

*Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie du Mali*

TRAITEMENT DE MASSE PAR LA DIETHYLCARBAMAZINE
D'UN VILLAGE D'HYPERENDEMIIE ONCHOCERQUIENNE
DE LA REGION DE BAMAKO

THESE

Présentée et Soutenue publiquement le 7 Décembre 1977 devant
l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

par

Tiéma Sisoko

Né le 18 Janvier 1953 à Moutdiah (NARA)

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

Jury :

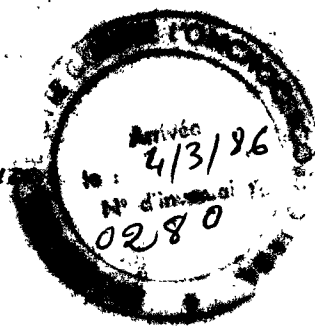
PRESIDENT : Monsieur le Professeur
M. GENTILINI

MEMBRES :

Mt. le Professeur PH. RANQUE

Mt. le Docteur S. SOW

Mr. le Docteur E. LOREAL



Dr. A. PROST
OMS/ONCHOCERCOSE
B. P. 547
OUAGADOUGOU
HAUTE-VOLTA

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACADEMIQUE 1976-1977

Directeur Général : Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint : Professeur Bocar SALL
Secrétaire Général : Monsieur Godefroy COULIBALY
Econome : Monsieur Moussa DIAKITE
Conseiller Technique : Professeur Agr. Philippe RANQUE.

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeurs :

- Yves MILLET : Physiologie, Marseille
- Sadio SYLLA : Anatomie-Dissection, Dakar
- Oumar SYLLA : Chimie organique, Dakar
- Humbert GIONO-BARBER : Pharmacodynamie, Dakar
- G. G R A S : Toxicologie-Hydrologie, Dakar
- J. JOSSELIN : Biochimie, Dakar

Docteurs :

- K O P P : Anatomie pathologie-Histologie, Marseille
- LAFFARGUE : Obstétrique, Marseille
- CHEVRIER : Biologie, Dakar
- Richard SALVAN : Biophysique, Marseille
- Madame GIONO-BARBER : Anatomie-Physiologie humaines, Dakar.

PROFESSEURS TITULAIRES RESIDANT A BAMAKO

Professeurs :

- | | |
|----------------------|-------------------------------------|
| - Aliou BA | : Ophtalmologie |
| - Bocar SALL | : Orthopédie-Traumatologie-Anatomie |
| - Mamadou DEMBELE | : Chirurgie générale |
| - Mohamed TOURE | : Pédiatrie |
| - Souleymane SANGARE | : Pneumo-phtisiologie |
| - Mamadou KOUMARE | : Pharmacologie-Matières médicales |
| - Pierre SAINT-ANDRE | : Dermato-Vénérologie-Léprologie |
| - Philippe RANQUE | : Parasitologie |
| - Bernard DUFLO | : Pathologie médicale-Thérapeutique |

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteurs :

- | | |
|-------------------------|---|
| - Faran SAMAKE | - Psychiatrie |
| - Aly GUINDO | - Sémiologie digestive |
| - Abdoulaye AG-RHALY | - Sémiologie rénale |
| - Sory KEITA | - Microbiologie |
| - Yaya FOFANA | - Microbiologie |
| - Moctar DIOP | - Sémiologie chirurgicale |
| - Balla COULIBALY | - Pédiatrie-Médecine du Travail |
| - Bénitiéni FOFANA | - Obstétrique |
| - Mamadou Lamine TRAORE | - Gynécologie-Obstétrique-Médecine légale |
| - Boubacar Cisse | - Dermatologie |
| - Yacouba COULIBALY | - Stomatologie |
| - Sidi Yaya SIMAGA | - Santé publique |

Mesdames :

- | | |
|-------------------------|--------------------|
| - CAMARA (Sarata) MATGA | - Chimie organique |
| - KEITA (Sarratou) BA | - Biologie animale |

Monsieur :

