

IVERMECTINE

M. BOUSSINESQ

Med Trop 2005; 65 : 69-79

RÉSUMÉ • Les premiers essais cliniques de l'ivermectine chez l'homme, au début des années 1980, ont mis en évidence l'effet remarquable du médicament sur *Onchocerca volvulus*. Presque 25 ans après, plus de 50 millions de personnes sont traitées chaque année par le Mectizan®, notamment dans le cadre du Programme africain de lutte contre l'onchocercose (*African Programme for Onchocerciasis Control*, APOC). Ce succès est dû notamment au fait que le Mectizan® fait l'objet d'une donation des Laboratoires Merck & Co. et qu'il est distribué en suivant une stratégie originale, basée sur une implication forte des communautés endémiques. Depuis quelques années, le Mectizan® est également utilisé à très large échelle, en association avec l'albendazole, pour lutter contre la filariose lymphatique en Afrique. Plus récemment, l'ivermectine (sous le nom de Stromectol®) a reçu, en France, une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'anguillulose gastro-intestinale et celui de la gale sarcoptique. Les essais cliniques se poursuivent pour préciser son activité sur les nématodes (*Loa loa*, *Mansonella sp.*, nématodes intestinaux, *larva migrans* cutanées et viscérales) et les ectoparasites (*Pediculus humanus capitis*, *Phthirus pubis*, *Tunga penetrans*, myiases). Des études sont également menées pour préciser les mécanismes associés aux effets secondaires graves survenant parfois chez les personnes présentant une très forte microfilarémie à *Loa loa* et pour identifier des moyens de les prévenir. Des recherches plus fondamentales permettent de mieux comprendre les modes d'action de l'ivermectine au niveau moléculaire et cellulaire, d'évaluer les risques de résistance des parasites de l'homme au médicament et de déterminer dans quelle mesure il pourrait, grâce à des interactions avec d'autres molécules, jouer un rôle dans le traitement de maladies non parasitaires.

MOTS-CLÉS • Ivermectine - Onchocercose - Filarioses - Nématodoses - Ectoparasites.

IVERMECTIN

ABSTRACT • Initial clinical trials in 1980 showed that ivermectin was remarkably effective against *Onchocerca volvulus*. Some 25 years after more than 50 million people are treated annually with Mectizan® mainly within the framework of the African Programme for Onchocerciasis Control (APOC). This success has been possible thanks to Merck Mectizan Donation Program and to distribution through a novel strategy based on the strong involvement of endemic communities. In the last few years Mectizan® has been used in combination with albendazole to control lymphatic filariasis on a large-scale basis in African countries. More recently ivermectin (under the trade name Stromectol®) received market approval in France for treatment of gastrointestinal strongyloidiasis and scabies. Clinical trials are under way to evaluate the activity of ivermectin on nematodes (*Loa loa*, *Mansonella sp.*, intestinal nematodes, cutaneous and visceral *larva migrans*) and ectoparasites (*Pediculus humanus capitis*, *Phthirus pubis*, *Tunga penetrans*, myiases). Trials are also ongoing to explain the mechanisms underlying the severe adverse events sometimes observed in patients presenting high *Loa loa* microfilaraemia and to develop preventive measures. Fundamental research will provide a better understanding of the mode of action of ivermectin at the molecular and cellular level, evaluate the risk of resistance of human parasites, and to determine the extent to which ivermectin could be used in association with other agents for the treatment of nonparasitic diseases.

KEY WORDS • Ivermectin - Onchocerciasis - Filariasis - Nematodiasis - Ectoparasites.

