e.g. Thiroux, 1912; Poindexter, 1950; Pfister, 1954; Burch and Greenville, 1955; Thomas, 1958), and (2) *C. silacea* and *C. dimidiata* do not exist in this block (except in Ghana), and the only potential vectors in this area would be *C. distinctipennis* and *C. longicornis*, whose vectorial capacity is low. The same authors assumed that some of the cases of loiasis reported in West Africa corresponded to misdiagnosis done in patients with heavy *W. bancrofti* infections. Some of them may also have acquired their infection while working in countries east of Benin.

In Zambia, Buckley (1946) indicated that *Loa* mf were found in the blood of six subjects from Mankoya, Balovale and Senanga.

DISCUSSION

The main objective of this review was to identify the areas where large scale ivermectin distributions for onchocerciasis control should include careful monitoring procedures because of the risk of occurrence of post-treatment *Loa* encephalopathy. At the individual level, this risk is related to the intensity of infection with *Loa loa*, and Chippaux *et al.* (1996) have estimated that the threshold value above which this risk exists is about 30 000 *Loa* mf/ml. The proportion of the population showing such considerable loads is related to the mean microfilarial density in the community. As very few published surveys on loiasis have included measurement of the microfilarial loads in the community, it is so far impossible to identify the areas at risk on the basis of this indicator. However, assuming that there is a relationship between the intensity and the prevalence of infection, an alternative method to delineate the regions at risk would be to use the latter indicator. Despite the lack of detailed studies describing the pattern of the relationship, we propose that all the areas where the prevalence of *Loa* mf exceeds 20% should be regarded as at risk in case of mass ivermectin distribution.

This review shows that a prevalence of *Loa* mf above 20% has been found in Nigeria (south of latitude 6°N), in the Central Province of Cameroon, in continental Equatorial Guinea, in most of the provinces of Gabon (except Nyanga and Ogooué-Maritime), in the Lekoumou Region of Congo, and in the Mayumbe area in the D.R.C. (ex-Zaire). Few data are available from the Mbomou Division in the C.A.R., the Haut-Zaire Province and the northern part of the Equateur Province in the D.R.C., but one may assume that the endemicity levels may be also very high in these areas.

In principle, large scale ivermectin treatments should be limited to the areas where onchocerciasis is meso- or hyperendemic. Consequently, it should be possible to identify the areas at risk by superimposing the distribution maps of onchocerciasis and loiasis. Several reviews presented the distribution of onchocerciasis in Central Africa (Crosskey, 1981; Boussinesq, 1991; Fain, 1991), and, by using the rapid assessment method based on the measurement of the prevalence of nodules in adult males (Taylor *et al.*, 1992; Ngoumou *et al.*, 1994), it will be possible to complete very soon the mapping of onchocerciasis, including the endemicity levels, in all the African countries where the disease is endemic. In contrast, the present study demonstrated that a large amount of data is still needed to complete the distribution map of loiasis, and, until this work has been accomplished, the areas at risk cannot be delineated in detail. However, on the basis of all the available data, one can notice that they appear to be restricted to several regions. Onchocerciasis is meso- or hyperendemic, along with highly endemic loiasis, in some areas of Cameroon (Sanaga, Dja and Ntem Valleys), C.A.R. (Mbomou, Lobaye and Sangha-Mbaéré Divisions), Equatorial Guinea, Gabon (Fougamou-Sindara, Lebamba and Makokou areas; Ogooué Valley, especially near Lastourville), Nigeria (forested parts of the Cross River, Abia, Imo, and Delta States), and D.R.C. (Haut-Zaire Province, especially Kisangani area, Ituri Valley, and left bank of Uélé River; parts of the Equateur Province; and parts of the Bas-Zaire Province, especially the Mayumbe area).

The total population of all these areas at risk probably exceeds one million persons. Additional surveys should be carried out urgently in order to determine whether the high prevalences of loiasis recorded in these regions are associated with high microfilarial loads. In any case, this should be done before the implementation of large-scale ivermectin treatments. The considerable *Loa* microfilaraemia recorded in the Sanaga Valley in Cameroon probably also exist in other areas. This has been proven in the Mayumbe region, where, moreover, many cases of *Loa* encephalopathy have previously been recorded after treatment with diethylcarbamazine (Fain, 1978). In addition, as two suspect cases of serious reactions have been reported recently from the C.A.R. (André, 1996), particular attention should also be turned to the areas endemic for loiasis in this country. At present, the only means of determining the intensity of infection in an individual or a community is by microscopic examination of standardized blood smears. This method cannot be used routinely, and there is a need to find an alternative means of assessing the *Loa* microfilaraemia at an individual and/or community level. Until such a method has been developed, one should use the classical method in a sample of communities located in those areas where it is suspected that the endemicity level may be particularly high.

ACKNOWLEDGEMENTS. We are grateful to B. Bouchité and Dr J. Kamgno for having kindly provided unpublished data from Cameroon.

REFERENCES

- AKINBOYE, D. O. & OGUNRINADE, A. F. (1987). Malaria and loiasis among blood donors at Ibadan, Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81, 398-399.
- AKOGUN, O. B. (1992). Filariasis in Gongola State, Nigeria I: Clinical and parasitological studies in Mutum-Biyu District. *Angewandte Parasitologie*, 33, 125-131.
- ANDERSON, J., FUGLSANG, H., HAMILTON, P. J. S. & MARSHALL, T. F. DE C. (1974). Studies on onchocerciasis in the United Cameroon Republic. I. Comparison of populations with and without *Onchocerca volvulus*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 68, 190-208.
- ANDRE, J. (1996). Ivermectine et loase: une expérience centrafricaine. *Médecine Tropicale*, 56, 206.
- ARENE, F. O. I. & ATU, F. N. (1986). *Mansonella perstans* microfilaraemia among the Bori community in the Niger Delta area of Nigeria. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 80, 535-536.
- BAIRD, J. K., NEAFIE, R. C. & CONNOR, D. H. (1988). Nodules in the conjunctiva, bung-eye, and bulge-eye in Africa caused by *Mansonella perstans*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 38, 553-557.
- BOUILLIEZ, M. (1916). Contribution à l'étude et à la répartition de quelques affections parasitaires au Moyen Chari (Afrique centrale). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 9, 143-167.
- BOULESTEIX, G. & CARME, B. (1986). Encéphalite au cours du traitement de la filariose à *Loa/loa* par la diéthylcarbamazine. A propos de 6 observations. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 79, 649-654.
- BOUSSINESQ, M. (1991). Répartition de l'onchocercose dans les états de l'OCEAC: revue de la littérature. *Bulletin de Liaison et de Documentation de l'OCEAC*, 98, 37-55.
- BOUSSINESQ, M., CHIPPAUX, J. P., RICHARD, P., GODIN, C., MACE, J. M., TCHEPRAKOFF, R. & BAIN, O. (1994). High prevalence of *Loa loa* in a Sudan-savanna area in Cameroon. In *Proceedings of the Eighth International Congress of Parasitology, Izmir, Turkey*, p. 361. Izmir: Turkish Society for Parasitology.

- BOUSSINESQ, M., GARDON, J., GARDON-WENDEL, N., KAMGNO, J., NGOUMOU, P. & CHIPPAUX, J. P. (1997). Three probable cases of *Loa loa* encephalopathy following ivermectin treatment for onchocerciasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, in press.
- BRENGUES, J., LE BRAS, J., FERRARA, L. & OVAZZA, L. (1975). Enquête sur les filarioses en Pays Bamiléké-Bamoun, République Unie du Cameroun. In *Proceedings of the 10th Conférence Technique de l'OCEAC*, pp. 258-301. Yaounde: Organisation de Coordination pour la Lutte contre les Endémies en Afrique Centrale.
- BROWNE, S. G. (1960). Some clinical features of Bancroftian filariasis among adult males in an unreported focus in the Belgian Congo. *Central African Journal of Medicine*, 6, 513-516.
- BRUMPT, L. C., HO THI SANG & JAEGER, G. (1972). Quelques réflexions à propos du parasitisme sanguin et intestinal dans deux villages d'Afrique Centrale. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 65, 263-270.
- BUCK, A. A., ANDERSON, R. I., SASAKI, T. T. & KAWATA, K. (1970). *Health and disease in Chad. Epidemiology, culture, and environment in five villages*. Baltimore and London: The Johns Hopkins Press.
- BUCKLEY, J. J. C. (1946). A helminthological survey in Northern Rhodesia. *Journal of Helminthology*, 21, 111-174.
- BURCH, T. A. & GREENVILLE, H. J. (1955). Filariasis in Liberia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 4, 47-51.
- CARME, B., EBKILI, B., MBITSI, A. & COPIN, N. (1991). Essai thérapeutique de l'ivermectine au cours de la loase à moyenne et forte microfilarémie. *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 71, 47-50.
- CARME, B., N'TOUMOU MADZOU, V., SAMBA, Y. & NOIREAU, F. (1986). Prévalence des filarioses à microfilarémie au Congo: résultats préliminaires. *Bulletin de liaison et de documentation de l'OCEAC*, 74, 61-65.
- CASACA, V. M. R. (1967). Contribuição para o estudo das filarias existentes em Angola. 1. *Onchocerca volvulus*. 2. *Loa loa*. 3. *Dipetalonema perstans*. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 19, 5-32.
- CHARDOME, M. & PEEL, E. (1949). La répartition des filaires dans la région de Coquilhatville et la transmission de *Dipetalonema streptocerca* par *Culicoides grahami*. *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 29, 99-119.
- CHIPPAUX, J. P., BOUSSINESQ, M., GARDON, J., GARDON-WENDEL, N. & ERNOULD, J. C. (1996). Severe adverse reaction risks during mass treatment with ivermectin in loiasis-endemic areas. *Parasitology Today*, 12, 448-450.
- CHIPPAUX, J. P., ERNOULD, J. C., GARDON, J., GARDON-WENDEL, N., CHANDRE, F. & BARBERI, N. (1992). Ivermectin treatment of loiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86, 289.
- COWPER, S. G. (1967). A review of helminthiasis in the western region of Nigeria with special reference to the Ibadan area. (Part II). *West African Medical Journal*, 16, 3-11.
- COWPER, S. G. & WOODWARD, S. F. (1960). A preliminary note on parasitic infections on the Moor Plantation, Ibadan. A study of one hundred employees. *West African Medical Journal*, 9, 123-130.
- COWPER, S. G. & WOODWARD, S. F. (1961). Parasitic infections recorded at University College Hospital, Ibadan, Nigeria, over a three-year period (1957-1960). *West African Medical Journal*, 10, 366-383.
- 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. *Tropenmedizin und Parasitologie*, 32, 2-16.
- CRUICKSHANK, A. (1936). Tropical diseases of the Southern Sudan: their distribution and significance. *East African Medical Journal*, 13, 172-177.
- DUJARDIN, J. P., FAIN, A. & MAERTENS, K. (1982). Enquête sur les filarioses humaines dans la région de Bwamanda au nord-ouest du Zaïre. *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 62, 315-342.
- DUKE, B. O. L. & MOORE, P. J. (1961). A trial of Banocide as a means of controlling the transmission of loiasis on a rubber estate in Nigeria. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 55, 263-277.
- EMERIBE, A. O. & CHUKS EJEZIE, G. (1989). Haemoparasites of blood donors in Calabar. *Tropical and Geographical Medicine*, 41, 61-65.
- ERNOULD, J. C. (1993). *Etude de faisabilité d'un traitement collectif de Loa loa par ivermectine dans deux villages du Sud-Cameroun*. M.D. thesis, Université de Nantes, France.
- FAIN, A. (1947). Répartition et étude anatomo-clinique des filarioses humaines dans le territoire de Banningville (Congo Belge). *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 27, 25-64.
- FAIN, A. (1969). Notes sur la distribution géographique de la filaire *Loa loa* et des tabanides du genre *Chrysops* au Congo et au Rwanda. *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 49, 499-530.
- FAIN, A. (1978). Les problèmes actuels de la loase. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 56, 155-167.
- FAIN, A. (1991). *Distribution and prevalence of onchocerciasis and its ocular complications in Zaire and Burundi*. Document WHO/ONCHO/91.166. Geneva: World Health Organization.

- FAIN, A., ELSÉN, P., WERY, M. & MAERTENS, K. (1974). Les filarioses humaines au Mayumbe et dans les régions limitrophes (République du Zaïre). Evaluation de la densité microfilarienne. *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 54, 5-34.
- FAIN, A., WERY, M. & TILKIN, J. (1969). Recherches sur les filarioses humaines dans la région de la Cuvette Centrale (République démocratique du Congo). *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 49, 629-648.
- GALLIARD, H. (1932). Recherches sur les filarioses au Gabon occidental. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 25, 167-174.
- GARDON, J., KAMGNO, J., FOLEFACK, G., GARDON-WENDEL, N., BOUCHITE, B. & BOUSSINESQ, M. (1997). Marked decrease in *Loa loa* microfilaraemia six months and one year after a single dose of ivermectin. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, in press.
- GILLES, H. M. (1964). *Akufu: an environmental study of a Nigerian village community*. Ibadan: University of Ibadan Press.
- GORDON, R. M., KERSHAW, W. E., CREWE, W. & OLDROYD, H. (1950). The problem of loiasis in West Africa with special reference to recent investigations at Kumba in the British Cameroons and at Sapele in Southern Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 44, 11-41.
- GRYSEELS, B., POLDERMAN, A. M., MANSHANDE, J. P. & GIGASE, P. L. (1985). Human filariasis in two forest villages in Maniema (Kivu, Zaïre). *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 65, 163-171.
- HAUMONT, G., TRIBOULEY-DURET, J., VILLARD, H., GUY, M., LUCCHESI, F., SAME EKOBO, A. & RIPERT, C. (1992). Etude épidémiologique des filarioses (onchocercose, loase, mansonellose), dans la vallée de la Kadéï (Cameroun). *Bulletin de liaison et de documentation de l'OCEAC*, 99, 34-39.
- HAWKING, F. (1977). The distribution of human filariasis throughout the world. Part III. Africa. *Tropical Diseases Bulletin*, 74, 649-679.
- HINZ, E. (1968). Regionale Unterschiede im Vorkommen von Helminthosen beim Menschen in Südnigeria. *Zeitschrift für Tropenmedizin und Parasitologie*, 19, 227-244.
- HOVETTE, P., DEBONNE, J. M., TOUZE, J. E., GAXOTTE, P., IMBERT, P., FOURCADE, L. & LAROCHE, R. (1994). Efficacy of ivermectin treatment of *Loa loa* filariasis patients without microfilaraemias. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 88, 93-94.
- KERSHAW, W. E. (1951). Studies on the epidemiology of filariasis in West Africa, with special reference to the British Cameroons and the Niger Delta. II.- The influence of town and village evolution and development on the incidence of infections with *Loa loa* and *Acanthocheilonema perstans*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 45, 261-283.
- KERSHAW, W. E. (1955). The epidemiology of infections with *Loa loa*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 49, 143-150.
- KERSHAW, W. E., KEAY, R. W. J., NICHOLAS, W. L. & ZAHRA, A. (1953). Studies on the epidemiology of filariasis in West Africa, with special reference to the British Cameroons and the Niger Delta. IV.- The incidence of *Loa loa* and *Acanthocheilonema perstans* in the rain-forest, the forest fringe and the mountain grasslands of the British Cameroons, with observations on the species of *Chrysops* and *Culicoides* found. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 47, 406-425.
- KIRK, R. (1957). Filariasis in the Sudan. *Bulletin of the World Health Organization*, 16, 593-599.
- KLION, A. D., MASSOUBODJI, A., SADELER, B. C., OTTESEN, E. A. & NUTMAN, T. B. (1991). Loiasis in endemic and nonendemic populations: immunologically mediated differences in clinical presentation. *Journal of Infectious Diseases*, 163, 1318-1325.
- LANGUILLAT, G., GARIN, Y., TURSZ, A., BEAUVAIS, B. & LARIVIERE, M. (1978). Enquête sur l'étiologie de l'hypofécondité au Gabon oriental: III. Endémie filarienne (*Loa loa*, *D. perstans*). Fréquence des microfilaires dans les hydrocèles. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 26, 273-282.
- LANGUILLON, J. (1957). Carte des filaires du Cameroun. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 50, 417-427.
- LE BRAS, J. & TRAORE-LAMIZANA, M. (1978). Enquête onchocercose dans les districts de Fontem et Nguiti - R.U.C. du 3 au 25 août 1977. In *Proceedings of the 12th Conférence Technique de l'OCEAC*, pp. 263-296. Yaounde: Organisation de Coordination pour la Lutte contre les Endémies en Afrique Centrale.
- LEWIS, D. J. (1953). The Tabanidae of the Anglo-Egyptian Sudan. *Bulletin of Entomological Research*, 44, 175-216.
- LOCHOUARN, L. (1990). *Action des régulateurs de croissance à doses sublétales sur des vecteurs de filarioses en Afrique Centrale*. Ph.D. thesis, Université Paris 6, France.
- LOW, G. C. (1927). *Loa loa* infection in Central Equatorial Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 20, 514-515.
- MAERTENS, K., ROSSETTI, C. & ZOLA, A. (1971). L'onchocercose et les autres filarioses dans la région d'Inga (République démocratique du Congo). *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 51, 683-699.

- MARTIN-PREVEL, Y., COSNEFROY, J. Y., TSHIPAMBA, P., NGARI, P., CHODAKEWITZ, J. A. & PINDER, M. (1993). Tolerance and efficacy of single high-dose ivermectin for the treatment of loiasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 48, 186-192.
- MOMMERS, E. C., DEKKER, H. S., RICHARD, P., GARCIA, A. & CHIPPAUX, J. P. (1994). Prevalence of *L. loa* and *M. perstans* filariasis in Southern Cameroon. *Tropical and Geographical Medicine*, 47, 2-5.
- NGOUMOU, P., WALSH, J. F. & MACE, J. M. (1994). A rapid mapping technique for the prevalence and distribution of onchocerciasis: a Cameroon case study. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 88, 463-474.
- NNOCHIRI, E. (1972). The causal agent of the ocular syndrome of the "Kampala eye worm". *East African Medical Journal*, 49, 198.
- NOIREAU, F., APEMBET, J. D., NZOULANI, A. & CARME, B. (1990). Clinical manifestations of loiasis in an endemic area in the Congo. *Tropical Medicine and Parasitology*, 41, 37-39.
- NOIREAU, F., CARME, B., APEMBET, J. D. & GOUTEUX, J. P. (1989). *Loa loa* and *Mansonella perstans* filariasis in the Chaillu mountains, Congo: parasitological prevalence. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 83, 529-534.
- NOIREAU, F. & PICHON, G. (1992). Population dynamics of *Loa loa* and *Mansonella perstans* infections in individuals living in an endemic area of the Congo. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 46, 672-676.
- OGUNBA, E. O. (1971). Loiasis in Ijebu Division, West Nigeria. *Tropical and Geographical Medicine*, 23, 194-200.
- OGUNBA, E.O. (1972). Ecology of human loiasis in Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 66, 743-748.
- ONGOM, V. L. (1974). *Loa loa* in Uganda (case report). *East African Medical Journal*, 51, 296-298.
- 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*. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 6, 80-88.
- PAMPIGLIONE, S., NAJERA, E., RICCIARDI, M. L. & JUNGINGER, L. (1979). Parasitological survey on Pygmies in Central Africa. III. Bambuti group (Zaire). *Rivista di Parassitologia*, 40, 187-234.
- PAMPIGLIONE, S. & RICCIARDI, M. L. (1971). Indagini parassitologiche tra la popolazione del villaggio palafitticolo di Ganvié (Dahomey, Africa Occidentale). *Parassitologia*, 13, 271-280.
- PARIS, L., DATRY, A., DUREPAIRE, R., FELIX, H., GAXOTTE, P., DANIS, M. & GENTILINI, M. (1991). Intérêt de l'ivermectine dans le traitement initial de la loase. *Presse Médicale*, 20, 1393.
- PEEL, E., MESTDAGH, M. & MATHIEU, J. (1952). Note sur la fréquence du paludisme et des filarioses au Centre extra-coutumier de Costermansville. *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 32, 269-274.
- PFISTER, R. (1954). Résultats d'une enquête sur les porteurs de microfilaries en Afrique Occidentale Française. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 47, 408-411.
- PINDER, M. (1988). *Loa loa* - a neglected filaria. *Parasitology Today*, 4, 279-284.
- PIRES, F. M., DAVID, J. H. S. & SILVA, J. A. A. O. (1959). Contribuição para o estudo das filarioses na Lunda. I. Microfilárias sanguícolas: Incidência e espécie infestante na circunscrição do Chitato. *Anais do Instituto de Medicina Tropical (Lisbon)*, 16, 461-479.
- POINDEXTER, H. A. (1950). Filariasis *bancrofti* studies in Liberia. *American Journal of Tropical Medicine*, 30, 519-523.
- POLTERA, A. A. (1973). The histopathology of ocular loiasis in Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 67, 819-829.
- PRICE, D. L. (1961). The occurrence of *Loa loa* in Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 55, 199.
- PRICE, D. L., MANN, G. V., ROELS, O. A. & MERRILL, J. M. (1963). Parasitism in Congo Pygmies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 12, 383-387.
- RICHARD-LENOBLE, D., KOMBILA, M., BURNIER, I. & MAGANGA, M. L. (1985). Filarioses au Gabon: traitement par le Mébendazole des filarioses à *M. perstans* et *Loa loa*. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 78, 485-491.
- RICHARD-LENOBLE, D., KOMBILA, M., CARME, B., GILLES, J. C. & DELATTRE, P. Y. (1980). Prévalence des filarioses humaines sanguicoles au Gabon. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 73, 192-199.
- 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. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 39, 480-483.
- RINGENBACH, J. & GUYOMARCH, J. M. (1914). La filariose dans les régions de la nouvelle frontière Congo-Cameroun. Observations sur la transmission de *Microfilaria diurna* et de *Microfilaria perstans*. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 7, 619-626.

- RIPERT, C., AMBROISE-THOMAS, P., RIEDEL, D., ROUSSELLE-SAUER, C., ZIMFLOU, A. & IBRAHIMA, H. (1977). Epidémiologie des filarioses à *L. loa* et *D. perstans* dans sept villages de la Province du Centre-sud du Cameroun. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 70, 504-515.
- RIPERT, C., TCHAMFONG NJABO, R. & SAME EKOBO, A. (1980). Etude épidémiologique des filarioses humaines: loase, dipétalonémose, tétrapétalonémose, chez les pêcheurs Douala de l'estuaire du Wouri (Cameroun). *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 28, 331-339.
- RODHAIN, F. & RODHAIN-REBOURG, F. (1973). A propos de la distribution géographique de la loase. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 3, 429-436.
- SASA, M. (1976). *Human filariasis. A global survey of epidemiology and control*. Baltimore-London-Tokyo: University Park Press.
- SHABELNICK, V. I. & CHECHUGO, I. S. (1970). Prevalence of helminthiasis in one of the regions of the Chad Republic. *Meditskaya Parazitologiya (Moskva)*, 48, 96-98 (in Russian).
- TAYLOR, H. R., DUKE, B. O. L. & MUNOZ, B. (1992). The selection of communities for treatment of onchocerciasis with ivermectin. *Tropical Medicine and Parasitology*, 43, 267-270.
- TESTA, J., MBELESSO, P. & DELMONT, J. (1994). Enquête épidémiologique sur les filarioses humaines dans la région du Mbomou (République Centrafricaine). *Médecine Tropicale*, 54 (Suppl. 3), 34.
- THIROUX, A. (1912). Les filaires embryonnaires du sang des indigènes de l'Afrique Occidentale Française. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 5, 438-450.
- THOMAS, T. C. E. (1958). The incidence of the microfilariae of *Acanthocheilonema perstans* in the population of Sierra Leone. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 52, 1-4.
- UDONSI, J. K. (1986). The status of human filariasis in relation to clinical signs in endemic areas of the Niger Delta. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 80, 425-432.
- UDONSI, J. K. (1988). Filariasis in the Igun River Basin, Nigeria: an epidemiological and clinical study with a note on the vectors. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 82, 75-82.
- UFOMADU, G. O., NWOKE, B. E. B., AKOH, J. I., SATO, Y., EKEJINDU, G. O. C., UCHIDA, A., SHIWAKU, K., TUMBAU, M. & UGOMO, K. K. (1991). The occurrence of loiasis, mansonellosis and wuchereriosis in the Jawara River Valley, Central Nigeria. *Acta Tropica*, 48, 137-147.
- VAN HOEGAERDEN, M., CHABAUD, B., AKUE, J. P. & IVANOFF, B. (1987). Filariasis due to *Loa loa* and *Mansonella perstans*: distribution in the region of Okondja, Haut-Ogooué Province, Gabon, with parasitological and serological follow-up over one year. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81, 441-446.
- VILA MONTLLEO, R. (1990). Filariose sanguine due à *Loa-loa* et à *Mansonella perstans* dans la partie continentale de la Guinée Equatoriale. Résultats préliminaires. *Médecine Tropicale*, 50, 399-402.
- WANG MOUKATTE, D. (1983). *Contribution à l'étude épidémiologique de l'onchocercose dans la vallée du Nkam (foyer de Yabassi)*. M.D. thesis, University of Yaounde, Cameroon.
- WOODMAN, H. M. (1949). Filaria in the Anglo-Egyptian Sudan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 42, 543-558.
- WOODMAN, H. M. (1958). Filariasis with special reference to *Loa loa* and *Onchocerca volvulus*. *East African Medical Journal*, 35, 457-466.
- WOODMAN, H. M. & BOKHARI, A. (1941). Studies on *Loa loa* and the first report of *Wuchereria bancrofti* in the Sudan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 35, 77-92.

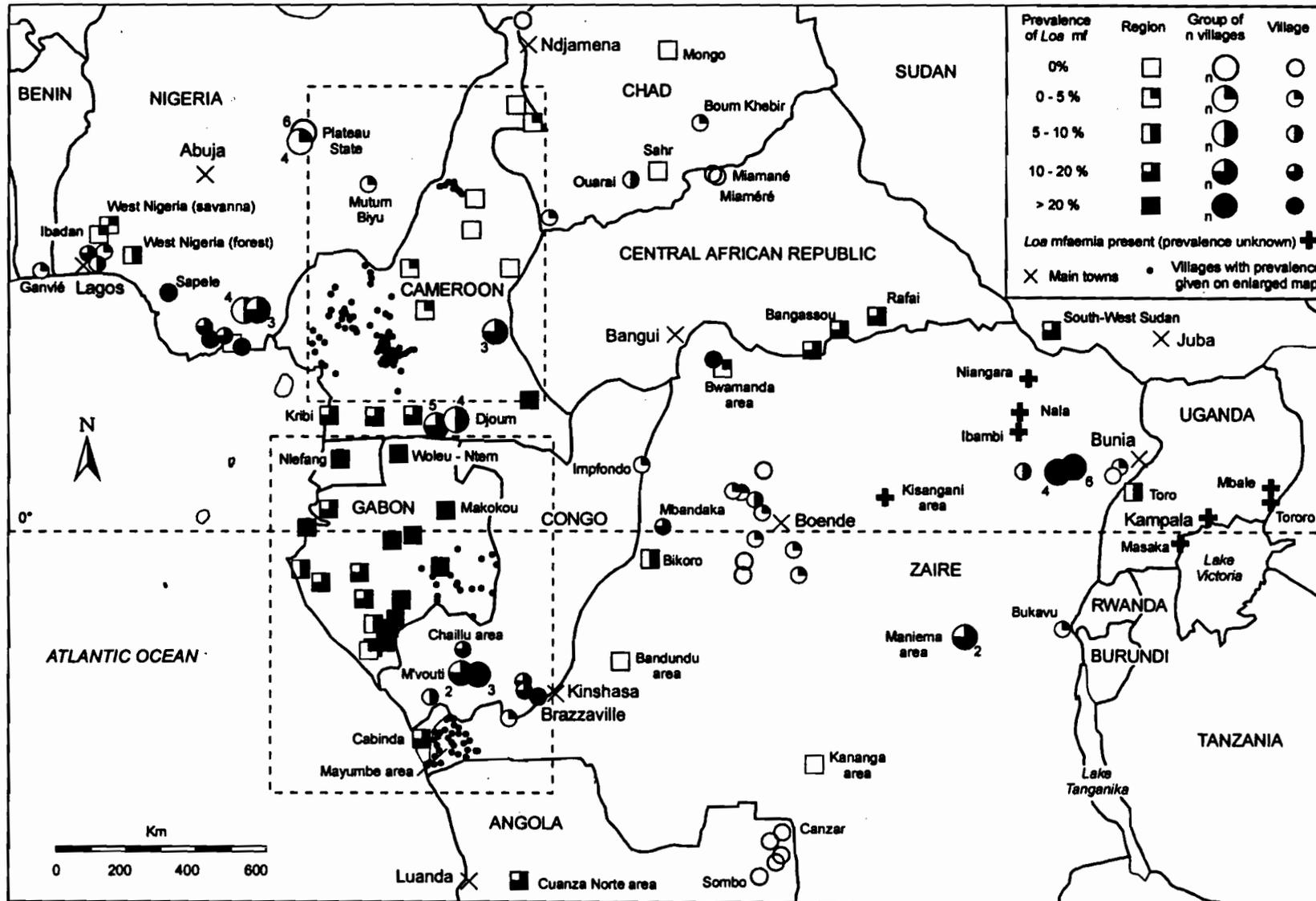


Fig. 1. Prevalence of loiasis throughout the area endemic for the infection. The prevalences shown correspond to regions (squares), single villages (small circles), and groups of villages (large circles with a number indicating the number of villages combined). Endemicity is expressed as the prevalence of *Loa* microfilaraemia in the population ≥ 5 years (Pmf). Areas where *Loa* infection is present, but with unknown prevalence are shown as (+). The limits of areas enlarged in Figs 2 and 3 (---), the localization of some important towns (x) and of villages whose prevalence is indicated on Figs 2 and 3 (•), are also shown.