- | | |
|-----------|---------------------|
| - SERREZA | - Hygiène du milieu |
|-----------|---------------------|

CHARGES DE COURS

Docteurs :

- Diénébou DOUMBIA : Chimie générale, minérale et organique
- L. AVRAMOV : Psychiatrie
- Christian DULAT : Microbiologie
- Patrick DEFONTAINE : ~~Physiologie Anesthésie Réanimation Toxicol.~~
- Marie-Colette DEFONTAINE : Gynécologie-Hématologie
- Emile LOREAL : ~~O.R.L.~~
- Gérard TRUSCHEL : ~~Anatomie Traumatologie Sémiologie chirurgic.~~
- Henri DUCAM : Pathologie cardio-vasculaire
- Boukassoum HAIDARA : Galénique-Chimie organique
- Elisabeth ASTORQUIZA : Epidémiologie
- Hubert BALIQUE : Santé publique
- Remy FAURE : Radiologie
- Elie HAMAOUI : Urologie

Madame :

- Brigitte DUFLO : Sémiologie digestive

Professeurs :

- Tiémoko MALLET - Mathématiques
- Mamadou GUISSÉ - Mathématiques
- N'Golo DIARRA - Botanique
- Ibrahim TOURE - Physique
- Lassana KEITA - Physique
- Alassane Cissé - ~~Physiologie générale-Cryptogamie~~

Messieurs :

- OLLER - Hydrologie
- MARTIN - Chimie analytique.

A tous les miens
Mes frères et soeurs
Cousins et cousines

Oncles et Tantes

Je dédie cette Thèse en témoignage de mon profond
attachement.

A mon oncle Djanguina COULIBALY

Pour votre soutien inestimable.

Au Docteur Pierre Carpha SISSOKO
et à toute sa famille

Avec mes sentiments affectueux.

A tous mes amis et à leurs familles

A tous mes aînés, cadets et confrères de promotion
de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du
Mali

Mes plus profonds sentiments d'amitié et de fraternité.

Au regretté Docteur Jean Jacques LEVEUF

Pour nous avoir inculqué l'esprit de Santé Publique.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX.

A tous les Professeurs de l'E.N.I.P.

A tout le personnel de la Direction et du secrétariat de l'Ecole,

A tout le personnel subalterne

Toute ma reconnaissance.

A toute notre équipe de prospection et parti-
culièrement à Abdoulaye TRAORE, Ambadigné TRIBINE
et DOLO

Pour leur concours inestimable
Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère
reconnaissance

A tous ceux qui nous ont accordé leur aide

L'assurance de nos sincères remerciements.

Au Président de notre Jury de Thèse

Mr. le Professeur Marc GENTILINI
Hôpital de la Bitié - PARIS

Pour nous avoir fait l'honneur de présider cette
Thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de toute notre
gratitude.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX.

A NOTRE JURY

Monsieur le Professeur Philippe RANQUE

Votre enseignement de la Parasitologie nous
a grandement facilité ce travail

Veillez trouver ici l'expression de nos sentiments
respectueux et dévoués.

Monsieur le Docteur Emile LOREAL

Directeur de l'Institut d'Ophthalmologie Tropicale
de l'Afrique de l'Ouest (I.O.T.A.)

Vous m'avez dirigé tout au long de ce travail
en dépit de vos immenses tâches quotidiennes.
Je ne saurais trop vous remercier de votre
précieuse collaboration.

Croyez à toute ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Souleymane SOW

Directeur Service des Grandes Endémies - BAMAKO

Pour avoir accepté en dépit de vos multiples
occupations, de participer à notre jury de Thèse.

L'assurance de tous nos remerciements.

X

X

X

A la mémoire de notre regretté Camarade de promotion

Monsieur Abdoulaye KONATE

Nous dédions également cette Thèse.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

! !
! I N T R O D U C T I O N !
! !

I N T R O D U C T I O N

L'onchocercose parasitose provoquée par une filaire du genre *onchocerca* appartenant en l'espèce *volvulus* sévit à l'état endémique en Afrique entre le 15ème degré de latitude Nord et le 13ème degré de latitude Sud.

