ASSOCIATIONS DE L'IVERMECTINE ET DE LA DIÉTHYLCARBAMAZINE POUR OBTENIR UN MEILLEUR CONTRÔLE DE L'INFECTION EN FILARIOSE LYMPHATIQUE

MOULIA-PELAT J-P.*, NGUYEN L.N.*, HASCOET H.* & NICOLAS L.*

Summary: Combination of Ivermectin and Diethylcarbamazine for a better control of Lymphatic Filariasis

Since 1993, a three arm double-blind controlled trial was implemented in French Polynesia to compare the efficacy of single doses of diethylcarbamazine (DEC) 6 mg/kg vs. ivermectin (IVR) 400 µg/kg vs. the combination IVR 400 + DEC 6 for treatment of Wuchereria bancrofti mf carriers. Of the 57 treated male patients, three groups of 19 were randomly selected and allocated to one of the three treatments. Twelve months after the first then the second treatment (M12 then M24) respectively. 3 (16 %) then 10 (53 %), 3 (16 %) then 5 (26 %), 7 (27 %) then 10 (53 %) of patients were mf negative in groups DEC 6, IVR 400 and IVR + DEC. Mf percent return was significantly lower in the group IVR + DEC (2 % at M12 then M24) than for the groups DEC 6 (15 % at M12 then 4 % at M24) and IVR 400 (12 % at M12 then 10 % at M24). The combination IVR + DEC showed promising results for an annual strategy; to achieve the best results from a control program it is necessary to associate IVR + DEC.

KEY WORDS: ivermectin, diethylcarbamazine, lymphatic filariasis.

Résumé :

Depuis 1993, une étude en double aveugle a été organisée en Polynésie française pour comparer l'efficacité de doses uniques annuelles de diéthylcarbamazine 6 mg/kg (DEC 6), d'ivermectine 400 µg/kg (IVR 400) et de l'association IVR 400 + DEC 6 dans le traitement de la filariose lymphatique ; 57 porteurs de microfilaires ont été répartis en 3 groupes de traitement de 19 sujets chacun. Douze mois après le premier puis le deuxième traitements (M12 puis M24) respectivement, 3 (16 %) puis 10 (53 %), 3 (16 %) puis 5 (26 %), 7 (37 %) puis 10 (53 %) des porteurs se sont négativés dans les groupes DEC 6, IVR 400 et IVR 400 + DEC 6. La microfilarémie résiduelle est significativement plus basse dans le groupe IVR + DEC (2 % à M12 puis à M24) que dans le groupe DEC 6 (15 % à M12 puis 4 % à M24) et le groupe IVR 400 (12 % à M12 puis 10 % à M24). L'association IVR + DEC en doses annuelles répétées permettra un meilleur contrôle de l'endémie filarienne, mais pour obtenir le meilleur impact possible, un programme de lutte devra lui associer l'usage quotidien d'un sel de table enrichi à la DEC.

MOTS CLÉS: ivermectine, diéthylcarbamazine, filariose lymphatique.

INTRODUCTION

a prévalence de la filariose lymphatique ne cesse d'augmenter à travers le monde : au moins 120 millions de personnes sont infectées en 1995. Malgré tout l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) cherche à mettre en place des stratégies de contrôle efficaces ayant pour objectifs l'élimination de la morbidité et pourquoi pas l'élimination de l'infection filarienne (Ottesen, 1995). En effet, cette pathologie a été récemment classée par « The International Task Force Disease Eradication » comme l'une des six maladies infectieuses potentiellement éradicables (CDC, 1993). Pour ce faire, deux événements différents mais convergents rendent possible cette éradication dans un certain contexte socio-économique : scientifiquement l'association de l'ivermectine (IVR) et de la diéthylcarbamazine (DEC) démontre son efficacité notéziné » (diéthylcarbamazine ajoutée au sel de table) déjà utilisé en Asie, est depuis peu commercialisé (Gelband, 1994). Le but de ces notes de recherches est de résumer les deux ans de résultats de notre étude, premier essai en double aveugle comparant des doses uniques annuelles de DEC 6 mg/kg (DEC 6) vs. IVR 400 mg/kg (IVR 400) vs. l'association IVR 400 + DEC 6, et de souligner l'intérêt de coupler les deux stratégies, association IVR + DEC en doses annuelles et le sel de table notéziné en usage quotidien.

