

┌

ETUDE DE L'EFFICACITE DE L'IVERMECTINE (MECTIZAN®) DANS UN VILLAGE D'HYPERENDEMIE ONCHOCERQUIENNE DE LA REPUBLIQUE CENTRAFRICAINE

J. TESTA*, G. FEINDIRONGAI*, A. AUZEMERY**, J. DELMONT*

RESUME

Un traitement par ivermectine à la dose de 200 mcg/kg en prise unique a été administré à 153 habitants d'un village d'hyperendémie onchocercienne dans le Nord-Ouest de la République Centrafricaine. La tolérance clinique fut bonne chez la moitié des personnes, avec des effets secondaires peu marqués chez les autres. Des contrôles parasitologiques effectués à 1, 6 et 9 mois après traitement ont montré une réduction des densités microfilariennes moyennes, respectivement à 97,9 %, 94,6 % et 90,6 % de leur valeur initiale, confirmant l'effet microfilaricide prolongé de l'ivermectine. Cet essai thérapeutique, a précédé la mise en place d'un programme de chimiothérapie de masse dans la région concernée.

Mots-clés : Onchocercose, Ivermectine, République Centrafricaine.

SUMMARY

Efficacy and tolerance of ivermectine (MECTIZAN®) in an onchocerciasis hyperendemic village of the Central African Republic.

A treatment with single dose ivermectine (200 mcg/kg) has been given to 153 inhabitants of an onchocerciasis hyperendemic village in the North-Western region of the Central African Republic. The clinical tolerance was satisfactory in half the subjects with mild reactions in the others.

Parasitologic controls were performed at 3, 6 and 9 months after treatment and showed a reduction of the mean microfilaricidal density, respectively to 97,9 %, 94,6 % and 90,6 % of their initial value. These results confirm the microfilaricidal long-term effect of ivermectine. The present trial was conducted before implementing a mass chemotherapy campaigns in the surrounded region.

Key-words : Onchocerciasis, ivermectine, Central African Republic.

I - INTRODUCTION

De nombreuses études menées dans différents pays ont mis en évidence l'efficacité et la bonne tolérance, aussi bien clinique que biologique, de l'ivermectine (MECTIZAN®), dérivé synthétique de l'avermectine B1, utilisé comme microfilaricide dans le traitement de l'onchocercose (4, 7, 12). En République Centrafricaine, d'importants foyers d'onchocercose ont été mis en évidence lors d'enquêtes entomologiques (11) et parasitologiques (3, 9) dans la région Nord-Ouest du pays. Il nous a paru intéressant d'effectuer une étude sur l'efficacité et la tolérance clinique de l'ivermectine dans cette région avant le début d'un programme de chimiothérapie de masse par ce médicament.

II - MATERIEL ET METHODES

1 - Lieu d'étude

Cette étude s'est déroulée de Mai 198 à Janvier 1990 dans le village de Gbatong-Gassa, sur la route de Bozoum, à 10 km de Bossangoa, chef-lieu de la préfecture de l'Ouham qui présente un climat de type soudano-guinéen avec une végétation de type savane arbustive. Le village se trouve à 2 km du fleuve Ouham qui présente, à ce niveau, un cours accidenté par la présence de bancs rocheux. La saison des pluies s'y étend d'Avril à Octobre avec une pluviométrie moyenne de 1400 mm d'eau.