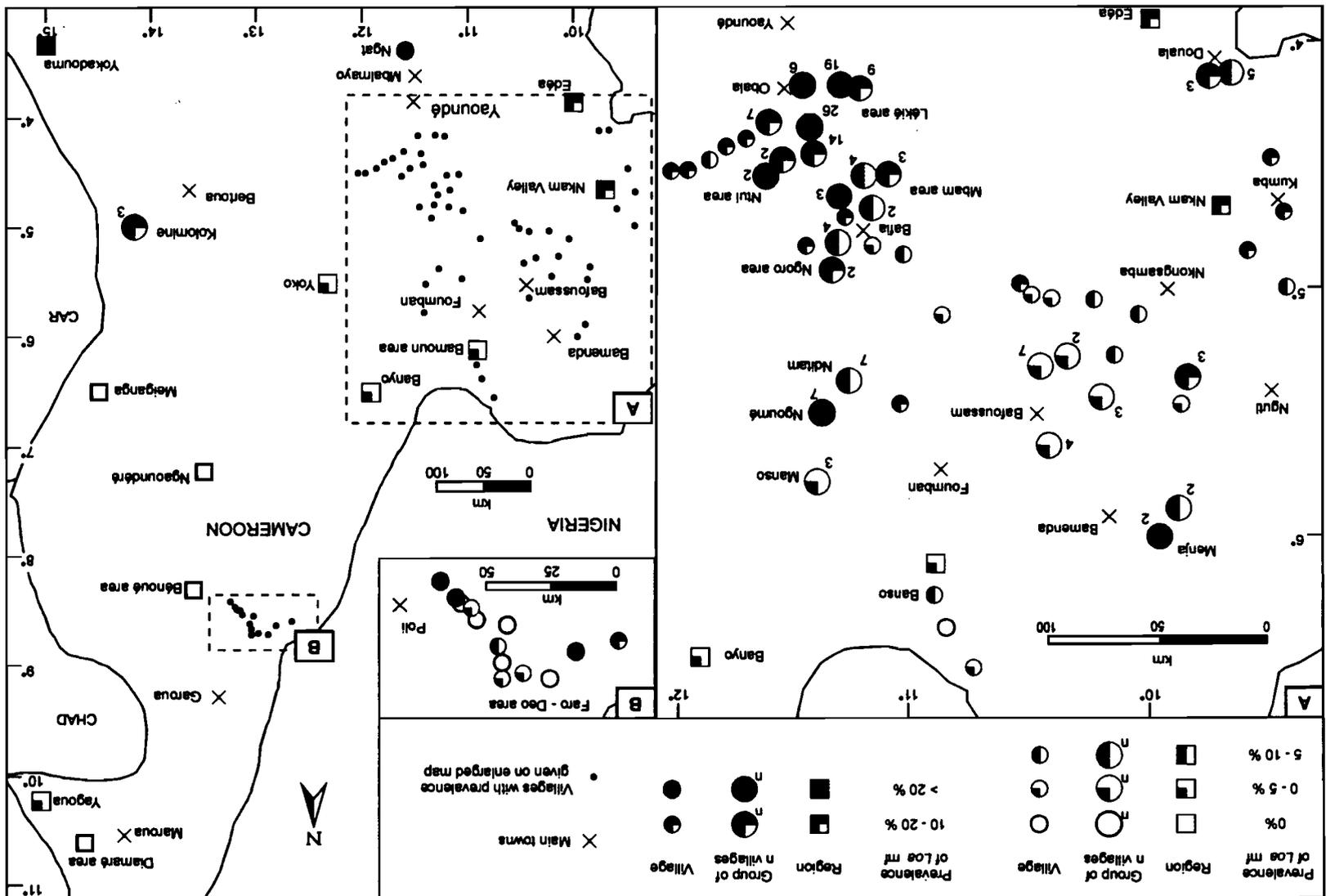


Fig. 2. Prevalence of loiasis in Cameroon. The prevalences shown correspond to regions (squares), single villages (small circles), and groups of villages (large circles with a number indicating the number of villages combined). Endemicity is expressed as the prevalence of *Loa* microfilaraemia in the population ≥ 5 years (Pmf). The limits of enlarged areas A and B (---), the localization of some important towns (x) and of villages whose prevalence is indicated on the enlarged maps (•), are also shown.

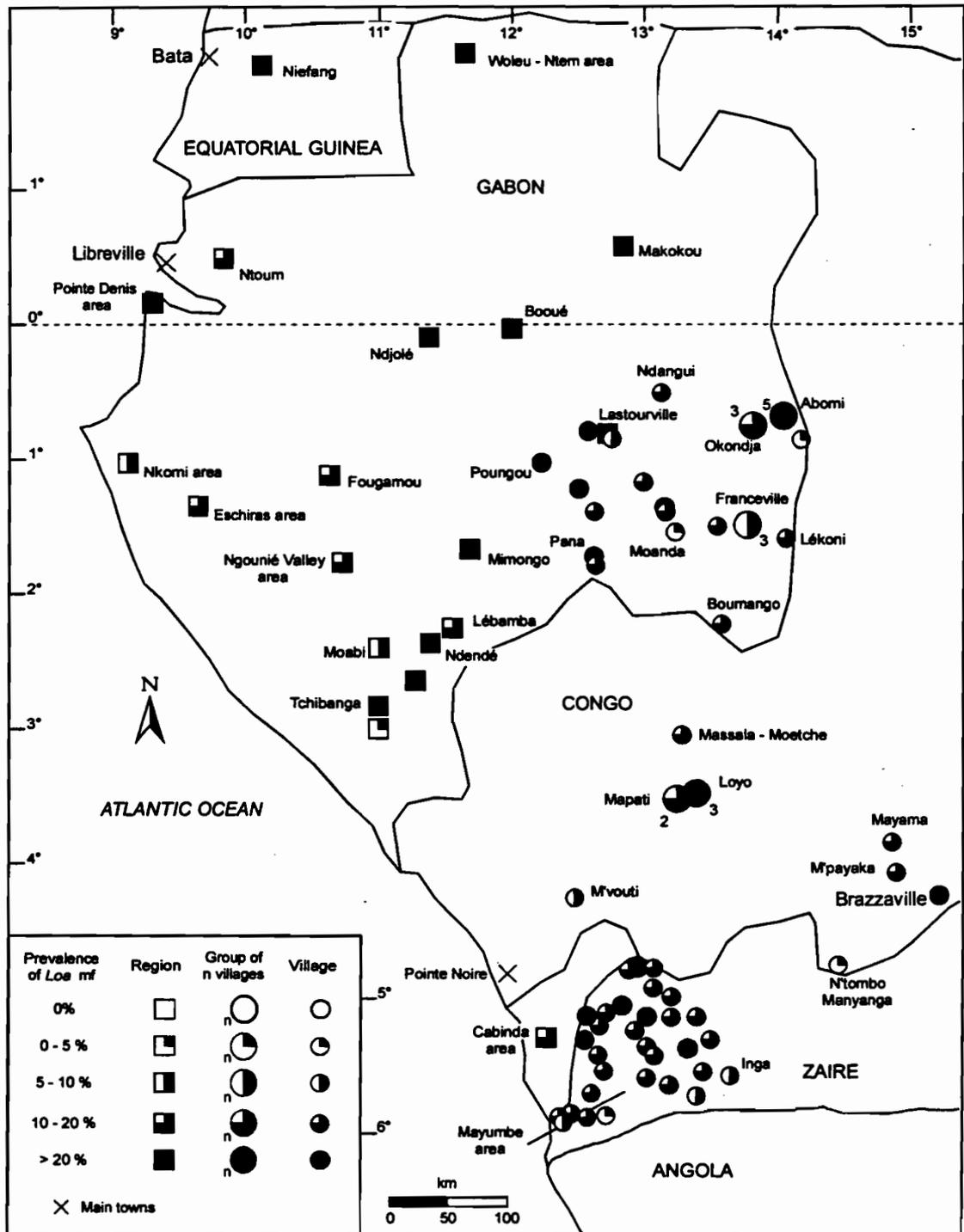


Fig. 3. Prevalence of loiasis in Congo, Equatorial Guinea, Gabon, and the Mayumbe area of the Democratic Republic of the Congo (ex-Zaire). The prevalences shown correspond to regions (squares), single villages (small circles), and groups of villages (large circles with a number indicating the number of villages combined). Endemicity is expressed as the prevalence of *Loa* microfilaraemia in the population ≥ 5 years (Pmf). The localization of some important towns (X) is also shown.

5.2. ETUDE DES FACTEURS INFLUENCANT LA COUVERTURE THERAPEUTIQUE LORS D'UNE PREMIERE DISTRIBUTION D'IVERMECTINE

Article ci-joint : Gardon J, Macé JM, Cadot E, Ogil C, Godin C, Boussinesq M. Ivermectin-based control of onchocerciasis in northern Cameroon: individual factors influencing participation in community treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90 : 218-22

5.2.1. PRESENTATION DE L'ETUDE

Une bonne connaissance des comportements des populations est indispensable pour obtenir un taux de couverture thérapeutique satisfaisant. Les ONGD responsables des distributions ont pour habitude de réaliser des enquêtes CAP (comportements, attitudes et pratiques) lors de la mise en place de leurs programmes. Cette approche leur fournit les éléments indispensables pour orienter leur politique d'éducation sanitaire et leur permet d'adapter leur stratégie d'intervention.

L'objectif de cette étude était de rechercher, en utilisant une approche différente de celle développée dans les enquêtes CAP, certains des déterminants influençant l'adhésion des habitants d'un village lors d'une distribution d'ivermectine. Nous ne nous sommes intéressés dans cette étude qu'à des critères objectifs : le sexe, l'âge, la taille de la concession de résidence et la distance entre l'habitation et le point de traitement.

5.2.2. RESULTATS

Le chef de famille a un rôle déterminant sur l'attitude des autres membres de la concession, qui ont tendance à suivre son comportement lors des distributions.

Les individus qui vivent dans des concessions où habitent un grand nombre de personnes ont tendance à prendre plus fréquemment le traitement que les personnes résidant dans des concessions peu nombreuses.

La compliance diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne du point de traitement et semble moins bonne si le lieu d'habitation est distant des axes de circulation.

5.2.3. DISCUSSION

De nombreux facteurs individuels n'ont pas été pris en compte et auraient certainement montré leur influence sur la compliance. A titre d'exemple, nous pourrions citer les facteurs liés à la perception de la maladie, à la connaissance de l'ivermectine, au niveau socio-économique, etc. Cependant, cette approche distincte des approches comportementales apporte des informations

qui devraient permettre aux ONGD responsables de programmes de distribution de compléter les connaissances qu'elles ont des populations à traiter.

Le rôle déterminant du comportement du chef de famille lors des distributions est compatible avec la structure sociale de la région où a eu lieu cette étude. Cette observation devrait pousser les responsables des ONGD à considérer les hommes comme des cibles privilégiées lors des campagnes d'information. Il est donc nécessaire d'étudier quels sont les médias les plus adaptés pour toucher cette population, qui se rend peu dans les dispensaires ou dans les centres de PMI (Protection Maternelle et Infantile) où sont classiquement placardées les affiches d'éducation pour la santé.

Le fait que le nombre de personnes vivant dans la concession influence la compliance peut être interprété de différentes façons. On peut imaginer que l'information provient de multiples sources dans les grandes concessions où plusieurs générations sont représentées alors que les chances d'apprendre l'existence de la distribution et de comprendre l'intérêt de l'ivermectine est réduit dans les concessions plus petites.

Enfin, la distance apparaît logiquement comme un frein à la participation. Il faut noter que ce n'est probablement pas la distance en tant que telle qui constitue un barrage, car ces populations sont habituées à parcourir de très grandes distances à pied pour se rendre au marché, aux champs... Il est probable que cette diminution de la compliance avec l'éloignement soit en fait le reflet de la difficulté de circulation de l'information. Lorsque l'on organise ce genre d'action de santé, il est classique de s'appuyer sur les structures hiérarchiques traditionnelles, ce qui favorise probablement les concessions les plus proches de la chefferie. Ce même problème d'accès à l'information explique probablement que les personnes vivant dans des concessions situées loin des axes de communication ont moins tendance à se traiter que les autres.

Ces résultats permettent d'émettre certaines recommandations : (1) l'information doit toucher le maximum de chefs de famille, (2) il faut utiliser le plus de médias possible pour que l'information parvienne dans les concessions, (3) lors de ces campagnes d'information, il faut faire un effort particulier pour les concessions distantes ou isolées de la chefferie et des axes de communication.

Ivermectin-based control of onchocerciasis in northern Cameroon: individual factors influencing participation in community treatment

J. Gardon¹, J. M. Macé², E. Cadot³, C. Ogil³, C. Godin² and M. Boussinesq¹ ¹*Antenne ORSTOM auprès du Centre Pasteur, Yaoundé, Cameroon;* ²*River Blindness Foundation, Garoua, Cameroon;* ³*UFR de Géographie, Université Paris IV Sorbonne, Paris, France*

Abstract

A study aimed at determining individual factors associated with participation in community treatment with ivermectin was conducted in a village hyperendemic for onchocerciasis in northern Cameroon. The respective influences of sex, age, place of residence, distance between the compound and the dosing point, compound size, and participation in treatment by authoritative individuals in the compound was evaluated using univariate and multivariate analysis. Participation in treatment was closely associated with the attitude of the compound heads. Participation of compound heads in treatment increased as the household size increased, and as the distance to the distribution point diminished. This may be explained by the fact that getting information on health programmes is easier in large households whose members are involved in various social activities, and in compounds located near the village centre. Staff involved in health education should take this issue into account, and try to ensure circulation of information particularly to those living in small or remote compounds.

Keywords: onchocerciasis, *Onchocerca volvulus*, ivermectin, community treatment, Cameroon

Introduction

In 1987, ivermectin was registered for human use under the trade name Mectizan®, and Merck & Company Laboratories decided to donate it, without charge, to treat onchocerciasis throughout the world for as long as required. As a consequence of this decision, large scale distribution programmes have been developed in many countries. In hyperendemic areas it is recommended that ivermectin be delivered through community-based distribution systems. The success of such programmes depends upon community participation, which is related to various factors, such as the method of drug distribution, health education, and cultural perception regarding infection or treatment. The present study was aimed at identifying individual factors that influenced participation during the first ivermectin distribution carried out by the non-governmental organization River Blindness Foundation (RBF) in northern Cameroon. The final objective was to develop guidelines to improve drug coverage during subsequent treatments, and to ensure sustainability of community participation. The factors considered were sex, age, participation of authoritative persons in the compounds, place of residence, and distance between the compounds and the dosing point.

Materials and Methods

The ivermectin distribution programme in northern Cameroon

A large scale ivermectin distribution programme was launched in 1992 by RBF and the Cameroonian Ministry of Public Health (MOPH) in the Northern Province of Cameroon, where some 200 000 people live in meso- or hyperendemic onchocerciasis areas. Training sessions for the nurses responsible for the treatment, KAP (knowledge, attitude and perception) surveys, and development of health education material were organized in 1992, and the first ivermectin distribution was carried out in March 1993. The programme is integrated into the Primary Health Care system currently developed by the MOPH with the support of the French *Fond d'Aide à la Coopération*. Distribution includes a cost recovery system to cover expenses of distribution, such as motorcycle fuel, maintenance, nurses' allowance, and health committee members' incentive. Every person above 15 years old was asked to pay 75 CFA* (US\$ 0.15), an amount considered acceptable by the population, as shown by the preliminary KAP survey. In the study area, ivermectin was available only through the outreach strategy distribution carried out by MOPH and RBF.

Study area

The study was carried out in Konglé (8° 27' N, 13° 10' E), a village located in a medio-Sudan savanna area of Cameroon. This village was selected based on the results of preliminary surveys, which gave evidence of a high level of endemicity for onchocerciasis (see below), and because of its representative nature regarding sociological and geographical organization. The village chief is a traditional *lamido*. Konglé includes 3 districts: Konglé-Centre, controlled by the *lamido* himself, and Wakiri and Kpah, which are contiguous and located several kilometres away on the north side of Mount Pangoul (Fig. 1); each is controlled by a minor chief (*jauro*). The population belongs to the Dowayo ethnic group; most of the residents are Muslim, and their major occupation is subsistence farming. Six months before treatment 2 skin snips (one at each iliac crest) had been taken with a 2 mm Holth type corneal punch from a sample of 188 people over 5 years of age. After incubation for 24 h in saline, the emerged *Onchocerca volvulus* microfilariae were counted under a microscope. Prevalence of microfilarodermia was 80.3% (76.1% in Konglé-Centre, and 87.3% in Wakiri-Kpah), and the arithmetic mean microfilarial load was 86.1 microfilariae per skin snip (67.1 in Konglé-Centre and 117.4 in Wakiri-Kpah).

Health education and treatment schedule

Health education material, including booklets and charts, created in 1992 following a KAP survey, was aimed at explaining how onchocerciasis is transmitted and emphasizing the risk of blindness if ivermectin is not taken annually. In each village, preparatory health education sessions were organized by a nurse just before ivermectin distribution, with the assistance of the village health committee.

In Konglé, the first ivermectin distribution was carried out by a nurse on 24 May 1993. The target population was clearly identified as the people living in the *lamido's* area of influence. The drug distribution was carried out in the *lamido's* home. Before treatment, information was given on the exclusion criteria. The people were also informed that mild and transient reactions might occur after treatment, and that the distributors would manage them during the 2 d after treatment. Before dosing, each person of 15 years of age and older was asked to pay 75 CFA. Treatment was given free to children. The distribution team recorded the full name, sex, and age of treated people, each of whom received an individual treatment card.

Population census and mapping the village

An exhaustive census of the population was performed

*CFA = Communauté Financière Africaine; 100CFA = 1 French franc.

in July 1994. All the compounds were revisited after one month to check the data of residents who were absent during the first census. Information recorded for each person was the full name, sex, age, and status within the compound. This allowed us to identify individuals who were presumably in authority, i.e. the compound head, and the senior woman. An accurate position of the compounds was obtained simultaneously using a global positioning system (Traxar®, Motorola Inc.). The distances between each compound and the distribution point were then calculated with an accuracy of 100 m. A map of the area was drawn using a geographic information system (Atlas GIS®, Strategic Mapping Inc.).

Assessment of participation in treatment

Assessment of individual participation in the distribution was achieved by inspection of individual treatment cards. If the card were missing, participation was assessed by questioning the subject him- or herself, and relatives of the same household.

Data analysis

Analysis was performed using a two-step procedure. Univariate analysis was first performed using EpiInfo (CDC) in order to identify the potential explanatory variables to integrate into the subsequent model. Multivariate analysis was then performed using the logistic model included in Egret® (Statistics and Epidemiology Research Corporation and Cytel Software Corporation). The explanatory variables associated with drug coverage were identified using a backward stepwise regression. The likelihood ratio was calculated at each step, in order to check that the removal of the variable did not change the likelihood of the model. 95% confidence intervals (CI) were calculated for drug coverages and odds ratios (OR).

Results

Study area

As shown in the map (Fig.1), the most remote compound was located 5.3 km from the *lamido's* house. For

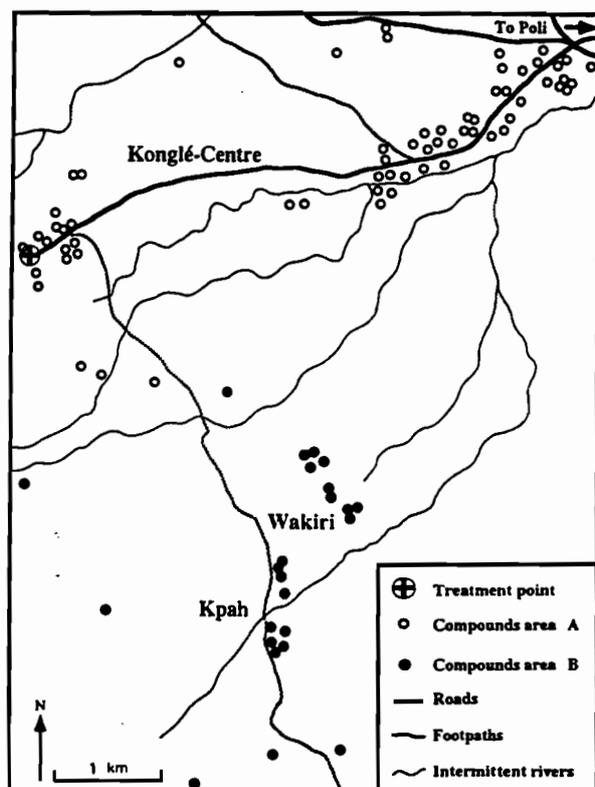


Fig. 1. Map of study area in Cameroon.

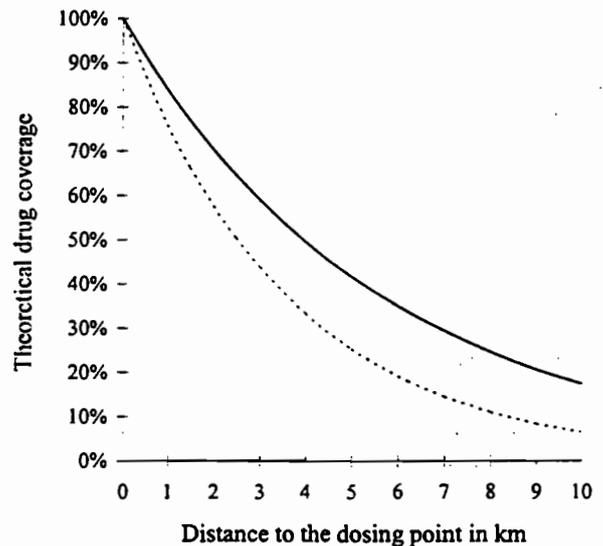


Fig. 2. Theoretical ivermectin coverage related to the distance from the distribution point, using model 1, OR = 0.84 (—) and model 3, OR = 0.76 (---).

analysis, 2 groups of compounds were distinguished according to accessibility to the *lamido's* house. Group A included the compounds in Konglé-Centre, on the plain near the road between the town of Poli and the *lamido's* house. Group B included the compounds in Wakiri and Kpah, that could be reached from Konglé-Centre only by footpaths. The total population was 498, including 451 above the age of 5 years (Table 1); 309 and 142 of the latter lived in areas A and B, respectively.

Univariate analysis of factors associated with participation in treatment

Amongst the 451 people 5 years of age and older, 146 (32.4%) were given ivermectin.

Sex and age. The drug coverage in males and females was 36.1% (CI 29.1–43.0%) and 29.9% (CI 24.4–35.3%), respectively (Table 1). The difference was not significant ($P=0.2$, OR=1.3). Detailed analysis within each age group showed that the coverage in males and females was not significantly different in people less than 35 years of age (31.1 and 34.6%, respectively; $P=0.6$). Conversely, the coverage in males 35 years of age and older was higher than in females belonging to the same age group (42.5 and 22.9%, respectively; $P=0.04$, OR=2.5, CI 1.3–4.9).

Number of people per compound. The 498 persons recorded in Konglé lived in 87 compounds (mean compound size: 5.8 persons). Drug coverage varied according to the compound size, although it was difficult to find any general trend. However, comparison of coverages for people living in compounds with 1–3 persons, 4–10 persons, and more than 10 persons (18.0, 35.5, and 32.0%, respectively) gave evidence of a significant difference ($P=0.03$). This was related to the low coverage in people living in small dwellings. When multivariate analysis was performed, only 2 classes were considered: compounds with 1–3 subjects, and compounds with more than 3 people.

Place of residence and distance between the compound and the distribution point. The drug coverage in Konglé-Centre (area A) and in Wakiri and Kpah (area B) was 38.2 and 19.7%, respectively. These proportions were significantly different ($P=0.0001$). The mean distance from the dosing point was 2.6 km for the treated population (range 0–5.2 km, standard deviation 1.7), and 3.3 km for people who did not participate (range 0.02–5.3 km, standard deviation 1.4). The difference was significant ($P=0.002$). There was a trend for the coverage to decrease as the distance between the place of residence and the dosing

Table 1. Population recorded and ivermectin coverage according to sex and age^a

| Age group (years) | Males | | Females | | Total | |
|-------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| | No. recorded | No. treated | No. recorded | No. treated | No. recorded | No. treated |
| 5-14 | 48 | 14 (29.2%) | 58 | 18 (31.0%) | 106 | 32 (30.2%) |
| 15-24 | 29 | 8 (27.6%) | 43 | 12 (29.5%) | 72 | 20 (28.8%) |
| 25-34 | 26 | 10 (38.5%) | 58 | 25 (42.1%) | 84 | 35 (41.0%) |
| 35-44 | 30 | 15 (50.0%) | 50 | 17 (34.0%) | 80 | 32 (40.0%) |
| 45-54 | 22 | 7 (31.8%) | 29 | 6 (20.7%) | 51 | 13 (25.5%) |
| ≥55 | 28 | 12 (42.9%) | 30 | 2 (6.7%) | 58 | 14 (24.1%) |
| Total | 183 | 66 (36.1%) | 268 | 80 (29.9%) | 451 | 146 (32.4%) |

^aBoys and girls less than 5 years of age (24 and 23, respectively), and thus ineligible for treatment, are not included in the Table.

Table 2. Logistic regression analyses of factors associated with participation in ivermectin treatment

| Variables | Regression coefficient | Standard error | P | Odds ratio ^a |
|---|------------------------|----------------|--------|-------------------------|
| Model 1^b | | | | |
| Constant | -0.68 | 0.41 | 0.09 | 0.50 |
| Distance (in km) | -0.18 | 0.07 | 0.008 | 0.84 (0.73-0.95) |
| Place of residence (A=0; B=1) | -0.76 | 0.25 | 0.003 | 0.47 (0.28-0.77) |
| Compound size (1-3 people=0; ≥4 people=1) | 0.77 | 0.36 | 0.03 | 2.17 (1.07-4.40) |
| Model 2^c | | | | |
| Constant | -1.15 | 0.40 | 0.004 | 0.31 |
| Participation of compound head (untreated=0; treated=1) | 1.36 | 0.32 | <0.001 | 3.90 (2.09-7.26) |
| Distance (in km) | -0.11 | 0.09 | 0.24 | 0.90 (0.75-1.08) |
| Place of residence (A=0; B=1) | -0.48 | 0.33 | 0.15 | 0.61 (0.32-1.19) |
| Model 3^d | | | | |
| Constant | -0.44 | 0.77 | 0.57 | 0.65 |
| Compound size (1-3 people=0; ≥4 people=1) | 1.86 | 0.64 | 0.004 | 6.41 (1.18-22.68) |
| Distance (in km) | -0.27 | 0.16 | 0.09 | 0.76 (0.55-1.05) |
| Place of residence (A=0; B=1) | -1.03 | 0.60 | 0.08 | 0.36 (0.11-1.15) |

^a95% confidence interval in parentheses.