Les premiers essais cliniques de l'ivermectine chez l'homme, dans les années 1980, ont démontré la remarquable efficacité du médicament sur *Onchocerca volvulus*. Par ailleurs, les effets secondaires au traitement étant généralement bénins, des traitements de masse, c'est-à-dire sans

diagnostic individuel préalable, pouvaient être envisagés contre l'onchocercose. En octobre 1987, l'ivermectine fut enregistrée sous le nom de Mectizan® et les Laboratoires Merck & Co. annoncèrent qu'ils mettaient gratuitement le médicament à la disposition des pays et des organismes engagés dans la lutte contre l'onchocercose, et ce « pour aussi longtemps que nécessaire ». Grâce à cette décision sans précédent, des programmes nationaux de lutte se mirent en place dans la plupart des pays endémiques. En 1995, la communauté internationale et divers partenaires décidèrent de créer le Programme africain de lutte contre l'onchocercose (*African Programme for Onchocerciasis Control*, APOC) afin de coordonner les activités de distribution. L'objectif de

• Travail de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) (M.B., Médecin parasitologue, Directeur de recherche) Département Sociétés et Santé, Paris, France.

• Correspondance : M. BOUSSINESQ, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Département Sociétés et Santé, 213 rue La Fayette, 75480 Paris Cedex 10

• Fax : +33 (0) 01 42 49 38 15 •

• Courriel : boussinesq@ird.fr •

• Article sollicité.

l'APOC, dont l'activité doit se poursuivre jusqu'en 2010, est « d'éliminer l'onchocercose en tant que problème de santé publique grâce à des projets pérennisables de traitements par ivermectine sous directives communautaires ». Un Programme d'élimination de l'onchocercose dans les Amériques (*Onchocerciasis Elimination Program in the Americas*, OEPA) a également été lancé en 1992. Au cours de l'année 2004, plus de 50 millions de personnes, vivant dans des communautés où l'onchocercose est endémique, ont reçu un traitement par Mectizan®.

Ces chiffres, reflet du succès d'un médicament remarquable, ne doivent pas faire occulter les recherches dont ce dernier continue à faire l'objet. Ces travaux conduisent à de nouvelles indications de l'ivermectine (filarioses lymphatiques, anguillulose, gale sarcoptique) et à des considérations nouvelles quant à son utilisation dans les indications plus anciennes.

COMPOSITION, MODE D'ACTION ET PHARMACOCINÉTIQUE

Les avermectines sont des lactones macrocycliques isolées des produits de fermentation de l'actinomycète *Streptomyces avermitilis*. Une hydrogénation sélective de l'ivermectine B1 conduit à la synthèse de deux molécules, la 22,23-dihydroavermectine B1a et la 22,23-dihydroavermectine B1b qui, ensemble, constituent l'ivermectine. Les avermectines ont une structure proche de celle des macrolides mais elles n'inhibent pas la synthèse des protéines ou de la chitine et n'ont pas d'effet antibactérien ou antifongique.

Au niveau cellulaire, l'ivermectine agit probablement selon plusieurs mécanismes. Les canaux chloro dépendant du glutamate (Glu-Cl), présents au niveau de la membrane des cellules neuromusculaires des nématodes et des arthropodes, constituent son principal site d'action (1). La fixation de l'ivermectine au récepteur du glutamate entraîne un afflux d'ions Cl⁻ dans la cellule et une hyperpolarisation de cette dernière. Chez les nématodes, les Glu-Cl sont particulièrement présents au niveau des muscles du pharynx et l'ivermectine inhibe l'activité de pompage pharyngien, et donc d'ingestion de nutriments (2). Les Glu-Cl sont relativement peu exprimés en dehors du pharynx (3, 4) mais les mécanismes conduisant à la paralysie générale observée chez les nématodes traités par ivermectine sont maintenant assez bien connus (5). Par ailleurs, l'action de l'ivermectine peut également s'exercer par des mécanismes faisant intervenir les récepteurs du GABA (6). L'absence de Glu-Cl chez les cestodes et les trématodes expliquerait l'inefficacité de l'ivermectine sur ces helminthes (7, 8).