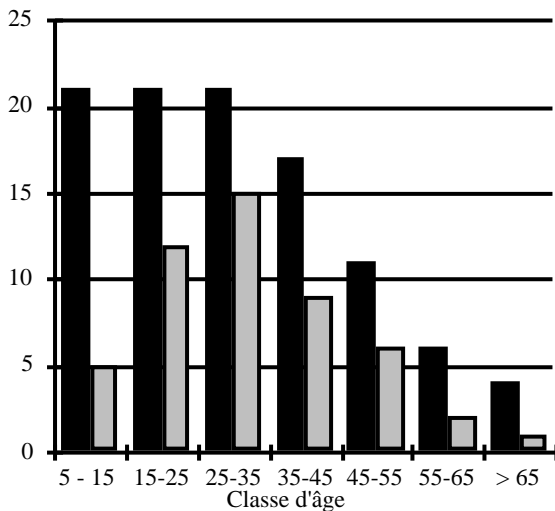
2 - Population étudiée

Dans ce village d'une population totale de 250 habitants, nous avons examiné tous les habitants qui le désiraient mais les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes et allaitantes ont été exclus du protocole thérapeutique. Au total 153 personnes ont été traitées dont 104 de sexe masculin et 49 de sexe féminin. Les âges extrêmes étaient de 5 et 75 ans ; la moyenne des âges est de 30,5 ans. La distribution par classe d'âge et par sexe est représentée par la figure 1.

* Faculté des Sciences de la Santé, BP 1383, Bangui (République Centrafricaine)

** Centre National Hospitalier Universitaire, Bangui (République Centrafricaine)

FIGURE 1
Distribution par classe d'âge et
sexe de la population étudiée



3 - Examens cliniques et parasitologiques

Pour chaque sujet, nous avons pratiqué un examen clinique et une recherche de microfilaries dermiques. Deux prélèvements aux crêtes iliaques droite et gauche sont réalisées grâce à une pince de Walzer. Chaque prélèvement est déposé dans le godet d'une plaque à sérologie contenant 2 gouttes de sérum physiologique. Cette enquête se déroulant avec de faibles moyens logistiques, il n'a pas été possible de peser les fragments cutanés ainsi que de les faire incuber 24 h dans un milieu spécial. Nous avons été amené à employer la méthode suivante : au bout de 30 minutes, les plaques sont observées directement au microscope à l'objectif 4, les godets positifs sont notés, puis le fragment de peau est enlevé, ce qui permet un comptage direct des microfilaries. En cas de forte charge parasitaire, les microfilaries sont rassemblées en "pelote de fil" et il est difficile de procéder à leur numérotation. Afin de la faciliter, le contenu du godet est aspiré avec une seringue et déposé sur une lame de verre. Cette méthode ne donne qu'un résultat approximatif mais elle permet l'examen d'un grand nombre de snip dans la même journée et sa parfaite reproductibilité permet de comparer l'évolution de

la microfilarodermie après traitement. Une moyenne arithmétique des résultats quantitatifs des deux snips est effectuée pour chaque sujet et pour calculer la densité microfilarienne moyenne nous utilisons la moyenne de William qui permet de tenir compte des résultats négatifs. Chez tous les malades nous avons mesuré l'acuité visuelle grâce à l'échelle pour illettrés de Snell. Seuls 86 sujets ont pu bénéficier d'un examen ophtalmologique à la lampe à fente et d'un fond d'oeil. Les patients ne présentant aucun critère d'exclusion ont reçu une dose d'ivermectine de 200 mcg/kg en une seule prise. Une surveillance clinique a été effectuée durant les 48 heures suivantes et les effets secondaires notés. La tolérance biologique n'a pas été étudiée. Un contrôle parasitologique a été effectué à 1 mois, 6 mois et 9 mois.

III - RESULTATS

1 - Epidémiologie de l'onchocercose dans le village

a) Etude clinique

Le signe clinique le plus souvent rencontré est le prurit. La présence d'un ou plusieurs nodules, très spécifique de l'infection onchocerquienne, est retrouvée dans la moitié des cas (cf. tableau 1).