Elle se traduit cliniquement par le triple syndrome, kystique, cutané et oculaire et par une altération de l'état général du malade lorsque l'infestation est élevée.

Ce sont essentiellement les lésions oculaires qui font la gravité de la maladie car elles conduisent fréquemment à la malvoyance et à la cécité.

En Afrique de l'Ouest, le vecteur appartient en l'espèce des simulies : *simulium Damnosum* Théobald. (Le Berre).

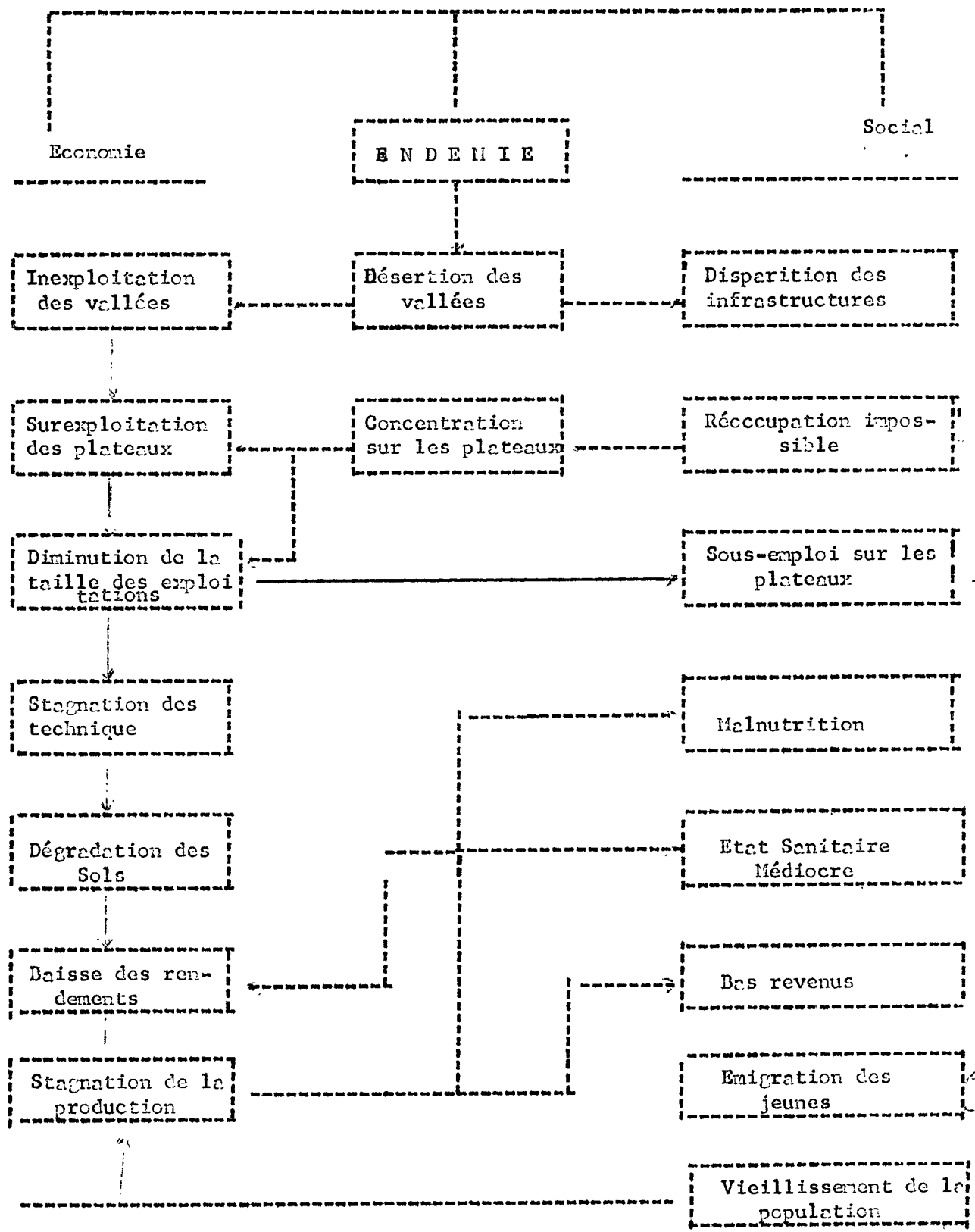
Ce diptère nématocère vit le long des cours d'eau à débit rapide, ses larves ne se développant que dans les eaux bien oxygénées ce qui nécessite une vitesse de l'ordre de 0,60 m à 2 mètres par seconde.