^bAll subjects aged ≥5 years

^cSubjects aged ≥5 years who were neither the head of the compound nor the senior woman in the household.

^dHeads of compounds only.

point increased. The highest drug coverage (57.8%) was recorded in the population living within 500 m of the dosing point, whereas the lowest (11.2%) was in the population living in compounds located further than 4.5 km away. However, the proportion of treated people in the compounds located between 3.5 and 4.5 km from the lamido's home was 36.3%, a value above the mean coverage recorded in the whole study area. The map (Fig. 1) shows that many compounds were located within this distance in both areas A (85 people living in 16 compounds) and B (77 people living in 14 compounds).

Participation of authoritative persons in the compounds. The drug coverage in the 366 people who were not recorded as compound heads was 42.7% when the latter participated in the treatment, and 13.2% when he did not. This difference was highly significant ($P < 10^{-6}$, OR=4.9, CI 2.8-8.6). Similarly, the drug coverage was higher in compounds where the senior woman participated in the treatment than when she did not (51.0 and 32.7%, respectively; $P = 0.01$, OR=2.1, CI 1.1-4.1).

Multivariate analysis of factors associated with participation in treatment

Logistic models, using backward stepwise regression, were performed to identify the factors associated with the dependent variable, i.e., participation in treatment (untreated=0, treated=1).

Model 1, including all the 451 people 5 years of age and older. All the variables that were found to be associated with participation in treatment by univariate analysis

were included in this model. These potential explanatory variables were sex, age (either quantitative, or using 2 age groups: 5-34 and ≥35 years), distance between the compound and the dosing point, place of residence (group A=0, group B=1), and compound size (<4 persons=0, ≥4 persons=1).

The regression coefficients of the explanatory variables, after removing the variables that did not contribute significantly to the model, are shown in Table 2. Only 3 variables were associated with participation: distance from the dosing point, place of residence, and dwelling size. When the distance from treatment point increased, the drug coverage decreased exponentially. The odds ratio for the place of residence showed that the probability of people living in area B having been treated was approximately half that for the residents in area A. The odds ratio for the dwelling size showed that the probability of having been treated was about twice as high for people living in dwellings with more than 3 persons, compared with that for individuals living in smaller compounds.

Model 2, including 285 people over 5 years of age, who were neither the compound head nor the senior woman in the compound. Two variables were added to the potential explanatory variables included in model 1: participation of compound head, and participation of the senior woman in the compound (no=0, yes=1). The model (Table 2) gave evidence that the only explanatory variable associated with participation was the attitude of the compound head. As there was presumably an interaction re-

garding participation between the 2 individuals considered as authoritative in the compound, a new variable, the product (participation of the compound head) \times (participation of the senior woman), was added to the model. The inclusion of this variable did not significantly change the maximum likelihood estimates of the model, and thus this interaction term was removed.

The coefficients for distance and residence area are also shown in Table 2, in order to calculate a standardized value of the odds ratio for the variable 'participation of compound head'. The model showed that participation was closely associated with the attitude of the compound head. When the latter was treated, the probability of the other family members taking treatment was about 4 times as high as in the contrary case. This result was independent of the place of residence and of the distance from the dosing point.

Model 3, including only the 81 compound heads. The variable most closely associated with participation was the compound size (Table 2). The probability of heads of large compounds taking treatment was about 6 times as high as that of heads of smaller compounds. The place of residence and the distance from the dosing point were also associated with participation in treatment, and the odds ratios for these variables were similar to those given in the first model. This result agrees with those obtained in the 2 preceding models, and provides evidence that the attitude of the compound heads was the strongest influence on the participation of the other family members.

Synthesis of the results. The analysis showed that participation of people in treatment was closely associated with the attitude of the compound head, and that the latter was influenced by 3 variables: dwelling size, place of residence (A or B), and distance from the dosing point.

The probability of the heads of the largest compounds taking treatment was about 6 times that of the heads of smaller compounds (model 3). This attitude seemed to influence the attitude of the other family members (model 2). This is in accordance with the results of model 1, showing that the probability of people living in large compounds being treated was about twice as high as that of people living in smaller dwellings.

The probability of compound heads being treated was higher in area A than in area B.

The probability of being treated decreased exponentially with the distance between the compound and the dosing point. Using the odds ratios calculated in models 1 and 3, it was possible to draw theoretical curves showing this decrease (Fig. 2). The probability of the compound heads taking treatment was halved as soon as the distance from the treatment point reached 2.5 km. Considering the population as a whole, the coverage was halved when the distance exceeded 4 km.

Discussion

As noted by EVANS *et al.* (1993), 'the literature provides little insight into the determinants of a community's sustained willingness to participate in (lymphatic) filariasis control activities'. Studies are still scarcer on chemotherapy-based control of onchocerciasis, as community treatment was impossible until recently, when ivermectin became routinely available. Crucial operational research has been performed as part of the ivermectin distribution programmes for several years. Information is available on knowledge, attitudes, and perceptions of populations living in areas endemic for onchocerciasis (RICHARDS *et al.*, 1991), and on the cost-effectiveness of various methods of distribution (POND, 1991; AKPALA *et al.*, 1993). Apart from this, very little is known about the individual characteristics of the patients who actually participate in treatment. Such information is, however, essential to refine the preliminary health education operations and to improve drug coverage. This will be particularly important when ivermectin is distributed using a community self-treatment strategy

(REMME, 1995). The present study was aimed at analysing factors in a rural area in northern Cameroon.

Participation in the distribution was relatively low, despite the high endemicity of onchocerciasis. This was particularly so for females over 35 years old. The analysis gave evidence of the determining role of the compound heads regarding participation of the other family members. This influence appeared to be particularly marked in a traditional community such as Konglé.

The present study demonstrated that the heads of large compounds participated more than the others and, as a consequence, the coverage was higher in people living in large compounds. Three hypotheses may be put forward to account for this result. First, the heads of large households may consider themselves more responsible for the health of their family. Second, information from various sources (school, market, church or mosque, etc.) is more likely to reach large dwellings that house people of several generations. Third, the proportion of children is higher in large compounds, which is favourable to high coverage because those under 15 years of age were treated without charge.

Two distinct areas were distinguished in Konglé, based on accessibility. Drug coverage was twice as high in Konglé-Centre as in Wakiri and Kpah, 2 districts located some distance away on the side of a mountain. Besides this, coverage decreased as the distance to the distribution point increased. This distance decay phenomenon has been documented by several authors in various situations (KING, 1966). Three facts may be put forward to account for the results obtained in Konglé. The first is that residents in Wakiri and Kpah had to reach the dosing point by circuitous and uneven footpaths, whereas the people in Konglé-Centre could use a smooth, straight and wide road. Second, the authority of the *jauro* of Wakiri and Kpah was probably less than that of the *lamido* of Konglé, which is likely to have had consequences on the mobilization of the population. Third, we may assume that the health education operations organized before treatment were less intense in the 2 remote districts. In fact, it appeared from questioning the population that the nurse did not come to Wakiri and Kpah, due to difficulty of access. The mobilization of the population living in those districts was thus done by indirect methods, through several persons who attended the sessions in Konglé-Centre. As people living in the study area readily cover distances of several kilometres on foot, we think the third reason is the main one to account for the low coverage recorded in Wakiri and Kpah.

The present study took advantage of the fact that the payment required for treatment was affordable, a situation that allows us to ignore the complex factors related to the economic situation of the target population. As a consequence, analysis could be performed on objective data only. However, additional research on health-seeking behaviour would be useful to complete our understanding of the factors determining participation. Two conclusions can be drawn from the results obtained in Konglé. First, they provide additional evidence of the need for adequate mobilization of the population to ensure high coverage in ivermectin distribution programmes. The method should particularly aim at reaching people living in small or remote dwellings, which information is less likely to reach. Second, the location of dosing points should be chosen so that people do not have to walk more than a few kilometres. Data from Konglé indicate that dosing points located 3 km apart may ensure a good coverage. Community delivery methods, using selected villagers to treat the community with ivermectin, may deal satisfactorily with the latter issue.

Our study in northern Cameroon should be extended. Although associations have been demonstrated in Konglé between individual factors and participation in treatment, the confidence intervals for the odds ratios were relatively wide. This was due to the limited size of

the population studied and the relatively large variance of some of the variables. In addition, studies should be performed in other socio-cultural and geographical situations, particularly in forest areas, where the symptomatology of onchocerciasis is different. Lastly, our study was performed on the occasion of a first treatment round. The effect of the first dosing on some clinical signs and the occurrence of side effects might influence participation in subsequent treatment rounds. This should be evaluated in order to ensure the sustainability of ivermectin distribution programmes.

Acknowledgements

We thank M. Koeranga, the members of the village health committee of Konglé, the staff of the River Blindness Foundation in Garoua, and the technicians of Centre Pasteur in Yaoundé for their help in the field. We are grateful to Dr J. P. Chippaux for his advice and to Professor R. Salamon for reviewing the manuscript. This work was supported by funds from the River Blindness Foundation and ORSTOM.

References

Akpala, C., Okonkwo, P. O., Nwagbo, D. & Nwakoby, B.

(1993). Comparison of three strategies for mass distribution of ivermectin in Achi, Nigeria. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 87, 399-402.

Evans, D. B., Gelband, H. & Vlassoff, C. (1993). Social and economic factors and the control of lymphatic filariasis: a review. *Acta Tropica*, 53, 1-26.

King, M. (1966). *Medical Care in Developing Countries*. London: Oxford University Press.

Pond, B. (1991). *Mass Distribution of Ivermectin*. Washington, DC: Africare & Bethesda, Maryland: The International Eye Foundation, pp. 19-41.

Remme, J. H. F. (1995). The African programme for onchocerciasis control: preparing to launch. *Parasitology Today*, 11, 403-406.

Richards, F., Klein, R. E., Gonzales-Peralta, C., Zea Flores, R., Zea Flores, G. & Ramirez, J. C. (1991). Knowledge, attitudes and perceptions (KAP) of onchocerciasis: a survey among residents in an endemic area in Guatemala targeted for mass chemotherapy with ivermectin. *Social Science and Medicine*, 32, 1275-1281.

Received 12 December 1995; accepted for publication 20 December 1995

5.3. ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA COUVERTURE THERAPEUTIQUE AU COURS DES TRAITEMENTS SUCCESSIFS

5.3.1. INTRODUCTION

En 1995, nous avons été sollicités par une des ONGD présentes au Cameroun, la *River Blindness Foundation* (RBF), pour effectuer une évaluation externe du programme de distribution mené depuis trois ans dans le département du Faro et Déo (Province du Nord). Cette évaluation portait à la fois sur l'impact des traitements sur les indicateurs parasitologiques (charges parasitaires moyennes de la communauté, prévalence de la microfilarodermie) et sur l'étude de l'évolution du taux de couverture thérapeutique.

Nous avons profité de cette opportunité pour réaliser une étude comparant plusieurs approches permettant d'estimer le taux de couverture thérapeutique.

Les campagnes de distribution d'ivermectine organisées par RBF dans la Province du Nord-Cameroun ont été précédées par l'identification, dans chaque village à traiter, d'un agent villageois volontaire chargé de diverses tâches en rapport avec le programme. Parmi ces dernières, il était chargé d'effectuer un recensement exhaustif de la population du village. Par la suite, lors des traitements, chaque personne qui se présentait pour prendre l'ivermectine était inscrite sur un registre nominatif tenu par l'infirmier. A la fin de la période consacrée à la distribution du médicament, ces informations ont été centralisées au siège de RBF à Garoua, chef-lieu de la Province du Nord-Cameroun. Le taux de couverture était ensuite calculé en faisant le rapport du nombre de personnes traitées sur le nombre de personnes résidant dans la zone concernée. Ce système, qui a l'avantage de fournir des informations sur l'activité de chaque équipe impliquée dans les distributions, est cependant relativement lourd et présente de nombreux biais. Il a en particulier l'inconvénient de s'appuyer, pour l'évaluation de l'efficacité, sur les personnes chargées de la distribution elles-mêmes.

Cette approche est très différente de celle qui a été développée pour l'évaluation des autres actions de santé. Ainsi, l'efficacité des activités du Programme Elargi de Vaccination est évaluée par des équipes extérieures, c'est à dire différentes de celles chargées de la vaccination, et ceci en utilisant une méthode de sondage bien standardisée ; cette approche permet d'obtenir des données objectives et de comparer les couvertures obtenues dans différentes régions.

5.3.2. POPULATION ET METHODE

L'étude a été menée dans 3 villages, choisis pour leur représentativité par rapport aux différentes situations épidémiologiques rencontrées dans la région.

Il s'agit des villages de Wangai Centre, Godé et Tété. Dans chaque village, une enquête indépendante par sondage a été réalisée. Nous n'avons pas souhaité utiliser le recensement réalisé par l'agent de santé comme base de sondage et avons eu recours au sondage en grappe. Nous avons procédé dans chaque village à un recensement de toutes les concessions. Sur l'ensemble de ces concessions, qui a constitué notre base de sondage, un échantillon d'un tiers pour Wangai Centre et des deux tiers pour Godé et Tété a été tiré au sort. Chaque concession avait la même chance d'être retenue, l'effectif de la concession n'étant pas pris en compte lors du tirage au sort. L'enquête a ensuite porté sur l'ensemble des individus habitant les concessions retenues dans l'échantillon.

Dans la mesure du possible, les personnes habitant la concession ont été interrogées individuellement. Pour les enfants et les personnes absentes de la concession lors du passage des enquêteurs, nous avons retenu l'information fournie par une personne responsable habitant la même concession. Nous avons systématiquement demandé que nous soient présentées les cartes individuelles remises lors du traitement. Lorsque ces cartes n'étaient pas en la possession des personnes interrogées, nous avons noté la participation au traitement après un interrogatoire précis de l'intéressé et de son entourage. Afin de limiter les biais d'information, l'interrogatoire était effectué sur le mode de la conversation courante de manière à ne pas culpabiliser les personnes n'ayant pas participé au traitement.

Ces résultats nous permettent de fournir une estimation du taux de couverture thérapeutique par village ainsi que l'intervalle de confiance à 95 % de cette estimation.

Par ailleurs, pour chaque village, les responsables de RBF nous ont fourni les résultats du recensement pratiqué par l'agent villageois, ainsi que les registres de traitement.

Enfin, nous nous sommes procurés les données du recensement national de la population réalisé en 1987 par l'Etat camerounais. Les chiffres du recensement, corrigés par le taux de croissance, estimé à 2,38 % pour les années 1987 à 1992 et de 2,83 % pour les années 1993 à 1995, nous donnent une estimation neutre du nombre de personnes résidant dans les trois villages concernés. Ceci nous permet de calculer une estimation du taux de couverture dans laquelle seul le numérateur (nombre de personnes inscrites sur les registres de traitement) est fourni par l'infirmier chargé des distributions.

Il est nécessaire de préciser, dans un souci de normalisation des résultats, que le taux de couverture thérapeutique correspond à la proportion de personnes traitées par rapport à la population générale et non par rapport à la population des sujets éligibles pour le traitement. Nous suivons en cela les recommandations de l’OMS.

5.3.3. RESULTATS

5.3.3.1. POPULATION

Sur les 78 concessions recensées à Wangai, 25 ont été enquêtées, soit 32 %. Dans ces 25 concessions, vivaient 169 personnes (94 femmes, 75 hommes) dont 150 (89 %) âgées de 5 ans et plus. Sur ces 169 personnes, 93 (55,0 %) étaient présentes le jour de l’enquête. Le nombre d’habitants dans ce village a été estimé à 507 personnes par extrapolation du nombre moyen de personnes par concession.

A Godé, sur les 113 concessions recensées, 80 ont été enquêtées, soit 71 %. Dans ces 80 concessions, nous avons identifié 416 personnes (239 femmes, 177 hommes) dont 369 (89 %) âgées de 5 ans et plus. Sur ces 416 personnes, 296 (71,2 %) étaient présentes le jour de l’enquête. Le nombre d’habitants dans ce village a été estimé par extrapolation à 473.

A Tété, sur les 62 concessions recensées, 39 ont été enquêtées, soit 63 %. Dans ces 39 concessions, nous avons identifié 197 personnes (94 femmes, 103 hommes) dont 168 (85 %) âgées de 5 ans et plus. Sur ces 197 personnes, 152 (84,9 %) étaient présentes le jour de l’enquête. Le nombre d’habitants dans ce village a été estimé par extrapolation à 295.

5.3.3.2. TAUX DE COUVERTURE THERAPEUTIQUE

Le Tableau 1 présente le taux de couverture thérapeutique dans les trois villages, estimé par sondage, pour les années 1993, 1994 et 1995. Cette méthode, facile à mettre en œuvre, fournit cependant des estimateurs très imprécis, comme en témoigne l’étendue des intervalles de confiance. Ceci est particulièrement vrai à Wangai où la fraction d’échantillonnage a été d’un tiers. Dans les deux autres villages, nous parvenons à une précision correcte, mais il faut pour cela atteindre une fraction d’échantillonnage des deux tiers, ce qui alourdit considérablement l’étude.

| | Taux de couverture thérapeutique % (intervalle de confiance 95%) | | |
|---------------|--|--------------------|--------------------|
| | 1993 | 1994 | 1995 |
| Wangai Centre | 29,1 (13,0 - 45,2) | 39,5 (24,0 - 55,0) | 34,9 (21,7 - 48,2) |
| Godé | 33,9 (29,2 - 38,7) | 45,8 (40,6 - 51,0) | 49,3 (43,7 - 54,9) |
| Tété | 47,8 (39,9 - 55,6) | 58,8 (50,6 - 67,0) | 68,0 (58,7 - 77,3) |

Tableau 1 : Taux de couverture thérapeutique par année et par village

Nous proposons une représentation graphique de l'évolution des taux de couverture dans ces trois villages (Figure 4).

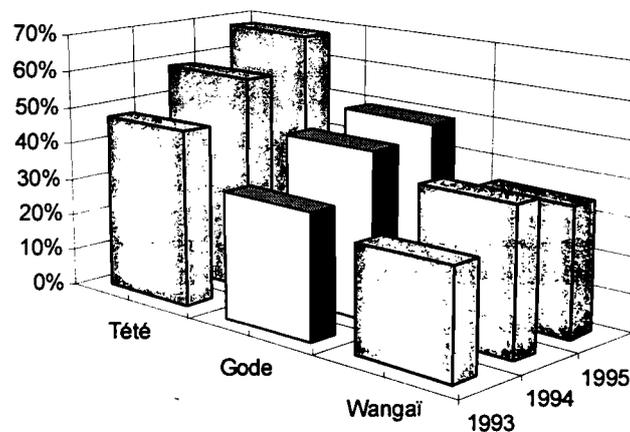


Figure 4 : Evolution du taux de couverture obtenu par sondage au cours des trois dernières années dans les villages de Wangai, Godé et Tété

Le niveau de couverture thérapeutique semble être proportionnel au niveau d'endémie onchocerquienne. Ainsi, à Tété, où la CMFL est de 28 microfilaries par biopsie cutanée exsanguée et la prévalence de 66,7 %, le taux de couverture est élevé avec 47,8 % dès 1993. A Godé où les indicateurs parasitologiques montrent un niveau d'endémie onchocerquienne légèrement plus faible (CMFL 8,6 microfilaries par biopsie; prévalence 53,3 %), la couverture thérapeutique en 1993 est de 33,9 %. Enfin, à Wangai où l'endémie est plus faible (CMFL 1 microfilaire par biopsie ; prévalence 23,4 %), la couverture thérapeutique n'est que de 29,1 %.

Par ailleurs, les taux de couverture thérapeutique progressent rapidement de 1993 à 1995 à Tété et dans une moindre mesure à Godé. Par contre, à Wangai, où le niveau d'endémie est bas, nous n'observons pas de progression.

Ces observations, qui mériteraient d'être confirmées sur un plus grand nombre de villages, font suggérer que la demande thérapeutique est en relation avec le niveau d'endémie onchocerquienne.

5.3.3.3. FIDELITE AU TRAITEMENT

En utilisant les estimations des taux de couverture obtenues par sondage, nous avons calculé quelle était la fidélité au traitement des sujets interrogés (Tableau 2).

| | N'a jamais été traité (%) | A été traité une fois (%) | A été traité deux fois (%) | A été traité trois fois (%) | A été traité au moins une fois (%) |
|---------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Wangaï Centre | 84 (49,7) | 25 (14,8) | 32 (18,9) | 28 (16,6) | 85 (50,3) |
| Godé | 163 (39,2) | 94 (22,6) | 68 (16,4) | 91 (21,9) | 253 (60,8) |
| Tété | 43 (21,8) | 47 (23,8) | 42 (21,3) | 65 (33,0) | 154 (78,2) |

Tableau 2 : Proportion de sujets traités une fois, deux fois ou trois fois au cours des trois dernières années

5.3.3.4. COMPARAISON DES TAUX DE COUVERTURE OBTENUS PAR DIFFERENTES METHODES

Le nombre de personnes ayant été traitées dans chaque village est connu avec certitude car nous disposons des registres nominatifs de traitement. Le nombre de personnes recensées, chaque année, dans les différents villages varie de façon importante, en particulier dans les villages de Wangaï et Tété en 1993 (Tableau 3). Ces variations s'accompagnent de fortes variations du taux de couverture thérapeutique, peu compatibles avec la réalité. Parallèlement, dans le village de Tété, il semble évident que le recensement et les registres de traitement fournis par l'infirmier ont inclus des habitants d'autres localités. En effet, le nombre d'habitants recensés par l'agent villageois est plus de trois fois supérieur à celui obtenu lors du recensement national, et plus de deux fois supérieur à celui obtenu par extrapolation lors de nos enquêtes. Par ailleurs, le nombre de personnes inscrites sur les registres de traitement est supérieur au nombre d'habitants obtenus lors du recensement ou par nous-mêmes, par extrapolation.

| | Nombre de sujets traités (registres) | Nombre d'habitants | | Estimations du taux de couverture % | | |
|----------------------|--------------------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------------|---------|----------------------------------|
| | | Recensement agent villageois | Recensement national | ONGD | Sondage | Rapport nb traités / recensement |
| Wangaï Centre | | | | | | |
| 1993 | 182 | 1125 | 502 | 16,2 | 29,1 | 36,5 |
| 1994 | 273 | 450 | 516 | 60,7 | 39,5 | 52,9 |
| 1995 | 196 | 402 | 531 | 48,7 | 34,9 | 36,9 |
| Godé | | | | | | |
| 1993 | 473 | 1401 | 945 | 33,7 | 33,9 | 50,1 |
| 1994 | 260 | 1082 | 972 | 24,0 | 45,8 | 26,8 |
| 1995 | 314 | 1029 | 999 | 30,5 | 49,3 | 31,4 |
| Tété | | | | | | |
| 1993 | 249 | 761 | 211 | 32,7 | 47,8 | 118,0 |
| 1994 | 318 | 761 | 216 | 41,8 | 58,8 | 142,6 |
| 1995 | 426 | 761 | 223 | 55,9 | 68,0 | 191,0 |

Tableau 3 : Comparaison du taux de couverture thérapeutique obtenu par différentes méthodes

5.3.4. DISCUSSION

L'estimation du taux de couverture thérapeutique est une étape essentielle dans l'évaluation des programmes de lutte contre l'onchocercose. L'objectif fixé pour les ONGD est d'atteindre 60 % de la population pour espérer avoir un impact à la fois sur la morbidité et, à long terme, sur la transmission.

La méthode proposée actuellement par les ONGD, qui repose sur le recensement de la population, présente de nombreux inconvénients. Elle demande un important travail de recueil de données (recensement de la population), de centralisation et d'analyse des informations. De plus, cette méthode aboutit à des estimations erronées. Quelques hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ces erreurs : (1) lors de la première année, les agents villageois et les infirmiers, qui sont financièrement intéressés lors du traitement, pensent que leur intérêt consiste à élargir au maximum leur zone de distribution ; par la suite, devant la difficulté à obtenir un taux de couverture correct, ils reviennent à des chiffres plus proches de la réalité, (2) ils sont parfois amenés à inscrire sur les listes de traitement des personnes de passage qui profitent de la disponibilité de l'ivermectine pour se traiter. Nous avons observé ce phénomène dans la Lékié (Province du Centre) lors du traitement de villages qui n'avaient pas encore bénéficié d'un programme de distribution d'ivermectine et où nous avons noté que, sur 17 877 personnes, 3 047 (17 %) avaient pris de l'ivermectine dans des villages voisins. Ces personnes avaient forcément été inscrites dans des registres de traitement pour que l'infirmier puisse justifier du nombre de traitements distribués et apparaissaient donc dans le numérateur du taux de couverture du village, qui était alors artificiellement augmenté.

En nous inspirant des outils utilisés pour l'évaluation du programme élargi de vaccination, nous avons proposé une approche différente, basée sur le sondage en grappe. Cette méthode peut être mise en œuvre sans tenir compte des informations fournies par les personnes impliquées dans les distributions ; elle permet donc d'obtenir une estimation extérieure, et donc neutre, du taux de couverture. Elle a l'avantage d'être beaucoup plus rapide à mettre en œuvre et permet de réaliser des enquêtes dans différents villages afin de comparer les résultats obtenus par différentes équipes de distribution. Cependant, la précision de la méthode que nous avons utilisée est mauvaise du fait d'un important « effet de grappe » qui, en augmentant fortement la variance, aboutit à donner des intervalles de confiance beaucoup trop larges. Cet effet de grappe, dû à l'homogénéité des comportements au sein des concessions, est probablement lié, comme nous l'avons observé dans cette région, à la prééminence du comportement du chef de famille sur les autres membres de la communauté (Gardon *et al.*, 1996). Si on utilise le sondage en grappe, il

faut atteindre des fractions d'échantillonnage très élevées pour obtenir une précision correcte ; ceci n'est guère compatible avec l'utilisation d'une telle méthode en routine. Cette méthode a également l'inconvénient de s'appuyer sur des données d'interrogatoire difficilement vérifiables et demande aux enquêteurs un effort important lors des interrogatoires pour limiter les biais d'information.

Ces observations nous ont conduit à proposer la réalisation d'un programme de recherche, qui débutera à la fin de 1997 et dont l'objectif principal sera de mettre au point une méthode de sondage, facile à mettre en œuvre et fournissant des estimations suffisamment précises du taux de couverture thérapeutique obtenu lors des programmes de distribution d'ivermectine.

6. PERSPECTIVES

6.1. RECHERCHES EN COURS SUR LES POTENTIALITES MACROFILARICIDES DE L'IVERMECTINE

L'ivermectine apporte une solution efficace pour contrôler la morbidité due à l'onchocercose. Cependant, dans la mesure où le protocole de traitement actuel ne permet pas de tuer les filaires adultes, il semble que le traitement des populations devra être poursuivi au moins 20 ans pour espérer interrompre la transmission et que l'éradication du parasite ne soit pas envisageable (Duke, 1990).

Au vu des résultats encourageants des études sur l'impact de l'ivermectine sur les filaires adultes (page 59), nous avons entrepris, au Cameroun, une étude sur les potentialités macrofilaricides de l'ivermectine. Nous avons inclus dans cette étude 657 hommes onchocerquiens, âgés de 18 à 60 ans. Ces sujets ont été répartis de façon aléatoire en quatre groupes qui ont reçu pendant trois ans un des traitements suivants : 150 µg/kg d'ivermectine annuellement, 150 µg/kg trimestriellement, 800 µg/kg annuellement ou 800 µg/kg trimestriellement.