TABLEAU 1

Distribution des signes cliniques observés

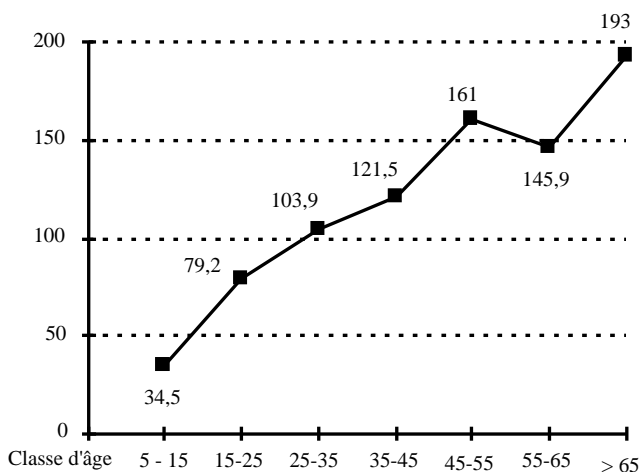
Prurit	:	81,7 %
Nodule	:	50,5 %
Lésions de grattage	:	50,3 %
Dépigmentation	:	12,3 %
Pachydermie	:	10,5 %

Le nombre de cécités observés est très important dans ce village où nous avons recensé 28 aveugles (soit 18,3 % des personnes examinées et près de 10 % de la population totale). L'âge moyen de ces aveugles est de 35,6 ans. L'acuité visuelle moyenne est de 4. A l'interrogatoire, 61,6 % des sujets se plaignent de prurit oculaire, 51,2 % d'héméralopie et 38,4 % de photophobie. L'examen à la lampe à fente a permis de noter 11,6 % de kératite et le fond d'oeil 8,8 % de chorioretinite.

b) Etude parasitologique

Sur 153 personnes prélevées, 152 présentaient des microfilaraires soit un taux de prévalence de 99,3 %. La microfilarodermie moyenne est de 91,6 microfilaraires par snip ; les valeurs extrêmes sont 1 et 400 microfilaraires par snip. Les taux de prévalence par sexe et par classe d'âge ne diffèrent pas significativement. La microfilarodermie moyenne est strictement comparable entre les deux sexes (91,8 mf/snip chez les hommes ; 91,2 mf/snip chez les femmes) ; par contre on note son augmentation croissante avec l'âge (figure 2).

FIGURE 2 :
Distribution de la microfilarodermie en fonction de l'âge



2 - Résultats après traitement par l'ivermectine

a) Contrôles parasitologiques

L'évolution du taux de prévalence du parasitisme microfilarien après une prise unique de 200 mcg/kg d'ivermectine met en évidence au bout d'un mois une chute du taux qui se rapproche du tiers de sa valeur initiale. Au 6ème et plus encore au 9ème mois, les taux de prévalence ont fortement réaugmenté sans atteindre cependant la valeur préexistante au traitement. La microfilarodermie moyenne présente une chute considérable au bout d'un mois et son niveau reste encore très faible au bout de 9 mois (taux de réduction de 90,6 % de la microfilarodermie moyenne initiale) (cf. tableau 2).

TABLEAU 2
Evolution du taux de prévalence du parasitisme microfilarien et de la microfilarodermie moyenne (microfilaraires/snip) après prise d'une dose unique de 200 mcg/kg d'ivermectine

	J0	1 mois	6 mois	9 mois
Effectif examiné	153	147	121	70
Taux prévalence	99,3	38,8	83,5	92,9
Microfilarodermie	91,6	1,9	4,9	8,6

b) Tolérance clinique

Sur l'ensemble des 153 personnes traitées nous n'avons noté aucune réaction grave nécessitant une hospitalisation. Les effets secondaires survenus de façon très souvent associés dans les 12 à 24 heures suivant le traitement sont les suivants (cf. tableau 3) :

TABLEAU 3
Effets secondaires après prise d'ivermectine

Céphalées	:	45,1 %
Arthralgies	:	38,6 %
Myalgies	:	32,7 %
Exacerbation prurit	:	32,7 %
Réactions lymphatiques	:	13,7 %
Fièvre	:	13,1 %
Vertiges	:	4,6 %
Photophobie	:	3,9 %