La maladie sévit donc dans les vallées bien irriguées et fertiles que peu à peu les habitants désertent devant la nuisance du moucheron et surtout devant la menace de la cécité.

Les conséquences socio-économiques de cet exode schématisées dans le tableau n° 1 sont telles que les états où sévit cette parasitose la considèrent comme un problème majeur de Santé Publique et qu'un vaste programme régional de lutte contre l'onchocercose financé par des organismes internationaux (PNUD, FAO, BIRD etc...) est en cours d'exécution par l'O.N.S.

XXXXXXXXXXXXXXX.

Influence de l'onchocercose sur la répartition de la
Population et sur la production



Ce programme de lutte intéresse une superficie d'environ 700.000 Km² et concerne le Bénin, le Ghana, la Côte d'Ivoire, le Mali, le Togo et la Haute-Volta.

Démarrées en 1974, les opérations prévues doivent durer 20 ans.

1. - Dirigé dans un premier temps contre le vecteur, ce programme envisage également une action chimiothérapique; la suppression de la transmission qui doit être obtenue par la destruction du vecteur n'empêche pas l'évolution de la maladie chez les sujets parasités et il est inconcevable de lui laisser ces malades encourir le risque de devenir aveugles.

On dispose actuellement de deux médicaments ; la suramine macrofilaricide puissant à activité microfilaricide non négligeable et la diéthylcarbamazine (1) microfilaricide puissant à activité macrofilaricide faible sinon nulle.

Ces deux médicaments associés sont capables d'interrompre la chaîne épidémiologique de l'onchocercose au niveau de l'hôte humain. Mais leurs effets secondaires sont susceptibles de limiter leur utilisation en campagne de masse.

2 - 1 - La suramine : Elle est habituellement utilisée selon la posologie de Duke = 6,10 g en 7 injections intraveineuses à raison d'une injection hebdomadaire ; on commence par une injection de 0,10 g pour décèler une éventuelle idiosyncrasie et l'on poursuit par des injections de 1 g.

Chaque injection doit être précédée d'une recherche de l'albuminurie, la suramine présentant une certaine toxicité rénale.

Les contre-indications sont nombreuses : elle ne doit pas être prescrite :

- Avant l'âge de 15 ans et chez les sujets âgés
- En cas de grossesse
- En cas de maladie cardiovasculaire et rénale
- En cas de mauvais état général;

(1) Nous utiliserons l'abréviation de D.E.C.

D'autres parts elle doit être stoppée en cas d'accidents survenant au cours du traitement, accidents soit immédiats : choc avec ou sans collapsus ; soit précoces : diarrhées profuses, toxidermies bulleuses, algies divers albuminurie massive avec cylindriurie.

Cependant malgré cette possibilité d'accidents graves et malgré les contraintes logistiques qu'impose son mode d'emploi, quelques expérimentations ont été effectuées en thérapeutique de masse :

- Expérimentation de Picq JJ ; Rolland A et Roux J en 1974 dans un village voltaïque de mésocendémie sous couverture insecticide. Le dernier contrôle pratiqué 10 mois après la dernière injection a montré que chez les sujets traités la positivité des biopsies cutanées exsangues (B.C.E.) est tombée de 100 % à 12 %, le taux de microfilaires dans la chambre antérieure de l'œil (M.F.C.A.) de 11 % à 0 %. Par contre aucune modification n'est survenue dans le lot témoin.

Le médicament s'est donc révélé efficace et d'après les expérimentateurs la tolérance a été bonne.