Le traitement a été très bien toléré et aucune des exclusions auxquelles nous avons dû procéder depuis le début de l'étude n'est apparue comme étant liée au traitement.

Au mois de mai 1997, nous avons administré le douzième et dernier traitement aux patients de cette cohorte. Après trois ans de traitement, la cohorte conserve 87 % des sujets inclus initialement.

Au mois d'août 1997, tous les sujets seront opérés pour retirer un nodule onchocerquien. L'examen de ces nodules, selon des critères anatomopathologiques, permettra de comparer l'efficacité des différentes modalités d'administration de l'ivermectine sur les filaires adultes.

Cette cohorte sera ensuite suivie pendant un an pour étudier l'impact des différentes modalités de traitement sur la fécondité des vers adultes qui n'auraient pas été tués par l'ivermectine.

Le succès de cette étude permettrait d'envisager de raccourcir considérablement la période pendant laquelle les populations devront être traitées et, surtout, par l'impact sur le réservoir de parasite, d'envisager un contrôle de la transmission de l'onchocercose.

6.2. EVALUATION DE LA COUVERTURE THERAPEUTIQUE

A la suite de l'étude sur l'évaluation de la couverture thérapeutique (page 180), nous allons, à la fin de l'année 1997, débiter un programme de recherche dont l'objectif principal sera de mettre au point une procédure de sondage adaptée à l'évaluation des taux de couverture thérapeutique

par l'ivermectine. Notre objectif est de proposer une méthode standardisée, applicable en routine par des infirmiers ou des techniciens supérieurs en santé publique, qui fournisse une estimation ayant un degré de précision acceptable.

Dans un premier temps, nous allons constituer une base de sondage en procédant au recensement exhaustif de plusieurs aires de santé. Dans un deuxième temps, nous procéderons à différentes simulations avec des techniques de sondage différentes (sondages à plusieurs degrés, échantillonnage par lot) afin de rechercher quelle méthode semble la plus adaptée et la moins sensible à l'effet de grappe que nous avons mis en évidence. Enfin, nous confronterons ces choix théoriques avec la réalité observée dans les aires de santé recensées.

Une telle approche aurait l'avantage de permettre l'évaluation externe des programmes de distribution d'ivermectine. En effet, compte tenu de la durée prévue des distributions et dans l'optique d'une prise en charge communautaire de leur organisation, les modalités d'évaluation proposées aujourd'hui par les ONGD s'avéreront probablement rapidement inadaptées.

6.3. EVALUATION DE LA FAISABILITE DE LA MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE DANS LES REGIONS TRAITÉES PAR L'IVERMECTINE

La surveillance des effets secondaires graves consécutifs à la prise d'ivermectine pose de nombreux problèmes à la fois au moment de l'identification des cas et lors de leur déclaration. Nous avons eu l'occasion de participer à des réunions d'information réunissant à la fois les responsables de certaines ONGD impliquées dans les distributions, les médecins de district auxquels devraient être référés les cas de complications neurologiques et les autorités responsables des actions de santé au niveau provincial. Au cours de ces discussions, nous avons convenu qu'un système de pharmacovigilance concernant spécifiquement l'ivermectine serait prochainement mis en place.

Un tel système impliquera la participation de toutes les personnes chargées des distributions d'ivermectine. Au niveau le plus périphérique, cela demande que les agents villageois soient informés de la survenue possible de ces encéphalopathies et qu'ils préviennent immédiatement l'infirmier du centre de santé le plus proche. En effet, une des difficultés réside dans le fait que les agents villageois, qui n'ont pas de formation médicale, ont du mal à comprendre que le traitement, très bien toléré par la large majorité de la population, puisse provoquer des états morbides aussi graves. Une fois que l'infirmier est informé et après qu'il a vérifié l'existence de troubles neurologiques, il doit à son tour prévenir le médecin de district. C'est à ce dernier qu'incombe la responsabilité de procéder aux investigations nécessaires qui permettront de juger

de l'imputabilité du cas. Une fiche standardisée est déjà à la disposition des médecins pour leur permettre de déclarer à l'ONGD la survenue de ce type de problème et leur rappeler les examens biologiques indispensables.

Ce système d'information par voie hiérarchique est relativement lent du fait notamment de l'absence de moyens modernes de communication.

Nous avons proposé de participer à cette surveillance en fournissant un appui technique (analyse des prélèvements) et clinique. Un fond spécial a été mis à la disposition des responsables des ONGD afin que les problèmes de prise en charge financière ne constituent pas un frein à la fois pour le traitement de ces troubles neurologiques et pour la circulation de l'information.

Ce système n'est cependant pas encore opérationnel et il apparaît que ces derniers mois un certain nombre de cas de troubles neurologiques survenus dans les jours suivant une prise d'ivermectine ont été recensés *a posteriori*, sans que les examens nécessaires pour juger de l'imputabilité de la loase et de l'ivermectine aient pu être pratiqués.

7. CONCLUSION

L'onchocercose pose un important problème de santé publique en Afrique intertropicale. La lutte contre cette maladie fait partie des priorités des autorités sanitaires des pays concernés et des instances internationales depuis plus de 20 ans.

En Afrique de l'Ouest, le programme OCP a permis de protéger environ 30 millions de personnes de cette filariose. Au début de ce programme, seule la lutte antivectorielle était envisageable et avait pour objectif l'interruption de la transmission de la maladie. Depuis dix ans, l'ivermectine a permis de mettre en place des programmes de lutte qui ont pour objectif de contrôler la morbidité. Ce médicament, qui a prouvé son efficacité et son innocuité dans le traitement de l'onchocercose et qui est fourni gratuitement par les Laboratoires Merck & Co Inc, a permis d'étendre les programmes de lutte à de nombreuses régions qui n'avaient pas bénéficié des programmes de lutte antivectorielle. Cependant, le traitement des populations devra être poursuivi pendant au moins 20 ans si l'on veut parvenir à faire disparaître la maladie.

En 1996, la Banque Mondiale et l'OMS ont décidé de mettre en place un programme international de lutte contre l'onchocercose, l'APOC, dont l'objectif est de faire disparaître d'ici l'année 2008 le problème de santé publique posé par cette filariose dans les 19 pays où elle est endémique et qui n'appartiennent pas à l'aire d'OCP. Le programme APOC, qui durera donc 12 ans, est doté d'un budget total de 160 millions de dollars. Les distributions d'ivermectine seront organisées sur la base d'une importante participation communautaire dont l'objectif est de permettre aux programmes de devenir autonome sur le plan financier pour pouvoir se poursuivre aussi longtemps que cela sera nécessaire.

De nombreuses difficultés persistent cependant pour que l'APOC atteigne ces objectifs.

Il faut adapter les stratégies de lutte de façon à ce que les distributions profitent en priorité aux communautés les plus atteintes par cette filariose. Pour cela, il est nécessaire d'en préciser la répartition, en identifiant les foyers où la maladie est à l'origine d'un problème de santé publique, afin de concentrer les efforts humains et financiers vers les populations à traiter en priorité.

Il est également nécessaire de prendre en compte et de proposer des solutions au problème posé par la survenue des accidents neurologiques provoqués par la prise d'ivermectine dans les zones où la loase est endémique. Ceci est important, non seulement pour des raisons éthiques, mais également pour éviter que la popularité de l'ivermectine ne laisse place à un rejet de la part des populations exposées.

Les stratégies de distribution devront être régulièrement évaluées afin de vérifier qu'elles permettent de maintenir des taux de couverture thérapeutique suffisamment élevés après la dévolution des programmes aux communautés.

Les travaux que nous avons présentés dans cette thèse s'inscrivent dans le cadre des recherches sur l'amélioration des stratégies de lutte contre l'onchocercose menées par l'équipe ORSTOM du Centre Pasteur du Cameroun.

Nos recherches nous ont permis de confirmer la responsabilité de la loase dans la survenue des accidents neurologiques consécutifs à la prise d'ivermectine. Nous avons pu préciser l'incidence et les caractéristiques cliniques de ces encéphalopathies. Les modèles que nous avons proposés permettent de décrire la relation entre la charge microfilarienne à *L. loa* et l'incidence des effets secondaires graves, et donc d'évaluer *a priori* le risque encouru par les populations lorsque la microfilariémie est connue.

Nous avons pu mettre en évidence, au niveau oculaire, un signe clinique précoce qui pourrait être utilisé comme signe d'alarme pour dépister les sujets susceptibles de développer des effets secondaires graves dans les jours qui suivent la prise d'ivermectine. Ce signe nous permet également d'avancer des hypothèses sur la physiopathologie de ces accidents neurologiques.

Nous avons évalué l'effet de l'ivermectine sur la microfilariémie à *L. loa* six mois et un an après une prise unique d'ivermectine, ce qui nous conduit à estimer que le risque de développer une encéphalopathie devient négligeable lors d'un deuxième traitement.

L'identification des populations exposées à un fort niveau d'endémie de la loase constituera une étape clé lors de mise en place des programmes de lutte contre l'onchocercose en Afrique Centrale. Nous avons proposé une revue exhaustive de la littérature sur la répartition de cette filariose. Ces données devront être complétées localement avant de débiter les distributions de façon à adapter les modalités de suivi des effets secondaires.

Nos études se sont également intéressées à la recherche des déterminants conduisant les habitants d'un village à participer aux distributions d'ivermectine. Au cours d'une étude réalisée dans la

Province du Nord du Cameroun, nous avons mis en évidence que le chef de famille avait un rôle déterminant sur l'adhésion au traitement des membres de sa communauté. De même, nous avons pu documenter l'impact de la distance entre le point de distribution et le lieu de résidence sur le taux de participation.

Enfin, en comparant les différentes approches possibles pour évaluer le taux de couverture thérapeutique, nous avons proposé une critique de la méthodologie actuellement utilisée.

Toutes ces études ont en commun de s'intéresser aux stratégies de lutte contre l'onchocercose avec le souci d'améliorer l'efficacité des distributions d'ivermectine.

8. REFERENCES

- Abiose A, Jones BR, Cousens SN, Murdoch I, Cassels-Brown A, Babalola OE, Alexander NDE, Nuhu I, Evans J, Ibrahim UF, Mahmood AO. Reduction in incidence of optic nerve disease with annual ivermectin to control onchocerciasis. *Lancet* 1993 ; 341 : 130-4.
- Albiez EJ, Newland HS, White AT, Kaiser A, Greene BM, Taylor HR, Büttner DW. Chemotherapy of onchocerciasis with high doses of diethylcarbamazine or a single dose of ivermectin: microfilaria levels and side effects. *Trop Med Parasit* 1988a ; 39 : 19-24.
- Albiez EJ, Walter G, Kaiser A, Newland HS, White AT, Greene BM, Taylor HR, Büttner DW. Effects of high doses of diethylcarbamazine on adult *Onchocerca volvulus* examined by the collagenase technique and by histology. *Trop Med Parasit* 1988b ; 39 : 87-92.
- Albiez EJ, Walter G, Kaiser A, Ranque P, Newland HS, White AT, Greene BM, Taylor HR, Büttner DW. Histological examination of onchocercomata after therapy with ivermectin. *Trop Med Parasit* 1988c ; 39 : 93-9.
- Alley ES, Plaisier AP, Boatman BA, Dadzie KY, Remme J, Zerbo G, Samba EM. The impact of five years of annual ivermectin treatment on skin microfilarial loads in the onchocerciasis focus of Asubende, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ; 88 : 581-4.
- Anderson J, Fuglsang H, Bird AC. The morphology of posterior segment lesions of the eye in patients with onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976 ; 70 : 378-95.
- Anderson J, Fuglsang H, Hamilton PJS, Marshall TF de C. Studies on onchocerciasis in the United Cameroon Republic. I. Comparison of populations with and without *Onchocerca volvulus*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1974 ; 68 : 190-208.
- Anderson J, Fuglsang H, Hamilton PJS, Marshall TF de C. The prognostic value of head nodules and microfilariae in the skin in relation to ocular onchocerciasis. *Tropenmed Parasit* 1975 ; 26 : 191-5.
- Anderson J, Fuglsang H, Hamilton PJS, Marshall TF de C. The prognostic value of head nodules and microfilariae in the skin in relation to ocular onchocerciasis. Document OMS non publié 1988 ; WHO/ONCHO/74.109.
- Anonyme. Projet Sénégal-Gambie. Lutte contre l'onchocercose en Guinée, Guinée Bissau, Mali, Sénégal et Sierra Leone. Document OMS non publié 1981 ; WHO/VBC/81.2.
- Anonyme. Programme de Donation Mectizan®. 1^{re} Partie. Document The Mectizan Expert Committee non publié 1988.
- Anonyme. Ivermectin: possible neurotoxicity. *WHO Drug Information* 1991 ; 5 : 127-8.
- Anonyme. The effect of repeated ivermectin treatment on ocular onchocerciasis. Document OMS non publié 1993 ; TDR/TDE/ONCHO/93.3.
- Anonyme. L'onchocercose et la lutte anti-onchocercarienne. Rapport d'un comité OMS d'experts de la lutte anti-onchocercarienne. *Séries de Rapports techniques* 1995a ; 852.
- Anonyme. Rapport de la première réunion de la coalition des ONGD. Document Ministère de la Santé Publique du Cameroun non publié 1995b ; 12 et 13 décembre.
- Anonyme. The importance of onchocercal skin disease. The Pan-African Study Group on Onchocercal Skin Disease. Document UNDP/World Bank/Who Special Programme for Research and Training in Tropical Disease (TDR) non publié 1995c.
- Arena JP. Expression of *Caenorhabditis elegans* mRNA in *Xenopus* oocytes : a model system to study the mechanism of action of avermectins. *Parasitology Today* 1994 ; 10 : 35-7.

- Awadzi K, Dadzie KY, De Sole G, Remme J. Reactions to ivermectin treatment in onchocerciasis patients. *Acta Leidensia* 1990 ; 57 : 193-9.
- Awadzi K, Dadzie KY, Kläger S, Gilles HM. The chemotherapy of onchocerciasis. XIII. Studies with ivermectin in onchocerciasis patients in northern Ghana, a region with long lasting vector control. *Trop Med Parasit* 1989 ; 40 : 361-6.
- Awadzi K, Dadzie KY, Schulz Key H, Gilles HM, Fulford AJ, Aziz MA. The chemotherapy of onchocerciasis. XI. A double-blind comparative study of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo in human onchocerciasis in Northern Ghana. *Ann Trop Med Parasit* 1986 ; 80 : 433-42.
- Awadzi K, Dadzie KY, Schulz-Key H, Haddock DRW, Gilles HM, Aziz MA. The chemotherapy of onchocerciasis. X. An assessment of four single dose treatment regimes of MK-933 (Ivermectin) in human onchocerciasis. *Ann Trop Med Parasit* 1985 ; 79 : 63-78.
- Awadzi K, Opoku NO, Addy ET, Quartey BT. The chemotherapy of onchocerciasis. XIX: the clinical and laboratory tolerance of high dose ivermectin. *Trop Med Parasitol* 1995 ; 46 : 131-7.
- Awissi D, Heuschkel C, Banla M, Schulz-Key H. Ivermectine dans le traitement de l'onchocercose : faisabilité, compliance et efficacité d'un traitement de masse. *Bull Soc Path Ex* 1991 ; 84 : 739-49.
- Aziz MA, Diallo S, Diop IM, Larivière M, Porta M. Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet* 1982 ; ii : 171-3.
- Bain O. Le genre *Onchocerca* : hypothèses sur son évolution et clé dichotomique des espèces. *Ann Parasitol* 1981 ; 56 : 503-26.
- Bennett JL, Williams JF, Dave V. Pharmacology of ivermectin. *Parasitology Today* 1988 ; 4 : 226-8.
- Bird AC, El-Sheikh H, Anderson J, Fuglsang H. Changes in visual function and in the posterior segment of the eye during treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine citrate. *Br J Ophthalmol* 1980 ; 64 : 191-200.
- Bissan Y, Vingtain P, Doucoure K, Doumbo O, Dembele D, Ginoux J, Cozettes P, Ranque P. L'ivermectine (MK-933) dans le traitement de l'onchocercose, son incidence sur la transmission d'*Onchocerca volvulus* en savane soudannienne au Mali. *Méd Afr Noire* 1986 ; 33 : 81-93.
- Boulesteix G, Carne B. Encéphalite au cours du traitement de la filariose à *Loa loa* par la diéthylcarbamazine. A propos de 6 observations. *Bull Soc Path Ex* 1986 ; 79 : 649-54.
- Boussinesq M. Etude épidémiologique de l'onchocercose en zone de savane camerounaise. Effets d'un traitement de masse par l'ivermectine. Thèse de Sciences Université Montpellier II, 1991.
- Boussinesq M, Chippaux JP, Ernould JC, Prod'hon J, Quillévé D. Efficacité parasitologique de traitements répétés par l'ivermectine dans un foyer d'onchocercose du Nord Cameroun. *Bull Soc Path Ex* 1993a ; 86 : 112-15.
- Boussinesq M, Chippaux JP, Ernould JC, Quillévé D, Prod'hon J. Effect of repeated treatments with ivermectin on the incidence of onchocerciasis in northern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; 53 : 63-7.
- Boussinesq M, Gardon J. Prevalence of *Loa loa* Microfilaraemia throughout the Area Endemic for the Infection. *Ann Trop Med Parasit* 1997, (*in press*).

- Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Kamgno J, Ngoumou P, Chippaux JP. Three probable cases of *Loa loa* encephalopathy following ivermectin treatment for onchocerciasis. *Am J Trop Med Hyg* 1997, (*in press*).
- Boussinesq M, Prod'hon J, Chippaux JP. *Onchocerca volvulus* : striking decrease in transmission in the Vina valley (Cameroon) after eight annual large scale ivermectin treatments. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; 91 : 82-6.
- Boussinesq M, Prod'hon J, Chippaux JP, Quillévére D. Effet à long terme d'une prise unique d'ivermectine sur les charges microfilariennes dermiques dans un foyer d'onchocercose du Nord-Cameroun. *Ann Soc Belge Méd Trop* 1993b ; 73 : 189-96.
- Bradshaw H. Onchocerciasis and the Mectizan Donation Programme. *Parasitology Today* 1989 ; 5 : 63-4.
- Brumpt LC, Cornu P, Jaeger G, Neveu JY, Parc R. Loase à forte microfilarémie. Essai d'épuration extracorporelle suivie d'exsanguino-transfusion. *Bull Soc Path Ex* 1969 ; 62 : 900-7.
- Brumpt LC, Péquignot H, Lhermitte F, Petithory J, Remy H. Loase avec microfilarémie élevée, encéphalite thérapeutique, traitement par exsanguino-transfusion. *Bull Mém Soc Méd Hôp Paris* 1966 ; 117 : 1049-58.
- Buck AA. Onchocerciasis : symtomatology, pathology, diagnosis. WHO 1974.
- Budden FH. The aetiology of ocular lesions associated with onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1958 ; 52 : 500-8.
- Burnham GM. Adverse reactions to ivermectin treatment for onchocerciasis. Results of a placebo-controlled, double-blind trial in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87 : 313-7.
- Büttner DW, Ranque P, Walter G, Albiez EJ. Histological studies on the effect of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus* ten months after therapy. *Trop Med Parasit* 1987 ; 38 : 349.
- Campbell WC. Ivermectin and abamectin. Springer-Verlag New York Inc., 1989.
- Campbell WC, Benz GW. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *J vet Pharmacol Therap* 1984 ; 7 : 1-16.
- Campbell WC, Fisher MH, Stapley EO, Albers-Schönberg G, Jacob TA. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science* 1983 ; 221 : 823-8.
- Carne B. Dépistage des foyers d'endémicité filarienne. Moyens disponibles et méthodologie simplifiée. *Méd Trop* 1994 ; 54 : 161-5.
- Carne B, Copin N, Manbouéni JP. Can a parasitosis causing high persistent hypereosinophilia, for example *Mansonella perstans*, be non-pathogenic ? *Bull Soc Fr Parasitol* 1990 ; 8 : 626.
- Carne B, Danis M, Gentilini M. Traitement de la filariose à *Loa loa* : complications, résultats. A propos de 100 observations. *Méd Mal Infect* 1982 ; 13 : 184-8.
- Carne B, Ebikili B, Mbtsi A, Copin N. Essai therapeutique de l'ivermectine au cours de la loase à moyenne et forte microfilarémie. *Ann Soc Belge Méd Trop* 1991 ; 71 : 47-50.
- Carne B, Mamboueni JP, Copin N, Noireau F. Clinical and biological study of *Loa loa* filariasis in Congolese. *Am J Trop Med Hyg* 1989a ; 41 : 331-7.
- Carne B, Nkoua JL. La filariose à *Loa loa* : cause d'hyperéosinophilie majeure. *Bull Soc Path Ex* 1989b ; 82 : 581-3.

- Carne B, Ntsoumou-Madzou V, Samba Y, Yebakima A. Prevalence of depigmentation of the shins: a simple and cheap way to screen for severe endemic onchocerciasis in Africa. *Bull WHO* 1993 ; 71 : 755-8.
- Caumes E. Ivermectine et dermatoses tropicales. *Bull Soc Path Ex* 1997 ; 90 : 37-8.
- Chandenier J, Pillier-Loriette C, Datry A, Rosenheim M, Danis M, Félix H, Nozais JP, Gentilini M. Intérêt de la cytophérèse dans le traitement des loases à fortes microfilarémies. Résultats à propos de 7 cas. *Bull Soc Path Ex* 1987 ; 80 : 624-33.
- Chavasse DC, Davies JB. The effect of ivermectin on the uptake and development of *O. volvulus* microfilariae in *S. damnosum* s.l.. *Acta Leidensia* 1990 ; 59 : 227-30.
- Chavasse DC, Post RJ, Davies JB, Whitworth JAG. Absence of sperm from the seminal receptacle of female *Onchocerca volvulus* following multiple doses of ivermectin. *Trop Med Parasitol* 1993 ; 44 : 155-8.
- Chavasse DC, Post RJ, Lemoh PA, Whitworth JAG. The effect of repeated doses of ivermectin on adult female *Onchocerca volvulus* in Sierra Leone. *Trop Med Parasitol* 1992 ; 43 : 256-62.
- Chavasse DC, Whitworth JAG, Lemoh PA, Bennett S, Davies JB. Low level ivermectin coverage and the transmission of onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 ; 89 : 534-7.
- Chijioko CP, Okonkwo PO. Adverse events following mass ivermectin therapy for onchocerciasis. *Trans R Soc trop Med Hyg* 1992 ; 86 : 284-6.
- Chippaux JP, Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Ernould JC. Severe adverse reaction risks during mass treatment with ivermectin in loiasis-endemic areas. *Parasitology Today* 1996 ; 12 : 448-50.
- Chippaux JP, Boussinesq M, Lafleur C, Fobi G, Audugé A, Banos MT. Effect of repeated ivermectin treatments on ocular onchocerciasis: Evaluation after six to eight dosing. 44th annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene : 1995a Nov 17-21, San Antonio Texas.
- Chippaux JP, Boussinesq M, Prod'hon J. Apport de l'ivermectine dans le contrôle de l'onchocercose. *Cahiers Santé* 1995b ; 5 : 149-58.
- Chippaux JP, Ernould JC, Gardon J, Gardon-Wendel N, Chandre F, Barberi N. Ivermectin treatment of loiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 86 : 289.
- Chippaux JP, Garcia A, Ranque S, Schneider D, Boussinesq M, Cot S, Le Hesran JY, Cot M. Adverse reactions following ivermectin treatment in hyperendemic loiasis area. Joint Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene and the American Society of Parasitologist : 1993a Oct 31-Nov 4, Atlanta Georgia.
- Chippaux JP, Gardon-Wendel N, Ernould JC, Gardon J. Dépistage systématique des grossesses lors d'un traitement de masse par l'ivermectine. *Bull Soc Path Ex* 1991 ; 84 : 588-9.
- Chippaux JP, Gardon-Wendel N, Ernould JC, Gardon J. Comparaison entre différentes méthodes de dépistage des grossesses au cours de traitements par ivermectine à large échelle au Cameroun. *Bull Soc Path Ex* 1995c ; 88 : 129-33.
- Chippaux JP, Gardon-Wendel N, Gardon J, Ernould JC. Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993b ; 87 : 318.
- Coulaud JP, Larivière M, Gervais MC, Gaxotte Ph, Aziz A, Deluol AM, Cenac J. Traitement de l'onchocercose humaine par l'ivermectine. *Bull Soc Path Ex* 1983 ; 76 : 681-8.

- Coulaud JP, Larivière M, Aziz MA, Gervais MC, Gaxotte P, Deluol AM, Cenac J. Ivermectin in onchocerciasis. *Lancet* 1984 ; 2 : 526-7.
- Cousens SN, Yahaya H, Murdoch I, Samaila E, Evans J, Babalola OE, Zakari M, Abiose A, Jones BR. Risk factors for optic nerve disease in communities mesoendemic for savannah onchocerciasis, Kaduna State, Nigeria. *Trop Med Int Health* 1997 ; 2 : 89-98.
- Cupp EW, Bernardo MJ, Kiszewski AE, Collins RC, Taylor HR, Aziz MA, Greene BM. The effects of ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus*. *Science* 1986 ; 231 : 740-2.
- Dadzie KY, Bird AC, Awadzi K, Schulz-Key H, Gilles HM, Aziz MA. Ocular findings in a double-blind study of ivermectin versus diethylcarbamazine versus placebo in the treatment of onchocerciasis. *Br J Ophthalmol* 1987 ; 71 : 78-85.
- Dadzie KY, Awadzi K, Bird AC, Schulz-Key H. Ophthalmological results from a placebo controlled comparative 3-dose ivermectin study in the treatment of onchocerciasis. *Trop Med Parasit* 1989a ; 40 : 355-60.
- Dadzie KY, Remme J, Rolland A, Thylefors B. Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. II. West African rainforest foci of the vector *Simulium yahense*. *Trop Med Parasit* 1989b ; 40 : 348-54.
- Dadzie KY, Remme J, Alley ES, De Sole G. 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* 1990 ; 84 : 103-8.
- Dadzie KY, Remme J, Baker RHA, Rolland A, Thylefors B. Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community III. West African rainforest foci of the vector *Simulium sanctipauli*. *Trop Med Parasit* 1990 ; 41 : 376-82.
- Dadzie KY, Remme J, De Sole G, Boatman B, Alley ES, Ba O, Samba EM. Onchocerciasis control by large-scale ivermectin treatment. *Lancet* 1991 ; 337.
- Dadzie KY, Remme J, De Sole G. Changes in ocular onchocerciasis after two rounds of community-based ivermectin treatment in a holo-endemic onchocerciasis focus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; 85 : 267-71.
- Dadzie KY, De Sole G, Remme J. Ocular onchocerciasis and the intensity of infection in the community. IV. The degraded forest of Sierra Leone. *Trop Med Parasit* 1992 ; 43 : 75-9.
- Darge K, Lucius R, Monson MH, Behrendsen J, Büttner DW. Immunohistological and electromicroscopic studies of microfilariae in skin and lymph nodes from onchocerciasis patients after ivermectin treatment. *Trop Med Parasit* 1991 ; 42 : 361-7.
- Davey JT, O'Rourke FJ. Observation of *Chrysops silacea* and *C. dimidiata* at Benin, Southern Nigeria. Part III. *Ann Trop Med Parasit* 1951 ; 45 : 101-9.
- De Sole G, Awadzi K, Remme J, Dadzie KY, Ba O, Giese J, Karam M, Keita FM, Opoku NO. A community trial of ivermectin in the onchocerciasis focus of Asubende, Ghana. II. Adverse reactions. *Trop Med Parasit* 1989a ; 40 : 375-82 .
- De Sole G, Remme J, Awadzi K, Accorsi S, Alley ES, Ba O, Dadzie KY, Giese J, Karam M, Keita FM. Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin: combined results from eight community trials. *Bull WHO* 1989b ; 67 : 707-19.
- Diallo S, Aziz MA, Larivière M, Diallo JS, Diop-Mar I, N'Dir O, Badiane S, Py D, Schulz-Key H, Gaxotte P, Victorius A. 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* 1986 ; 80 : 927-34.

