

PREVENTION DES EFFETS SECONDAIRES DE LA DIETHYLCARBAMAZINE AU COURS DU TRAITEMENT DE LA FILARIOSE LOA LOA PAR LA LORATADINE OU LA BETAMETHASONE

A. SAME-EKOBO*, T. KUETE**

RESUME

L'importance des effets secondaires au cours des traitements anti-filariens est à l'origine de nombreuses interruptions et échecs thérapeutiques. La diéthylcarbamazine (DEC), médicament de référence, ou l'ivermectine, provoquent des effets secondaires parfois sévères lorsqu'elles ne sont pas associées à un antihistaminique ou à un corticoïde. Dans cette optique, nous avons procédé à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de 2 médicaments au cours du traitement de la loase par la DEC. Le premier, la loratadine est un antihistaminique des récepteurs H1 périphériques, administré par voie orale à raison d'un comprimé de 10 mg/j pendant 30 jours. Le second, la bétaméthasone, un anti-inflammatoire stéroïdien administré par voie intramusculaire à une dose de 7 mg, éventuellement renouvelable 21 jours plus tard. L'étude inclut 60 patients âgés de 15 ans à 60 ans, constitués en 2 groupes selon leur parasitémie : le groupe A avec une microfilarémie < 2000/ml est traité avec la loratadine (Clarityne®) alors que le groupe B avec une microfilarémie > 2000/ml est traité avec la bétaméthasone (Diprostène®). Les résultats montrent que Clarityne® et Diprostène® sont deux médicaments efficaces et bien tolérés dans la prévention des manifestations d'intolérance au cours du traitement de la loase. Ils agissent aussi bien sur les troubles liés au ver que sur les troubles dus à la diéthylcarbamazine. Les clairances des manifestations liées au ver sont courtes, comprises entre 2 jours et 4,75 jours chez les sujets traités avec la Clarityne®, et entre 1,3 et 2,2 jours chez ceux traités avec le Diprostène®. S'agissant de l'intensité des effets secondaires en fonction de la parasitémie, les données obtenues confirment que la loase peut efficacement être traitée par la DEC-Clarityne® lorsque la parasitémie est < à 2.000 microfilaries/ml, ou par la DEC-Diprostène® dans les cas d'hypermicrofilarémie > à 2.000 éléments/ml. Dans le contexte géographique actuel de polyparasitisme dominé par les infections mixtes Loa loa et Onchocerca dans notre zone d'étude, le schéma thérapeutique proposé s'est avéré hautement efficace et bien toléré.

Mots clés : Diéthylcarbamazine, Loratadine, Bétaméthasone, Loa loa, Yaoundé, Cameroun

SUMMARY

The large spectrum of side effects and their extent during antifilarial treatments usually lead to the therapeutic failure or to the interruption of treatment. Diethylcarbamazine (DEC) or ivermectine cause potentially side effects if they are not associated to an antihistamine or to a corticosteroid medicine. In that context, an oral form (1 tablet/d for 30 days) of antihistamine (loratadine, acting on H1 peripheral receptors) and one intramuscular injection of an anti inflammatory (betamethasone which is a corticosteroid compound) were given in order to evaluate their efficacy and tolerance during the treatment of loasis with DEC. They were assessed in a randomised trial. Including 60 Camerounian patients aged from 15 to 60 years, suffering from loasis, were enrolled in the study. The level of parasitemia requested prior to treatment with Clarityne® was < 2000 microfilaremia / cm³ for group A, while for group B (receiving Diprostene®) minimum parasitemia requested prior to treatment was >2000 microfilaremia / cm³. Results are reported as follows : both Clarityne® and Diprostene® were effective and well tolerated in patients treated with DEC. Clinical features, clearance time were between 2 and 4,75 days in group A and 1,3 day to 2,2 days in group B. The frequencies of the adverse effects which have been documented were greatly different : 53,3 % in Clarityne® group, 16,6 % in Diprostene® group. Taking in consideration the level of parasitemia, our data indicate that if parasitemia is < 2000 microfilaria/cc³, treatment should include whenever possible, only DEC + loratadine ; in case of parasitemia is > 2000 microfilaria/cc³, the recommended treatment should be DEC + Diprostene®. In the geographical context of the site of this study where mixed infections L. loa + O. volvulus are predominant, that therapeutic scheme appeared to be both effective and well tolerated.

Key words : Diethylcarbamazine, Loratadine, Betamethasone, Loa loa, Yaounde, Cameroon.

*Laboratoire de Parasitologie. CHU. Yaoundé. Cameroun.

** Laboratoire de Parasitologie Mycologie et Immunologie Parasitaire.

Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales. Université de Yaoundé I - Cameroun.

