

ESSAI DE PREVENTION DES ENCEPHALOPATHIES A LOA LOA POST-IVERMECTINE PAR L'ADMINISTRATION D'UNE FAIBLE DOSE INITIALE

J. KAMGNO, J. GARDON, M. BOUSSINESQ

RESUME • Des cas d'encéphalopathie ont été décrits après traitement par ivermectine chez des sujets présentant de fortes microfilarémies à *Loa loa*. Partant de l'hypothèse que ces accidents sont dus à une action brutale et massive du médicament sur les microfilaires de *Loa loa*, les auteurs ont mené au Cameroun un essai sur 23 patients adultes répartis en deux groupes recevant soit une dose standard d'ivermectine (150 µg/Kg), soit une dose faible d'ivermectine, en moyenne 50 µg/Kg, afin d'évaluer si la faible dose permettait d'abaisser les charges de manière plus progressive que la dose standard utilisée dans le traitement de l'onchocercose. Des examens parasitologiques ont été réalisés quotidiennement pendant la semaine suivant la prise, puis 15 et 30 jours après. La décroissance des charges microfilariennes de *Loa loa* étant similaire dans les deux groupes, il apparaît que l'administration d'une dose de 3 mg d'ivermectine ne permet pas de prévenir l'apparition des encéphalopathies post-thérapeutiques.

MOTS-CLES • Ivermectine - Onchocercose - Loase - Encéphalopathie.

ATTEMPTS TO PREVENT POST-IVERMECTIN LOA-ENCEPHALOPATHY BY GIVING A LOW INITIAL DOSE OF THE DRUG

ABSTRACT • A number of cases of *Loa-encephalopathy* have been reported following ivermectin (Mectizan®) treatment for onchocerciasis in patients with high *Loa loa* microfilaraemia. A possible explanation for these severe reactions is the formation of micro-emboli in small brain vessels as a result of massive paralysis of *Loa loa* microfilariae in the blood. This suggests that encephalopathy might be prevented by giving an initial low dose of ivermectin to induce a more gradual action on the *Loa loa* microfilariae. To test this hypothesis, a trial was conducted on 23 adult patients in Cameroon. Patients were divided into two groups. One group received the recommended dose of 150 µg/Kg. The other group received a lower dose of 50 µg/Kg (one 3 mg tablet of Mectizan®). Blood smears were made daily from day 1 to 7 after treatment and then on days 15 and 30. Results showed no difference in the effect of the dosage level on *Loa loa* microfilaraemia. This finding suggests that an initial low dose of 3 mg Mectizan will not prevent encephalopathy following treatment for onchocerciasis.

KEY WORDS • Ivermectin - Onchocerciasis - Loiasis - Encephalopathy.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 275-277

La lutte contre l'onchocercose repose principalement sur la distribution d'ivermectine (Mectizan®) (1). Ce médicament est habituellement bien toléré mais des encéphalopathies peuvent survenir après traitement chez des sujets présentant de fortes microfilarémies à *Loa loa* (2, 3). La pathogénie de ces accidents n'est pas bien établie, mais on sait que l'ivermectine induit un passage des microfilaires vers le liquide céphalo-rachidien (4). Par ailleurs, des hémorragies conjonctivales et rétiniennes, dont l'aspect suggère qu'elles résultent d'un processus obstructif, ont été observées après traitement chez ces patients hypermicrofilarémiques (5). Enfin, comme pour *Onchocerca volvulus*, il est

probable que l'ivermectine provoque une paralysie des microfilaires de *Loa loa*, qui seraient ensuite entraînées passivement dans le courant sanguin. Ce phénomène pourrait conduire, chez les patients très parasités, à une accumulation massive des microfilaires au niveau capillaire, entraînant une ischémie et des hémorragies. Au niveau cérébral, ce processus pourrait expliquer les signes neurologiques observés.

Si cette hypothèse est juste, on peut penser qu'un traitement dont l'effet sur les microfilaires serait moins brutal que celui d'une dose standard d'ivermectine, soit 150 µg/Kg, limiterait l'ampleur du processus et éviterait l'apparition des accidents. Une faible dose d'ivermectine pourrait permettre d'atteindre ce but. Lors d'un essai mené au Gabon, sept groupes de cinq patients ont été traités à la dose de 5, 10, 30, 50, 100, 150 ou 200 µg/Kg (6). Les examens réalisés à J2, J7, J15 et J28 montraient l'existence d'un effet-dose de l'ivermectine sur les microfilaires de *Loa loa*. Ces résultats nous ont conduit à mener, sur un nombre plus élevé de sujets, un nouvel essai visant à suivre tous les jours pendant une semaine la microfilarémie de sujets traités soit à la dose stan-

• Travail du Laboratoire mixte IRD-CPC d'Epidémiologie et de Santé publique (J.K., J.G., Médecins Epidémiologistes; M.B., Docteur en Médecine, Responsable du laboratoire) du Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé, Cameroun.

