

EFFICACITÉ PARASITOLOGIQUE DE TRAITEMENTS RÉPÉTÉS PAR L'IVERMECTINE DANS UN FOYER D'ONCHOCERCOSE DU NORD-CAMEROUN

Par M. BOUSSINESQ (*), J.-P. CHIPPAUX (*), J.-C. ERNOULD (*),
J. PROD'HON (*) & D. QUILLEVERÉ (**)(***)

Parasitological effects of repeated ivermectin treatments in an onchocerciasis focus in North-Cameroon.

Summary: 321 adults living in an hyperendemic onchocerciasis focus in North-Cameroon who received a first dose of ivermectin (150 µg/kg) in 1987 and a total of three, four or five doses from 1987 to 1991 were parasitologically examined in 1992. The prevalence of skin microfilariae (PMf) and the geometric mean microfilarial load (GMMf) were respectively reduced by 33 and 97 % from the initial values in the group of subjects who received five treatments. In 1992, the PMf and the GMMf were not significantly different in the groups which received three, four or five doses of ivermectin. It is not necessary to achieve an important drug coverage to maintain a tolerable level of infestation in the community.

Résumé : 321 sujets âgés de 15 ans et plus, vivant dans une zone d'hyperendémie onchocerquienne du Nord-Cameroun, traités pour la première fois par 150 µg/kg d'ivermectine en 1987 et ayant reçu au total trois à cinq fois la même dose de ce médicament ont été contrôlés du point de vue parasitologique en 1992. Chez les sujets ayant reçu cinq traitements, l'indice microfilarien (IMF) et la charge microfilarienne moyenne (MWCM) ont été respectivement réduits de 33 et de 97 % par rapport aux valeurs avant le premier traitement. En 1992, l'IMF et la MWCM n'étaient pas significativement différents chez les sujets traités trois, quatre ou cinq fois. Il n'est pas nécessaire d'atteindre une couverture thérapeutique élevée pour maintenir l'onchocercose à un niveau d'endémie tolérable pour la population.

INTRODUCTION

Des traitements à grande échelle par ivermectine sont administrés chaque année depuis 1987 dans les villages de la vallée de la Vina du Nord, zone d'hyperendémie onchocerquienne où le parasite est transmis principalement par *Simulium damnosum* s.s. et *S. sirbanum*. Des contrôles parasitologiques effectués en 1988 et en 1989 ont permis d'étudier l'évolution des charges microfilariennes dermiques six mois et un an après un traitement et six mois et un an après deux traitements espacés de six mois (13).

Deux séances de distribution ont été effectuées à un an d'intervalle en 1990 et en 1991. Nous présentons ici les résultats d'un contrôle parasitologique réalisé en 1992 à l'occasion d'un nouveau traitement.

Ce travail a reçu le soutien financier du Programme spécial PNUD/Banque Mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (ID n°870336).

(*) Antenne ORSTOM auprès du Centre Pasteur du Cameroun, BP-1274, Yaoundé, Cameroun.

(**) Chef VCU, Programme de Lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest, BP 549, Ouagadougou, Burkina Faso.

(***) Manuscrit n° 1365. Accepté le 27 mai 1993.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Méthode de prélèvement et calcul des indices

Les examens parasitologiques ont été pratiqués selon la méthodologie utilisée lors des contrôles précédents (13) : deux biopsies cutanées exsanguées ont été prélevées au niveau des crêtes iliaques droite et gauche en utilisant une pince de Holth 2 mm et le dénombrement des microfilaries issues des biopsies a été effectué après 24 heures d'incubation dans du sérum physiologique.

Les indices parasitologiques pris en compte sont la prévalence de la microfilariodermie (ou indice microfilarien, IMF) et la moyenne géométrique de Williams des charges microfilariennes individuelles par biopsie (MWCM).

Populations étudiées

Les villages étudiés sont situés à quelques kilomètres les uns des autres sur la route parallèle à l'axe

25 MARS 1994

N° : 39177 ex 1

ote : B

de la Vina. Pour l'ensemble de ces villages, initialement, l'indice microfilarien ajusté selon le sexe et l'âge (11) est de 87,6 % et la charge microfilarienne de communauté (Community Microfilarial Load ou CMFL (14)) est de 85,5 microfilaires par biopsie.