I - INTRODUCTION

L'importance des effets secondaires en fréquence et en intensité au cours des traitements anti-filariens (1) sont à l'origine de nombreuses interruptions et échecs des traitements.

En effet, la diéthylcarbamazine (DEC), médicament de référence des traitements des filarioses est généralement mal tolérée. En cas de charge parasitaire élevée en microfilaires et/ou en l'absence d'une association à un antihistaminique ou à un corticoïde, elle donne lieu à des effets adverses allant du simple prurit à des manifestations d'intolérance graves, parfois mortelles (2).

L'ivermectine dont l'utilisation a été actualisée en 1994 (3) puis en 1998 (4) par les mises au point déconseillant sa prescription chez les sujets souffrant d'une infection mixte loase et onchocercose, ne devrait a priori être administré que dans le contexte géographique de foyers purs. Ce produit ne semble en effet bien toléré que pour les cas de mono-parasitisme par *Onchocerca volvulus*, *Loa loa* et *Wuchereria bancrofti*, ou pour les cas de pluri-parasitisme excluant la loase.

En outre, en Afrique Centrale et notamment au Cameroun (5), l'hyperparasitémie à *Loa loa* serait aussi à l'origine d'importantes réactions adverses au traitement par l'ivermectine.

La présente étude est entreprise dans ce contexte, de manière à réévaluer, dans le cadre de «Bonnes Pratiques Cliniques» l'efficacité d'un antihistaminique de dernière génération, sélectif des récepteurs H1 périphériques, la loratadine¹ (Clarityne® comprimé) et d'un anti-inflammatoire stéroïdien à effet prolongé, la bétaméthasone (Diprostène® injectable) sur les effets secondaires du traitement par la diéthylcarbamazine (DEC).

II - OBJECTIF

Le but assigné à ce double essai est de déterminer au cours du traitement par la DEC de la filariose *Loa loa*, l'efficacité de la loratadine par voie orale d'une part et d'autre part de la bétaméthasone par voie intramusculaire sur l'apparition des effets secondaires.

1. Loratadine : contrairement aux antihistaminiques à courte durée d'action, la loratadine n'a pas d'effets anticholinergiques ; elle ne provoque donc ni sédation, ni dépression du système nerveux central à type de somnolence.

Pour atteindre ce but, les objectifs spécifiques suivants ont été fixés :

- Identifier et quantifier les microfilaires *Loa loa* dans les frottis et les culots de concentration sanguins des patients recrutés,
- Evaluer sur les plans clinique et hématologique, l'efficacité du traitement sur la base de 5 paramètres : taux de guérison, taux de réduction de la charge parasitaire, clairances des manifestations cliniques majeures liées au parasite (prurit, œdème de Calabar, migration du ver sous la conjonctive, reptation du ver sous la peau), taux d'éosinophilie sanguine,
- Apprécier la tolérance (clinique, hématologique et urinaire), la compliance et l'acceptabilité de Clarityne® et Diprostène®.

III - MATERIEL ET METHODES

Cette étude a été réalisée dans les laboratoires de Parasitologie de la Faculté de Médecine et du CHU de Yaoundé. La région de Yaoundé est un vaste foyer de *Loa loa* avec la coexistence de quelques cas de parasitisme par *Onchocerca volvulus* (6). L'ivermectine a connu ici ses premiers effets secondaires les plus dramatiques (4).

Il s'agit d'un essai clinique comparatif, randomisé, simple et sans placebo, ouvert aux malades atteints de loase confirmée au laboratoire.

Elle inclut 60 sujets âgés de 15 à 60 ans sur les critères cliniques (prurit avec ou sans les autres manifestations de filariose) et biologiques (*Loa loa* avec une parasitémie inférieure à 2000 microfilaires/ml pour le groupe A (soumis à la Clarityne®) et supérieure à 2000 microfilaires pour le groupe B (soumis au Diprostène®).

Ont été exclus² les enfants âgés de moins de 15 ans, les adultes de plus de 60 ans, les femmes enceintes ou allaitantes, les patients hypersensibles à la loratadine, et ceux connus ou suspectés d'avoir une contre indication aux corticoïdes par voie générale, ou soumis à une corticothérapie récente (moins de 4 semaines).

Les patients ainsi sélectionnés ont été constitués en

2. Les porteurs d'une infection mixte *Loa loa* + *Onchocerca volvulus* ou *Loa loa* + *Mansonella perstans*, n'ont pas été exclus de l'étude.

Prévention des effets secondaires...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (5)

deux groupes selon leur parasitémie :

- groupe A : microfilarémie < 2000/ml de sang,
- groupe B : microfilarémie > 2000 / ml de sang total.

Les patients du groupe A prennent un comprimé de Clarityne® le matin, en même temps que leur traitement à la DEC³.