Les effets de l'ivermectine sur *O. volvulus* ont été bien étudiés. On sait que les concentrations nécessaires pour tuer les microfilaries *in vitro* sont beaucoup plus importantes que celles relevées dans le plasma de sujets traités par ivermectine (9). L'effet toxique direct du médicament n'explique donc pas à lui seul la baisse des charges microfilariennes observée chez les patients. *In vivo*, il semble que l'ivermectine entraîne des altérations ultrastructurales chez les microfilaries (10), ce qui réduirait leur mobilité. Les parasites

sont ensuite drainés passivement dans la circulation lymphatique jusqu'aux ganglions, où ils sont attaqués et détruits par des cellules immunitaires, notamment des macrophages (11-13). Ces phénomènes expliquent la baisse rapide de la charge microfilarienne observée après la prise d'ivermectine. Par ailleurs, dans les mois suivant le traitement, les microfilaries produites par les vers femelles s'accumulent dans le tractus génital de ces dernières et dégèrent *in situ*, sans avoir été « pondues » (14). Ce deuxième phénomène, peut-être dû à l'action du médicament sur la musculature du ver, explique son effet prolongé sur la charge microfilarienne. Les traitements répétés entraînent également une réduction de l'insémination des femelles conduisant à une interruption presque complète de la fécondation des oocytes et donc de l'embryogenèse des microfilaries (15). Un phénomène curieux d'envahissement de la cavité générale du ver par des cellules d'aspect néoplasique a aussi été observé chez des femelles provenant de sujets ayant reçu plusieurs doses d'ivermectine (16). Enfin, il a été montré que le phénomène d'immunosuppression classiquement associé à l'onchocercose avait tendance à régresser après traitement par ivermectine (17, 18). Si les mécanismes conduisant à la baisse des charges parasitaires chez *O. volvulus* sont bien connus, il n'en est pas de même pour les autres filaires. Ceci est principalement dû au fait que, pour ces dernières, il est difficile de recueillir des vers adultes. En ce qui concerne les nématodes intestinaux, il semble que l'expulsion des vers soit associée à une paralysie au niveau du pharynx et de la musculature générale. Les effets du médicament sur le développement des différents stades larvaires, sur celui des œufs émis dans les selles après traitement, et sur la fécondité des vers adultes sont mal connus et n'ont fait l'objet que d'études *in vitro* ou chez l'animal (19-23). Enfin, pour finir avec les modes d'action de l'ivermectine, celle-ci entraîne une diminution de la mobilité et de la longévité des larves, nymphes et adultes de *Sarcoptes scabiei* (24, 25).

Administrée par voie orale, l'ivermectine est rapidement absorbée et les pics plasmatiques apparaissent en quatre heures environ. L'absorption semble augmentée si le médicament est pris avec un repas riche en graisse ou avec de l'alcool (26, 27). L'ivermectine se fixe de manière importante aux protéines plasmatiques, notamment les lipoprotéines (28). Le médicament est retrouvé dans la plupart des organes, avec des concentrations particulièrement élevées dans la peau et les graisses (29, 30). La demi-vie plasmatique apparente varie, selon les études, entre 12 et 36 heures (30). L'ivermectine est métabolisée dans le foie et le produit et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement dans les selles, en 12 jours environ. Le médicament est également éliminé, en petite quantité, dans le lait de la femme allaitante (31). A dose thérapeutique, chez l'homme, l'ivermectine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. En effet, l'ivermectine qui pénètre dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux est, comme de nombreux autres médicaments (cyclosporine A, vinblastine, loperamide, etc.), rejetée dans le circuit sanguin grâce à l'action d'une P-glycoprotéine (Pgp) (32). L'ivermectine ne peut donc pénétrer dans le parenchyme cérébral qu'en cas de saturation de ces pro-

téines de transport, notamment en cas de surdosage (voir plus loin). Les informations concernant le passage de l'ivermectine chez le fœtus sont rares mais il semble que les Pgp présentes au niveau du placenta limitent le phénomène (33, 34).