• Correspondance : M. BOUSSINESQ, Centre Pasteur du Cameroun, BP 1274, Yaoundé, Cameroun • Fax : 00 237 23 15 64 • e-mail : orstom.cpc@camnet.cm •

• Article reçu le 08/02/2000, définitivement accepté le 10/11/2000.

dard de 150 µg/Kg, soit par une faible dose, identique quel que soit le poids des patients, de 3 mg. Cette dernière posologie, qui pour un adulte de 60 Kg équivaut au tiers de la dose standard, a été choisie car elle correspond à un comprimé de Mectizan® dans sa nouvelle formulation; en cas de résultats concluants de l'essai, il pourrait être proposé de recommander ce traitement initial par un comprimé dans les zones où onchocercose et loase sont co-endémiques.

METHODES ET RESULTATS

Patients.

L'essai a été mené au Cameroun, dans la vallée de la Sanaga, où l'onchocercose et la loase sont hyperendémiques. Lors d'une enquête préliminaire, des gouttes épaisses calibrées à 50 µL ont été réalisées entre 10 et 16 heures chez 437 adultes. Après coloration au Giemsa, les microfilaries de *Loa loa* et de *Mansonella perstans* ont été dénombrées. Le nom, le sexe, l'âge, le poids, l'état général et la date d'éventuels traitements filaricides antérieurs ont été relevés pour chaque patient.

Les critères d'inclusion dans l'essai étaient les suivants : âge de 18 à 70 ans, état général satisfaisant, absence de traitement filaricide antérieur, microfilarémie à *Loa loa* comprise entre 5 et 150 microfilaries par goutte épaisse. Les sujets dont les charges étaient supérieures ont été exclus de l'essai en raison du risque de réaction au traitement et ceux dont les charges étaient inférieures à 5 microfilaries par goutte épaisse l'ont été car leur situation ne nous semblait pas extrapolable à celle des personnes plus fortement parasitées.

Les objectifs de l'essai ont été exposés aux 33 sujets éligibles, qui ont ensuite été répartis par tirage au sort en deux groupes : le groupe S, devant être traité à la dose standard, et le groupe F devant recevoir une faible dose d'ivermectine : un comprimé de 3 mg, quel que soit le poids du patient. Pour limiter les risques de déséquilibre entre les groupes, cette randomisation a été réalisée après stratification sur deux paramètres : le village de résidence et la microfilarémie à *Loa loa*.

Méthode.

Le jour du traitement (J0), 13 sujets du groupe S et 10 sujets du groupe F ont accepté de participer à l'essai. Des gouttes épaisses ont été à nouveau confectionnées juste avant la prise d'ivermectine

afin de mesurer la charge à J0. Pour tous les patients, de nouveaux examens parasitologiques, ainsi qu'une prise de température à l'aisselle, ont été effectués chaque jour de J1 à J7, puis à J15 et J30. Pour un sujet donné, toutes les gouttes épaisses ont été réalisées à la même heure de la journée. A J3 et J7, un tube de sang veineux a été prélevé pour doser la protéine C-réactive (CRP). Les gouttes épaisses ont été lues à la fin de l'étude par un microscopiste n'ayant aucune information ni sur les charges initiales des sujets, ni sur le groupe de traitement auquel ils appartenaient, ni sur la date du prélèvement.

Analyse statistique.

Au niveau individuel, les charges microfilariennes de *Loa loa* ou de *Mansonella perstans* ont été exprimées en nombre de microfilaries par goutte épaisse (par 50 µL). Pour toutes les filarioses, la distribution des charges microfilariennes dans la population est très surdispersée. C'est pourquoi, pour limiter le poids des fortes microfilarémies, il a été effectué une transformation logarithmique des charges. Certains patients présentaient une charge nulle après traitement; pour prendre en compte ces patients dans l'analyse, la transformation a été faite selon la formule $\text{Log}(x+1)$, où x est la charge microfilarienne par 50 µL. La moyenne géométrique de Williams (MW) des charges microfilariennes, qui est égale à $[e^{(\sum \log(x+1))/n}] - 1$, où (n) est le nombre de patients dans le groupe a été calculée, pour chaque groupe de patients et chaque jour d'examen. La distribution des charges relevées dans les deux groupes a été comparée en utilisant le test non-paramétrique W de Wilcoxon. L'évolution des charges de *Mansonella perstans* au sein de chaque groupe a été appréciée en utilisant le test T de Wilcoxon pour séries appariées.