Les patients du groupe B reçoivent une injection de Diprostène® en intramusculaire le premier jour du traitement à la DEC, et si nécessaire, une seconde injection 3 à 4 semaines plus tard.

Pour chaque sujet, l'histoire de la maladie et les affections concomitantes sont précisées.

La posologie utilisée est la suivante :

Groupe A

1. DEC en comprimés dosés à 50 mg : du premier au quatrième jour : 1/4 de comprimé le matin et le soir ; 5^e, 6^e, 7^e et 8^e jours : 1/2 de comprimé le matin et le soir ; les jours suivants (par paliers de 4 jours) : 3/4 comprimé matin et soir, puis 1 et 2 comprimés, matin et soir, soit une dose totale de 36 comprimés en 30 jours de traitement.
2. Loratadine (Clarityne®) comprimés à 10 mg : 1 comprimé/jour pendant 30 jours consécutifs, soit au total 30 comprimés par malade.

Groupe B

1. Pour la DEC même schéma thérapeutique que pour

le groupe A.

2. Bétaméthasone (Diprostène®) en ampoules de 1 ml pour injections intramusculaires, dosées à 7 mg de bétaméthasone : 1 injection IM lente d'une ampoule, éventuellement renouvelable à 21 jours d'intervalle.

L'observance, l'efficacité et les effets indésirables du médicament ont été appréciés chez chaque malade, une fois par jour à J0, J7, J14, J21 et J28, par un examen clinique (avec recherche des manifestations liées à la loase⁴ et celles liées à la DEC⁵) et par les paramètres suivants : taux de réduction de la parasitémie à J28, protéinurie et hématurie à J0, J7, J14, J21 et J28, taux de guérison.

En cas d'effet secondaire grave mettant le pronostic vital en jeu, le malade sort de l'étude et reçoit un traitement d'urgence approprié.

IV - RESULTATS

IV.1 Echantillon des sujets examinés

L'échantillon retenu se compose de 60 malades âgés de 15 ans à 60 ans, atteints de filariose Loa loa avec des charges parasitaires comprises en moyenne entre 943 et 3926 microfilaires Loa loa/ml avant le traitement. Le tableau 1 rapporte la répartition des sujets par catégorie d'âge et selon le sexe, les charges parasitaires moyennes dans chaque catégorie.

Tableau 1 : Répartition des sujets de chaque groupe selon l'âge, le sexe et les charges parasitaires avant le traitement

Classes d'âge	Groupe A			Groupe B			Charges parasitaires initiales/ml			
	SM	SF	SM + SF	SM	SF	SM + SF	Groupe A	Groupe B	Moyennes du groupe A	Moyennes du groupe B
15-19 ans	3	1	4	1	3	4	3770	15 590	943	3148
20-39 ans	10	3	13	10	7	17	12072	56982	929	3334
40 ans et +	7	6	13	6	3	9	11234	35342	865	3926
Totaux	20	10	30	17	13	30	27076	104914	903	3498

Groupe A : sujets traités avec la loratadine (Clarityne®).
SM = nombre de sujets de sexe masculin

Groupe B : sujets traités avec la bétaméthasone (Diprostène®).
SF = nombre de sujets de sexe féminin

3. DEC : Diéthylcarbamazine citrate 50 mg. Ludego - Belgium.

4. Manifestations cliniques liées à la loase : prurit, œdème de Calabar, migration sous-conjonctivale de la filaire adulte, reptation du ver adulte sous la peau.

5. Manifestations cliniques liées à la Diéthylcarbamazine (DEC) : prurit, vertiges, troubles digestifs, céphalées, arthralgies, encéphalite, néphropathie, cardiopathie.

┌

Prévention des effets secondaires...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (5)

IV.2 Effets anti-parasitaires des deux types de traitements

IV.2.1 Taux de guérison

Reflétant l'effet du «tout ou rien» du médicament, le taux de guérison correspond au pourcentage après traitement, des sujets dont les frottis sanguins et les culots de concentration à la saponine ne montrent plus de microfilaire *Loa loa*. Ce taux s'élève à 66,7 % à J28 pour le groupe A et 50 % pour le groupe B. Dans l'ensemble, la moyenne du taux de guérison est de 58,3 % (Tableau 2).