INDICATIONS RECONNUES ET POSOLOGIES

Comme indiqué précédemment, le Mectizan® est en premier lieu destiné au traitement de l'onchocercose, et ce aussi bien dans le cadre des programmes de lutte internationaux que pour les traitements individuels, dans les pays endémiques ou non. Quel que soit le contexte de son administration, la mise à disposition de cette spécialité est gérée par le Programme de donation du Mectizan®. Pour les traitements individuels, les demandes doivent être faites auprès du Programme humanitaire pour le Mectizan® à MSD Interpharma (christophe_longuet@merck.com). La dose recommandée dans le traitement de l'onchocercose est de 150 µg/kg. Des doses de 800 µg/kg n'ont pas plus d'effet sur les vers adultes que cette dose standard (35, 36). L'ivermectine n'ayant qu'un effet macrofilaricide limité, le traitement doit être répété régulièrement afin de maintenir les charges microfiliariennes au dessous du seuil au-delà duquel les signes cliniques de l'onchocercose peuvent apparaître. Dans le cadre de l'APOC, l'intervalle entre les traitements est de 12 mois. En Amérique latine, où l'objectif ultime est de réduire le réservoir de parasite à un niveau tel que la transmission puisse être interrompue, les traitements sont répétés tous les six mois. Des traitements trimestriels conduisent à une mortalité significative des vers adultes (36). Dans le contexte de l'onchocercose, l'objectif principal des traitements de masse est de prévenir l'apparition des complications de la maladie. Mais les traitements répétés ont également un effet curatif : ils entraînent une baisse des charges parasitaires au niveau oculaire et, peut-être aussi dans certains cas, une régression ou un ralentissement de la progression de certaines lésions oculaires graves : kératite sclérosante, iridocyclite, atrophie optique (37, 38). Au niveau cutané, l'ivermectine provoque une atténuation du prurit et, dans une moindre mesure, des lésions d'onchodermatite (39, 40). L'effet dit « prophylactique » du médicament, c'est-à-dire son efficacité sur les premiers stades de développement du parasite chez l'homme après l'infection (larves de 3^e et de 4^e stades et jeunes adultes), est mal connu. En se basant sur des résultats obtenus sur un modèle animal, on peut penser que des traitements mensuels peuvent prévenir l'installation d'une infection (41), mais des traitements annuels n'ont certainement pas un tel effet (42).

A partir de 1989, de nombreux essais cliniques ont été mis en place afin d'évaluer l'effet de l'ivermectine, de la diéthylcarbazine (DEC) et de l'albendazole, utilisés seuls ou en combinaison, sur les filaires lymphatiques *Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi*. Bien qu'il soit difficile de synthétiser les résultats obtenus, ceux-ci étaient généralement excellents (43, 44) et furent à l'origine de plusieurs initiatives : en 1998, les Laboratoires GlaxoSmithKline annoncèrent qu'ils fournissaient gratuitement l'albendazole destiné

au traitement des filarioses lymphatiques ; peu après, Merck & Co. décida d'étendre le Programme de donation du Mectizan® aux besoins des programmes de lutte contre la filariose lymphatique dans les pays africains où l'onchocercose est également endémique. En 1999, un Programme global pour l'élimination des filarioses lymphatiques (GPELF) fut créé, basé sur l'utilisation de deux combinaisons médicamenteuses en prise unique : ivermectine (Mectizan®, 150 µg/kg) + albendazole (400 mg) dans les pays où l'onchocercose est endémique, et DEC (6 mg/kg) + albendazole (400 mg) dans les autres pays. Les traitements sont administrés à un an d'intervalle. Il est important de noter que l'objectif principal du GPELF est d'abaisser les charges microfiliariennes à un niveau très faible en vue d'interrompre la transmission du parasite. La longévité des filaires adultes n'étant que de cinq ans (elle est de 12-15 ans pour *O. volvulus*), il serait possible, en interrompant la transmission pendant une telle période, d'éliminer le parasite de la zone traitée. Par ailleurs, le GPELF comprend un important volet de prise en charge des patients souffrant des complications de la maladie. A ce jour, la combinaison Mectizan® + albendazole a été administrée à plus de 40 millions de personnes dans le cadre de programmes nationaux de lutte contre la filariose lymphatique.