Mais il s'agissait là d'un village de mésocendémie onchocerquienne où l'état général des sujets était bon, et il était permis avec Philippe DEMBELE (Thèse 1976) de douter d'obtenir une pareille tolérance dans un foyer d'hyperendémie chez les sujets affaiblis par la parasitose.

Une expérimentation en cours effectuée par le Docteur ROUGEMONT en 1974 dans un village d'hyperendémie onchocerquienne prouve que ce doute était justifié. Cette expérimentation se déroulait selon plusieurs protocoles thérapeutiques prévoyant des injections des doses 16 mg/Kg soit hebdomadaire pendant 7 semaines soit mensuelles pendant 6 mois.

Mais des incidents sont survenus dès le début d'expérimentation au cours de la dose d'essai de 0,2 g ou au cours de la première injection thérapeutique :

- Eruptions papuleuses évoluant en quelques jours comme des pustules vaccinales.
- Oedème de Quincke avec collapsus
- Algies diverses
- Enfin diarrhées profuses.

Par ailleurs on notifiât dans le rapport une pareille expérimentation effectuée par Duke au Soudan selon le protocole thérapeutique suivant : 0,2g ; 0,4g ; 0,6g ; 0,8g ; 1g ; 1g ; 1g (= 5g au total).

L'expérimentation n'a pas été poursuivie jusqu'au bout chez la majorité des sujets et ce pour des raisons cliniques ou biologiques mais aussi par le fait que beaucoup de sujets ne revenaient pas après la 2ème, 3ème ou 4ème injection sans qu'on cherche à savoir la raison de ces absences.

Le Docteur ROUGEMONT estime que les sujets présentent une hypersensibilité à l'action toxique du médicament du fait de l'importance quantitative de leur infection et envisage de poursuivre son expérimentation à des doses qui seront encore réduites.

2 - 2 - La diéthylcarbamazine (D.E.C. = Notézine)

Elle est utilisée par voie orale. Elle n'est pas toxique mais non seulement elle provoque aux premières prises la réaction désagréable et parfois sévère de Mazzotti, mais encore lorsqu'elle est utilisée aux doses classiques elle peut déclencher des réactions oculaires graves ou aggraver les lésions oculaires existantes.

Son action sur les microfilaire a été particulièrement étudiées durant ces dernières années à l'I.O.T.A. de Bamako par les chercheurs de l'U.E.R. de Médecine et de Santé Tropicale de Marseille :

- Sur le plan cutané : passage transdermique des microfilières s'effectuant soit passivement soit activement.

Certaines microfilières plus ou moins dégénérées s'observent au sein de microabcès en situation de plus en plus superficielle pour ce retrouver dans la couche cornée au bout de quatre à cinq jours. D'autres microfilières apparemment non modifiées quittent activement le derme en suivant les voies de moindre résistances.

Cette résistance différente des microfilières à l'action de la D.E.C. et le fait que le médicament soit inactif in vitro sur le parasite font que l'on peut éliminer l'idée d'une action toxique directe au profit d'explications métaboliques ou immunologiques (DE GRANDPRE).

Actuellement l'hypothèse suivantes est invoquée: sous l'action du médicament les larves démasqueraient un antigène immédiatement pris en compte par les anticorps circulants de l'hôte. Les complexes Ag Ac ainsi formés attireraient secondairement les cellules responsables de la phagocytose (JOSUE).

- Sur le plan viscéral : apparition fréquente d'une microfilarurie ou accentuation spectaculaire d'une microfilarurie préexistante (Colombani LOREAL, Picq et ROUX)

- La réaction de Mazzotti : est la traduction clinique de la lyse microfilarienne.

ROUGEMONT A et Coll classent les effets secondaires de la D.E.C. en effets immédiats et en effets ~~ré~~ retardés.

• Effets immédiats (apparaissant 15 minutes à 3 heures après la première prise) prurit entraînant des lésions de grattage.