IV.2.2 Réduction des charges parasitaires

Pour l'ensemble des patients correctement traités, à J28, les parasitémies totales exprimées en nombre de microfilaries/ml (mf/ml) sont passés dans le groupe B de

104.914 avant le traitement (soit une moyenne de 3498 par patient) à 13.150 (soit en moyenne 877 par patient) et dans le groupe A de 27.076 à 9144, pendant le même intervalle de temps, (soit des moyennes de 903 mf/ml avant traitement et de 458 mf/ml après traitement). Ces baisses des charges microfilariémiques correspondent à des taux de réduction à J28 de 87,5 % pour le groupe B et de 66,2 % pour le groupe A (Tableau 3 et Fig.2). Dans l'ensemble, chez les sujets non guéris des 2 groupes, la microfilariémie a également subi une régression sensible, passant de 1981 éléments/ml par patient avant traitement à 892 éléments/ml à J28 ; soit un taux de réduction de la microfilariémie initiale de 55 %. Analysée en fonction de l'âge (tableau 3), la réduction de la parasitémie semble être plus forte chez les sujets âgés que chez les enfants ; mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

Tableau 2 : Evolution du taux de guérison en fonction du type de traitement dans les différentes classes d'âge

	Groupe A			Groupe B			TOTAL (Groupe A + Groupe B)		
	J0		J28	J0		J28	J0		J28
	SE	SG	TG	SE	SG	TG	SE	SG	TG
15-19 ans	4	3	75%	4	2	50%	8	5	62,50%
20-39 ans	13	8	61,50%	17	9	52,90%	30	17	56,70%
40 ans et +	13	9	69,20%	19	4	21%	22	13	59,10%
Totaux	30	20	66,70%	30	15	50%	60	35	58,30%

Groupe A : sujets traités avec la loratadine (Clarityne®).
SE = nombre de sujets examinés

Groupe B : sujets traités avec la bétaméthasone (Diprostène®).
SG = nombre de sujets guéris
TG = Taux de guérison

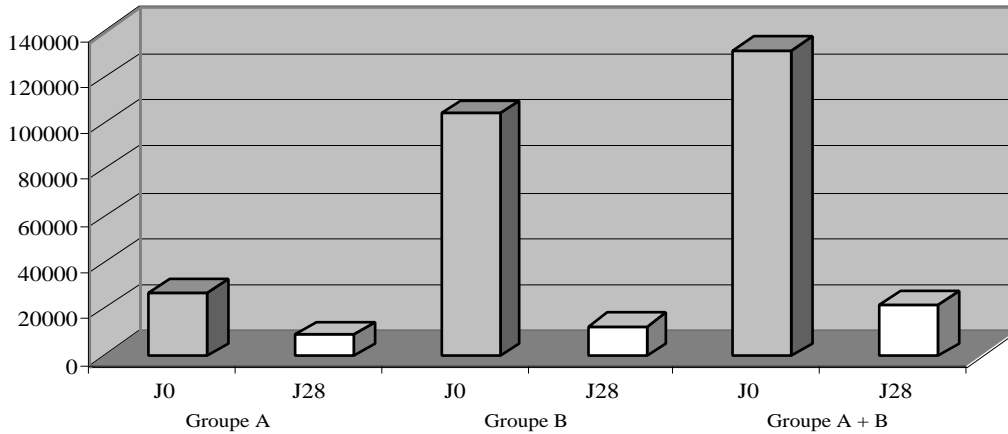
Tableau 3 : Distribution des charges parasitaires en fonction du temps, du type de traitement et de l'âge

	Charges parasitaires								
	Groupe A			Groupe B			TOTAL (Groupe A + Groupe B)		
	J0	J28	TR	J0	J28	TR	J0	J28	TR
15-19 ans	3770	142	67,10%	12590	1804	85,70%	16360	3 046	81,40%
20-39 ans	12072	3574	70,40%	56982	7200	87,40%	69054	10774	84,40%
40 ans et +	11234	4328	61,50%	35342	4146	88,30%	46576	8474	81,80%
Totaux	27076	9144	66,20%	104914	13150	87,50%	131990	22294	83,00%

Groupe A : sujets traités avec la loratadine (Clarityne®).

Groupe B : sujets traités avec la bétaméthasone (Diprostène®).
TR = Taux de Réduction

Graphique 1 : Charges parasitaires (mf/ml)



IV.3 Efficacité des 2 traitements sur les manifestations cliniques

IV.3.1 Clairances des manifestations cliniques dues au ver

Exprimant la durée moyenne des signes cliniques chez l'ensemble des malades, les clairances moyennes, des 4 signes majeurs liés au ver adulte *Loa loa*, calculées en heures s'élèvent à :

- 3,5 jours pour le prurit,
- 2,5 jours pour l'œdème de Calabar,

- 1,9 jours pour la migration sous-conjonctivale du ver,
- 1,6 jours pour reptation sous-cutanée du ver.

Dans leur ensemble, ces manifestations cliniques disparaissent donc entre 1,6 jour et 3,5 jours soit en moyenne une clairance de l'ordre de 2,5 jours.

En fonction du groupe thérapeutique, les clairances obtenues avec Diprostène® sont plus courtes que celles trouvées avec Clarityne® (Tableaux 4 et 5) ; les différences sont statistiquement significatives (p < 0,05).