- Diallo S, Larivière M, Diallo JS, Diop-Mar I, Aziz MA, Ndir O, Badiane S, Gaxotte Ph, Victorious A, Schulz-Key H. 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* 1985 ; 32 : 417-38.
- Diallo S, Larivière M, Diop-Mar I, N'Dir O, N'Diaye R, Badiane S, Porta M, Aziz M. Conduite au Sénégal des premières études d'efficacité et de tolérance de l'ivermectine (MK 933) dans l'onchocercose humaine. *Bull Soc Path Ex* 1984 ; 77 : 196-205.
- Doumbo O, Soula G, Kodio B, Perrenoud M. Ivermectine et grossesses en traitement de masse au Mali. *Bull Soc Path Ex* 1992 ; 85 : 247-51.
- Ducorps M, Gardon-Wendel N, Ranque S, Ndong W, Boussinesq M, Gardon J, Schneider D, Chippaux JP. Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. *Bull Soc Path Ex* 1995 ; 88 : 105-12.
- Duke BOL. Studies on the biting habits of *Chrysops*. I-The biting-cycle of *Chrysops silacea* at various heights above the ground in the rain-forest at Kumba, British Cameroons. *Ann Trop Med Parasit* 1955a ; 49 : 193-202.
- Duke BOL. Studies on the biting habits of *Chrysops*. II-The effect of wood fires on the biting density of *Chrysops silacea* in the rain-forest at Kumba, British Cameroons. *Ann Trop Med Parasit* 1955b ; 49 : 260-72.
- Duke BOL. Studies on the biting habits of *Chrysops*. III-The effect of groups of persons stationary and moving, on the biting density of *Chrysops silacea* at ground level in the rain-forest at Kumba, British Cameroons. *Ann Trop Med Parasit* 1955c ; 49 : 362-7.
- Duke BOL. Studies on the biting habits of *Chrysops*. IV-The dispersal of *Chrysops silacea* over cleared areas from the rain-forest at Kumba, British Cameroons. *Ann Trop Med Parasit* 1955d ; 49 : 368-75.
- Duke BOL, Wijers DJB. Studies on loiasis in monkeys. I. The relationship between human and simian *Loa* in the rain-forest zone of the British Cameroons. *Ann Trop Med Parasit* 1958 ; 52 : 158-75.
- Duke BOL. Studies on the biting habits of *Chrysops*. VI. A comparison of the biting habits, monthly biting densities and infection rates of *C. silacea* and *C. dimidiata* (bombe form) in the rain-forest at Kumba, southern Cameroons, U.U.K.A. *Ann Trop Med Parasitol* 1959 ; 53 : 203-14.
- Duke BOL. Studies on the biting habits of *Chrysops*. VII. The biting-cycles of nulliparous and parous *C. silacea* and *C. dimidiata* (bombe form). *Ann Trop Med Parasitol* 1960 ; 54 : 147-55.
- Duke BOL. A standard method of assessing microfilarial densities on onchocerciasis surveys. *Bull WHO* 1962a ; 27 : 629-32.
- Duke BOL. Experimental transmission of *Onchocerca volvulus* from man to a chimpanzee. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1962b ; 56 : 271.
- Duke BOL. *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* 1966 ; 60 : 495-500.
- Duke BOL. Experiments of the chemoprophylaxis of *Onchocerca volvulus* infection. *Bull WHO* 1968a ; 39 : 179-86.

- Duke BOL. Studies on factors influencing the transmission of onchocerciasis. VI. The infective biting potential of *Simulium damnosum* in different bioclimatic zones and its influence on the transmission potential. *Ann Trop Med Parasit* 1968b ; 62 : 164-70.
- Duke BOL. The effects of drugs on *Onchocerca volvulus*. 3. Trials of suramin at different dosages and a comparison of the brands antrypol, moranyl and naganol. *Bull WHO* 1968c ; 39 : 157-67.
- Duke BOL. The effects of drugs on *Onchocerca volvulus*. 1. Methods of assessment, population dynamics of the parasite and the effects of diethylcarbamazine. *Bull WHO* 1968d ; 39 : 137-46.
- Duke BOL. The socioeconomic consequences of onchocerciasis and the benefits of control. Document OMS non publié 1986 ; ONCHO/EC/WP/86.55.
- Duke BOL. Onchocerciasis (River Blindness)-Can it be eradicated ? *Parasitology Today* 1990 ; 6 : 82-4.
- Duke BOL. Considérations relatives à la sélection des communautés pour le traitement de l'onchocercose par l'ivermectine. Document OMS non publié 1991 ; PBL/FIL/IVER/91/WP.15.
- Duke BOL. The population dynamics of *Onchocerca volvulus* in the human host. *Trop Med Parasitol* 1993 ; 44 : 61-8.
- Duke BOL, Anderson J. 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* 1972 ; 23 : 354-68.
- Duke BOL, Pacqué MC, Muñoz B, Greene BM, Taylor HR. Viability of adult *Onchocerca volvulus* after six 2-weekly doses of ivermectin. *Bull WHO* 1991a ; 69 : 163-8.
- Duke BOL, Scheffel PD, Guyon J, Moore PJ. The concentration of *Onchocerca volvulus* microfilariae in skin snips taken over twenty-four hours. *Ann Trop Med Parasit* 1967 ; 61 : 206-19.
- Duke BOL, Soula G, Zea-Flores G, Bratthauer GL, Doumbo O. Migration and death of skin-dwelling *Onchocerca volvulus* microfilariae after treatment with ivermectin. *Trop Med Parasitol* 1991b ; 42 : 25-30.
- Duke BOL, Thylefors B, Rougemont A. Current views on the treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine citrate and suramin. Document OMS non publié 1981 ; WHO/ONCHO/81.156.
- Duke BOL, Vincelette J, Moore PJ. Microfilariae in the cerebrospinal fluid, and neurological complications, during treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine. *Tropenmed Parasit* 1976 ; 27 : 123-32.
- Duke BOL, Zea-Flores G, Castro J, Cupp EW, Muñoz B. Effects of multiple monthly doses of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus*. *Am J Trop Med Hyg* 1990a ; 43 : 657-64.
- Duke BOL, Zea-Flores G, Castro J, Cupp EW, Muñoz B. Comparison of the effects of a single dose and of four six-monthly doses of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus*. *Am J Trop Med Hyg* 1991c ; 45 : 132-7.
- Duke BOL, Zea-Flores G, Castro J, Cupp EW, Muñoz B. Effects of three-month doses of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus*. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; 46 : 189-94.
- Duke BOL, Zea-Flores G, Gannon RT. On the reproductive activity of the female *Onchocerca volvulus*. *Trop Med Parasitol* 1990b ; 41 : 387-402.

- Duke BOL, Zea-Flores G, Muñoz B. The embryogenesis of *Onchocerca volvulus* over the first year after a single dose of ivermectin. *Trop Med Parasit* 1991d , 42 : 175-80.
- Dull HB. Mectizan Donation and the Mectizan Expert Committee. *Acta Leidensia* 1990 ; 59 : 399-403.
- Dupont A, Zue-N'dong J, Pinder M. Common occurrence of microfilaraemic *Loa loa* filariasis within the endemic region. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988 ; 82 : 730.
- Eberhard ML, Dickerson JW, Boyer AE, Tsang VCW, Zea-Flores R, Walker EM, Richards FO, Zea-Flores G, Strobert E. Experimental *Onchocerca volvulus* infections in mangabey monkeys (*Cercocebus atys*) compared to infections in humans and chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Am J Trop Med Hyg* 1991 ; 44 : 151-60.
- Edungbola LD, Alabi TO, Oni GA, Asaolu SO, Ogunbanjo BO, Parakoyi BD. « Leopard skin » as a rapid diagnostic index for estimating the endemicity of african onchocerciasis. *Int J Epidemiol* 1987 ; 16 : 590-4.
- Edungbola LD, Oni GA, Aiyedum BA. 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* 1983 ; 77 : 303-9.
- Egwang TG, Dupont A, Leclerc A, Akué JP, Pinder M. Differential recognition of *Loa loa* antigens by sera of human subjects from a loiasis endemic zone. *Am J Trop Med Hyg* 1989 ; 41 : 664-73.
- Ernould JC. Etude de faisabilité d'un traitement collectif de *Loa loa* par ivermectine dans deux villages du Sud-Cameroun. Thèse pour le Doctorat en Médecine Université de Nantes, 1993.
- Fain A. Les problèmes actuels de la loase. *Bull WHO* 1978 ; 56 : 155-67.
- Fain A. Epidémiologie et pathologie de la loase. *Ann Soc Belge Méd Trop* 1981 ; 61 : 277-85.
- Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangué, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet* 1997 ; 350 : 18-22.
- Gardon J, Kamgno J, Folefack G, Gardon-Wendel N, Bouchité B, Boussinesq M. Marked decrease in *Loa loa* microfilaraemia six and twelve months after a single dose of ivermectin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; 91 : 000-000 (*in press*).
- Gardon J, Macé JM, Cadot E, Ogil C, Godin C, Boussinesq M. Ivermectin-based control of onchocerciasis in northern Cameroon: individual factors influencing participation in community treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90 : 218-22.
- Gardon-Wendel N. Opportunité du dépistage de l'état de grossesse lors d'un traitement de masse dans une communauté camerounaise. Thèse pour le Doctorat en Médecine Université de Montpellier, 1993.
- Garner A, Duke BOL, Anderson J. 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* 1973 ; 24 : 385-96.
- Gentilini M, Carne B. Traitement des filarioses en pratique hospitalière. Complications-Résultats. *Ann Soc Belge Méd Trop* 1981 ; 61 : 319-26.
- Goa KL, McTavish D, Clissold SP. Ivermectin. A review of its antifilarial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in onchocerciasis. *Drugs* 1991 ; 42 : 640-58.

- Gordon RM, Kershaw WE, Crewe W, Oldroyd H. The problem of loiasis in West Africa with special reference to recent investigations at Kumba in the British Cameroons and at Sapele in southern Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1950 ; 44 : 11-47.
- Goussard B, Garin Y, Ivanoff B. *Loa loa*: a simple method for isolation of microfilariae from blood with production of antigen in extraction medium. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985 ; 79 : 788-91.
- Greene BM, Taylor HR, Cupp EW, Murphy RP, White AT, Aziz MA, Schulz-Key H, D'Anna SA, Newland HS, Goldschmidt LP, Auer C, Hanson AP, Vaanii Freeman S, Reber EW, Williams PN. Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 133-8.
- Helling G, Adjamgba A, Mössinger J, Kläger S, Schulz-Key H. Eine Phase-III-Therapiestudie mit Ivermectin an Onchozerkosepatienten in Zentral-Togo : Klinische und parasitologische Beobachtungen. *Mitt Österr Ges Tropenmed Parasitol* 1987 ; 9 : 187-94.
- Hervouët JP. La mise en valeur des vallées des Volta blanche et rouge : un accident historique. *Cah ORSTOM , sér Sc hum* 1975 ; 15 : 81-7.
- Hervouët JP, Prost A. Organisation de l'espace et épidémiologie de l'onchocercose. In : Maîtrise de l'espace agraire et développement en Afrique tropicale. Mémoires ORSTOM 1979, n°89.
- Heuschkel C, Schulz-Key H, Banla M, Görden H, Kläger S, Klaus V, Awissi D. Onchozerkose-therapie : Eine Langzeitstudie mit Ivermectin in Togo. *Mitt Österr Ges Tropenmed Parasitol* 1989 ; 11 : 81-8.
- Hissette J. Onchocerciasis in Africa and Central America. Part II. Ocular onchocerciasis. *Am J Trop Med* 1938 ; 18 : 58-90.
- Hougard JM, Poudiougou P, Agoua H, Akpoboua KLB, Back C, Yaméogo L, Meyer R, Quillévé D. De la nécessité de mener à terme les activités de lutte antivectorielle du programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest : rappel des enjeux et proposition d'un budget *a minima* pour la période 1998-2002. *Parasite* 1994a ; 1 : 295-303.
- Hougard JM, Poudiougou P, Guillet P, Back C, Akpoboua LKB, Quillévé D. Criteria for the selection of larvicides by Onchocerciasis Control Programme in West Africa. *Ann Trop Med Parasit* 1993 ; 87 : 435-42.
- Hougard JM, Poudiougou P, Zerbo G, Meyer R, Guillet P, Agoua H, Seketeli A, Akpoboua A, Sowah S, Samba EM, Quillévé D. La lutte contre les vecteurs de l'onchocercose en Afrique de l'Ouest : description d'une logistique adaptée à un programme de santé publique de grande envergure. *Cahiers Santé* 1994b ; 4 : 389-98.
- Hours B. La santé publique entre soins de santé primaires et management. In : Editions de l'ORSTOM. Anthropologies et santé publique. Paris : Cahier des Sciences Humaines 1992; 28: 123-40.
- Hovette P, Debonne JM, Touze JE, Gaxotte P, Imbert P, Fourcade L, Laroche R. Efficacy of ivermectin treatment of *Loa loa* filariasis patients without microfilaraemias. *Ann Trop Med Parasit* 1994 ; 88 : 93-4.
- Hussein S, Bird A, Jones BR. Ocular lesions seen in phase III trial of ivermectin therapy of onchocerciasis in Togo. *Trop Med Parasit* 1987 ; 38 : 67.
- Ive FA, Willis AJP, Ikeme AC, Brockington IF. Endomyocardial fibrosis and filariasis. *Quart J Med* 1967 ; 3 : 495-516.

- Jürgens S, Schulz-Key H. Effect of ivermectin on the vertical distribution of *Onchocerca volvulus* microfilariae in the skin. *Trop Med Parasitol* 1990 ; 41 : 165-8.
- Kaiser C, Kipp W, Asaba G, Mugisa C, Kabagambe G, Rating D, Leichsenring M. The prevalence of epilepsy follows the distribution of onchocerciasis in a West Uganda focus. *Bull WHO* 1996 ; 74 : 361-7.
- Kipp W, Burnham G, Bamuhiiga J, Leichsenring M. The Nakalanga syndrome in Kabarole district, western Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 54 : 80-3.
- Kipp W, Burnham G, Kamugisha J. Improvement in seizures after ivermectin. *Lancet* 1992 ; 340 : 789-90.
- Kipp W, Kasoro S, Burnham G. Onchocerciasis and epilepsy in Uganda. *Lancet* 1994 ; 343 : 183-4.
- Kirkwood B, Smith P, Marshall T, Prost A. Relationships between mortality, visual acuity and microfilarial load in the area of the Onchocerciasis Control Programme. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983 ; 77 : 862-8.
- Kläger SL, Whitworth JAG, Downham MD. Viability of adult *Onchocerca volvulus* after 6 years of treatment with ivermectin. *Trop Med Int Health* 1996 ; 1 : 581-9.
- Kläger S, Whitworth JAG, Post RJ, Chavasse DC, Downham MD. How long do the effects of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus* persist? *Trop Med Parasitol* 1993 ; 44 : 305-10.
- Langlois M, Perrouty P, Daoulas R, Berton M. Filariose loa, thrombose de l'artère centrale de la rétine et syndrome cérébelleux. *Rev Neurol* 1962 ; 107 : 381-5.
- Larivière M, Beauvais B, Aziz M, Garin YJF, Abeloos J, Derouin F, Bamba M, Bossebœuf C, Ferly-Therizol M, Sarfati C, Basset D, Basset A, Toure Y, Song D, Gaxotte Ph. 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 onchocerciens traités par dose unique orale de 100, 150 ou 200 mcg/kg. *Bull Soc Path Ex* 1989a ; 82 : 35-47.
- Larivière M, Beauvais B, Aziz M, Garin YJF, Abeloos J, Derouin F, Bamba M, Ferly-Therizol M, Sarfati C, Basset D, Basset A, Toure Y, Song D, Gaxotte Ph. 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 Ex* 1989b ; 82 : 48-57.
- Larivière M, Beauvais B, Aziz M, Garin YJF, Peignot C, Abeloos J, Kouakou P, Ferly-Therizol M, Derouin F, Sarfati C, Toure Y, Song D, Coumbaras A, Beauvais A, Gaxotte Ph. 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 Ex* 1989c ; 82 : 58-64.
- Larivière M, Vingtain P, Aziz M, Beauvais B, Weimann D, Derouin F, Ginoux J, Schulz-Key H, Gaxotte P, Basset D, Sarfati C. Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in african onchocerciasis patients with ocular involvement. *Lancet* 1985 ; 2 : 174-7.
- Le Berre R. Contribution à l'étude biologique et écologique de *Simulium damnosum* Theobald, 1903 (Diptera : Simuliidae). Paris : Mémoires ORSTOM 1966 ; n°17.
- Macé JM, Boussinesq M, Ngoumou P, Enyegue Oye J, Koéranga A, Godin C. Country-wide rapid epidemiological mapping of onchocerciasis (REMO) in Cameroon. *Ann Trop Med Parasit (in press)*.

- Marchal JY. L'onchocercose et les faits de peuplement dans le bassin des Volta. *J des Africanistes* 1978 ; 48 : 9-30.
- Martin-Prevel Y, Cosnefroy JY, Tshipamba P, Ngari P, Chodakewitz JA, Pinder M. Tolerance and efficacy of single high-dose ivermectin for the treatment of loiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1993a ; 48 : 186-92.
- Martin-Prevel Y, Cosnefroy JY, Ngari P, Pinder M. Reduction of microfilaraemia with single high-dose of ivermectin in loiasis. *Lancet* 1993b ; 342 : 442.
- Molyneux DH. Onchocerciasis control in West Africa: current status and future of Onchocerciasis Control Programme. *Parasitology Today* 1995 ; 11 : 399-402.
- Moreau JP, Prost A, Prod'hon J. Essai de normalisation de la méthodologie des enquêtes clinico-parasitologiques sur l'onchocercose en Afrique de l'Ouest. *Méd Trop* 1978 ; 38 : 43-51.
- Moyou Somo R, Ngosso A, Dinga JS, Enyong PA, Fobi G. A community-based trial of ivermectin for onchocerciasis control in the forest of southwestern Cameroon: clinical and parasitologic findings after three treatments. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 48 : 9-13.
- Mullen K, Prost A. Decreased microfilarial load and its effect on the calculation of prevalence and the rate of false negatives in the detection of onchocerciasis. *Int J Epidemiol* 1983 ; 12 : 102-4.
- Muller R. Identification of *Onchocerca*. *British Society for Parasitology Symposia* 1979 ; 17 : 175-206.
- Murdoch ME, Hay RJ, Mackenzie CD, Williams JF, Ghalib HW, Cousens S, Abiose A, Jones BR. A clinical classification and grading system of the cutaneous changes in onchocerciasis. *Brit J Dermatol* 1993 ; 129 : 260-9.
- Negesse Y, Lanoie LO, Neafie RC, Connor DH. Loiasis: « Calabar » swellings and involvement of deep organs. *Am J Trop Med Hyg* 1985 ; 34 : 537-46 .
- Nelson GS. Onchocerciasis. *Advances in Parasitology* 1970 ; 8 : 173-223.
- Newland HS, White AT, Greene BM, D'Anna SA, Keyvan-Larijani E, Aziz MA, Williams PN, Taylor HR. Effect of single-dose ivermectin therapy on human *Onchocerca volvulus* infection with onchocercal ocular involvement. *Br J Ophtalmol* 1988 ; 72 : 561-9.
- Ngoumou P, Walsh JF, Mace JM. A rapid mapping technique for the prevalence and distribution of onchocerciasis: a Cameroon case study. *Ann Trop Med Parasit* 1994 ; 88 : 463-74.
- Noireau F, Apembet JD. Comparison of thick blood smear and saponin haemolysis for the detection of *Loa loa* and *Mansonella perstans* infections. *J Trop Med Hyg* 1990 ; 93 : 390-2.
- Ouzilleau F. 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 Ex* 1913 ; 6 : 80-8.
- Ovazza M, Renard J, Balay G. 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 Ex* 1967 ; 60 : 79-95.
- Ovuga E, Kipp W, Mungherera M, Kasoro S. Epilepsy and retarded growth in a hyperendemic focus of onchocerciasis in rural western Uganda. *East African Medical Journal* 1992 ; 69 : 554-6.

- Owona Essomba R, Bryant M, Bodart C. The reorientation of primary health care in Cameroon: rationale, obstacles and constraints. *Health Policy and Planning* 1993 ; 8 : 232-9.
- Pacqué MC, Dukuly Z, Greene BM, Muñoz B, Keyvan-Larijani E, Williams PN, Taylor HR. Community-based treatment of onchocerciasis with ivermectin: acceptability and early adverse reactions. *Bull WHO* 1989 ; 67 : 721-30.
- Pacqué M, Elmets C, Dukuly Z, Muñoz B, White AT, Taylor HR, Greene BM. Improvement of severe onchocercal skin disease after a single dose of ivermectin. *Am J Med* 1991 ; 90 : 590-4.
- Pacqué M, Muñoz B, Greene BM, White AT, Dukuly Z, Taylor HR. Safety of and compliance with community-based ivermectin therapy. *Lancet* 1990a ; 335 : 1377-80.
- Pacqué M, Muñoz B, Poetschke G, Fosse J, Greene BM, Tayors HR. Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet* 1990b ; 336 : 1486-9.
- Paris L, Datry A, Durepaire R, Felix H, Gaxotte Ph, Danis M, Gentilini M. Intérêt de l'ivermectine dans le traitement initial de la loase. *Presse Méd* 1991 ; 20 : 1393.
- Philippon B. Etude de la transmission d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1903) (Nematoda, Onchocercidae) par *Simulium damnosum* Theobald, 1903 (Diptera, Simuliidae) en Afrique tropicale. *Travaux et Documents de l'ORSTOM* 1977, n°63.
- Philippon B, Bain O. 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* 1972 ; 10 : 251-61.
- Philippon B, Le Berre R. La lutte contre les vecteurs d'onchocercose humaine en Afrique intertropicale. *Méd Trop* 1978 ; 38 : 667-75.
- Picq JJ, Coz J, Jardel JP. Une méthode d'évaluation des densités microfilariennes d'*Onchocerca volvulus* Leuckart, 1893 chez des onchocerciens : technique et temps de lecture des biopsies cutanées. *Bull Org Mond Santé* 1971 ; 45 : 517-20.
- Picq JJ, Jardel JP. Une étude d'évaluation des densités microfilariennes d'*Onchocerca volvulus* Leuckart, 1893 chez des onchocerciens. *Bull Org Mond Santé* 1974 ; 51 : 145-53.
- Pinder M. *Loa loa*-a neglected filaria. *Parasitology Today* 1988 ; 4 : 279-84.
- Plaisier AP, van Oortmarssen GJ, Remme J, Alley ES, Habbema JDF. The risk and dynamics of onchocerciasis recrudescence after cessation of vector control. *Bull WHO* 1991a ; 69 : 169-78.
- Plaisier AP, van Oortmarssen GJ, Remme J, Habbema JDF. The reproductive lifespan of *Onchocerca volvulus* in West African savanna. *Acta Tropica* 1991b ; 48 : 271-84.
- Poitevin R. Encéphalite filarienne à *Loa loa*. A propos d'un cas survenu après prise orale d'ivermectine. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Université de Paris XI 1996.
- Prescott N, Prost A, Le Berre R. The economics of blindness prevention in Upper Volta under the Onchocerciasis Control Program. *Soc Sci Med Vol* 1984 ; 19 : 1051-55.
- Prod'hon J, Boussinesq M, Fobi G, Malagal C, Enyong P, Prud'hom JM, Renz A, Lafleur C, Jacquelin P, Dinga J, Toufic N, Traouré-Lamizana, Madi T, Benoist L, Legros P, Quillévéré D. Etude de faisabilité au Nord-Cameroun d'un programme de lutte chimiothérapique (ivermectine ou Mectizan®) contre l'onchocercose applicable en campagne de masse. *Bull Liaisons Doc OCEAC* 1988 ; 86 : 83-90.

- Prod'hon J, Boussinesq M, Fobi G, Prud'hom JM, Enyong P, Lafleur C, Quillévéré D. Lutte contre l'onchocercose par ivermectine: résultats d'une campagne de masse au Nord-Cameroun. Bull OMS 1991 ; 69 : 443-50.
- Prod'hon J, Boussinesq M, Prud'hom JM, Enyong P, Quillévéré D. Campagne de masse contre l'onchocercose par chimiothérapie (ivermectine) au Nord-Cameroun. Bull Soc Fr Parasitol 1990 ; 8 : 97-100.
- Prod'hon J, Flye Sainte-Marie F, Moreau JP, Desfontaine M. Chimiothérapie de l'onchocercose. II. Evaluation de l'activité de deux schémas thérapeutiques associant diéthylcarbamazine + lévamisole sur la densité microfilarienne d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893). Méd Trop 1979a ; 39 : 631-5.
- Prod'hon J, Lardeux F, Bain O, Hébrard G, Prud'hom JM. Ivermectine et modalités de la réduction de l'infection des simules dans un foyer forestier d'onchocercose humaine. Ann Parasitol Hum Comp 1987 ; 62 : 590-8.
- Prod'hon J, Moreau JP, Mongin C. Chimiothérapie de l'onchocercose. I. Essai de traitement de masse par la diéthylcarbamazine + lévamisole. Méd Trop 1979b ; 39 : 619-28.
- Prost A. Latence parasitaire dans l'onchocercose. Bull Org mond Santé 1980 ; 58 : 923-5.
- Prost A. Incidence of blindness and its demographic consequences in areas of endemic onchocerciasis in Africa. Document OMS non publié 1986a ; ONCHO/EC/WP/86.31.
- Prost A. The burden of blindness in adult males in the savanna villages of West African exposed to onchocerciasis. Trans R Soc trop Med Hyg 1986b ; 80 : 525-27.
- Prost A, Hervouet JP, Thylefors B. Les niveaux d'endémicité dans l'onchocercose. Bull Org Mond Santé 1979 ; 57 : 655-62.
- Prost A, Paris F. L'incidence de la cécité et ses aspects épidémiologiques dans une région rurale de l'Afrique de l'Ouest. Bull Org Mond Santé 1983 ; 61 : 491-9.
- Prost A, Prescott N. Cost-effectiveness of blindness prevention by the Onchocerciasis Control Programme in Upper Volta. Bull WHO 1984 ; 62 : 795-802.
- Prost A, Prod'hon J. Le diagnostic parasitologique de l'onchocercose. Revue critique des méthodes en usage. Méd Trop 1978 ; 38 : 519-32.
- Prud'hom JM, Enyong P, Boussinesq M, Chippaux JP, Prod'hon J, Quillévéré D. Entomological evaluation of ivermectin mass treatment against onchocerciasis. Med Vet Entomol 1993 ; 7 : 387-9.
- Ranque S, Garcia A, Boussinesq M, Gardon J, Kamgno J, Chippaux JP. Decreased prevalence and intensity of Loa loa infection in a community treated with ivermectin every three months for two years. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1996 ; 90 : 429-30.
- Remme JHF. The African Programme for Onchocerciasis Control: preparing to launch. Parasitology Today 1995 ; 11 : 403-6.
- Remme J, Ba O, Dadzie KY, Karam M. A force-of-infection model for onchocerciasis and its applications in the epidemiological evaluation of Onchocerciasis Control Programme in the Volta River basin area. Bull WHO, 1986 ; 64 : 667-81.
- Remme J, Baker RHA, De Sole G, Dadzie KY, Walsh JF, Adams MA, Alley ES, Avissey HSK. 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 1989a ; 40 : 367-74.