• Effets retardés :

- signes subjectifs

prurit, larmoiement algies diverses, vertiges, asthénie et fièvre

- Signes objectifs

Hyperhémie conjonctivale syndrome ganglionnaire

Eruptions maculopapuleuses et oedème des membres, du scrotum et

de la verge. Tous les degrés existent dans la réaction de Mazzotti

qui peut se borner à un simple prurit. Son intensité est fonction du degré d'infestation. On a rapporté des accidents mortels survenus en Ethiopie au cours d'un traitement à la D.E.C.. Il s'agissait de sujets dont l'état général était très mauvais. Ces sujets n'ont présenté aucune des réactions cliniques normales qui accompagnent la mort des parasites. Le coma puis la mort sont survenus le 2ème ou 3ème jour du traitement.

Bien qu'il ne soit fermement prouvé que la D.E.C. soit la cause de ces décès, il semble plus prudent de la stopper immédiatement lorsqu'un sujet fortement infesté, à l'état général mauvais, ne présente aucune réaction clinique à la première prise.

- Sur le plan oculaire : QUERRE, DIALLO et GRAVELLINE ont montré que des cures répétées de D.E.C. étaient susceptibles de provoquer des réactions oculaires sérieuses et même graves.

VEDY, SIROL et COUM ont décrit une rétinoopathie ponctuée albescen- te survenant après administration d'une dose de D.E.C. au moins égale à 80 cgr

Cependant à l'Institut d'Ophtalmologie Tropicale de l'Afrique (IOTA) où la D.E.C. est utilisée à dose filées 50 cgr en une prise hebdomadaire, d'une part il n'a pas été observé de réactions oculaires sérieuses, d'autre part la rétinoopathie ponctuée albescen- te a été observée chez des onchocercariens avant tout traitement (E.LOREAL, A.WADE).

Cette posologie a minima conseillée par DUKE et déjà utilisée en Haute Volta par De GABRIEL, au Nigéria par LOW, est efficace. A l'IOTA les malades ainsi traités sont négativés après une à trois cures de 10 semaines. De plus les réactions de Mazzotti sont moins violentes qu'en traitement quotidien et s'atténuent pour disparaître pratiquement après 5 ou 6 prises.

- En thérapeutique de masse : La D.E.C. a été expérimentée à diverses reprises en cures brèves à posologie quotidienne progressive. Les réactions violentes observées ont provoqué l'abandon de ces tentatives, alors que les campagnes de masse à la D.E.C. contre les filarioses lymphatiques dans le Pacifique furent un succès.

LOW au Nigéria en donnant 5 cgr de D.E.C. par semaine a amélioré les dermatoses prurigineuses de ses onchocercariens et observé qu'il obtenait d'aussi bons résultats qu'avec des doses fortes répétées.

Rolland et Prost en 1973 ont traité pendant un an quatre villages voltaïques sous couverture insecticide depuis des années selon le protocole suivant : une première cure de 200 cgr de D.E.C. réparties sur neuf jours à doses progressives puis 5 cgr par semaine pendant un an. Après un an d'autotraitement 33 % des sujets ont négativé leur biopsie cutanée et la charge microfilarienne moyenne est tombée de 30 à 10 microfilaires. Les lésions bénignes ont été améliorées et on a pas retrouvé de microfilaires dans la chambre antérieure de l'oeil.

ROUGELENT et Coll ont poursuivi durant un an de février 1975 à février 1976 une expérience de chimiothérapie par la D.E.C. dans un village d'hyperendémie onchocercarienne de la région de Bamako. La D.E.C. a été administrée à tous les sujets de plus de 10 ans à la dose de 25 mg, toutes les 12 heures durant 36 heures. Devant l'importance des réactions, la posologie progressive initialement prévue a été abandonnée et la D.E.C. a été prescrite par la suite à raison de 5 cgr par semaine durant le reste de l'année en autotraitement. Le contrôle effectué un an après a montré que "l'opération a été un succès partiel". Il semblerait que plus de la moitié des sujets auraient poursuivi leur traitement. Une nouvelle fois ce travail a mis en évidence que tout traitement collectif est non seulement un problème technique et médical mais encore un problème socio-psychologique.