Tableau 4 : Clairances des manifestations cliniques chez les patients traités avec Diprostène®

Jour de référence	J0 (avant traitement)				J1 - J2				J3 - J4			
	P	Oed.	Mig.	Rep.	P	Oed.	Mig.	Rep.	P	Oed.	Mig.	Rep.
Effectif	30	9	17	10	27	7	14	6	8	1	3	0
Durée globale des signes cliniques	30 j.	9 j.	17 j.	10 j.	81 j.	21 j.	42 j.	18 j.	40 j.	5 j.	15 j.	0
Durée moyenne des signes cliniques (DM)	1 j.	1 j.	1 j.	1 j.	2,7 j.	2,3 j.	2,5 j.	1,8 j.	1,3 j.	0,5 j.	0,9 j.	0
Clairance CL = DM cumulée	1 j.	1 j.	1 j.	1 j.	3,7 j.	3,3 j.	3,5 j.	2,8 j.	6 j.	4,8 j.	5,4 j.	0

Clairance moyennes = CM
 CM = CL / n
 = DM cumulée / n

CLmp = 1 j. + 3,7 j. + 6 j. = 10,7 j / 5 = 2,2 jours pour le prurit
 CLOE = 1 j. + 3,3 j. + 4,8 j. = 9,1 j. / 5 = 1,85 jours pour l'œdème de Calabar
 CLMig = 1 j. + 3,5 j. + 5,4 j. = 9,9 j. / 5 = 2 jours pour la migration sous conjonctivale du ver
 CLRep = 1 j. + 2,8 j. + 0 j. = 3,8 j / 3 = 1,3 jours pour la reptation sous cutanée du ver

CLmp = Clairance du prurit
CLMig = Clairance de la migration sous-conjonctivale de la filaire
DM cumul. = Durée moyenne des signes cliniques cumulés
n = nb de jours nécessaires à la disparition des signes cliniques

CLOE = Clairance de l'œdème de Calabar
CLRep. = Clairance de la reptation du ver sous la peau
Clairance moyenne = somme des CL/n ou DM cumul/n
Cl = Clinique

Prévention des effets secondaires...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (5)

Tableau 5 : Clairances des manifestations cliniques chez les patients traités avec Clarityne®

Jour de référence	J0 (avant traitement)				J1 - J2				J3 - J4			
	P	Oed.	Mig.	Rep.	P	Oed.	Mig.	Rep.	P	Oed.	Mig.	Rep.
Effectif	30	7	12	5	28	6	10	3	15	1	3	1
Durée globale des signes cliniques	30 j.	7 j.	12 j.	5 j.	140 j.	30 j.	30 j.	9 j.	165 j.	5 j.	15 j.	5 j.
Durée moyenne des signes cliniques (DM)	1 j.	1 j.	1 j.	1 j.	4,6 j.	4,3 j.	2,5 j.	3 j.	5,8 j.	0,7 j.	1,25 j.	1 j.
Clairance CL = DM cumulée	1 j.	1 j.	1 j.	1 j.	5,6 j.	5,3 j.	3,5 j.	4 j.	12,4 j.	6 j.	4,75 j.	5 j.
Clairance moyenne = CM CM = CL / n = DM cumulée / n	CLmP = 1 j. + 5,6 j. + 12,4 j. = 19 j / 4 = 4,75 jours pour le prurit CLOE = 1 j. + 5,3 j. + 6 j. = 12,3 j. / 4 = 3,1 jours pour l'œdème de Calabar CLMig = 1 j. + 3,5 j. + 4,75 j. = 9,25 j. / 5 = 1,85 jours pour la migration sous conjonctivale du ver CLRep = 1 j. + 4 j. + 5 j. = 10 j. / 5 = 2 jours pour la reptation sous cutanée du ver											

CLmp = Clairance du prurit

CLMig = Clairance de la migration sous-conjonctivale de la filaire

DM cumul. = Durée moyenne des signes cliniques cumulés

n = nb de jours nécessaires à la disparition des signes cliniques

CLOE = Clairance de l'œdème de Calabar

CLRep. = Clairance de la reptation du ver sous la peau

Clairance moyenne = somme des CL/n ou DM cumul/n

Cl = Clinique

IV.3.2 Apparition des effets secondaires cliniques et biologiques de la DEC au cours des deux traitements

IV.3.2. 1 Effets secondaires cliniques

Dans le groupe A, traité avec Clarityne® 16 patients sur 30, soit 53,3 %, contre 5 sur 30 (16.6%) parmi ceux traités avec Diprostène® ont présenté après le début du traitement au moins un signe clinique lié à la diéthylcarbamazine (Tableau 7). Dans l'ensemble le nombre de sujets souffrant des effets secondaires augmente avec la durée du traitement, passant de 12 à J7, à 16 à J14, 19 à J21 et 21 à J28 (Tableau 6). Ce tableau montre aussi qu'en fonction du groupe, le nombre de patients présentant les effets secondaires est significativement plus