Résultats.

Les groupes S et F n'étaient pas significativement différents en ce qui concerne le sex-ratio avec 5 hommes et 8 femmes et 7 hommes et 3 femmes respectivement, l'âge moyen des patients (50,5 ans et 49,2 ans), leur poids moyen (59,5 Kg et 61,6 Kg), leur charge microfilarienne initiale de *Loa loa* (31,5 et 35,1 pour 50 µL) et celle de *Mansonella perstans* (27,8 et 52,8 pour 50 µL). Dans le groupe S, quatre sujets de poids supérieur à 65 kg, ont reçu 4 comprimés de Mectizan®; les neuf autres patients ont été traités avec 3 comprimés.

Les 23 patients inclus au début de l'essai ont tous pu être suivis quotidiennement de J1 à J7. Trois sujets (un du groupe S et deux du groupe F) ne se sont pas présentés à J15 et deux patients

Tableau I - Comparaison de l'évolution de la microfilarémie à *Loa loa* et du taux de protéine C-réactive chez des sujets traités par ivermectine à la dose standard de 150 µg/Kg (groupe S, 13 sujets) ou par une faible dose de 3 mg équivalant à 40-60 µg/Kg (groupe F, 10 sujets), Cameroun, 1999.

Jour de prélèvement	Moyenne géométrique de Williams de la microfilarémie à <i>Loa loa</i> (par 50 µL) [Intervalles de confiance à 95 %]			Taux de CRP (g/L)	
	Groupe S	Groupe F	p	Groupe S	Groupe F
J0	31,5 [18,2; 54,5]	35,1 [16,4; 75,2]	0,68	-	-
J1	16,1 [10,3; 25,1]	20,4 [7,8; 53,4]	0,50	-	-
J2	15,6 [10,0; 24,1]	17,9 [8,8; 36,6]	0,85	-	-
J3	13,9 [8,4; 23,2]	17,7 [8,0; 39,2]	0,40	19,8	21,2
J4	9,7 [5,2; 18,1]	16,8 [6,7; 42,4]	0,14	-	-
J5	9,6 [5,1; 18,0]	12,3 [5,4; 28,0]	0,48	-	-
J6	9,0 [5,1; 15,8]	12,7 [6,2; 26,2]	0,58	-	-
J7	9,2 [5,3; 16,0]	14,0 [6,1; 32,3]	0,42	13,0	10,7
J15	7,0 [3,6; 13,6]	9,9 [3,5; 27,8]	0,46	-	-
J30	5,8 [2,9; 11,7]	11,8 [3,9; 35,6]	0,19	-	-

du groupe F étaient absents à J30. L'évolution des charges microfilariennes de *Loa loa* est présentée dans le Tableau I. Dans les deux groupes, ces charges diminuent progressivement pour se stabiliser à partir de J4-J5. Quel que soit le jour considéré, les charges de *Loa loa* relevées dans le groupe S sont légèrement plus faibles que celles des patients du groupe F, mais les différences entre groupes ne sont pas significatives.

On observe aussi dans les deux groupes une tendance à la baisse des charges de *Mansonella perstans*. Cependant, la seule baisse significative par rapport aux valeurs initiales a été relevée à J15 dans le groupe S avec des charges microfilariennes de 27,8 pour 50 µL à J0 et de 18,2 pour 50 µL à J15 ; au sein des deux groupes, les charges de *Mansonella perstans* à J30, avec respectivement 20,2 et 42,9 pour 50 µL dans les groupes S et F, ne sont pas significativement plus faibles que les charges relevées à J0.

Quatre personnes dans le groupe F et cinq dans le groupe S ont présenté des réactions mineures au traitement, similaires dans les deux groupes. Un pic de température a été noté à J2 (moyenne de 37,5 dans les deux groupes). Les taux de CRP à J3 et J7 étaient augmentés par rapport à la normale (1 à 6 g/L) mais aucune différence n'a été relevée entre les groupes (Tableau I).