Si le Mectizan® est largement distribué pour la lutte contre la filariose lymphatique en Afrique intertropicale, cette spécialité n'est en principe pas utilisée dans le traitement individuel de la maladie ou de l'infection, notamment en dehors des zones d'endémie. Celui-ci repose sur la DEC ou sur la seconde spécialité de l'ivermectine en médecine humaine, le Stromectol®. Ce dernier se présente, comme le Mectizan®, sous la forme de comprimés de 3 mg mais il n'est pas fourni gratuitement. Dans les six premiers mois, une dose d'ivermectine à 200 ou 400 µg/kg est plus efficace sur la microfilarémie à *W. bancrofti* qu'un traitement par DEC en dose unique ou en cure de 13 jours ; en revanche, 12 et 24 mois après le traitement, les charges microfiliariennes sont plus faibles chez les sujets traités par DEC que chez ceux ayant reçu de l'ivermectine. Par ailleurs, les effets secondaires sont moins marqués après traitement par ivermectine qu'après la prise de DEC. De par ce fait, le Stromectol® a reçu, en 2001, une AMM pour le « traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de filariose lymphatique à *W. bancrofti* ». Deux protocoles de traitement sont proposés : 150 à 200 µg/kg tous les six mois, ou 300-400 µg/kg tous les ans. Cette indication doit être considérée en gardant à l'esprit que, dans ces filarioses, l'essentiel de la pathologie est due aux vers adultes et aux atteintes cutanéolymphatiques provoquées par des infections bactériennes. Or, si une dose d'ivermectine de 200 µg/kg tue l'ensemble des microfilaries circulantes et entraîne une chute irréversible de la production de nouvelles microfilaries (45), ce dernier phénomène n'est probablement pas dû à une surmortalité des femelles adultes. En effet, même si des incertitudes persistent sur ce point (46), il semble que l'ivermectine n'ait aucun effet macrofilaricide sur *W. bancrofti*, même quand elle est administrée pendant six mois à doses bimensuelles de 400 µg/kg (47). C'est pourquoi certains proposent un traite-

ment combinant, en prise unique, le Stromectol® (400 µg/kg) et la DEC (6 mg/kg) qui a une activité partielle sur les adultes de *W. bancrofti* (48). Par ailleurs, le traitement combiné entraîne une baisse de la microfilarémie plus marquée que celle observée après une prise isolée d'ivermectine ou de DEC (49). Si l'on ne dispose pas de DEC, on peut envisager un traitement par Stromectol® + albendazole (400 ou 600 mg), même si le bénéfice de cette association par rapport au traitement par ivermectine seule est discuté (44). Du point de vue clinique, l'effet de ces différents traitements sur l'incidence et la durée des épisodes de lymphangite et sur les signes cliniques déjà constitués est assez modeste (50). Notons enfin que l'ivermectine, à la dose de 200 µg/kg, a un effet moins marqué sur *B. malayi* que sur *W. bancrofti*, au moins dans les six premiers mois suivant la prise (43). A notre connaissance, l'ivermectine n'a pas été testée contre *B. timori*.

La toute première indication pour laquelle le Stromectol® a été enregistré, dès 1997, est le traitement de l'anguillulose gastro-intestinale. A la dose recommandée (200 µg/kg en prise unique), il est aussi efficace et beaucoup mieux toléré que la cure de trois jours de thiabendazole, qui constituait jusque là le traitement de référence. L'efficacité du traitement doit être contrôlée par au moins trois examens de selles au cours des trois mois suivant la prise. En cas de persistance des larves, un nouveau traitement par Stromectol® entraîne le plus souvent la guérison (51). En cas d'immunodéficience (co-infection par l'HTLV-1 ou le VIH, traitement par corticoïdes, etc.), l'anguillulose peut se présenter sous la forme dite d'hyperinfection, puis d'anguillulose disséminée. Dans ce cas, l'efficacité des anthelminthiques, y compris l'ivermectine, est parfois réduite (52). Les traitements doivent donc être répétés plusieurs fois, éventuellement sous forme de cures de deux jours (53). L'administration d'ivermectine par voie parentérale (non indiquée chez l'homme) ou rectale a été également utilisée chez des patients présentant une hyperinfection à *Strongyloides stercoralis* associée à un iléus intestinal (54, 55).