élevé dans le groupe Clarityne® que dans le groupe Diprostène®. Toutefois le nombre moyen d'effets secondaires par patient (Tableau 7) est moins élevé dans le groupe Clarityne® (1,3 à J28) que dans le groupe Diprostène® (1,4 à J28), mais la différence n'est pas significative. Pour les deux groupes, la moyenne générale (qui est de 1,44 effet secondaire par patient) signifie que pour chaque type de traitement chaque patient se plaint de moins de 2 effets secondaires pendant les 28 jours que dure le traitement. Leur intensité a été modérée de sorte qu'aucune sortie de l'étude n'a été relevée.

Il est à noter que chez une patiente de 60 ans du groupe A, l'intensité de la polyarthralgie et du lumbago a nécessité le remplacement de Clarityne® par Diprostène®.

Tableau 6 : Evolution du nombre de patients présentant des effets secondaires en fonction du type de traitement

Jour de référence	J7		J14		J21		J28	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Groupes								
Nb de malades ayant présenté des effets secondaires à la DEC	9	3	13	3	15	4	16	5
Totaux	12		16		19		21	

A = sujets traités avec la loratadine (Clarityne®)

B = sujets traités par la bétaméthasone (Diprostène®)

DEC = Diéthylcarbamazine

└

Prévention des effets secondaires...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (5)

Tableau 7 : Evolution des cas d'effets secondaires en fonction du type de traitement

Jour de référence	J7		J14		J21		J28	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Effets secondaires								
Prurit	4	3	7	1	7	3	6	1
Vertiges	1	0	0	0	1	0	1	0
Troubles digestifs	0	0	0	2	0	2	0	2
Céphalées	2	0	3	0	4	0	4	1
Arthralgies	3	0	4	0	4	1	4	2
Encéphalite	0	0	0	0	0	0	0	0
Néphropathie	1	0	1	0	1	0	3	0
Cardiopathie	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres								
Somnolence	1	0	1	0	1	0	0	0
Picotements	0	1	1	1	1	1	0	1
Troubles visuels	0	1	0	0	0	0	0	0
Oedèmes	1	0	1	0	1	0	1	0
Urticaire	1	2	1	2	4	0	0	0
Nb total d'effets secondaires	14	7	19	6	24	7	19	7
Nb patients présentant des effets secondaires	9	3	13	3	15	4	16	5
Nb moyen d'effets secondaires / patient	1,4	2,3	1,5	2	1,6	1,75	1,3	1,4

A = sujets traités avec la loratadine (Clarityne®)

B = sujets traités par la bétaméthasone (Diprostène®)

IV.3.2.2 Effets secondaires biologiques de la DEC

Entre J0 et J28, le nombre de sujets présentant une hyperéosinophilie >10% passe de 27 à 14 dans le groupe A et de 30 à 9 dans le groupe B, différence statistiquement significative ($p < 0,05$).

Une protéinurie a été observée chez 27 patients avant traitement (dont 11 du groupe A et 16 du groupe B) ; à J28, 13 patients présentaient toujours une protéinurie (4 dans le groupe A et 7 dans le groupe B) soit un taux de réduction supérieur à 50 % pour chaque type de traitement. S'agissant d'hématurie, le seul cas observé avant le traitement chez une femme de 60 ans a disparu au contrôle de J7.

4.4 Tolérance des médicaments

La loratadine a entraîné dès la première prise orale 2 cas de sécheresse de la bouche, d'intensité modérée qui ont été passagers et bien supportés sans aucune interruption dans les activités quotidiennes.

Avec la bétaméthasone, un patient a présenté une vive hépatalgie concomitante à un accès fébrile à 38,5°C, ces symptômes n'ont nécessité aucun traitement ; mais ils ont persisté jusqu'à J14. Par ailleurs les injections intramusculaires profondes du médicament ont été bien supportées.

S'agissant de la compliance au traitement, elle a été

Prévention des effets secondaires...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (5)

excellente dans la mesure où aucun cas n'a été sorti de l'étude dans l'un ou l'autre groupe. Les 60 patients ont en effet pris régulièrement leurs médicaments comme prévu et jugé favorablement ces deux formes galéniques. Ils se sont en outre exprimés favorablement pour les reprendre en cas d'une nouvelle cure thérapeutique.

V - COMMENTAIRES

Ces résultats montrent qu'au cours du traitement de la loase, les effets indésirables de la diéthylcarbazine peuvent être efficacement prévenus avec Clarityne® par voie orale ou Diprostène®, par voie intramusculaire, selon le niveau de la parasitémie.