Trois cent vingt-et-un adultes (sujets de 15 ans et plus), examinés du point de vue parasitologique puis traités pour la première fois en 1987 et ayant reçu un total de trois à cinq traitements ont été à nouveau contrôlés en 1992. Ces sujets ont été répartis en cinq groupes en fonction du nombre de traitements reçus et en fonction de la prise ou non d'ivermectine en 1991, soit un an avant le dernier contrôle :

- T5 : sujets traités chaque année;
- T4+ : sujets traités quatre fois, y compris une fois en 1991;
- T4- : sujets traités quatre fois, mais non traités en 1991;
- T3+ : sujets traités trois fois, y compris une fois en 1991;
- T3- : sujets traités trois fois, mais non traités en 1991.

En 1987, avant tout traitement, les cinq groupes de sujets (tableau I) ne sont pas significativement différents en ce qui concerne l'âge moyen des sujets, l'IMF et la MWCM.

Parmi les 180 sujets du groupe T5, 173 avaient également fait l'objet d'un contrôle parasitologique six mois après la première prise d'ivermectine (groupe T5'). L'évolution des indices parasitologiques entre 1987, 1988 et 1992 a pu donc être étudiée chez ces sujets.

Traitement des données

Les tests utilisés sont le test du χ^2 (comparaison des IMF entre les différents groupes), le test F (comparaison des MWCM entre les différents groupes), et les tests de comparaison de séries appariées (comparaison des IMF et des MWCM observés successivement à l'intérieur d'un groupe).

RÉSULTATS

Évolution des indices parasitologiques entre 1987 et 1992 (tableau I)

Les IMF diminuent de manière significative entre 1987 et 1992 dans tous les groupes à l'exception du groupe T3+.

Les taux de réduction des IMF sont compris entre 17,2 % (groupe T3-) et 37,1 % (groupe T4+). Chez les sujets n'ayant pris que trois traitements, le taux de réduction de l'IMF est inférieur à 20 %, alors qu'il est supérieur à cette valeur dans les autres groupes, traités quatre ou cinq fois. Cependant, si l'on compare les indices microfilariens observés en 1992 dans les cinq groupes de sujets, on constate qu'ils ne sont pas significativement différents ($p > 0,20$).

Dans les groupes traités trois ou quatre fois, le taux de réduction des IMF en 1992 semble moins important si les sujets n'ont pas été traités en 1991. Toutefois, les IMF observés en 1992 ne sont pas significativement différents entre les groupes T4+ et T4- d'une part ($p > 0,20$) et entre les groupes T3+ et T3- d'autre part ($p > 0,30$).

La différence entre les MWCM observées en 1987 avant traitement et en 1992 est significative dans tous les groupes.

Les taux de réduction des MWCM sont compris entre 93,4 % (groupe T3-) et 97,3 % (groupes T5 et T4+). Si l'on compare les MWCM observées en 1992 dans les cinq groupes de sujets, on constate qu'elles ne sont pas significativement différentes ($p > 0,05$).

Dans les groupes traités trois ou quatre fois, le taux de réduction des MWCM en 1992 semble moins important chez les sujets qui n'ont pas été traités en 1991. Cependant, les MWCM observées en 1992 ne sont pas significativement différentes entre les groupes T4+ et T4- d'une part ($p > 0,20$) et entre les groupes T3+ et T3- d'autre part ($p > 0,10$).

Tab. I. — Évolution des indices parasitologiques entre 1987 et 1992.

Groupe	N	Age moyen	IMF (%)			MWCM (mf/biopsie)		
			1987	1992	TR 87/92	1987	1992	TR 87/92
T5	180	30	98,3	65,6	33,3	133,3	3,6	97,3
T4+	63	27	98,4	61,9	37,1	123	3,3	97,3
T4-	31	35	96,8	74,2	23,3	83,8	5,3	93,7
T3+	18	27,6	88,9	72,2	18,8	82,1	4,1	95
T3-	29	32,3	100	82,8	17,2	153,5	10,2	93,4

N : nombre de sujets.

IMF : indice microfilarien (%)

MWCM : charge microfilarienne moyenne (microfilaires par biopsie).