- Remme J, Dadzie KY, Rolland A, Thylefors B. Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. I. West African savanna. *Trop Med Parasit* 1989b ; 40 : 340-7.
- Richard-Lenoble D, Kombila M, Chandenier J, Gaxotte P. Efficacité et tolérance de l'ivermectine (Mectizan[®]) prescrit chez le sujet multifilarien (*Loa loa/onchocercose et/ou M. perstans*). *Bull Soc Path Ex* 1989 ; 82 : 65-71.
- Richard-Lenoble D, Kombila M, Rupp EA, Pappayliou ES, Gaxotte P, Nguiri C, Aziz MA. Ivermectin in loiasis and concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infections. *Am J Trop Med Hyg* 1988 ; 39 : 480-3.
- Richards FO Jr, Zea Flores R, Duke BOL. Dynamics of microfilariae of *Onchocerca volvulus* over the first 72 hours after treatment with ivermectin. *Trop Med Parasit* 1989 ; 40 : 299-303.
- Richet P. L'onchocercose. *Etudes médicales* 1976 ; 2 : 71-138.
- Ridley H. Ocular onchocerciasis, including an investigation in the Gold Coast. *British Journal of Ophthalmology, Monography*, 1945, n°10 supplement .
- Rives M, Serie F. L'onchocercose en Côte d'Ivoire. *Méd Afr Noire* 1967 ; 10 : 483-8.
- Roberts JMD, Neumann E, Göckel CW , Highton RB. Onchocerciasis in Kenya 9, 11 and 18 years after elimination of the vector. *Bull Org Mond Santé* 1967 ; 37 : 195-212.
- Robles R. Onchocercose humaine au Guatemala produisant la cécité et « l'érysipèle du littoral » (Erisipela de la costa). *Bull Soc Path Ex* 1919 ; 12 : 442-60.
- Rolland A, Balay G. L'onchocercose dans le foyer Bisa. Rapport OCCGE/Centre Muraz/Section onchocercose non publié 1969, n°111/ONCHO, Bobo-Dioulasso.
- Rolland A, Rougemont A, Thylefors B. Suramin in the treatment of onchocerciasis. Document OMS non publié 1986, ONCHO/EC/WP/86.35.
- Rothova A, van der Lelij A, Stilma JS, Wilson WR, Barbe RF. Side-effects of ivermectin treatment of onchocerciasis. *Lancet* 1989 ; 1 : 1439-41.
- Schulz-Key H. Treatment of human onchocerciasis : the efficacy of ivermectin on the parasite. *Trop Med Parasit* 1985 ; 36 : 20.
- Schulz-Key H. Ivermectin in the treatment of onchocerciasis. *ISI Atlas of Science. Pharmacology* 1987 ; 1 : 246-9 .
- Schulz-Key H, Heuschkel C, Banla M, Görgen H, Awissi D. Long-term efficacy of ivermectin on *Onchocerca volvulus*. *Trop Med Parasit* 1989 ; 40 : 493-4.
- Schulz-Key H, Karam M. Periodic reproduction of *Onchocerca volvulus*. *Parasitology Today* 1986 ; 2 : 284-6.
- Schultz-Key, Soboslay PT, Hoffmann WH. Ivermectin-facilitated immunity. *Parasitology Today* 1992 ; 8 : 152-3.
- Sékétéli A, Guillet P, Colussa B, Philippon B, Quillévére D, Samba EM. Equipes nationales entomologiques de la zone d'extension ouest du Programme de Lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP) de 1986 à 1990. *Bull Org Mond Santé* 1993 ; 71 : 737-53.
- Semba RD, Murphy RP, Newland HS, Awadzi K, Greene BM, Taylor HR. Longitudinal study of lesions of the posterior segment in onchocerciasis. *Ophthalmology* 1990 ; 97 : 1334-41.
- Shaper AG. On the nature of some tropical cardiomyopathies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1967 ; 61 : 458-76.

- Soboslay PT, Newland HS, White AT, Erttmann KD, Albiez EJ, Taylor HR, Williams PN, Greene BM. Ivermectin effects on microfilariae of *Onchocerca volvulus* after a single oral dose in humans. *Trop Med Parasit* 1987 ; 38 : 8-10.
- Soula G, Keita M, Sacko D, Sangare M, Bissan Y, Dembele D, Doumbo O, Kodio B, Pichard E, Ranque P. Tolérance d'un traitement de collectivités rurales atteintes d'onchocercose de savane par l'ivermectine au Mali. *Bull Soc Path Ex* 1992 ; 85 : 47-52.
- Sowa J, SowaSCI. Long-term treatment of onchocerciasis in children with low doses of diethylcarbamazine. *Ann Trop Med Parasit* 1978 ; 72 : 79-85.
- Stilma JS, Rothova A, van der Lelij G, Wilson WR, Barbe RF. Ocular and systemic side effects following ivermectin treatment in onchocerciasis patients from Sierra Leone. *Acta Leidensia* 1990 ; 59 : 207-10.
- Taufflieb R. Une campagne de lutte contre *Simulium damnosum* au Mayo Kebbi. *Bull Soc Path Ex* 1955 ; 48 : 564-76.
- Taufflieb R. Rapport sur la campagne antisimulidienne de 1956 au Mayo Kebbi. *Bull Inst Etud Centraf* 1956 ; 11 : 53-9.
- Taylor HR. Onchocerciasis. *International Ophthalmology* 1990a ; 14 : 189-94.
- Taylor HR. Ivermectin treatment of ocular onchocerciasis. *Acta Leidensia* 1990b ; 59 : 201-6.
- Taylor HR, Duke BOL, Muñoz B. The selection of communities for treatment of onchocerciasis with ivermectin. *Trop Med Parasitol* 1992 ; 43 : 267-70.
- Taylor HR, Greene BM. The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis. *Am J Trop Med Hyg* 1989 ; 41 : 460-6.
- Taylor HR, Keyvan-Larijani E, Newland HS, White AT, Greene BM. Sensitivity of skin snips in the diagnosis of onchocerciasis. *Trop Med Parasit* 1987 ; 38 : 145-7.
- Taylor HR, Murphy RP, Newland HS, White AT, D'Anna SA, Keyvan-Larijani E, Aziz MA, Cupp EW, Greene BM. Treatment of onchocerciasis. The ocular effects of ivermectin and diethylcarbamazine. *Arch Ophtalmol* 1986 ; 104 : 863-70.
- Taylor HR, Pacqué M, Muñoz B, Greene BM. Impact of mass treatment of onchocerciasis with ivermectin on the transmission of infection. *Science* 1990 ; 250 : 116-8.
- Taylor HR, Semba RD, Newland HS, Keyvan-Larijani E, White A, Dukuly Z, Greene BM. Ivermectin treatment of patients with severe ocular onchocerciasis. *Am J Trop Med Hyg* 1989 ; 40 : 494-500.
- Taylor HR, Trpis M, Cupp EW, Brotman B, Newland HS, Soboslay PT, Greene BM. Ivermectin prophylaxis against experimental *Onchocerca volvulus* infection in chimpanzees. *Am J Trop Med Hyg* 1988 ; 39 : 86-90.
- Thylefors B, Brinkmann UK. The microfilarial load in the anterior segment of the eye. A parameter of intensity of onchocerciasis. *Bull Org Mond Santé* 1977 ; 55 : 731-7.
- Toufic N. La loase et ses répercussions oculaires en Afrique Centrale. *Bull Soc Opht France* 1985 ; 11 : 1175-80.
- Toussaint D, Danis P. Retinopathy in generalized *Loa-loa* filariasis. *Arch Ophtal* 1965 ; 74 : 470-6.
- Traoré-Lamizana M, Lemasson JJ. 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 1987 ; 25 : 171-86.
- Trpis M, Childs JE, Fryauff DJ, Greene BM, Williams PN, Muñoz BE, Pacqué MC, Taylor HR. 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 1990 ; 42 : 148-56.
- Van de Berghé L, Chardome M, Peel E. The filarial parasites of the eastern gorilla in the Congo. Journal of Helminthology 1964 ; 38 : 349-68.
- Vande Waa EA. Chemotherapy of filariases. Parasitology Today 1991 ; 7 : 194-9.
- Vaugelade J, Prost A. Influence de l'onchocercose sur la mortalité et la fécondité des populations infectées. Document OMS non publié 1982, WHO/ONCHO/82.161.
- Vedy J, Cahuzac G, Labegorre J. Manifestations oculaires atypiques des filarioses à *Loa loa*. Méd Arm 1975 ; 3 : 739-46.
- Vingtain P, Pichard E, Ginoux J, Coulibaly SM, Bissan Y, Ranque P, Thillaye B. Ivermectine et onchocercose humaine. A propos d'une étude portant sur 234 onchocerquiens en République du Mali. Bull Soc Path Ex 1988 ; 81 : 260-70.
- Vuong PN. Anatomie pathologique des filarioses à microfilaires dermiques. Localisation lymphatique des microfilaires ; conséquences sur la pathogénie et la thérapeutique de l'onchocercose. Thèse de Sciences Université Paris 6, 1992.
- Vuong PN, Bain O, Cabaret J, Petit G, Prod'hon J, Ranque Ph, Chabaud AG. Forest and savanna onchocerciasis: comparative morphometric histopathology of skin lesions. Trop Med Parasit 1988 ; 39 : 105-10.
- Walsh JF. Review of vector control prior to the OCP. Acta Leidensia 1990 ; 59 : 61-78.
- Walsh JF, Davies JB, Le Berre R, Garms R. Standardization of criteria for assessing the effect of *Simulium* control in onchocerciasis control programmes. Trans R Soc Trop Med Hyg 1978 ; 72 : 675-6.
- Walt G. CHWs: are national programmes in crisis? Health Policy and Planning 1988 ; 3 : 1-21.
- White AT, Newland HS, Taylor HR, Erttmann KD, Keyvan-Larijani E, Nara A, Aziz MA, D'Anna SA, Williams PN, Greene BM. Controlled trial and dose-finding study of ivermectin for treatment of onchocerciasis. J Inf Diseases 1987 ; 156 : 463-70.
- Whitworth J. Treatment of onchocerciasis with ivermectin in Sierra Leone. Parasitology Today 1992 ; 8 : 138-40.
- Whitworth JAG, Gilbert CE, Mabey DM, Maude GH, Morgan D, Taylor DW. Effects of repeated doses of ivermectin on ocular onchocerciasis: community-based trial in Sierra Leone. Lancet 1991a ; 338 : 1100-3.
- Whitworth JAG, Luty AJF, Maude GH, Morgan D, Downham MD, Taylor DW. Ivermectin does not reduce the burden of itching in an onchocerciasis endemic community. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992 ; 86 : 281-83.
- Whitworth JAG, Maude GH, Downham MD. Clinical and parasitological responses after up to 6.5 years of ivermectin treatment for onchocerciasis. Trop Med Int Health 1996 ; 1 : 786-93.
- Whitworth JAG, Morgan D, Maude GH, Downham MD, Taylor DW. A community trial of ivermectin for onchocerciasis in Sierra Leone: clinical and parasitological responses to initial dose. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1991b ; 85 : 92-6.

- Whitworth JAG, Morgan D, Maude GH, Taylor DW. Community-based treatment with ivermectin. *Lancet* 1988 ; 2 : 97-8.
- Woodruff AW. Troubles invalidants causés par l'onchocercose à des organes autres que les yeux. Document OMS non publié 1966, WHO/Oncho/66.39.
- Zuidema PJ. Renal changes in loiasis. *Folia Med Neerl* 1971 ; 14 : 168-72.

9. ANNEXES

DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DES GROSSESSES LORS D'UN TRAITEMENT DE MASSE PAR L'IVERMECTINE

Par J.-P. CHIPPAUX, N. GARDON-WENDEL,
J.-C. ERNOULD & J. GARDON (*) (**)

SUMMARY

Systematic pregnancy detection during a mass treatment with ivermectin.

During a mass treatment with ivermectin which is contra-indicated to pregnant women, authors made a systematic screening of women from 15 to approximately 45 years old. They were questioned by a female physician assisted by a native matron to detect pregnant women. Responses were matched with results of immunological pregnancy tests.

Women responses led to a good appreciation of pregnancy as they correctly appreciated their pregnancy from the second month. Specificity was good (up to 98 %) but sensitivity was moderate (about 68 %, meaning that about 30 % of women would be treated although they were pregnant). Conclusions made by gynecological team after questionnaire were more sensitive (about 82 %), but specificity decreased dramatically to 58 % (meaning that near by 50 % of women should be not treated although they were not pregnant). In mass treatment, 18 % of pregnant women (about 5 % of total women in age at maternity) risk to be treated because their pregnancy are unknown, which should be avoid by the use of pregnancy tests. Implementation of pregnancy tests was fair and cost was less than 3.5 US \$.

Key-words: IVERMECTIN, MASS TREATMENT, PREGNANCY, CAMEROON.

Lors d'un traitement de masse par l'ivermectine dont l'une des contre-indications est la grossesse, nous avons effectué un dépistage systématique des grossesses chez les femmes de 15 à 45 ans. Nous avons associé un questionnaire et un test immunologique de grossesse. Sur les 679 tests réalisés, 137 tests se sont révélés positifs (20,2 %). Ces résultats ont permis de vérifier la sensibilité et la spécificité de chacune des réponses des femmes interrogées, ainsi que la conclusion finale établie par le médecin assisté d'une matrone. Dans l'ensemble, il est remarquable que les femmes détectent assez bien leur grossesse dès le deuxième mois : si la sensibilité de cette question est médiocre (68 %), sa spécificité est excellente (98 %). La présomption de grossesse portée par l'équipe médicale à la fin de l'interroga-

(*) Centre Pasteur du Cameroun, BP 1274, Yaoundé, Cameroun et Centre ORSTOM de Yaoundé.

(**) Résumé de communication. Congrès de Lomé, 5-8 novembre 1990.

toire est plus sensible (82 %) mais beaucoup moins spécifique (56 %). L'association de plusieurs critères au sein du questionnaire n'apporte aucun bénéfice. 18 % des femmes enceintes présentent le risque d'être soumises à un traitement contre-indiqué, à une période d'autant plus dangereuse de la grossesse qu'elle est précoce. Enfin, la faisabilité du test est très bonne et le coût est inférieur à 3,5 dollars par test effectué.

Mots-clés : IVERMECTINE, CAMPAGNE DE MASSE, GROSSESSE, CAMEROUN.

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié d'une subvention du Programme Spécial pour la Recherche et la formation sur les maladies Tropicales, PNUD/Banque Mondiale/OMS (ID n° 870336).

Short Report

Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy

Jean-Philippe Chippaux, Nathalie Gardon-Wendel, Jacques Gardon and Jean-Christophe Ernoult *Centre Pasteur du Cameroun, B.P. 1274, Yaoundé, Cameroun and Centre ORSTOM de Yaoundé*

Although ivermectin is safe and well tolerated when distributed through mass treatment, pregnancy remains the major contraindication. PACQUÉ *et al.* (1990) considered that about half of the women in the first trimester of pregnancy might be treated inadvertently during community-based distribution of ivermectin, and stated that rates of miscarriage, stillbirth or major congenital malformation were not significantly different between treated and untreated women.

During a mass treatment campaign for onchocerciasis in the Vina valley, North Cameroon, 2710 women from 15 to 45 years old received ivermectin. Of 1495 women questioned in 1990, 225 were pregnant and were not treated. In 1991, 176 of 1215 women were pregnant and did not receive ivermectin. Every 3 months following the drug distribution, each woman was questioned about her pregnancy by a medical doctor. All abnormal events were recorded and checked at every subsequent survey. The date of delivery permitted determination a posteriori of the duration of pregnancy when the ivermectin was distributed. If delivery occurred within 40 weeks of ivermectin distribution, treatment was considered as having been given during pregnancy. Pathological events such as abortion, miscarriage, or stillbirth were recorded. Children born between 2 surveys were examined by a medical doctor to detect any malformation or abnormality in developmental status. The histories of 2580 women were sufficiently documented to be included in the study.

Ivermectin was not given to 401 pregnant women. Among the 2179 treated women, 110 were subsequently found to have been pregnant when they received ivermectin inadvertently. The prevalence of abnormal obstetric events occurring in treated women was not significantly different from that in untreated women ($\chi^2=3.08$, 3 degrees of freedom, $P>0.37$; Table 1). Most of the women reporting their pregnancy were in a more advanced stage of pregnancy, since local popular belief was that reporting early pregnancy could result in misfortune. In the untreated group, about 65% of pregnancies were of 4 or more months' duration, while in the treated group 85% of pregnancies were under 4 months and presented greater risks of abortion from other causes. We therefore compared only women, from both groups, in

Table 1. Outcome of all pregnancies according to treatment with ivermectin

| | Mother treated | Mother not treated |
|--|----------------|--------------------|
| No. of subjects | 110 | 401 |
| Early abortion (<4 months) | 4 (3.6%) | 9 (2.2%) |
| Late abnormal events (abortion, miscarriage, stillbirth) | 17 (15.5%) | 44 (11%) |
| Children not seen | 8 (7.3%) | 45* (11.2%) |
| Normal children | 82* (74.5%) | 304* (75.8%) |
| Children with malformations ^b | 0 | 2 (0.5%) |

*Including 1 or 2 sets of twins.

^bFor statistical calculation, these children were included with the 'late abnormal events' group.

the first trimester of pregnancy. Again, the prevalence of abnormal obstetric events did not differ significantly between the 2 groups ($\chi^2=2.43$, 3 degrees of freedom, $P>0.48$; Table 2).

This study confirmed the observations of PACQUÉ *et al.* (1990), that ivermectin did not induce any major specific congenital malformation, nor did it increase the rate of abortion and miscarriage, even if treatment was given during the very early stages of the pregnancy when the

Table 2. Outcome of first trimester pregnancies according to treatment with ivermectin

| | Mother treated | Mother not treated |
|--|----------------|-------------------------|
| No. of subjects | 97 | 142 |
| Early abortion (<4 months) | 4 (4.1%) | 8 (5.6%) |
| Late abnormal events (abortion, miscarriage, stillbirth) | 10 (10.3%) | 23 (16.2%) |
| Normal births | 75* (77.3%) | 99 ^b (69.7%) |
| Children not seen | 8 (8.2%) | 12 (8.5%) |

*Four children died after normal birth.

^bOne child died after normal birth.

risk of complications is greatest. Considering the benefits of ivermectin treatment for people heavily infected with *Onchocerca volvulus*, and the hypothetical nature of the risks of its administration during pregnancy, the large-scale mass distribution of ivermectin must be encouraged. The precaution of avoiding its administration to women notifying a pregnancy should be adequate.

Acknowledgement

This work received financial support from the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (ID no. 870336).

Reference

Pacqué, M., Munoz, B., Poetschke, G., Foose, J., Greene, B. M. & Taylor, H. R. (1990). Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet*, 336, 1486-1489.

Received 21 July 1992; accepted for publication 12 August 1992

COMPARAISON ENTRE DIFFÉRENTES MÉTHODES DE DÉPISTAGE DES GROSSESSES AU COURS DE TRAITEMENTS PAR IVERMECTINE À LARGE ÉCHELLE AU CAMEROUN

Par J.-P. CHIPPAUX (1) (2), N. GARDON-WENDEL (1),
J.-C. ERNOULD (1) & J. GARDON (1) (3)

Comparison of efficiency of various methods for pregnancy detection during a mass treatment in Cameroon.

Summary: During a mass treatment with ivermectin which is contraindicated to pregnant women, authors made a screening for pregnancy by questioning 2,580 women from 15 to 45 years old. 1,409 of these women were also interrogated by a female physician assisted by a native matron to detect pregnant women. In 1,798 women, at least one immunological pregnancy test has been used in the field. A nine months follow-up was made to check answers. Women's knowledge led to a good appreciation of pregnancy as they correctly appreciated their pregnancy from the second month: specificity was good (98 %) but sensitivity was moderate (71 %). Conclusions made by gynecological team after detailed questionnaire were more sensitive (80 %), but specificity decrease dramatically to 59 %. Combinations of several items in the questionnaire showed no benefit. Sensitivity of the various immunological pregnancy tests tried was included in 70 to 90 % and specificity was varying from 87 to 97 %.

Simple questioning of women was the most efficient method (efficiency value was 94 % against 63 % for interview and 92 % for pregnancy tests). However, the use of this method induced the risk that about 29 % of women have been treated although they were pregnant.

Résumé : Lors d'un traitement de masse par l'ivermectine dont l'une des contre-indications est la grossesse, nous avons effectué un dépistage des grossesses par interrogatoire chez 2 580 femmes de 15 à 45 ans. Chez 1 409 d'entre elles, un questionnaire complet pour rechercher une grossesse méconnue de la femme a été mené par une femme médecin assistée d'une sage-femme traditionnelle. Chez 1 798 de ces femmes, un ou plusieurs tests immunologiques de grossesse ont été effectués sur le terrain. Une surveillance longitudinale de neuf mois a permis de vérifier a posteriori les réponses. Il est remarquable que les femmes détectent assez bien leur grossesse dès le deuxième mois : si la sensibilité de cette question est médiocre (71 %), sa spécificité est excellente (98 %). La présomption de grossesse portée par l'équipe médicale à la fin de l'interrogatoire est plus sensible (80 %) mais beaucoup moins spécifique (59 %). L'association de plusieurs critères au sein du questionnaire n'apporte aucun bénéfice. Les différents tests immunologiques de grossesse essayés ont une sensibilité variant entre 70 et 90 % et une spécificité comprise entre 87 et 97 %.

Le simple interrogatoire des femmes se révèle la méthode la plus efficace (sa valeur globale est de 94 %, contre 63 % pour le questionnaire et 92 % au maximum pour les tests de grossesse). Toutefois, elle expose 29 % des femmes enceintes au risque d'être soumises à un traitement contre-indiqué.

INTRODUCTION

Les campagnes chimiothérapeutiques par ivermectine, anti-helminthique microfilaricide, prennent une importance croissante dans la lutte contre l'onchocercose. L'efficacité de ce médicament dans le traitement de l'onchocercose et sa remarquable tolérance (7) ont permis le développement de campagnes

de traitements à large échelle. Lors de l'expérimentation de l'ivermectine chez le lapin, il avait été montré que de fortes doses pouvaient provoquer des malformations fœtales, notamment des fentes palatines (5). Bien que la grossesse soit une contre-indication du traitement par ivermectine, il est rapidement apparu que le risque de traiter par inadvertance une femme enceinte était élevé. Environ 20 % des femmes enceintes sont traitées par inadvertance lors des campagnes de masse (1, 3). Selon PACQUÉ *et al.* (6), cette proportion s'élève à la moitié des femmes dont l'âge de la grossesse est inférieur à quatre mois. Lors de

(1) Centre Pasteur du Cameroun, BP 1274, Yaoundé, Cameroun et Centre ORSTOM de Yaoundé.

(2) CERMES, BP 10887, Niamey, Niger.

(3) Manuscrit n° 1615. Accepté le 7 juillet 1995.

la distribution à large échelle d'un médicament, il est possible, avec un minimum de précaution, d'éviter de traiter les femmes proches du terme de leur grossesse. En revanche, il est parfois difficile de diagnostiquer une grossesse débutante. Ces dernières, en effet, peuvent ignorer leur état ou ne pas souhaiter en informer leur entourage. Par ailleurs, il est généralement admis que la vulnérabilité du fœtus est plus grande au cours des premiers mois. Enfin, un avortement précoce, quelle qu'en soit la cause réelle, pourrait être mis sur le compte de la prise du médicament, ce qui risquerait ainsi d'hypothéquer les campagnes de distribution ultérieures.

A l'occasion d'une campagne de traitement contre l'onchocercose dans le nord Cameroun, nous avons cherché à définir une méthode de diagnostic de la grossesse, fiable et adaptée aux contraintes des campagnes chimiothérapeutiques de masse.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Zone d'étude et population suivie

La vallée de la Vina est située au nord-est du Cameroun à proximité des frontières avec le Tchad et la République centrafricaine (localisée entre les 7^e et 8^e degrés nord). C'est une région d'hyperendémicité onchocerquienne connue (7). La zone d'étude proprement dite couvre une bande de 120 km de long sur 15 km de large.

La population est essentiellement composée de cultivateurs Mboums ou Ngambayes, en majorité catholiques, et d'une faible proportion (> 5 %) de Peuls Bororos, éleveurs traditionnels, musulmans. Près de 8 000 personnes résident dans la zone d'étude.

Dépistage des grossesses

Après recensement des femmes nubiles d'environ 15 à 45 ans, deux enquêtes successives se sont déroulées au mois de mars 1990 et janvier 1991. Chaque femme était interrogée à l'écart du groupe par une femme médecin assistée d'une matrone villageoise mboum parlant parfaitement le français. Lors de la première enquête (mars 1990), trois méthodes ont été utilisées simultanément.

— La première consistait à demander à chaque femme, sans plus de précaution, si elle se savait enceinte.

— Ensuite, toutes les femmes faisaient l'objet d'un interrogatoire complet. Pour en permettre la reproductibilité, nous avons établi un questionnaire standardisé de 16 questions gynécologiques et obstétricales à choix libres ou orientés. La synthèse du questionnaire avait pour objectif de conduire à une présomption de grossesse.

— Enfin, après l'interrogatoire, un test immunologique de grossesse a été effectué chez les premières femmes interrogées, en fonction de la disponibilité des réactifs. Nous avons utilisé un test urinaire détectant la gonadotrophine chorionique humaine (HCG) par hémagglutination passive d'érythrocytes sensibilisés par deux anticorps monoclonaux (Néo-Prégnosticon[®], Organon Teknika, Pays-Bas). La sensibilité du test immunologique de grossesse est de 75 UI HCG.l⁻¹. L'interprétation de ce test est effectuée après deux heures d'incubation. Chez la moitié de ces femmes, un second test d'agglutination passive de particules de latex sur une plaque de verre (sensibilité = 1 000 UI de HCG), utilisant les mêmes anticorps monoclonaux que le Néo-Prégnosticon 75[®] a été pratiqué (Prégnosticon 1 000[®], Organon Teknika, Pays-Bas). Un temps d'incubation notablement plus court permet la lecture de ce test en trois minutes.

Lors de la seconde enquête (janvier 1991), deux méthodes seulement ont été utilisées : l'interrogatoire des femmes comme l'année précédente pour leur faire préciser si elles se savaient enceintes et le test de grossesse. En 1991, deux autres tests immunologiques ont été employés. Le Prégnosticon[®] « All-in » 1000M (Organon Teknika), utilisant une réaction d'inhibition de l'hémagglutination en tube obtenue à l'aide d'un anticorps monoclonal (sensibilité = 1 000 UI de HCG) a été pratiqué chez toutes les femmes. Le temps d'incubation est de deux heures. Le Séro UCG[®] (Fumouze), fondé sur une réaction colorée s'effectuant en présence d'un complexe immunologique également obtenu à l'aide d'anticorps monoclonal (sensibilité = 500 UI de HCG) a été comparé au précédent chez les femmes de trois villages de la zone d'étude. La lecture de ce test s'effectue après cinq minutes d'incubation. Tous les tests ont été exécutés à l'ombre (35° C maximum), à l'abri des vibrations et de la poussière, après décantation des urines.

Surveillance des grossesses

Au cours des neuf mois qui suivirent les enquêtes de dépistage des grossesses, nous avons effectué une surveillance trimestrielle. Une majorité de femmes ont pu être interrogées au cours des enquêtes successives. Quelques femmes étaient absentes lors de certains passages et nous avons questionné les parents et voisins à leur sujet. Toutes les informations ont été confirmées par plusieurs témoins et contrôlées à chaque passage. En cas de doute ou de contradiction, la femme était considérée comme sortie de l'étude. Nous avons ainsi pu noter l'âge de chaque grossesse apparue au cours du suivi, en surveiller l'évolution et examiner les enfants nés avant la fin du neuvième mois suivant l'enquête de dépistage. Il a ainsi été calculé *a posteriori* l'âge théorique de la grossesse au moment de l'enquête du neuvième mois.

Analyse des données

Nous avons comparé la déclaration spontanée de chaque femme sur son éventuelle grossesse (= grossesse déclarée), la présomption du médecin en fin d'interrogatoire (= grossesse présumée) et le résultat du test de grossesse (= test immunologique) avec le statut obstétrical de la femme tel qu'il a été révélé au cours de la surveillance qui a suivi l'enquête (= âge théorique de la grossesse). Pour chaque méthode de dépistage, nous avons calculé le coefficient de corrélation intra-groupe (test kappa), ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives. Les trois méthodes ont été confrontées entre elles deux par deux selon les mêmes techniques d'évaluation (4, 8).