Ils nous permettent de faire les commentaires suivants sur les données cliniques et biologiques en termes d'efficacité et de tolérance des deux schémas thérapeutiques utilisés.

V.1 Efficacité des deux schémas thérapeutiques

Sur le plan clinique, Diprostène® s'accompagne de moins d'effets secondaires que Clarityne®. En effet, le nombre de sujets ayant présenté les effets aderses aux jours de contrôle J7, J14, J21 et J28 est nettement plus élevé dans le groupe A que dans le groupe B comme cela apparaît dans le tableau 6. Cependant le nombre moyen d'effets secondaires relevé par patient est plus élevé dans le groupe Diprostène® que dans le groupe Clarityne® (Tableau 7).

Chez les patients ayant négativé leur parasitémie, la disparition des signes cliniques dus au ver intervient au cours de la première semaine du traitement et concerne 35 sujets dont 20 pour la loratadine et 15 pour la bétaméthasone. Ces données corroborent celles de HAROLD et FRIEDMAN (7) qui soulignent que les effets antihistaminiques de la loratadine se manifestent à partir de la deuxième heure après la prise du médicament. SAME-EKOBO et al. (8) trouvent dans une série où les charges en microfilaires sont faibles par rapport à la présente étude, que le prurit, l'urticaire, avaient disparu complètement au 12^e jour après le traitement. Cela suggère que la loratadine est efficace lorsque la parasitémie initiale est faible. A l'inverse, la bétaméthasone semble agir plus efficacement que la loratadine, malgré des charges parasitaires élevées, puisque le nombre

d'effets secondaires apparus de J7 à J28 est toujours inférieur dans le groupe B par rapport au groupe A (tableau 7), et cela est d'autant plus remarquable que les parasitémies du groupe B sont au départ 2 fois plus élevées environ que chez les patients du groupe A (Tableau 1).

Concernant les clairances des manifestations cliniques essentiellement liées au ver, elles sont plus courtes avec Diprostène® qu'avec Clarityne®, quelle que soit la manifestation clinique, en particulier le prurit, l'œdème de Calabar, la migration sous-conjonctivale du ver et la reptation cutanée du ver (Tableaux 4 et 5).

Au total, Diprostène® par voie intramusculaire a permis une meilleure réduction des signes propres au ver et des effets secondaires de la DEC que Clarityne®, les effets anti-inflammatoires prolongés et immunitaires de la bétaméthasone pourraient donc prévenir plus efficacement les signes d'intolérance des traitements antifilariens que les antihistaminiques.

En effet, en plus de ses propriétés anti-inflammatoires, la bétaméthasone atténue la réponse immunitaire. Or celle-ci représente une composante importante dans la réaction de l'organisme contre les antigènes filariens, notamment au cours du traitement à la DEC.

La DEC déclenche une libération massive d'antigènes microfilariens et accentue certains signes progressifs de la maladie, comme le prurit, l'urticaire et l'œdème. La réponse immunitaire à ces décharges d'allergènes accélère aussi la survenue d'autres manifestations cliniques (céphalées, fièvre, troubles digestifs) dépendant directement des cellules immunitaires.

Il existe en effet une triple relation entre la DEC, les microfilaires *Loa loa* et la survenue des manifestations allergiques et inflammatoires. Les résultats obtenus semblent montrer que la réaction immunitaire est mieux contrôlée par la bétaméthasone (anti-inflammatoire puissant à action prolongée) que par la loratadine (antihistaminique de longue durée d'action) dépourvue de toute activité anti-inflammatoire.

Sur le plan biologique, l'action immuno-dépressive de la bétaméthasone est marquée entre autre par une réduction du taux d'hyperéosinophilie sanguine et de la dimi-

┌

Prévention des effets secondaires...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (5)

nution du nombre de cas de protéinurie plus importants dans le groupe B que dans le groupe A (Tableau 8). On en déduit que l'importance des phénomènes qui accompagnent les hypermicrofilariémies (microfilariémie > 2.000 microfilaires/ml) nécessite la bétaméthasone, lorsque la microfilariémie est relativement peu élevée, inférieure à 2.000 microfilaires/ml, le traitement à la loratadine pourra suffire car les manifestations immuni-

taires sont alors peu intenses.

La double activité antiallergique et anti-inflammatoire de la bétaméthasone sur les manifestations liées au ver et à la DEC apparaît comme l'élément discriminatif majeur par rapport à la loratadine qui, du fait de son action antagoniste spécifique des récepteurs H1 périphériques, est strictement antihistaminique sans effet notable sur les phénomènes inflammatoires.