Rolland, Ballereau puis LOREAL ont soumis durant 3 ans à une thérapeutique semblable un foyer de mésoendémie des environs de Bamako. Les résultats de cette expérimentation ont été rapportés dans la Thèse de Philippe DEMBELE (Bamako 1976: Traitement de masse par la DEC de quatre villages de mésoendémie onchocercarienne de la région de Bamako). Ils sont satisfaisants :

- Bonne tolérance

- Bonne tolérance
- Diminution de la prévalence
- Chute du degré d'infestation
- Absence de réactions oculaires graves etc...

Mais étant donné la possibilité de réactions violentes à la D.E.C. chez les sujets très parasités, il convenait de procéder à une expérimentation identique en zone d'hyperendémie. C'est ce qui a été réalisé par le service de Médecine sociopréventive du Mali et l'Institut d'Ophtalmologie Tropicale de Bamako.

Ce sont les premiers résultats de cette expérimentation que nous rapportons ici.

Signalons enfin à votre attention que de nouveaux produits sont en cours d'expérimentation à la section parasitologie du centre Muraz (O.C.G.G.E. Bobo-Dioulasso).

- Le lévamisole
- L'association lévamisole - D.E.C.
- Et enfin le méthrifonate.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX.

! !
! ESSAI THERAPEUTIQUE DE MASSE PAR LA D.E.C. DANS !
! UN VILLAGE D'HYPEREMEMIE ONCHOCERQUIENNE !
! !

Depuis juin 1976 un traitement de masse par la D.E.C. à doses filées a été instauré dans un village d'hyperendémie onchocerquienne proche de Bamako sans couverture insecticide.

I. - BUT DE L'EXPERIMENTATION

La thérapeutique de masse par la D.E.C. ayant fait ses preuves en zone de mésoendémie onchocerquienne, il s'agissait d'une part d'étudier la possibilité d'appliquer une telle thérapeutique en zone d'hyperendémie malgré les réactions violentes susceptibles d'être observées, et d'autre part de juger de son efficacité sur le degré d'infestation individuelle cutanée qui conditionne les lésions oculaires.

II. - DONNEES GEOGRAPHIQUES

Le village choisi Kognini est situé sur la rive droite du Niger dont il est distant de 1,500 Km, à 20 Km en aval de Bamako.

Ce village est entouré des canaux d'irrigation de la zone d'exploitation agricole de Baguinéda.

III. - ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE PRELIMINAIRE

Elle a été réalisée en Mai 1976 par le service de Médecine socio-préventive du Mali et l'IOTA selon la méthodologie suivante.

- Le recensement des habitants par familles à l'aide des cahiers administratifs.
- La pesée
- La recherche des nodules onchocerquiens
- Les biopsies cutanées exsangues quantitatives.
 - Prélèvement au niveau de chaque crête iliaque à l'aide de la pince de Walser modifiée par Paufique (3m).
 - Fragments biopsie déposés dans une goutte d'eau distillée sur une lame.
 - Lecture au bout d'une demi-heure, addition des microfilières dénombrées dans chaque fragment, moyenne arithmétique donnant la charge microfilarienne cutanée individuelle.
- Examen Ophtalmologique comprenant
 - Prise de l'acuité visuelle
 - Examen à la lampe à fente et à l'ophtalmoscope électrique après dilatation pupillaire par instillation oculaire de collyres mydriatiques et massage du globe oculaire.

Cette enquête montre qu'avec une positivité cutanée de 66,6 % un pourcentage de porteurs de Kystes de 36,8 % et un taux de lésions oculaires graves de 16 %, ce village peut être considéré comme hyperendémique (Tableau I A et B).

TABIEAU 1. 7 : Enquête préliminaire

Sujets Révisés	Sujets examinés	D.C.E. +	Porteurs de Kistes	Cat.F. Moyenne	Lésions otu- laires graves	Cécités
210	182	120	67	16	30	4
	86,6 %	66,6 %	36,8 %		16 %	2 %