RÉSULTATS

Deux mille sept cent dix femmes ont été interrogées au cours de cette étude; 130 ont quitté l'étude

Tab. I. — Résultats des différentes méthodes de dépistage des grossesses.

| Résultat de l'enquête | Gross. conf. | Gross. inf. | Total |
|----------------------------|--------------|-------------|-------------|
| Grossesse déclarée | 364 | 51 | 415 |
| Grossesse inconnue | 146 | 2019 | 2165 |
| Total | 510 | 2070 | 2580 |
| Grossesse présumée | 218 | 467 | 685 |
| Grossesse réfutée | 54 | 670 | 724 |
| Total | 272 | 1137 | 1409 |
| Prégnosticon 1000® positif | 14 | 39 | 53 |
| Prégnosticon 1000® négatif | 1 | 255 | 256 |
| Total 1 | 15 | 294 | 309 |
| Prégnosticon 75® positif | 102 | 27 | 129 |
| Prégnosticon 75® négatif | 23 | 486 | 509 |
| Total 2 | 125 | 513 | 638 |
| Prégnosticon® positif | 189 | 47 | 236 |
| Prégnosticon® négatif | 48 | 876 | 924 |
| Total 3 | 237 | 923 | 1160 |
| Séro-UCG® positif | 27 | 6 | 33 |
| Séro-UCG® négatif | 12 | 169 | 181 |
| Total 4 | 39 | 175 | 214 |
| Total 1 + 2 + 3 + 4 | 416 | 1905 | 2321 |

pour diverses raisons (décès, émigration, information non contrôlée).

Cinq cent dix grossesses (19,8 %) ont été confirmées lors de la surveillance longitudinale, ce qui correspond à environ 5 % de la population totale. Cette prévalence de la grossesse est conforme aux résultats de PACQUÉ *et al.* (6); 71 % des grossesses sont connues de la femme qui en fait spontanément la déclaration, mais 2 % des femmes se croient enceintes à tort. L'interrogatoire détaillé permet le dépistage de 80 % des grossesses; en revanche, chez 33 % des femmes, il conclut à une grossesse qui n'est pas réelle. Les différents tests de grossesse révèlent entre 70 et 93 % des grossesses, selon la technique utilisée. Chez 4 % des femmes, il signale une grossesse non confirmée par la suite.

Le tableau I donne les principaux résultats des différentes méthodes de dépistage des grossesses et le tableau II permet l'appréciation de la valeur de chacune des méthodes de dépistage par rapport au statut obstétrical réel.

La déclaration de la grossesse par les femmes a une validité globale similaire aux tests de grossesse. Seul le Prégnosticon 1000® se révèle moins performant (efficacité à 87 % et kappa à 0,36) malgré sa très grande sensibilité (93 %).

DISCUSSION

Le dépistage des grossesses lors d'une campagne de masse poursuit deux objectifs opposés. En premier lieu, il est indispensable d'identifier le plus grand nombre de femmes enceintes pour les soustraire à un risque éventuel. En second lieu, il est également nécessaire de proposer le traitement de masse au maximum de femmes. Écarter du traitement toutes les femmes en âge de procréer serait inacceptable. D'une part, cette idée implique une ségrégation sexiste peu admissible au plan éthique. D'autre part, elle conduirait à accepter de maintenir des densités parasitaires élevées chez 30 % des membres de la communauté, ce qui est inadmissible au plan épidémiologique.

Plusieurs enquêtes ont établi que la fréquence des malformations n'était pas plus élevée au sein des

Tab. II. — Évaluation de la valeur des différentes méthodes de dépistage des grossesses.

| | kappa | SS | SP | VPP | VPN | Efficience |
|--------------------|-------|------|------|------|------|------------|
| Interrogatoire | 0,74 | 71,4 | 97,5 | 87,7 | 93,3 | 92,4 |
| Questionnaire | 0,25 | 80,2 | 58,9 | 31,8 | 92,5 | 63,0 |
| Prégnosticon 1000® | 0,36 | 93,3 | 86,7 | 26,4 | 99,6 | 87,1 |
| Prégnosticon 75® | 0,75 | 81,6 | 94,7 | 79,1 | 95,5 | 92,2 |
| Prégnosticon® | 0,75 | 79,8 | 94,9 | 80,1 | 94,8 | 91,8 |
| Séro-UCG® | 0,70 | 69,2 | 96,6 | 81,8 | 93,4 | 91,6 |

kappa = coefficient de corrélation intragroupe; SS = sensibilité; SP = spécificité; VPP = valeur prédictive positive; VPN = valeur prédictive négative

populations traitées que dans les populations témoins (2, 3, 6, 7). Toutefois, ces enquêtes n'ont pas été en mesure d'étudier un éventuel effet abortif de l'ivermectine administrée par inadvertance en tout début de grossesse. D'une part, la susceptibilité plus grande du fœtus au premier trimestre de la grossesse pourrait constituer un risque accru d'avortement précoce. D'autre part, la survenue d'un avortement peu de temps après la prise d'un médicament pourrait être systématiquement rapportée par la femme ou son entourage à l'action du médicament lui-même. Or, l'avortement précoce est fréquent puisqu'il survient en moyenne chez 5 % des femmes enceintes apparemment désireuses de garder leur enfant et en dehors de tout traitement médicamenteux (2). Ainsi, la démonstration de l'absence d'effet abortif ou tératogène de l'ivermectine (2) ne permet pas de s'affranchir totalement des précautions d'utilisation de ce médicament lors d'une campagne de distribution à large échelle.

Le dépistage des femmes enceintes est donc une nécessité. Il permet au minimum d'éviter que l'ivermectine ne soit rendue responsable, à tort ou à raison, de la survenue d'accidents tératogènes ou abortifs. La sensibilité des tests de dépistage conduit à identifier le maximum de femmes enceintes afin de les écarter du traitement. Une trop grande sensibilité des tests de dépistage correspond à l'augmentation du nombre de sujets faussement positifs, c'est-à-dire de femmes considérées à tort comme étant enceintes. La spécificité des tests permet de limiter le nombre de réactions faussement positives, mais au prix d'une augmentation du nombre de réactions faussement négatives, ce qui conduit à considérer certaines femmes enceintes comme ne l'étant pas.

Nous avons retenu comme méthode de référence la détermination *a posteriori* de l'âge théorique de la grossesse le jour de l'enquête. Il a été déterminé avec sévérité pour nous limiter aux grossesses indiscutables au moment de l'enquête de dépistage. Les enfants hypotrophiques (poids ou taille inférieurs à deux écarts-types) nés à la fin du neuvième mois, pouvant être des prématurés conçus après l'enquête de dépistage, n'ont pas été pris en compte. Seuls les événements obstétricaux précis et confirmés ont été considérés : avortements précoces au cours du premier trimestre, avortements tardifs au cours du deuxième trimestre, prématurés nés dans le dernier trimestre, et mort-nés. Près de 20 % des événements gynécologiques et obstétricaux signalés dans cette étude n'ont pas pu être observés directement par l'un d'entre nous. C'est le cas notamment de la plupart des avortements et des enfants mort-nés. Toutefois, les informations fournies par l'entourage ne nous ont pas semblé suspectes lorsqu'elles étaient confirmées spontanément à chacun de nos passages.

La simple déclaration de sa grossesse par la femme pouvait paraître incertaine, en particulier lorsque la grossesse est récente. Paradoxalement, il s'avère

qu'elle est la plus fiable, tout en étant la plus économique. PACQUÉ *et al.* (6), dans une étude similaire faite au Liberia, ont observé une spécificité de 98 % et une valeur prédictive positive de 94 %, ce qui est tout à fait comparable à nos résultats. La femme, même primigeste, possède une bonne connaissance des indicateurs physiologiques de grossesse, ce qui lui permet d'identifier rapidement son état.

Le questionnaire, dans la mesure où il demande une interprétation, pose de nombreux problèmes logistiques. Il exige en particulier plus de temps que la simple déclaration de grossesse et un personnel compétent. Il se trouve, de toutes façons, disqualifié par son manque de spécificité; 33 % des femmes sont, à tort, considérées comme enceintes et échappent ainsi au traitement. On peut s'interroger sur la sincérité des réponses des femmes dont la grossesse est récente. En Afrique, surtout en milieu rural, il est fréquent que la femme cache son début de grossesse. Elle éprouve une crainte superstitieuse que l'annonce prématurée de son état puisse provoquer un « malheur », c'est-à-dire un avortement ou une malformation. Au plan social, une telle annonce peut même paraître incongrue tant il est admis qu'elle met en péril la grossesse elle-même. Deux raisons peuvent être invoquées pour expliquer la transgression de ce tabou. La première pourrait être culturelle, les Mboums et les Ngambayes étant fortement christianisés depuis plusieurs générations. La seconde, plus vraisemblable à notre avis, est que le risque lié à la prise de ce médicament considéré comme potentiellement abortif, a induit chez les femmes une prudence les incitant à reconnaître leur état pour justifier leur refus de prendre l'ivermectine. La médiocre performance du questionnaire médical par rapport aux autres méthodes, s'expliquerait par la subjectivité de la décision prise par l'équipe médicale. Dans notre enquête, le souci légitime d'écarter les femmes enceintes du traitement induit une exagération du nombre de grossesses. En contrepartie, sa sensibilité n'est pas significativement différente de celle des deux autres méthodes puisque 20 % des grossesses ne sont pas décelées par cette méthode.

Le test de grossesse pouvait apparaître comme une méthode de référence, ce que nous avons considéré de prime abord (1). Notre étude montre les limites de cette technique. Les fausses réactions positives peuvent s'appliquer à des grossesses réelles suivies d'avortements précoces restés inaperçus. Avec les trois tests en tube, leur fréquence est inférieure à 5 %. D'autres causes qu'une réaction immunologique spécifique pourrait avoir provoqué l'agglutination des hématies; en effet, les urines n'ont pas été centrifugées ou filtrées comme le recommande le fabricant. Les réactions faussement négatives posent un problème plus important. Selon les tests utilisés, nous avons observé entre 7 et 30 % de faux négatifs, 20 % paraissant être une moyenne représentative de l'ensemble des méthodes. Dans 70 % des réactions faussement négatives

tives, l'âge de la grossesse était inférieur à un mois, ce qui met en cause soit la sensibilité du test, soit notre évaluation de l'âge de la grossesse. Parmi ces femmes, quelques-unes avaient signalé leur grossesse lors de l'enquête initiale et lui donnaient l'âge correct qui fut confirmé au neuvième mois. Chez près de 20 % des femmes, toutefois, l'âge de la grossesse était au minimum de trois mois et pour trois d'entre elles, il était de cinq à six mois et la grossesse, normale par ailleurs, a été jusqu'à son terme. La sensibilité du test est donc certainement en cause chez ces femmes, c'est-à-dire près de 10 % des grossesses confirmées. Les causes d'échec du test de grossesse pourraient tenir aux conditions d'utilisation, les tests étant sensibles à la chaleur et aux vibrations. Il reste également à rechercher une cause immunologique, telle qu'un phénomène de zone, ou une inhibition de la réaction par la présence de germes ou de cellules sanguines (leucocytes ou hématies). Enfin, chez les femmes dont l'âge de la grossesse est supérieur à trois mois, il est possible que la chute physiologique du titre de HCG après la seizième semaine de grossesse ait conduit à une réponse faussement négative des tests les moins sensibles.

En outre, un délai de réponse du test trop long entraîne des contraintes logistiques inacceptables : attente des femmes, désorganisation de la chaîne de distribution du médicament, désordre, mécontentement, etc. Un temps d'incubation du test de dépistage inférieur ou égal à cinq minutes nous a paru idéal.

L'aspect logistique et financier doit être également pris en considération. Au plan logistique, sous réserve d'utiliser des tests de grossesse dont la lecture est rapide et de prévoir le personnel qualifié en conséquence, le questionnaire standardisé et le test immunologique de grossesse présentent des inconvénients équivalents, quoique de difficultés surmontables. Au plan financier, le simple interrogatoire est, à l'évidence, la méthode la plus économique. Elle reste surtout compatible avec des stratégies communautaires de distribution. Le questionnaire double le coût du traitement de masse et l'utilisation des tests de grossesse reviendrait à le tripler. De plus, aucune de ces deux méthodes ne peut, *a priori*, être appliquée au cours de distribution à large échelle se fondant sur les systèmes de soins de santé communautaires ou sur des systèmes intégrés de santé.

CONCLUSION

Des trois méthodes utilisées au cours de cette étude, la plus simple et la plus économique est certainement de demander à chaque femme si elle se sait enceinte. On constate que la réponse est remarquablement spécifique, pour une sensibilité acceptable. Les méthodes fondées sur un interrogatoire plus poussé n'apporteront aucun bénéfice, dans la mesure où elles intro-

duisent un facteur subjectif supplémentaire dans la prise de décision. Avec une logistique plus lourde, leur sensibilité n'est pas très augmentée, tandis que leur spécificité est franchement médiocre. Le test de grossesse, quoique plus onéreux, se révèle significativement plus sensible, sans que la spécificité ne soit notablement diminuée. Il est apte à dépister 10 % des grossesses non signalées par les femmes. Toutefois, il n'écarte pas de façon absolue le risque de traiter par inadvertance une femme enceinte, plus particulièrement lorsque celle-ci est en début de grossesse.

L'alternative entre le test de grossesse et la simple interrogation des femmes pour dépister les grossesses relève d'un compromis opposant les moyens disponibles et l'importance de l'exclusion des femmes enceintes du traitement. Ainsi, la solution réside dans un compromis entre le risque iatrogène et la gravité de l'affection traitée. Dans la mesure où l'ivermectine semble dépourvue d'effet tératogène ou abortif et puisque l'onchocercose est une cause importante de cécité, l'interrogatoire des femmes soumises au traitement apparaît comme la solution la plus satisfaisante.

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié d'une subvention du Programme Spécial pour la Recherche et la Formation sur les Maladies tropicales, PNUD/Banque mondiale/OMS (ID n° 870336).

BIBLIOGRAPHIE

1. CHIPPAUX (J.-P.), GARDON-WENDEL (N.), ERNOULD (J.-C.) & GARDON (J.). — Dépistage systématique des grossesses lors d'un traitement de masse par l'ivermectine. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1991, 84, 480-481.
2. CHIPPAUX (J.-P.), GARDON-WENDEL (N.), GARDON (J.) & ERNOULD (J.-C.). — Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1993, 87, 318.
3. DOUMBO (O.), SOULA (G.), KODIO (B.) & PERRENOUD (M.). — Ivermectine et grossesses en traitement de masse au Mali. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1992, 85, 247-251.
4. JENICEK (M.) & CLEROUX (R.). — *Épidémiologie. Principes, techniques, applications*. Edicem (Québec), 1982, 454 p.
5. LANKAS (G. R.) & GORDON (L. R.). — Toxicology. In : W. C. CAMPBELL (éd.), *Ivermectin and abamectin*, pp. 89-112, Springer-Verlag, 1989.
6. PACQUÉ (M.), MUNOZ (B.), POETSCHKE (G.), FOOSE (J.), GREENE (B. M.) & TAYLOR (H. R.). — Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet*, 1990, ii, 1486-1489.
7. PROD'HON (J.), BOUSSINESQ (M.), FOBI (G.), PRUD'HOM (J.-M.), ENYONG (P.), LAFLEUR (C.) & QUILLEVERE (D.). — Lutte contre l'onchocercose par ivermectine : résultat d'une campagne de masse au nord-Cameroun. *Bull. OMS*, 1990, 69, 443-450.
8. RUMEAU-ROUQUETTE (C.), BREART (G.) & PADIEU (R.). — *Méthodes en épidémiologie*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1970, 306 p.

Short Report

Ivermectin treatment of loiasis

J.-P. Chippaux, J.-C. Ernoult, J. Gardon, N. Gardon-Wendel, F. Chandre and N. Barberi *Antenne ORSTOM auprès du Centre Pasteur, B.P. 1274, Yaoundé, Cameroun*

Treatment of loiasis with diethylcarbamazine may produce severe adverse reactions which can cause death after allergic encephalopathy (BOULESTEIX & CARME, 1986; FAIN, 1978). Recently, ivermectin has been reported to be a safe and efficient *Loa loa* microfilaricide (RICHARD-LENOBLE *et al.*, 1988; CARME *et al.*, 1991). Although the microfilaricidal activity of a single dose of 0.2 mg/kg of ivermectin appeared to be inadequate to cure patients, the great reduction of parasitaemia obtained should be beneficial to patients with high parasite density or frequent symptoms. We report here trials of 2 different ivermectin multiple treatment protocols. Our objective was to measure the duration of ivermectin activity and the required frequency of treatment.

The trial was carried out in 2 villages, consisting of 200 people each, in the Sanaga valley near Yaoundé, in southern Cameroon. Ivermectin at a dose of 0.2 mg/kg every 3 months was administered to volunteers above 5 years old. The results were combined according to the number of treatments received. Protocol 1 involved 255 people from both villages, of whom 84 showed microfilaraemia, who were treated twice. Protocol 2 involved 65 people from only one village, of whom 26 showed microfilaraemia, and who were treated 3 times. Parasitological surveys were made by means of calibrated thick blood smears (30 mm³) obtained by finger prick between 10:00 and 15:00 on days 1 (immediately before treatment), 7, 21 and 50. For each group, blood was finally sampled 6 months after the last treatment. Geometrical means of

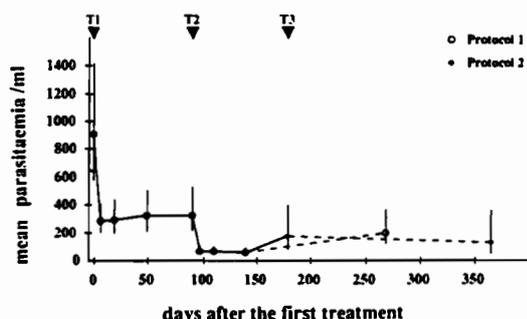


Figure. Decrease of *Loa loa* parasitaemia after multiple ivermectin treatments (T1, T2, T3) (geometric mean \pm standard error of the mean at $P=0.05$).

microfilarial parasitaemia (GMP) were recorded and compared only in patients showing microfilaraemia.

Microfilarial density decreased drastically after each ivermectin treatment (Figure). For both treatment groups, GMP was significantly different between day 1 (before treatment) and day 7 (for combined treatment groups: $t=4.01$, degrees of freedom [df]=214, $P<10^{-4}$). Similarly, GMP decreased significantly after the second treatment (for combined treatment groups: $t=5.02$, df=139, $P<10^{-6}$). As we did not sample patients in protocol 2 again before day 180, it was not possible to calculate parasite reduction following the third treatment. Six months after ivermectin treatment, parasitaemia had increased with protocol 1 and decreased with protocol 2, but GMPs were not significantly different from the mean parasitaemias observed on the last treatment day (for protocol 1: $t=1.62$; df=110, $P>0.1$; for protocol 2: $t=1.56$, df=87, $P>0.11$). However, with both drug protocols GMP was still significantly less than the parasitaemia found before the first treatment (protocol 1: $t=3.98$, df=131, $P<10^{-4}$; protocol 2: $t=3.38$, df=117, $P<10^{-5}$).

Previous studies using a single dose of ivermectin (0.2 mg/kg) did not follow patients beyond one month after treatment. However, RICHARD-LENOBLE *et al.* (1988) reported reductions in microfilarial numbers of 82% by day 7, while CARME *et al.* (1991) reported 89% reduction by day 14. In our more heavily infected patients, reductions in microfilaria numbers in the blood were quite similar (about 70% on day 7).

Although adverse reactions were observed in 45% of patients after the first treatment, most of them were mild (pruritus, arthralgia). Fever ($>38^{\circ}\text{C}$), which should be regarded as the most severe reaction, was seen in 5 treated patients showing high parasitaemia (1.6%), only after the first treatment.

Repeated treatment with ivermectin (0.2 mg/kg) reduced microfilarial counts to low levels for at least 3 months and it is therefore assumed that quarterly mass treatments could reduce loiasis transmission in hyperendemic areas. However, the long-term rate of reappearance of microfilaraemia after a single dose of ivermectin remains unknown.

References

- Boulesteix, G. & Carme, B. (1986). Encéphalite au cours du traitement de la filariose à *Loa loa* par la diéthylcarbamazine. À propos de 6 observations. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 79, 649-654.
- Carme, B., Ebiliki, B., Mbtsi, A. & Copin, N. (1991). Essai thérapeutique de l'ivermectine au cours de la loase à moyenne et forte microfilarémie. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 71, 47-50.
- Fain, A. (1978). Les problèmes actuels de la loase. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé*, 56, 155-167.
- Richard-Lenoble, D., Kombila, M., Rupp, E., Gaxotte, P., Nguiri, C. & Aziz, M. (1988). Ivermectin in loiasis associated with or without concomitant *O. volvulus* and *M. persians* infections. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 39, 480-483.

Received 5 August 1991; revised 18 September 1991; accepted for publication 19 September 1991

Short Report

Decreased prevalence and intensity of *Loa loa* infection in a community treated with ivermectin every three months for two years

S. Ranque, A. Garcia, M. Boussinesq, J. Gardon, J. Kamgno and J.-P. Chippaux *Antenne ORSTOM auprès du Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé, Cameroon*

Keywords: loiasis, *Loa loa*, prevalence, intensity, ivermectin

Loiasis is a filarial disease with a defined geographical distribution; its main vectors, *Chrysops silacea* and *C. dimidiata*, are confined to the great rainforest of Central Africa, from Zaire to Nigeria (HAWKING, 1977; FAIN, 1981). Within some endemic regions it is second only to malaria in contributing to the demand for medical consultation (PINDER, 1988).

Humans are the only reservoir for *Loa loa*. Simian *Loa* is a sympatric but divergent species which has a different host-vector-parasite complex (RHODAIN, 1980). At present, no efficient method exists for controlling *Chrysops* and the only way to control loiasis is to treat the endemic community. At community level, this strategy is justifiable by the low population density of *Chrysops* (c. 1000 flies per km²) and its short flight range (usually <5 km) (BEESLEY & CREWE, 1963; CHIPPAUX *et al.*, in press). Both characteristics are conducive to a marked impact of community-based filaricidal treatment on the transmission of the parasite (NOIREAU, 1990).

Ivermectin mass treatment for onchocerciasis, initiated in West Africa, has been used in loiasis endemic areas in Cameroon since 1991. It brought about a marked decrease in microfilarial loads, and the drug was safer than diethylcarbamazine (CARME *et al.*, 1991; CHIPPAUX *et al.*, 1992; MARTIN-PRÉVEL *et al.*, 1993). Therefore, it seemed feasible to control both filariases with the same treatment. This study investigated the effect of repeated ivermectin treatments, over a period of 2 years, on the reservoir of *L. loa* in one village. The aim was to assess the feasibility of a large scale loiasis control programme.

The study took place in Ngat, a village in the tropical rain forest of southern Cameroon (3°23'N, 11°34'E), where loiasis is hyperendemic (30% microfilaraemia rate). The prevalence of *Onchocerca volvulus* was below 15%, and *Mansonella persans* was the only other filarial parasite of importance (16% prevalence). In a previous longitudinal study carried out in Ngat during the year preceding the first ivermectin distribution, GARCIA *et al.* (1995) demonstrated the stability of the individual's *L. loa* microfilarial status. The population under study comprised about 700 inhabitants, of whom 450 were permanent residents, mostly field workers of the Ewondo tribe; 868 people were enrolled in the 2-year survey, including permanent residents, relatives living in nearby villages, and seasonal workers. The mean age was 28.6 years (range 0-87); the male:female ratio was 0.94. Of the 320 subjects who left the study, 12 (3.7%) died, 40 (12.5%) refused treatment, and 268 (30.9%) left the village. Most of the latter were students who left to attend school and young women who left to get married.

During the second year of treatment, 130 new inhabitants settled in the village. They therefore became part of the parasite reservoir and were included in the study.

Address for correspondence: Dr J.-P. Chippaux, CERMEs, B.P. 10887, Niamey, Niger.

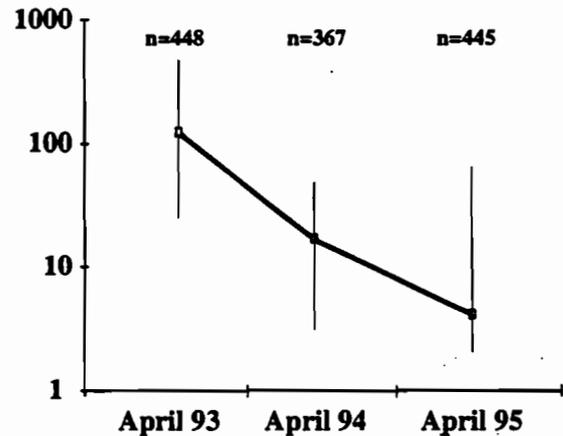


Fig. 1. Reduction of the median *Loa loa* microfilarial density in patients receiving ivermectin every 3 months; vertical lines indicate the 25th and 75th centiles.

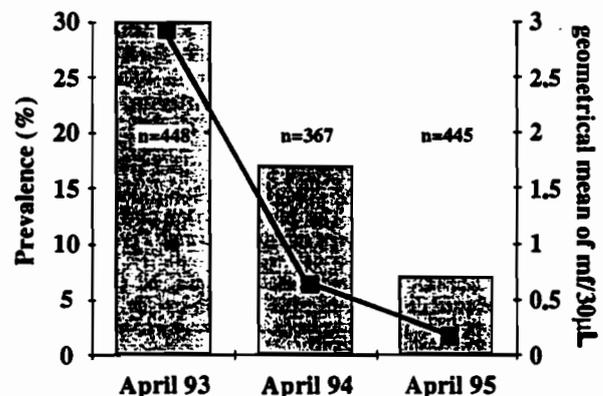


Fig. 2. Reduction of *Loa loa* prevalence (columns) and microfilarial density (line) in patients receiving ivermectin every 3 months.

This did not modify the initial population characteristics. The parasitological indices were, however, increased by the arrival of an untreated subpopulation with a microfilaraemia prevalence of 16% and a microfilarial density of 1.5 microfilariae/0.1 µL of blood. Health education activities were actively maintained during the study period, so that only 20 people (2.3%) did not receive any ivermectin treatment during the course of the study.

From April 1993 to April 1995, the population was treated every 3 months with 0.2 mg/kg of ivermectin. The drug was administered to all present available and compliant persons who agreed to be treated and for whom it was not contraindicated (CHIPPAUX *et al.*, 1992).

Before the start of microfilaricidal therapy, and after the first and second years of treatment, thick blood films, prepared with 30 µL of blood and stained with Giemsa's strain, were taken from the study population.

Side effects of the drug were monitored and treated by physicians 8 d after the first drug distribution and 5 d after subsequent ones. The major problem encountered was the occurrence of severe adverse reactions to the first treatment among people who had very high microfilaraemia (CHIPPAUX *et al.*, 1993).

Treatment coverage varied from 46% to 80% in the whole population, and from 74% to 94% among people with *L. loa* microfilaraemia; the 219 subjects with microfilaraemia were encouraged to participate in treatment in order to improve the impact on transmission. Other dwellings and important roads were about 10 km distant from the village, which diminished the possibility of interaction between the treated population and untreated infected persons and of the introduction of infected *Chrysops* from outside the study area.

The effect of treatment on the human parasite reservoir was dramatic. The reduction in the median microfilarial density was almost logarithmic (Fig. 1). After 2 years of treatment, the Williams's geometrical mean microfilarial density was reduced to 8% of its initial value (Fig. 2), and no microfilaria was seen in the thick blood films of 80% of people who had been microfilaraemic before treatment. The decrease in prevalence of microfilaraemia was particularly significant after the first year of treatment, suggesting a cumulative effect of ivermectin on the adults of *L. loa* and/or on the fecundity of the female worms.

A longer survey of the incidence of the disease, particularly in children less than 5 years old (who were not treated during this study due to ivermectin contraindication), and a study of the changes in the concomitant entomological transmission indices, would be helpful in estimating the effect on transmission of large-scale control of the reservoir *L. loa*.