Tableau 8 : Evolution des cas d'hyperéosinophilie sanguine, de protéinurie et d'hématurie entre J0 (avant le traitement) et J28 dans les 2 groupes de sujets traités

	Nombre de cas par groupe					
	Groupe A		Groupe B		TOTAL (Groupe A + Groupe B)	
	J0	J28	J0	J28	J0	J28
	N1	N2	N1	N2	N1	N2
Eosinophilie sg (taux > 10 %)	27	14	30	9	57	23
Protéinurie	11	6	16	2	27	8
Hématurie	0	0	1	1	1	1
Totaux	38	20	47	12	85	32

Groupe A = sujets traités avec la loratadine (Clarityne®)
N1 = nombre de cas avant le traitement

Groupe B = sujets traités par la bétaméthasone (Diprostène®)
N2 = nombre de cas après le traitement

V.2 Tolérance de Clarityne® et Diprostène®

Les effets cliniques indésirables des antihistaminiques, signalés par plusieurs auteurs (9, 10) n'ont pas été retrouvés dans notre série avec Clarityne®, à l'exception de deux cas de sécheresse buccale, d'un cas de somnolence et un cas de nausée. Par contre 2 cas de céphalées persistantes sur l'ensemble des 4 cas observés nous paraissent difficiles à rattacher à la loratadine, ils méritent d'être réétudiés dans les recherches ultérieures. Avec Diprostène®, les effets secondaires observés sont modérés dans leur intensité, leur durée était brève, sauf pour un cas d'hépatalgie fébrile qui a persisté au delà du 14^e jour. Dans tous les cas, ces manifestations d'intolérance n'ont nécessité aucun traitement symptomatique. Il est à noter que parmi les patients, il y a 2 hypertendus dans le groupe B, un diabétique et un goutteux dans le groupe A qui ont bien toléré les médi-

caments administrés.

D'une manière générale, Clarityne® et Diprostène® n'ont montré, ni effets secondaires graves, ni toxicité significative.

VI - CONCLUSION

Au terme de cette étude, il ressort deux ordres de faits majeurs :

- Clarityne® et Diprostène® sont deux médicaments efficaces et bien tolérés dans la prévention des manifestations d'intolérance au cours du traitement de la filariose *Loa loa*. Ils agissent aussi bien sur les troubles liés au ver et sur les troubles dus à la diéthylcarbazine. Les clairances des manifestations liées au ver sont courtes, comprises entre 1,9 jours et 4,75 jours chez les sujets traités avec Clarityne® et entre 1,3 et 2,2 jours chez ceux traités avec le Diprostène®. Les

Prévention des effets secondaires...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (5)

effets secondaires liés à la DEC sont peu fréquents, moins de 2 signes par patients et modérés.

- Diprostène® donne des meilleurs résultats que Clarityne® lorsque la microfilariémie est élevée, c'est à dire égale ou supérieure à 2.000 éléments/ml (1) ; les réactions inflammatoire et immunitaire sont en effet d'autant plus fortes que la charge microfilariémique est plus élevée.

A l'inverse quand la microfilariémie est relativement peu élevée, c'est à dire égale ou inférieure à 2.000 éléments/ml, Clarityne® est suffisamment efficace.

On en déduit que lorsque les parasitémiés sont connues et les règles de prescriptions respectées, la prévention des intolérances à la DEC dans le traitement de la loase par la bétaméthasone ou la loratadine peut être efficacement résolue sans risque majeur comme en témoignent les courtes clairances et les faibles taux des effets secondaires, au terme d'un suivi de 28 jours pour chaque sujet. Ce fait, auquel s'ajoute l'absence de cas de

rechute des manifestations allergiques pendant l'intervalle de l'étude, confirme l'hypothèse que la loase peut efficacement être traitée avec une double association qui peut être DEC-Clarityne® lorsque la parasitémie est inférieure à 2.000 microfilaries/ml ou DEC-Diprostène® dans les cas d'hypermicrofilariémie supérieure au seuil de 2.000 éléments/ml. Certains auteurs (11, 12) préconisent en effet la triple association DEC-antihistaminique-Corticoïdes lorsque les charges parasitaires sont élevées. Dans le contexte géographique actuel de polyparasitisme dominé par les infections mixtes *Loa loa* et *Onchocerca volvulus* dans notre zone d'étude, le schéma thérapeutique proposé s'est avéré hautement efficace et bien toléré.

Il nous incombe désormais d'informer tous ceux qui sont impliqués dans les traitements au niveau des formations sanitaires et dans les programmes de traitement de masse, de faire preuve d'une pharmacovigilance quant à la qualité, la stabilité, l'efficacité et les réactions secondaires aux médicaments antifilariens.

BIBLIOGRAPHIE

1 - GENTILINI M., DUFLO B.

Médecine Tr e., r (a)-25 TD 7

B -217 (-)-17

decie7. 2 . . qu l 5 (-)-150

tir ('e ic)

.e7. 2 .0 (ci)-