DISCUSSION

Nos résultats précisent ceux d'un essai précédent mené au Gabon (6). Ils montrent qu'un traitement unique par 3 mg d'ivermectine, équivalant pour des adultes à une dose de 40 à 60 µg/Kg, n'abaisse pas la microfilarémie à *Loa loa* plus progressivement que le traitement standard, et qu'une telle dose n'éviterait pas la survenue d'une encéphalopathie post-thérapeutique si il est vérifié que ces accidents sont dus à une action brutale et massive du médicament sur les microfilaires de *Loa loa*. Des essais complémentaires doivent donc être menés pour préciser l'intervalle entre d'une part la dose d'ivermectine n'ayant, dans les jours suivant la prise, aucun effet sur la microfilarémie à *Loa loa* et d'autre part la dose minimale dont l'effet est similaire au traitement à 150 µg/Kg. Dans l'étude menée au Gabon, les résultats obtenus après traitement à 30 µg/Kg sont difficilement interprétables car un des cinq sujets, qui présentait une forte charge, n'a pu être contrôlé aux examens de J2 et J7 ; en revanche, il semble qu'une dose de 10 µg/Kg n'entraîne pas de baisse de la microfilarémie.

Les essais évaluant l'effet de l'ivermectine sur les filaires lymphatiques pourraient fournir des informations mais les résultats concernant l'efficacité des doses les plus faibles varient selon les études (7). Pour certains auteurs, des

doses de 20, 50, 100 et 200 µg/Kg abaissent de façon similaire la microfilarémie de *Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi* dans les jours suivant la prise ; pour d'autres, la chute des charges après une prise de 20 µg/Kg est plus lente que celle observée avec les doses plus élevées. De ces données, on peut estimer que la dose d'ivermectine susceptible d'abaisser de façon progressive la microfilarémie à *Loa loa* est probablement située entre 10 et 40 µg/Kg. Des essais avec un demi-comprimé de Mectizan® (1,5 mg) permettraient d'étudier cette hypothèse. Pour les adultes, qui constituent la majorité des sujets à risque et dont le poids est en général compris entre 50 et 75 Kg, la dose administrée varierait de 20 à 30 µg/Kg.

Par ailleurs, même si la microfilarémie à *Mansonella perstans* semble baisser progressivement dans les deux groupes, nos résultats confirment qu'une dose unique d'ivermectine n'a qu'un effet limité sur ce parasite (6, 8, 9).

REFERENCES

- 1 - BOUSSINESQ M., HOUGARD J.-M. - La lutte contre l'onchocercose en Afrique : aspects actuels. *Med. Trop.* 1998 ; **58** : 285-296.
- 2 - GARDON J., GARDON-WENDEL N., NGANGUE D. et Coll. - Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet* 1997 ; **350** : 18-22.
- 3 - BOUSSINESQ M., GARDON J., GARDON-WENDEL N. et Coll. - Three probable cases of *Loa loa* encephalopathy following ivermectin treatment for onchocerciasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998 ; **58** : 461-469.
- 4 - DUCORPS M., GARDON-WENDEL N., RANQUE S. et Coll. - Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1995 ; **88** : 105-112.
- 5 - FOBI G., GARDON J., SANTIAGO M., NGANGUE D. et Coll. - Ocular findings after ivermectin treatment of patients with high *Loa loa* microfilaremia. *Ophthalmic Epidemiol.* 2000 ; **7** : 27-39.
- 6 - RICHARD-LENOBLE D., KOMBILA M., RUPP E.A. et Coll. - Ivermectin in loiasis and concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1988 ; **39** : 480-483.
- 7 - OTTESEN E.A. - Ivermectin and lymphatic filariasis. Document FIL/EC/91/WP.32. OMS ed., Genève, 1991, 31p.
- 8 - SCHULZ-KEY H., ALBRECHT W., HEUSCHKEL C. et Coll. - Unterschiedliche Wirkung von Mectizan® auf Mikrofilarien von *Onchocerca volvulus* und *Mansonella perstans* in Patienten. *Mitt. Osterr. Tropenmed. Parasitol.* 1990 ; **12** : 179-184.
- 9 - VAN DEN ENDEN E., VAN GOMPEL A., VAN DER STUYFT P. et Coll. - Treatment failure of a single high dose of ivermectin for *Mansonella perstans* filariasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993 ; **87** : 90.