La dernière indication du Stromectol® est le traitement de la gale sarcoptique (AMM en 2001). Dans ce cas, l'ivermectine constitue également un progrès majeur, compte tenu des contraintes liées à l'utilisation des produits scabicides topiques (56). L'intérêt d'un traitement pouvant être administré *per os* est particulièrement évident en cas de survenue d'une épidémie dans une collectivité. En cas de gale commune, le traitement consiste en une prise unique de 200 µg/kg. L'ivermectine ayant probablement un effet limité sur les œufs (25), un contrôle devra être fait 15 jours après la prise et un deuxième traitement devra être administré si l'on observe alors des parasites ou de nouvelles lésions spécifiques. Il faut noter que même si le traitement est efficace sur le parasite, le prurit et les lésions initiales peuvent persister jusqu'à deux semaines après la prise de Stromectol®. Chez les patients présentant une gale profuse ou une gale croûteuse, les traitements, toujours à 200 µg/kg, peuvent être répétés à une ou deux semaines d'intervalle ; dans ces formes cliniques, les chances de succès sont augmentées par l'application simultanée d'agents kératolytiques sur les croûtes

ou, si cela est possible, d'un traitement scabicide local. Dans tous les cas, la désinfection du linge et de la literie et le traitement simultané des sujets contacts sont indispensables, afin d'éviter les réinfestations. Notons enfin que des cas de résistance de *Sarcoptes scabiei* à l'ivermectine ont été récemment signalés en Australie (57).

ACTIVITÉ SUR LES AUTRES NÉMATHELMINTHES

Les résultats remarquables obtenus sur *O. volvulus* et sur les filaires lymphatiques ont suscité la mise en place d'essais visant à évaluer l'effet de l'ivermectine sur les autres filaires humaines. Il est vite apparu qu'une prise de 150-200 µg/kg entraînait une baisse importante et prolongée de la microfilarémie à *Loa loa* (58, 59). Par ailleurs, bien que l'action exacte de l'ivermectine sur le stade adulte du parasite soit inconnue, le traitement entraîne une régression ou une disparition des signes cliniques de la loase (60, 61). Cependant, le fait que *Loa loa* soit considéré comme peu pathogène et la survenue possible de réactions neurologiques graves chez les personnes présentant une microfilarémie très élevée (voir plus loin) font qu'aucun traitement de masse contre la loase n'est actuellement envisagé. En traitement individuel, le traitement par ivermectine doit être, selon nous, réservé aux cas où la charge est inférieure à 30 000 microfilaires par ml de sang (mf/ml). Le traitement par ivermectine peut être complété dans un second temps par une cure de DEC, médicament qui possède une certaine activité sur les stades adultes de *Loa loa* (62). Le traitement des patients dont la charge est supérieure à 30 000 mf/ml est délicat. Une faible dose d'ivermectine (30 µg/kg) abaisse la microfilarémie aussi rapidement qu'une dose standard et ne permet donc pas d'éviter le risque d'accidents thérapeutiques (J Kamgno, non publié). Compte tenu du mécanisme pathogénique probable de ces derniers (voir plus loin), l'association de corticoïdes ou d'antihistaminiques ne semble pas d'une grande utilité. Si un traitement s'impose vraiment, la solution serait peut-être d'administrer une cure prolongée d'albendazole, qui provoque une baisse progressive mais significative de la microfilarémie à *Loa loa* (63) et, là encore, de traiter ensuite par la DEC.

Mansonella perstans est beaucoup plus réfractaire à l'ivermectine que les autres filaires humaines mais des prises répétées tous les trois mois permettent d'abaisser progressivement les charges microfilarieuses (64). La seule étude menée sur *M. streptocerca* a montré que, pour cette espèce à microfilaires dermiques, l'ivermectine (150 µg/kg) a une activité marquée et prolongée sur les charges microfilarieuses (65). Un effet à très long terme a également été observé, après une dose unique de 6 mg, sur la microfilarémie à *M. ozzardi* (66). Enfin, l'ivermectine n'a aucun effet sur l'évolution d'une infection par *Dracunculus medinensis* (67).