IV - DISCUSSION

Depuis le premier rapport de l'activité de l'ivermectine dans l'onchocercose humaine au Sénégal (2), de multiples études ont démontré l'efficacité de ce médicament dont l'effet microfilaricide est rapide et prolongé (7, 10, 12). Dans notre enquête menée en zone d'hyperendémie onchocercosique, l'administration de 200 mcg/kg d'ivermectine a entraîné une diminution importante du taux de prévalence du parasitisme microfilarien qui, de 99,3 %, sa valeur initiale, a chuté à 38,8 % lors du premier contrôle effectué 1 mois après le traitement. Quant au taux de réduction de la densité microfilarienne moyenne, il est de 97,9 % à ce même contrôle. En Côte d'Ivoire, LARIVIERE et coll (7) ont observé que la réduction de la charge microfilarienne

était en fait très précoce et que le niveau le plus bas était atteint au 3ème mois (taux de réduction de 99 % dans un groupe d'onchocercariens traités par 200 mcg/kg d'ivermectine). Des études comparatives en double insu menées au Sénégal (5), au Mali (8), au Libéria (6) et au Ghana (1), ont montré que si l'efficacité immédiate de la diéthylcarbamazine (DEC) est tout à fait similaire à celle de l'ivermectine, par contre ce dernier médicament a un effet microfilaricide beaucoup plus prolongé. Dans notre étude, les taux de réductions des densités microfilarieuses moyennes sont de 94,6 % au 6ème mois et de 90,6 % au 9ème mois par rapport à leur valeur initiale avant traitement. La persistance à 6, 9 et même 12 mois de microfilarodermie moyenne aux environs de 10 % de leur valeur initiale a aussi été mise en évidence en Côte d'Ivoire (7), au Mali (12) et au Cameroun (10), autorisant la prise périodique du médicament sur un rythme annuel pour maintenir la microfilarodermie à un faible taux.

Concernant la tolérance, nous n'avons enregistré dans notre étude aucun effet secondaire grave. De même que dans l'étude de LARIVIERE et coll. en Côte d'Ivoire (7), la réaction la plus souvent relevée chez nos sujets dans les heures suivant le traitement est la céphalée (45 % d'entre eux). La fréquence de survenue d'une hypertrophie ganglionnaire douloureuse et souvent fébrile est comparable dans les deux études. L'exacerbation du prurit a été constatée dans 32,7 %, soit à un taux similaire à celui observé

dans l'étude de PROD'HON et coll. au Cameroun (10). Après administration de DEC, on constate la même diversité de réactions adverses mais, avec l'ivermectine, elles sont moins fréquentes et moins intenses (7) ; de plus, lors de nouvelles administrations, les effets secondaires deviennent négligeables (8).

CONCLUSION

Cette étude menée dans un village d'hyperendémie onchocercarienne de la République Centrafricaine prouve une fois de plus l'efficacité rapide et prolongée de l'ivermectine sur l'onchocercose à la dose de 200 mcg/kg en prise unique et sa relative tolérance clinique. D'autres études ayant déjà mis en évidence ses bonnes tolérances oculaire et biologique, ce médicament peut être administré de façon périodique en campagne de masse pour diminuer l'infection onchocercarienne et ses répercussions cliniques. Suite à l'essai thérapeutique rapporté, deux programmes de chimiothérapie adoptant un rythme annuel de distribution médicamenteuse et portant sur plusieurs dizaines de milliers de personnes ont été entrepris dans les régions de l'Ouham et de l'Ouham Pendé.