(Moulia-Pelat, 1995a; 1995b); économiquement le « sel

SUJETS ET MÉTHODE

inquante-sept porteurs de microfilaires masculins vivant dans l'île de Moorea (Polynésie française) ont été inclus dans l'étude après recueil d'un consentement éclairé. Ils ont été aléatoirement répartis en 3 groupes de traitement après ajustement sur la microfilarémie initiale qui variait de 22 à 4 709 mf/ml. Ils ont été suivis et prélevés à M0, M1, M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et M24. Ils ont été

Correspondance: J-P. Moulia-Pelat, Institut Malardé, BP 30, Papeete, Tahiti, Polynésie française. Tél.: (689) 41.64.64. Fax.: (689) 43.15.90.

^{*} Institut Territorial de Recherches Médicales Louis Malardé, Papeete, Tahiti.

traités à M0, M12 et M24 après mesure de la microfilarémie.

Les 3 traitements étaient DEC 6, IVR 400 et IVR 400 + DEC 6. L'ivermectine (Merck Sharp and Dohme, MSD) et la diéthylcarbamazine (Laboratoires LAFRAN) ont été conditionnées par la pharmacie d'approvisionnement du territoire en capsules identiques. Patients, médecin traitant et technicien ne connaissaient pas le traitement reçu.

Cinq millilitres de sang veineux ont été prélevés entre 8 et 10 heures sur tubes vacutainers EDTA de Beckton Dickinson pour chaque patient; la densité microfilarienne a été déterminée par une filtration de 1 ml de sang sur Nucléopore® (membrane en polycarbonate 2 cm de diamètre, porosité 3 µm de chez DMF Schumacher, 25, rue Gay-Lussac, BP 38, 95502 Gonesse, France).

L'efficacité des traitements a été évaluée par la proportion de sujets négativés un an après traitement (M12 et M24) et par la réduction de la microfilarémie (microfilarémie résiduelle calculée par le rapport de la moyenne géométrique du nombre de microfilaires après et avant traitement).

Les réactions adverses étaient notées durant les trois jours suivant les traitements. Selon les recommandations du laboratoire MSD et de l'OMS, elles étaient notées; 0 : absence de réaction; 1 : réaction modérée (fièvre, algies, céphalées...); 2 : réaction forte empêchant les activités journalières (température > 38 °5, sujet alité...).

L'analyse statistique a été réalisée après transformation logarithmique du nombre de microfilaires. L'analyse de variance a permis la comparaison des traitements. Le test de Newman-Keuls permettait les comparaisons multiples inter-groupes quand il y avait une différence significative. Les proportions ont été comparées grâce au test de χ^2 . La corrélation entre les réactions adverses et le niveau initial de la microfilarémie a été réalisée par un test de Spearman.

RÉSULTATS

Homogénéité des groupes

vant traitement la moyenne géométrique de la microfilarémie parmi les 57 sujets de l'étude était de 283 mf/ml (étendue 22-4709 mf/ml). Il n'y avait pas de différence significative (p > 0,05) entre les moyennes géométriques des trois groupes (266 pour DEC 6, 363 pour IVR 400, 242 pour l'association). L'âge des patients était en moyenne de 40 ans (étendue 19-69), il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes.

RÉACTIONS ADVERSES

Au premier traitement (M0), 34 patients ont eu des réactions adverses le plus souvent à type de fièvre ou de myalgies; 22 réactions étaient de niveau 1, 12 de niveau 2.

Au second traitement (M12), 10 patients ont eu des réactions adverses, sept de niveau 1, trois de niveau 2. Au troisième traitement (M24), 4 patients ont eu des réactions adverses de niveau 1. Que ce soit à M0, M12 ou M24 aucune de ces réactions adverses n'a été sérieuse (rétablissement complet dans les 48 heures avec repos, hydratation avec ou sans paracétamol suivant le niveau des réactions). Les réactions adverses n'étaient pas liées significativement à l'origine du groupe de traitement. Les réactions adverses étaient corrélées (p < 0,01), au niveau de la microfilarémie initiale.

NÉGATIVATION DES SUJETS

Un an après le premier traitement, M12, respectivement trois patients (16 % dans le groupe DEC 6), trois patients (16 % dans le groupe IVR 400), sept patients (37 % dans le groupe IVR + DEC) étaient négativés en microfilarémie. Un an après le deuxième traitement, M24, respectivement dix patients (53 % dans le groupe DEC 6), cinq patients (26 % dans le groupe IVR 400), dix patients (53 % dans le groupe association) étaient négatifs en microfilaires. Il y avait sept nouveaux patients négatifs dans le groupe DEC 6, trois nouveaux patients négatifs dans le groupe IVR 400 et, cinq nouveaux patients négatifs dans le groupe association. Un patient du groupe IVR et deux patients du groupe association négativés à M12, ont été trouvés faiblement positifs à M24.