TR 87/92 : taux de réduction de l'indice entre 1987 et 1992.

Évolution des indices parasitologiques entre 1988 et 1992 chez les sujets traités chaque année

Dans le groupe T5, l'indice microfilarien passé entre 1988 et 1992 de 82,7 à 65,9 %. Cette baisse est significative ($p < 10^{-4}$). De même, la MWCM, qui passe de 5,2 à 3,5 microfilières par biopsie, diminue de manière significative entre 1988 et 1992 ($p < 0,01$).

DISCUSSION

Chez des sujets onchocerquiens, l'effet à long terme de traitements répétés par ivermectine sur les charges microfilariennes dermiques est mal connu. Des études concernant l'efficacité de deux traitements successifs ont été réalisées en Côte-d'Ivoire (10) et au Libéria (7, 16) sur un petit nombre de sujets, puis au Cameroun au cours d'un traitement à grande échelle (13). Deux études ont permis d'évaluer l'effet de quatre traitements par ivermectine administrés à six mois d'intervalle : l'une d'elle a été réalisée en Sierra Leone (18, 20) chez 318 sujets vivant dans une zone où l'onchocercose est transmise principalement par les simules du couple *S. soubrense-S. sanctipauli*; l'autre a été effectuée au Guatemala (3) chez un millier de sujets vivant dans une zone où le vecteur principal est *S. ochraceum*.

Notre étude est la première qui prend en compte l'effet de cinq traitements successifs. Elle permet par ailleurs d'évaluer l'effet de doses annuelles (et non semestrielles) d'ivermectine, cette fréquence de traitement étant celle qui est à l'heure actuelle utilisée au cours de la plupart des programmes de distribution. Enfin, elle a été réalisée dans une région où la transmission de l'onchocercose est intense et où les répercussions oculaires de la maladie sont sévères (1, 13). Cette zone peut donc être considérée comme représentative des zones devant être traitées en priorité par l'ivermectine.

Notre étude montre que cinq traitements successifs par ivermectine, administrés annuellement (à l'exception des deux premiers, donnés à six mois d'intervalle), entraînent un an après la dernière prise, une baisse significative, mais relativement faible (33,3 %), de la prévalence de la microfilarodermie chez des adultes vivant dans une zone d'hyperendémie onchocerquienne. Cette baisse se poursuit, chez les sujets traités chaque année, après le deuxième traitement. Les taux de réduction observés en Sierra Leone et au Guatemala (3, 20) sont beaucoup plus importants que celui observé au Nord-Cameroun bien que cinq (et non quatre) traitements aient été administrés dans cette dernière zone. Ceci est probablement lié aux faits que dans ces deux premiers pays, les traitements étaient plus rapprochés, que le dernier contrôle parasitologique a été effectué six mois (et non un an)

après la dernière prise d'ivermectine et que la transmission de l'onchocercose était moins intense.

La baisse des charges microfilariennes dermiques est beaucoup plus marquée que celle des indices microfilariens. Cette baisse, importante six mois après un traitement initial (13), se poursuit après le deuxième traitement. Les taux de réduction des charges microfilariennes observés en Sierra Leone et au Guatemala (3, 20) sont comparables à ceux relevés au Nord-Cameroun. Il semble donc que la fréquence des traitements et le niveau de transmission initial du parasite aient peu d'influence sur cet indicateur alors qu'ils en ont une sur l'évolution de la prévalence de l'infestation.

Par ailleurs, nos résultats indiquent que le fait d'avoir pris, pendant les quatre ans et demi suivant une première prise d'ivermectine, deux, trois ou quatre traitements a peu d'influence sur le niveau des indices parasitologiques observé à la fin de ce délai. Les effectifs de certains des groupes suivis au cours de notre étude sont certes relativement faibles, ce qui peut expliquer que les IMF et les MWCM observés en 1992 ne sont pas significativement différents entre les groupes; on peut cependant affirmer que le fait d'échapper à un ou deux traitements en l'espace de cinq ans n'a que peu de conséquences sur le niveau d'infestation des sujets à la fin de ce délai.