In conclusion, whereas the impact of microfilaricidal treatment on the parasite reservoir has been demonstrated in one village in a hyperendemic area, the impact on transmission still remains to be assessed. Further studies are required to appraise the actual risk of severe adverse reactions. Mass treatment with ivermectin in loiasis endemic area should, in the interim, be carried out with caution (DUCORPS *et al.*, 1995).

References

- Beesley, W. N. & Crewe, W. (1963). The bionomics of *Chrysops silacea* Austen, 1907. II.—The biting rhythm and dispersal in rain forest. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 57, 191–203.
- Carne, B., Ebiliki, B., Mbisi, A. & Copin, N. (1991). Essai thérapeutique de l'ivermectine au cours de la loase à moyenne et forte microfilarémie. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 71, 47–50.
- Chippaux, J.-P., Ernoult, J.-C., Gardon, J., Gardon-Wendel, N., Chandre, F. & Barberi, N. (1992). Ivermectin treatment of loiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86, 289.
- Chippaux, J.-P., Garcia, A., Ranque, S., Schneider, D., Boussinesq, M., Cot, S., Le Hesran, J.-Y. & Cot, M. (1993). Adverse reactions following ivermectin treatment in hyperendemic loiasis area. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 49, supplement, 161.
- Chippaux, J.-P., Bouchité, B., Demanou, M., Morlais, I. & Legoff, G. (in press). Study of the dispersal and the density of loiasis vectors *Chrysops dimidiata* in rain forest of Southern Cameroon. *Medical and Veterinary Entomology*.
- Ducorps, M., Gardon-Wendel, N., Ranque, S., Ndong, W., Boussinesq, M., Gardon, J., Schneider, D. & Chippaux, J.-P. (1995). Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 88, 105–112.
- Fain, A. (1981). Épidémiologie et pathologie de la loase. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 61, 277–285.
- Garcia, A., Abel, L., Cot, M., Ranque, S., Richard, P., Boussinesq, M. & Chippaux, J.-P. (1995). Longitudinal survey of *Loa loa* filariasis in south Cameroon: long term durability and factors influencing individual microfilarial status. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52, 370–375.
- Hawking, F. (1977). The distribution of human filariasis throughout the world. Part III. Africa. *Tropical Diseases Bulletin*, 74, 649–679.
- Martin-Prével, Y., Cosnefroy, J.-Y., Ngari, P. & Pinder, M. (1993). Reduction of microfilaraemia with single high-dose of ivermectin in loiasis. *Lancet*, 342, 442.
- Noireau, F. (1990). Possibilités actuelles de lutte contre la filariose à *Loa loa*. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 70, 167–172.
- Pinder, M. (1988). *Loa loa*. A neglected filaria. *Parasitology Today*, 4, 279–284.
- Rhodain, F. (1980). Hypothèses concernant l'écologie dynamique des infections à *Loa*. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 73, 182–191.

Received 1 March 1996; accepted for publication 28 March 1996

Abréviations utilisées (en dehors de celles définies et utilisées dans les articles)

| | |
|--------|---|
| APOC | <i>African Programme for Onchocerciasis Control</i> |
| CAP | Comportements, attitudes et perceptions |
| CFA | Communauté Financière Africaine |
| CMFL | <i>Community Microfilarial Load</i> ou charge microfilarienne dermique moyenne de la communauté |
| DEC | Diéthylcarbamazine |
| FAO | <i>Food and Agriculture Organisation</i> |
| GTZ | <i>Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit</i> ou Coopération technique allemande |
| HKI | <i>Helen Keller International</i> |
| IEF | <i>International Eye Foundation</i> |
| IK | Indice kystique ou prévalence des onchocercomes |
| IMF | Indice microfilarien ou prévalence de la microfilariémie |
| IMPM | Institut de Recherche Médicale et d'Etude des Plantes Médicales |
| LCR | Liquide céphalo-rachidien |
| OCCGE | Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies |
| OCP | <i>Onchocerciasis Control Programme</i> |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| ONGD | Organisation Non Gouvernementale pour le Développement |
| ORSTOM | Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération |
| PAT | Potentiel annuel de transmission |
| PMI | Protection Maternelle et Infantile |
| PMT | Potentiel mensuel de transmission |
| PNUD | Programme des Nations Unies pour le Développement |
| RBF | <i>River Blindness Foundation</i> |
| REA | <i>Rapid Epidemiological Assessment</i> ou évaluation rapide des niveaux d'endémie |
| REMO | <i>Rapid Epidemiological Mapping of Onchocerciasis</i> ou cartographie rapide de la répartition de l'onchocercose |
| SSI | <i>Sight Savers International</i> |
| TDR | Programme Spécial PNUD/Banque Mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales |

Structure de la population de référence utilisée pour la standardisation des indicateurs
parasitologiques

(Moreau JP *et al.*, 1978)

Echelle OMS/OCP

| Ajustement pour l'âge dans chaque sexe | | Tranche d'âge | Ajustement pour l'âge et le sexe | |
|---|--------|---------------|-------------------------------------|--------|
| Hommes | Femmes | | Hommes | Femmes |
| 0,127 | 0,123 | 0 - 4 | 0,064 | 0,061 |
| 0,161 | 0,136 | 5 - 9 | 0,080 | 0,068 |
| 0,158 | 0,133 | 10 - 14 | 0,079 | 0,067 |
| 0,227 | 0,241 | 15 - 29 | 0,113 | 0,121 |
| 0,217 | 0,255 | 30 - 49 | 0,108 | 0,128 |
| 0,110 | 0,112 | 50 et + | 0,055 | 0,056 |
| 1,00 | 1,00 | | 0,499 | 0,501 |

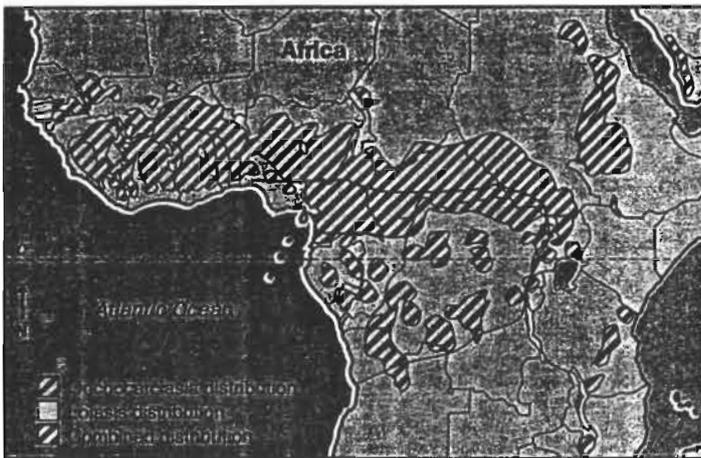
COMMENTARY

Ivermectin where *Loa loa* is endemic

See page 18

In forests of 11 west and central African countries *Loa loa* is endemic. This filarial disease is characterised by transient localised oedema, known as Calabar swelling, and periodic migration of adult worms, often beneath the conjunctiva. Although striking in its presentation, infection with the parasite seldom causes serious disability and it has aroused only limited research interest.¹ Heavy infections, with 150 000 microfilariae/mL of blood or more, are common in Cameroon, Central African Republic, Gabon, Congo, and Zaire. Even with intense transmission, no more than 30% of a population have microfilariae in the blood, although most will have *L loa* antibodies.²

A rare exception to this usually benign infection is a poorly understood and commonly fatal encephalopathy, first described in 1908.³ Some cases occur spontaneously,



Distribution of onchocerciasis and/or loiasis in west and central Africa

but most follow diethylcarbamazine treatment of persons with microfilaria counts of around 50 000/mL or greater.⁴ Typically, an initial fever is followed by headache and confusion, progressing to stupor and coma. An inflammatory reaction to dying microfilariae is seen histologically in the brain. Recently instances of coma following ivermectin have also been described.^{5,6} Jacques Gardon and colleagues, in a study published today, describe serious reactions and encephalopathy following ivermectin mass treatment for *Onchocerca volvulus* in people coinfecting with *L loa*.

Although serious reactions are rare (0.11% of persons in Gardon's study), they underscore ethical concerns about the mass distribution of ivermectin in areas where loiasis is intense. The Mectizan Expert Committee, which approves and monitors ivermectin distribution, has to date received reports of 28 neurological events following more than 1.1 million doses in loiasis areas. 26 have come from central and south-east Cameroon, and two from former Zaire. In almost all, recovery without neurological sequelae has occurred with supportive hospital care. These events have prompted the expert committee to undertake a thoughtful reexamination of ivermectin mass distribution in coinfecting areas.⁷

Clearly, ivermectin mass distribution should be provided only where potential long-term benefits are judged to outweigh risks of serious reactions. Such judgments must be based on data about the prevalence and intensity of both loiasis and onchocerciasis and estimates for the incidence of serious reactions. Even with these data, it is still difficult to identify the individuals who are at risk. Many areas with heavy *L loa* burdens have only light *O volvulus* infection, often of a non-blinding forest form. Here ivermectin distribution could primarily target persons with symptomatic onchocerciasis. Where ivermectin distribution is already in place and high levels of *L loa* are known to be common, surveillance systems must be strengthened, and follow-up times after treatment extended where inadequate. Community health workers must be alert to reports of fever and neurological changes following ivermectin, and have the means to rapidly communicate with programme managers and health facilities.

The African Programme for Onchocerciasis Control has focused on community ivermectin distributors to increase community "ownership" and promote

sustainability, putting less emphasis on the health system.⁸ A possible consequence could be weak supervision and surveillance. Distribution programmes have responsibility for prompt detection and reporting of serious adverse effects, for transport to the first referral hospital, and for ensuring competent supportive care. Close supervision is most important after the first round of treatment, when adverse events are most likely. Thereafter, when ivermectin has reduced microfilaria counts of both *O volvulus* and *L loa*, the needs are less.

In distribution programmes using community personnel, the informed consent process may become slipshod. By whatever method is deemed appropriate to a particular location, recipients must be made to understand fully the risks of ivermectin and the treatment of reactions. Rumours and unanticipated post-treatment events may cripple otherwise effective programmes.

If the Mectizan Expert Committee's specific criteria for ivermectin programmes in loiasis areas are carefully followed, the risk of encephalopathy and other serious adverse reactions can be substantially reduced. The key to understanding the true extent of risk will be the careful collection of prospective data about these puzzling neurological events.

Gilbert M Burnham

Department of International Health, Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, Baltimore, MD 21205, USA

- 1 Pinder M. *Loa loa*—a neglected filaria. *Parasitol Today* 1988; 4: 279–84.
- 2 Van Hoegaerden M, Chabaud B, Akue JP, Ivanoff B. Filariasis due to *Loa loa* and *Mansonella perstans*: distribution in the region of Okondja, Haut Ogooué Province, Gabon, with parasitological and serological follow-up over one year. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 441–46.
- 3 Van Bogaert L, Dubois A, Janssens PG, Radermecker J, Tverdy G, Wanson M. Encephalitis in *Loa loa* filariasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1955; 18: 103–19.
- 4 Carme B, Boulesteix J, Boutes H, Puruehnce MF. Five cases of encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbamazine. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 44: 684–90.
- 5 WHO. Ivermectin: possible neurotoxicity. *WHO Drug Information* 1991; 5: 127–28.
- 6 Chippaux J-P, Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Ernould J-C. Severe adverse reaction risks during mass treatment with ivermectin in loiasis-endemic areas. *Parasitol Today* 1996; 12: 448–50.
- 7 The Mectizan Expert Committee. Central nervous system complications of loiasis and adverse CNS events following treatment. Atlanta: Mectizan Donation Program, 1996.
- 8 Remme JHF. The African Programme for Onchocerciasis Control: preparing to launch. *Parasitol Today* 1995; 11: 403–06.

10. TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCTION..... | 9 |
| 2. L'ONCHOCERCOSE..... | 11 |
| 2.1. MALADIE À TRANSMISSION VECTORIELLE | 12 |
| 2.1.1. <i>Les simulies</i> | 12 |
| 2.1.2. <i>Onchocerca volvulus</i> | 14 |
| 2.1.3. <i>Répartition géographique : généralités</i> | 15 |
| 2.2. SYMPTOMATOLOGIE DE L'ONCHOCERCOSE EN AFRIQUE | 16 |
| 2.2.1. <i>Les onchocercomes</i> | 16 |
| 2.2.2. <i>Les atteintes cutanées</i> | 16 |
| 2.2.3. <i>Le syndrome lymphatique</i> | 17 |
| 2.2.4. <i>Les atteintes oculaires</i> | 17 |
| 2.2.5. <i>L'onchocercose généralisée</i> | 18 |
| 2.3. DIAGNOSTIC..... | 19 |
| 2.4. EPIDÉMIOLOGIE..... | 20 |
| 2.4.1. <i>Indicateurs épidémiologiques</i> | 20 |
| 2.4.1.1. Indicateurs parasitologiques..... | 20 |
| 2.4.1.1.1. <i>Prévalence de la microfilarodermie</i> | 21 |
| 2.4.1.1.2. <i>Charge microfilarienne moyenne</i> | 22 |
| 2.4.1.2. Indicateurs cliniques..... | 23 |
| 2.4.1.2.1. <i>Prévalence des dépigmentations</i> | 23 |
| 2.4.1.2.2. <i>Prévalence des onchocercomes</i> | 24 |
| 2.4.1.3. <i>Critères de choix d'un indicateur</i> | 24 |
| 2.4.1.4. <i>Indicateurs entomologiques</i> | 25 |
| 2.4.2. <i>Contact Homme-Vecteur</i> | 25 |
| 2.4.3. <i>Faciès épidémiologiques</i> | 26 |
| 2.5. L'ONCHOCERCOSE, PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE..... | 27 |
| 2.5.1. <i>Impact de la morbidité</i> | 27 |
| 2.5.1.1. <i>Impact de la cécité</i> | 27 |
| 2.5.1.2. <i>Impact de la dermatite onchocerquienne</i> | 28 |
| 2.5.2. <i>Impact socio-économique</i> | 32 |
| 2.5.2.1. <i>Mouvements de population</i> | 32 |
| 2.5.2.2. <i>Coût de la maladie</i> | 32 |
| 2.5.3. <i>Synthèse</i> | 33 |
| 2.6. EVOLUTION DES STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE..... | 34 |
| 2.6.1. <i>La lutte contre l'onchocercose avant OCP</i> | 34 |
| 2.6.1.1. <i>Lutte antivectorielle</i> | 34 |
| 2.6.1.2. <i>Traitement de l'onchocercose avant l'ivermectine</i> | 35 |
| 2.6.1.2.1. <i>La nodulectomie systématique</i> | 35 |
| 2.6.1.2.2. <i>La suramine</i> | 36 |
| 2.6.1.2.3. <i>La diéthylcarbamazine</i> | 36 |

| | |
|---|-----------|
| 2.6.1.2.4. Les arsenicaux | 37 |
| 2.6.2. <i>Le Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (Onchocerciasis Control Programme, OCP)</i> | 37 |
| 2.6.2.1. Principes et méthodes | 38 |
| 2.6.2.2. Problèmes rencontrés et solutions..... | 38 |
| 2.6.2.2.1. La réinvasion des zones traitées..... | 38 |
| 2.6.2.2.2. Apparition de résistances aux insecticides..... | 39 |
| 2.6.2.3. Logistique et surveillance | 39 |
| 2.6.2.4. La place de l'ivermectine | 40 |
| 2.6.2.5. Modélisation mathématique..... | 40 |
| 2.6.2.6. Résultats d'OCP..... | 40 |
| 2.6.2.7. Conclusions..... | 42 |
| 2.6.3. <i>Découverte et développement de l'ivermectine</i> | 42 |
| 2.6.3.1. L'ivermectine..... | 42 |
| 2.6.3.2. Toxicité et reproduction..... | 43 |
| 2.6.3.2.1. Etudes de toxicité chez l'animal | 43 |
| 2.6.3.2.2. Tératologie expérimentale chez l'animal | 43 |
| 2.6.3.3. Activité anti-parasitaire chez l'animal..... | 44 |
| 2.6.3.4. Phase I (Essais ouverts)..... | 44 |
| 2.6.3.5. Phase II/III (Essais contrôlés)..... | 47 |
| 2.6.3.6. Phase III (Essais contrôlés)..... | 48 |
| 2.6.3.7. Phase IV | 51 |
| 2.6.3.7.1. Effets secondaires | 52 |
| 2.6.3.7.2. Femmes enceintes..... | 53 |
| 2.6.3.7.3. Efficacité du traitement sur les lésions oculaires | 55 |
| 2.6.3.7.4. Efficacité du traitement sur les lésions dermatologiques | 58 |
| 2.6.3.7.5. Efficacité parasitologique | 58 |
| 2.6.3.7.6. Transmission du parasite | 62 |
| 2.6.3.7.7. Contre-indications | 64 |
| 2.6.3.8. L'ivermectine en médecine humaine en dehors des filarioses..... | 64 |
| 2.6.3.9. Le programme de la donation MECTIZAN® | 65 |
| 2.6.3.10. Le Comité d'Experts Mectizan | 65 |
| 3. LA LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE AU CAMEROUN | 67 |
| 3.1. L'IDENTIFICATION DES FOYERS..... | 68 |
| 3.1.1. <i>Le REMO</i> | 68 |
| 3.1.2. <i>L'exemple du Cameroun</i> | 69 |
| 3.2. LE CHOIX DE L'IVERMECTINE POUR L'AFRIQUE CENTRALE | 71 |
| 3.3. ORGANISATION DU PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE AU CAMEROUN | 72 |
| 3.3.1. <i>Les intervenants</i> | 73 |
| 3.3.1.1. Le Ministère de la Santé Publique | 73 |
| 3.3.1.2. Les Organisations Non Gouvernementales pour le Développement | 76 |
| 3.3.1.3. Les autres structures impliquées dans la lutte | 77 |
| 3.3.1.4. L'APOC (African Programme for Onchocerciasis Control) | 77 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3.2. Les méthodes de distribution..... | 79 |
| 3.3.2.1. La place de l'éducation sanitaire..... | 80 |
| 3.3.2.2. Le recouvrement des coûts au Cameroun..... | 81 |
| 3.4. RÉSULTATS ET PROBLÈMES RENCONTRÉS | 82 |
| 3.4.1. Les foyers d'onchocercose traités jusqu'à présent..... | 82 |
| 3.4.1.1. Description..... | 82 |
| 3.4.1.2. Développement futur du programme de lutte contre l'onchocercose..... | 83 |
| 3.4.2. La couverture thérapeutique | 83 |
| 3.4.3. L'extension des distributions aux foyers de forêt..... | 84 |
| 4. LA LOASE | 85 |
| 4.1. MALADIE À TRANSMISSION VECTORIELLE | 86 |
| 4.1.1. Les chrysops..... | 86 |
| 4.1.2. <i>Loa loa</i> | 86 |
| 4.1.3. Répartition de <i>Loa loa</i> dans le monde..... | 87 |
| 4.1.4. Clinique..... | 87 |
| 4.1.5. Diagnostic | 88 |
| 4.1.6. Traitement | 88 |
| 4.1.7. Premiers essais de traitement de la loase par ivermectine..... | 89 |
| 4.2. LES ACCIDENTS POST-THÉRAPEUTIQUES | 92 |
| 4.2.1. Description du premier cas fatal..... | 92 |
| 4.2.2. Hypothèses étiologiques | 94 |
| 5. TRAVAUX PERSONNELS | 95 |
| 5.1. ETUDES CONCERNANT LES TROUBLES NEUROLOGIQUES APRÈS TRAITEMENT PAR IVERMECTINE..... | 96 |
| 5.1.1. Etude hospitalière des effets secondaires chez les patients présentant de fortes charges microfilariennes de <i>Loa loa</i> : Ducorps M, Gardon-Wendel N, Ranque S, Ndong W, Boussinesq M, Gardon J, Schneider D, Chippaux JP. Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. Bull Soc Path Ex 1995 ; 88 : 105-12..... | 97 |
| 5.1.1.1. Présentation de l'étude..... | 97 |
| 5.1.1.2. Résultats..... | 98 |
| 5.1.1.3. Discussion | 98 |
| 5.1.2. Première estimation de l'incidence des troubles neurologiques après traitement par ivermectine : Chippaux JP, Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Ernoult JC. Severe adverse reaction risks during mass treatment with ivermectin in loiasis-endemic areas. Parasitology Today 1996 ; 12 : 448-50..... | 108 |
| 5.1.2.1. Objectif et méthode | 108 |
| 5.1.2.2. Résultats..... | 108 |
| 5.1.2.3. Discussion | 109 |
| 5.1.3. Etude prospective de l'incidence des réactions neurologiques après traitement par ivermectine dans une région où l'onchocercose et la loase sont co-endémiques : Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangué, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for <i>Loa loa</i> infection. Lancet 1997 ; 350 :18-22..... | 113 |

| | |
|---|-----|
| 5.1.3.1. Présentation de l'étude..... | 113 |
| 5.1.3.2. Résultats..... | 114 |
| 5.1.3.3. Discussion..... | 117 |
| 5.1.4. Description clinique des cas : Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Kamgno J, Ngoumou P, Chippaux JP. Three probable cases of <i>Loa loa</i> encephalopathy following ivermectin treatment for onchocerciasis. <i>Am J Trop Med Hyg</i> (in press)..... | 123 |
| 5.1.4.1. Présentation de l'étude..... | 123 |
| 5.1.4.2. Résultats..... | 124 |
| 5.1.4.3. Discussion..... | 125 |
| 5.1.5. Les hémorragies conjonctivales et rétinienne (Fobi et al., article en préparation ci-joint)..... | 139 |
| 5.1.5.1. Présentation de l'étude..... | 139 |
| 5.1.5.2. Résultats..... | 139 |
| 5.1.5.3. Discussion..... | 140 |
| 5.1.6. Etude de la réduction de la microfilarémie à <i>Loa loa</i> six mois et un an après une prise d'ivermectine : Gardon J, Kamgno J, Folefack G, Gardon-Wendel N, Bouchité B, Boussineq M. Marked decrease in <i>Loa loa</i> microfilaraemia six and twelve months after a single dose of ivermectin. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> 1997 ; 91 :000-000 (in press) | 151 |
| 5.1.6.1. Présentation de l'étude..... | 151 |
| 5.1.6.2. Résultats..... | 152 |
| 5.1.6.3. Discussion..... | 154 |
| 5.1.7. La zone de répartition de la loase : Boussinesq M, Gardon J. Prevalence of <i>Loa loa</i> Microfilaraemia throughout the Area Endemic for the Infection. <i>Ann Trop Med Parasit</i> (in press) | 157 |
| 5.1.7.1. Présentation de l'étude..... | 157 |
| 5.1.7.2. Résultats..... | 157 |
| 5.1.7.3. Discussion..... | 157 |
| 5.2. ETUDE DES FACTEURS INFLUENCANT LA COUVERTURE THÉRAPEUTIQUE LORS D'UNE PREMIÈRE DISTRIBUTION D'IVERMECTINE : Gardon J, Macé JM, Cadot E, Ogil C, Godin C, Boussinesq M. Ivermectin-based control of onchocerciasis in northern Cameroon: individual factors influencing participation in community treatment. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> 1996 ; 90 : 218-22..... | 173 |
| 5.2.1. Présentation de l'étude..... | 173 |
| 5.2.2. Résultats..... | 173 |
| 5.2.3. Discussion..... | 173 |
| 5.3. ETUDE DE L'ÉVOLUTION DE LA COUVERTURE THÉRAPEUTIQUE AU COURS DES TRAITEMENTS SUCCESSIFS..... | 180 |
| 5.3.1. Introduction..... | 180 |
| 5.3.2. Population et méthode..... | 181 |
| 5.3.3. Résultats..... | 182 |
| 5.3.3.1. Population..... | 182 |
| 5.3.3.2. Taux de couverture thérapeutique..... | 182 |
| 5.3.3.3. Fidélité au traitement | 184 |
| 5.3.3.4. Comparaison des taux de couverture obtenus par différentes méthodes..... | 184 |
| 5.3.4. Discussion..... | 185 |

| | |
|---|------------|
| 6. PERSPECTIVES | 187 |
| 6.1. RECHERCHES EN COURS SUR LES POTENTIALITÉS MACROFILARICIDES DE L'IVERMECTINE | 188 |
| 6.2. EVALUATION DE LA COUVERTURE THÉRAPEUTIQUE | 188 |
| 6.3. EVALUATION DE LA FAISABILITÉ DE LA MISE EN PLACE D'UN SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE DANS LES RÉGIONS TRAITÉES PAR L'IVERMECTINE | 189 |
| 7. CONCLUSION | 191 |
| 8. RÉFÉRENCES..... | 195 |
| 9. ANNEXES | 213 |
| 10. TABLE DES MATIÈRES | 229 |

Summary

Ivermectin-based control of onchocerciasis in Africa.

Strategy, methods, constraints : the case of Cameroon

Onchocerciasis is a parasitic disease caused by the filaria *Onchocerca volvulus*, and whose distribution is mainly intertropical Africa. On account of its ocular complications, onchocerciasis constitutes a major public health problem. Its control was initially based on the destruction of the vector, i.e. blackflies of the genus *Simulium*. Since some 10 years, ivermectin has proven to be the first drug, suitable for mass treatment and control of onchocerciasis. Many non-governmental organizations, whose aims are to control blindness, have developed community based ivermectin distribution programmes. Recently, the World Bank and the WHO launched the African Programme for Onchocerciasis Control, its objective being to eliminate onchocerciasis as a public health problem from 19 African countries.

In the forested regions of Central Africa, onchocerciasis coexists with another human filariasis, loiasis, caused by the filaria *Loa loa*. As ivermectin distribution programmes extended those areas, cases of post-treatment, and eventually fatal, encephalopathy were recorded in patients harbouring very high *Loa* microfilaraemia. The studies included in the present work were mainly devoted to evaluate the incidence of such serious reactions, and to identify the associated risk factors. Five cases of ivermectin-induced *Loa* encephalopathy are described in detail. An early alarm signal indicating patients who might be about to develop severe neurological reactions has been identified. The relationship between the serious reactions and the intensity of the pre-treatment microfilaraemia has been modelled.

Another aim of our work was to identify some factors influencing the participation of individuals in ivermectin treatment. This study, conducted in a village of north Cameroon, demonstrated that the participation was closely associated with the attitude of the compound heads, and that it increased significantly as the distance between the compound and the distribution point decreased.

Résumé

La lutte contre l'onchocercose par l'ivermectine en Afrique.

Stratégies, modalités, difficultés :

l'exemple du Cameroun

L'onchocercose, que l'on rencontre essentiellement en Afrique intertropicale, est une maladie parasitaire causée par la filaire *Onchocerca volvulus*. Elle est responsable d'un important problème de santé publique, principalement lié à ses complications oculaires. La lutte contre cette endémie, initialement basée sur l'élimination de l'insecte vecteur, une mouche du genre *Simulium*, dispose depuis dix ans, avec l'ivermectine, d'un médicament efficace et applicable à large échelle. De nombreuses organisations non gouvernementales ayant pour objet la lutte contre la cécité se sont investies dans la mise en place de programmes de distribution communautaire d'ivermectine. Ces efforts sont actuellement soutenus par un programme international, initié par l'OMS et la Banque Mondiale, l'*African Programme for Onchocerciasis Control*, dont l'objectif est de faire disparaître le problème de santé publique posé par cette maladie.

Au moment où les distributions d'ivermectine se sont étendues aux régions forestières d'Afrique Centrale, des accidents post thérapeutiques sont survenus chez des patients infestés par une autre filariose, la loase. Une partie importante de ce travail est consacrée à l'étude des facteurs de risque et à l'estimation de l'incidence de ces événements graves qui se manifestent par des encéphalopathies filariennes parfois mortelles. Les aspects cliniques et épidémiologiques sont envisagés successivement, avec le souci d'apporter à la fois les éléments nécessaires au diagnostic et à la recherche de l'imputabilité du traitement et de la microfilarémie à *Loa loa*.

Une étude sur les déterminants conduisant les habitants d'un village à participer à une distribution d'ivermectine est également présentée. Cette étude permet de noter que le chef de famille joue un rôle essentiel dans la décision des membres d'une communauté de prendre le traitement et documente l'impact de la distance entre le lieu de résidence et le point de distribution sur le taux de participation.