MICROFILARÉMIE RÉSIDUELLE

La figure 1 résume l'évolution de la microfilarémie résiduelle au cours des 24 mois de l'étude. Un an après le premier traitement (M12), l'association IVR + DEC démontre sa meilleure efficacité (p < 0,01) avec une microfilarémie résiduelle de 2 % comparée aux deux autres microfilarémies résiduelles supérieures à 10 % pour les groupes DEC 6 (15 %) et IVR 400 (12 %). Un an après le deuxième traitement (M24) les microfilarémies résiduelles des groupes association (2 %) et DEC 6 (4 %) sont significativement plus faibles (p < 0,01) que dans le groupe IVR 400 (10 %). A M24, il n'y a pas de différence significative (p > 0,05) entre les groupes association et DEC.

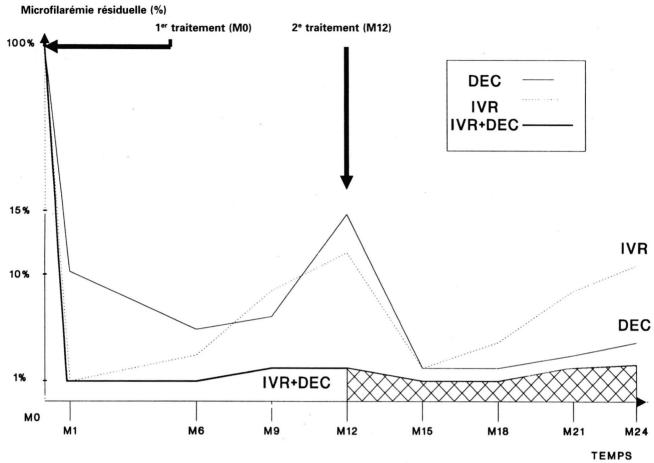


Fig 1. — Évolution de la microfilarémie résiduelle selon le temps et les 3 groupes de traitement (Moorea, 1993-1995).

DISCUSSION

os résultats montrent la meilleure efficacité de l'association IVR + DEC pour la négativation des sujets et la réduction de la microfilarémie. Le groupe DEC 6 obtient aussi d'excellents résultats au cours de la deuxième année du suivi confirmant ainsi la meilleure efficacité de la DEC à long terme: action macrofilaricide (Weil, 1991) provoquant une diminution progressive du nombre de microfilaires circulantes, l'IVR restant le meilleur produit à court terme : action microfilaricide immédiate. Malgré un deuxième traitement, l'association IVR + DEC améliore peu ces résultats à M24. De plus, l'existence de deux patients nouveaux positifs (négativés à M12, puis positivés au cours de la deuxième année de suivi) n'est pas en faveur d'une action prophylactique de l'association IVR + DEC.

La zone hachurée de la figure 1 (sous la courbe IVR + DEC entre M12 et M24) représente une zone de microfilarémie paraissant incompressible au cours du temps et allant *a contrario* d'une élimination possible de la transmission filarienne. L'éradication de la fila-

riose lymphatique est-elle une utopie? Avec des doses uniques répétées de DEC 6, les expériences de la Polynésie française (Laigret, 1980; Moulia-Pelat, 1995b) et des Samoas (Kimura, 1992), montrent qu'un programme efficace de lutte de plusieurs dizaines d'années n'arrive pas à atteindre l'objectif d'une élimination de l'infection filarienne. La persistance importante de l'endémie, le manque de motivation des populations dans le suivi de la chimiothérapie, la difficulté de maintenir un programme santé au-delà d'une durée de cinq ans rend cette stratégie vouée à l'échec à long terme. Avec des doses annuelles répétées de l'association IVR + DEC, même si les résultats sont meilleurs, une stratégie de contrôle d'une durée de plusieurs années est à prévoir.