En dehors de toute considération concernant la logistique, le choix du protocole optimal de distribution à large échelle de l'ivermectine est déterminé par l'effet des traitements sur l'évolution des lésions oculaires, sur la transmission de la maladie et sur les charges microfilariennes moyennes dans la communauté, ces dernières étant en relation avec la fréquence des complications oculaires.

En ce qui concerne l'évolution des lésions oculaires, malgré certains résultats encourageants, nous ne disposons actuellement pas d'un recul suffisant pour juger définitivement de l'efficacité de traitements répétés par l'ivermectine, notamment sur les lésions graves du segment postérieur de l'œil (5, 9, 19). De plus, l'influence de l'intervalle entre les traitements sur l'évolution des lésions oculaires n'est pas connue. Dans l'attente de données plus précises, ce point ne peut donc être actuellement pris en compte pour définir le meilleur protocole de distribution de l'ivermectine.

D'autre part, le traitement à large échelle de populations onchocerquiennes par l'ivermectine entraîne une réduction de la transmission du parasite (4, 13, 15, 17). Une interruption de cette dernière permettrait de limiter la durée des programmes de distribution, qui sont actuellement prévus pour durer au moins dix ans. Il apparaît cependant douteux que des traitements répétés parviennent jamais à atteindre ce but (6, 8). Ceci sera d'autant plus vrai dans les foyers de savane d'Afrique de l'Ouest ou d'Afrique Centrale, où l'onchocercose est transmise par *S. dam-*

nosum s. s. et *S. sirbanum*. Chez ces vecteurs, il existe en effet un phénomène de limitation très marqué : le pourcentage de microfilaires poursuivant leur développement est d'autant plus important que le nombre de microfilaires ingérées est plus faible (2, 12). En conséquence, il apparaît que l'impact des traitements sur la transmission de l'onchocercose ne peut être un facteur déterminant pour définir les protocoles des campagnes de distribution de l'ivermectine.