Nos remerciements s'adressent au Docteur Ph. GAXOTTE et au Laboratoire MERCK SHARP et DOHME pour avoir bien voulu mettre à notre disposition le MECTIZAN®.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AWADZI K., DADZIE K.Y., SCHULZ-KEY H., GILLES H.M. FULFORD A.J., AZIZ M.H.
The chemotherapy of onchocerciasis XI. A double blind comparative study of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo in human onchocerciasis in Northern Ghana.
Am. Trop. Med. Parasit., 1986, 80, (4), 433-442.
- 2 - AZIZ M.A., DIALLO S., DIOP MAR I., LARIVIERE M., PORTA M.
Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis.
Lancet, 1982, 2, 171-173.
- 3 - CAVALLO A.P.
Enquête sur l'endémie onchocercarienne en R.C.A. dans le foyer de l'Ouham-Pende. - *Bull. Liais. Doc. OCEAC*, 1984, (63), 63-72.
- 4 - COULAUD J.P., LARIVIERE M., GERVAIS M.C., GAXOTTE PH., AZIZ A., DELUOL A.M., CENAC J.
Traitement de l'onchocercose humaine par l'ivermectine.
Bull. Soc. Path. Exo., 1983, 76, (5), 681-688.
- 5 - DIALLO S., LARIVIERE M., DIALLO J.S., DIOP MAR I., AZIZ M.A., N'DIR O., BADIANE S., GAXOTTE P., VICTORIUS A., SCHULZ-KEY M.
Etude comparative en double aveugle de la tolérance et de l'efficacité de l'ivermectine (MK 933) et du citrate de diéthylcarbamazine (DEC) dans le traitement de l'onchocercose humaine.
Méd. Afr. Noire, 1985, 32, 417-438.
- 6 - GREENE B.M., TAYLOR H.R., CUPP E.W., MURPHY R.P., WHITE A.T., AZIZ M.A., SCHULZ-KEY H., D'ANNA S.A., NEWLAND H.S., GOLDSCHMIDT L.P., AUER C., HANSON A.P., FREEMAN S.V., REBER E.W., WILLIAMS P.N.
Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis.
New Engl. J. Med., 1985, 313, (3), 133-138.
- 7 - LARIVIERE M., BEAUVAIS B., AZIZ M., GARIN Y.J.F., ABELOOS J., DEROUIN F., BAMBA M., FERLY-THERIZOL M., BOSSEBOEUF C., SARFATI C., BASSET D., BASSET A., TOURE Y., SONG D., GAXOTTE PH.
Etude en Côte d'Ivoire de l'efficacité et de la tolérance de l'ivermectine (Mectizan) dans l'onchocercose humaine. I - Etude comparative en double insu de 220 sujets onchocercariens traités par dose unique orale de 100, 150 ou 200 g/kg.
Bull. Soc. Path. Exo., 1989, 82, 35-47.
- 8 - LARIVIERE M., VINGTAIN P., AZIZ M., BEAUVAIS B., WEIMAN D., DEROIN 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, 174-177.

9 - LE MAO G., NGUEMBY E., PONTECAILLE A.

Enquête-sondage sur l'onchocercose dans le foyer de l'Ouham en R.C.A.
Bull. Liais. Doc. OCEAC, 1985, (71), 99-105.

10 - PROD'HON J., BOUSSINESQ M., FOBI G., MALAGAL C., ENYONG P., PRUD'HON J.M., RENZ A., LAFLEUR C., JACQUELIN P., DINGA J., TOUFIC N., TRAORE-LAMIZANA M., MADI T., BENOIST L., LEGROS P., QUILLEVERE D.

Etude de faisabilité au Nord-Cameroun d'un programme de lutte chimiothérapeutique (ivermectine ou MECTIZAN®) contre l'onchocercose applicable en campagne de masse.

Bull. Liais. doc. OCEAC, 1988, 86, 83-88.

11 - TRAORE-LAMIZANA M., KLEIN J.M., NOUTOUA YAKOMA L.
Etude sur la faisabilité d'une campagne de lutte contre l'onchocercose dans les hauts bassins de la Sanga, de la Benoué, du Logone et du Chari.

Enquête sur la densité des femelles piqueuses de *S. damnosum* s.l et leur infestation par *O. volvulus* dans trois stations du Nord-Ouest de la République Centrafricaine, au début de la saison des pluies.

Bull. liais. doc OCEAC, 1984, 65, 89-122.

12 - VINGTAIN P., PICHARD E., GINOUX J., COULIBALY S.M., BISSAN Y., RANQUE P., THILLAYE B.

Ivermectine et onchocercose humaine. A propos d'une étude portant sur 234 onchocerci en République du Mali.

Bull. Soc. Path. Exot., 1988, 81, (2), 260-270.