Depuis maintenant moins d'un an un sel notéziné est commercialisé (Saagar-salt : Iodised Common salt fortified with 0.2 % Diethylcarbamazine Citrate, DEC Biomedicals, Madras, India). L'usage de ce sel notéziné pendant 6 à 9 mois a donné d'excellents résultats en Asie avec une très faible microfilarémie résiduelle (Gelband, 1994). Le mélange de la DEC au sel de table permet une « pression journalière » sur le parasite et sans doute une élimination de l'infection filarienne

quand cette stratégie est associée à la distribution annuelle d'IVR + DEC. Cette double stratégie est actuellement recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Ottesen, 1995). Deux obstacles se dressent contre la mise en place de cette stratégie « DECsalt every day and IVR + DEC tablets every year »: a) la disponibilité de l'ivermectine sur le marché du médicament n'est pas encore effective même si l'OMS laisse espérer une issue favorable dans un proche avenir; b) pour être une stratégie efficace, l'usage du sel notéziné doit être généralisé en zone d'endémie. Il faut aboutir, par des moyens légaux, règlementaires, sanitaires ou commerciaux, à une situation de monopole du sel de notézine au niveau familial (sel de table, sel de cuisine) et au niveau commercial ou industriel (gros sel des boulangeries, charcuteries...). Ce sel notéziné étant sans réactions adverses, sans couleur, sans saveur, sans odeur particulières par rapport au sel standard, les décideurs politiques se doivent de soutenir un tel programme de lutte. De plus, l'association de ces deux stratégies permettra une élimination plus rapide de l'infection filarienne, avec un programme de lutte réalisable sur une période courte inférieure à cinq ans, et une motivation accrue de tous.

La Polynésie française, région de haute endémie filarienne, possède tous les atouts pour réussir son programme de lutte. Un programme de lutte contre la filariose est déjà en place au Ministère de la Santé (DEC 3 semestrielle depuis deux ans), un institut spécialisé et performant soutient son action, différents partenaires (Organisation Mondiale de la Santé, ministères ou organismes français, européens et polynésiens) sont prêts à participer à ce programme peu coûteux et rentable. Si les deux obstacles majeurs sont levés, disponibilité de l'ivermectine et distribution du sel notéziné dans une situation de quasi monopole, avec l'aval des populations, la Polynésie française devrait être la première zone pilote où l'endémie filarienne serait éradiquée en l'an 2000 grâce à la stratégie associant sel notéziné tous les jours et comprimés IVR + DEC tous les ans. Le projet de l'International Task Force Disease Eradication deviendrait alors réalité.

REMERCIEMENTS

ette étude a reçu l'aide financière de la CORDET (Commission de Coordination de la Recherche dans les départements et territoires Outre-Mer). L'ivermectine utilisée a été fournie gracieusement par les laboratoires Merck Sharp & Dohme (BP 62, 78170 La Celle St.-Cloud, France). Nous remercions également O. Falchetto, l'équipe du centre médical de Moorea et les 57 patients pour leur aide et leur participation au cours de cette étude.

RÉFÉRENCES

- CDC. Center for Diseases Control. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1993, 42 (N°.RR-16), 1-38.
- GELBAND H. Diethylcarbamazine salt in control of lymphatic filariasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, *50* (6), 655-662.
- KIMURA E., SPEARS G.F.S., SINGH K.I., SAMARAWICKREMA W.A., PENAIA L., SONE P.F., PELENATU S., FAAIUASO S.T., SELF L.S. & DAZO B.C. The long-term efficacy of single-dose mass treatment with diethylcarbamazine citrate against diurnally subperiodic *Wuchereria bancrofti*: Eight-year experience in Samoa of three rounds at 6 mg.kg⁻¹. *Bulletin of OMS*, 1992, 70, 769-776.
- Laigret J., Fagneaux G. & Tuira E. Chimiothérapie de masse par la diéthylcarbamazine en doses espacées : effets obtenus sur la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* var. pacifica. Bulletin of OMS, 1980, 58, 779-783.
- MOULIA-PELAT J-P., GLAZIOU P., WEIL G., NGUYEN L., GAXOTTE P. & NICOLAS L. Combination ivermectin plus diethylcarbamazine a new effective tool for control of lymphatic filariasis. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1995*a*, 46, 9-12.
- MOULIA-PELAT J-P., NGUYEN L., HASCOET H., LUQUIAUD P. & NICOLAS L. Advantages of an annual single dose of the combination ivermectin 400 plus diethylcarbamazine for community treatment of bancroftian filariasis. *Transactions of* the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1995b, 89, 682-685.
- Ottesen E.A. & Ramachandran C.P. Lymphatic filariasis infection and disease: control strategies. *Parasitology Today*, 1995, vol. 11 (n° 4), 129-131.
- WEIL G.J., LAMMIE P.J., RICHARDS F.O. & EBERHARD M.L. Changes in circulating parasite antigen levels after treatment of bancroftian filariasis with DEC and IVR. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, 164, 814-816.

Reçu le 28 juin 1995 Accepté le 23 octobre 1995