Il semble donc à l'heure actuelle que, dans les foyers d'onchocercose de savane, la fréquence des traitements doit être choisie uniquement en fonction du seuil de tolérabilité de la maladie, défini par la charge microfilarienne moyenne. Dans les foyers où la transmission de la maladie est intense, il est recommandé d'administrer les deux premiers traitements à six mois d'intervalle (13). Par la suite, des traitements annuels paraissent largement suffisants. Bien plus, nos résultats semblent indiquer qu'une couverture thérapeutique de l'ordre de 60 % de la population éligible au cours de chaque séance de distribution permet de maintenir le niveau d'endémie à un niveau acceptable. Le fait de ne pas avoir à dépasser ce seuil de couverture permet d'alléger considérablement la logistique et le coût des programmes de traitement à large échelle par l'ivermectine.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON (J.), FUGLSANG (H.), HAMILTON (P. J. S.) & MARSHALL (T. F. DE C.). — Studies on onchocerciasis in the United Cameroon Republic. II. Comparison of onchocerciasis in rain-forest and sudan-savanna. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1974, **68**, 209-222.
- BAIN (O.). — Transmission des filarioses. Limitation des passages des microfilaires ingérées vers l'hémocèle du vecteur; interprétation. *Ann. Parasitol.*, 1971, **46**, 613-631.
- COLLINS (R. C.), GONZALES-PERALTA (C.), CASTRO (J.), ZEA-FLORES (G.), CUPP (M. S.), RICHARDS Jr (F. O.) & CUPP (E. W.). — Ivermectin: reduction in prevalence and infection intensity of *Onchocerca volvulus* following biannual treatments in five Guatemalan communities. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992, **47**, 156-169.
- CUPP (E. W.), OCHOA (J. O.), COLLINS (R. C.), CUPP (M. S.), GONZALES-PERALTA (C.), CASTRO (J.) & ZEA-FLORES (G.). — The effects of repetitive community-wide ivermectin treatment on transmission of *Onchocerca volvulus* in Guatemala. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992, **47**, 170-180.
- DADZIE (K. Y.), 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**, 267-271.
- DUKE (B. O. L.). — Onchocerciasis (River Blindness) - Can it be eradicated? *Parasitology Today*, 1990, **6**, 82-84.
- GREENE (B. M.), BROWN (K. R.) & TAYLOR (H. R.). — Use of ivermectin in humans: In: W. C. CAMPBELL (ed.), *Ivermectin and abamectin*, pp. 311-323, Springer-Verlag, New York, 1989.
- HABBEMA (J. D. F.), ALLEY (E. S.), PLAISIER (A. P.), VAN OORTMARSSSEN (G. J.) & REMME (J. H. F.). — Epidemiological modelling for onchocerciasis control. *Parasitology Today*, 1992, **8**, 99-103.
- LAFLEUR (C.), BOUSSINESQ (M.), FOBI (G.), AUDUGÉ (A.), BANOS (M.-T.), CHIPPAUX (J.-P.), ERNOULD (J.-C.), ROLLAND (A.) & PROD'HON (J.). — Évolution sous traitement par ivermectine des lésions onchocercariennes du fond d'œil : résultats de l'analyse de rétinographies successives. I. Congreso Internacional de las Asociaciones Sudoccidental-Europeas de Parasitología (ICASEP I), Valencia, 1-5 juillet 1991, p. 466.
- LARIVIÈRE (M.), BEAUVAIS (B.), AZIZ (M.), GARIN (Y. J.-F.), ABELOOS (J.), DEROUIN (F.), BAMBA (M.), FERLY-THERIZOL (M.), SARFATI (C.), BASSET (D.), BASSET (A.), TOURE (Y.), SONG (D.) & GAXOTTE (P.). — Étude en Côte-d'Ivoire (1985-1987) de l'efficacité et de la tolérance de l'ivermectine (Mectizan®) dans l'onchocercose humaine. II. Évaluation, 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.*, 1989, **82**, 48-57.
- MOREAU (J.-P.), 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.
- PHILIPPON (B.) & BAIN (O.). — Transmission de l'onchocercose humaine en zone de savane d'Afrique Occidentale. Passage des microfilaires d'*Onchocerca volvulus* Leuck. dans l'hémocèle de la femelle de *Simulium damnosum* Th. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, 1972, **10**, 251-261.
- PROD'HON (J.), BOUSSINESQ (M.), FOBI (G.), PRUD'HOM (J.-M.), ENYONG (P.), LAFLEUR (C.) & QUILLÉVÉRE (D.). — Lutte contre l'onchocercose par ivermectine : résultats d'une campagne de masse au Nord-Cameroun. *Bull. OMS*, 1991, **69**, 443-450.
- REMME (J.), BA (O.), DADZIE (K. Y.) & KARAM (M.). — A force-of-infection model for onchocerciasis and its applications in the epidemiological evaluation of the Onchocerciasis Control Programme in the Volta River basin area. *Bull. OMS*, 1986, **64**, 667-681.
- REMME (J.), BAKER (R. H. A.), DE SOLE (G.), DADZIE (K. Y.), WALSH (J. F.), ADAMS (M. A.), ALLEY (E. S.) & AVISSEY (H. S. K.). — 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. Parasitol.*, 1989, **40**, 367-374.
- TAYLOR (H. R.) & GREENE (B. M.). — The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1989, **41**, 460-466.
- TRIPS (M.), CHILDS (J. E.), FRYAUFF (D. J.), GREENE (B. M.), WILLIAMS (P. N.), MUNOZ (B. E.), PACQUÉ (M. C.) & TAYLOR (H. R.). — 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**, 148-156.
- WHITWORTH (J.). — Treatment of onchocerciasis with ivermectin in Sierra Leone. *Parasitology Today*, 1992, **8**, 138-140.
- WHITWORTH (J. A. G.), GILBERT (C. E.), MABEY (D. M.), MAUDE (G. H.), MORGAN (D.) & TAYLOR (D. W.). — Effects of repeated doses of ivermectin on ocular onchocerciasis: community-based trial in Sierra Leone. *Lancet*, 1991, **338**, 1100-1103.
- WHITWORTH (J. A. G.), MORGAN (D.), MAUDE (G. H.), LUTY (A. J. F.) & TAYLOR (D. W.). — A community trial of ivermectin for onchocerciasis in Sierra Leone: clinical and parasitological responses to four doses given at six-monthly intervals. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1992, **86**, 277-280.