L'activité de l'ivermectine sur les nématodes intestinaux varie largement en fonction du parasite considéré. Les résultats des essais diffèrent selon le contexte mais il est certain que si l'on excepte *S. stercoralis*, l'espèce la plus sen-

sible à l'ivermectine est *Ascaris lumbricoides*. Aux Philippines, près de 80% des sujets ayant reçu une dose de 200 µg/kg ne présentaient plus d'œufs dans les selles 7 à 14 jours après la prise et les charges en œufs étaient réduites de près de 95% (68). Dans une étude menée en Haïti, les taux de réduction à cinq semaines du traitement étaient plus élevés encore (69). Dans tous les cas, les résultats sont similaires à ceux obtenus après une ou trois prises de 400 mg d'albendazole (68-70). La combinaison d'albendazole et d'ivermectine n'est pas plus efficace sur *Ascaris* que chaque médicament utilisé seul (68-69). Notons que l'expulsion des ascaris adultes dans les 2 à 3 jours qui suivent la prise est un événement favorisant la participation des populations aux traitements de masse contre l'onchocercose ou les filarioses lymphatiques. L'effet d'une prise unique d'ivermectine sur *Trichuris trichiura* est assez faible (68-70). Il est similaire à celui obtenu après une prise de 400 mg d'albendazole, mais bien inférieur à celui atteint avec ce même médicament administré trois jours de suite (70). L'ivermectine n'est que partiellement efficace sur les ankylostomes, mais des résultats significatifs ont été obtenus après deux traitements espacés de 10 jours (71). La sensibilité au médicament serait beaucoup plus grande chez *Ancylostoma sp.* que chez *Necator americanus* (72). Quoiqu'il en soit, le traitement de référence pour ces nématodes reste le mébendazole ou l'albendazole. L'efficacité de l'ivermectine contre *Oesophagostomum bifurcum*, strongylidé qui parasite des dizaines de milliers de personnes au nord du Togo et du Ghana, n'a pas été évaluée; on sait qu'une prise unique d'albendazole (400 mg) est efficace contre ce parasite (73). Enfin, même si l'ivermectine a un effet marqué sur *Enterobius vermicularis* (74), elle ne permet pas d'atteindre les taux de guérison obtenus avec l'albendazole (75). L'effet de l'ivermectine sur *Trichinella spiralis* n'a été évalué que sur des modèles animaux (76).

La mise en évidence de l'efficacité remarquable de l'ivermectine (à la dose de 12 mg) sur les larva migrans cutanées ankylostomiennes (à *Ancylostoma braziliense*, *A. caninum*, *A. ceylanicum*, etc.) a constitué un important progrès thérapeutique. Le médicament est en effet nettement mieux toléré que le thiabendazole et plus efficace que l'albendazole; toutefois, la prise d'un deuxième ou même d'un troisième traitement semble nécessaire dans un quart des cas (77). L'ivermectine a été utilisée avec succès dans le traitement chez l'homme de l'infection à *Lagochilascaris minor*, qui parasite habituellement des félidés sauvages (78). L'effet du médicament sur les larva migrans viscérales à *Toxocara* est peu documenté. Une dose unique de 12 mg n'entraîne qu'assez rarement une diminution des manifestations cliniques (79). L'effet du médicament sur la toxocarose oculaire ou neurologique est inconnu. La gréathostomose, cause émergente de larva migrans cutanée ou viscérale, est habituellement traitée par une cure d'albendazole de 21 jours. Une dose unique d'ivermectine (200 µg/kg) est aussi très efficace sur le parasite, mais le risque de rechute est peut-être légèrement plus élevé avec ce médicament qu'après le traitement standard (80, 81).

Le rôle des anthelminthiques dans le traitement de l'anisakiase gastro-intestinale est assez limité et, en ce qui concerne l'ivermectine, les seuls essais menés sur *Anisakis*

sp. sont des études réalisées *in vitro* ou chez l'animal de laboratoire (82).

La sensibilité des acanthocéphales, en particulier *Macracanthorhynchus hirudinaceus*, à des doses répétées d'ivermectine a été évaluée chez l'animal. Chez l'homme, il semble que la seule référence sur le sujet vienne du Nigeria, où un effet d'une dose unique sur *Moniliformis moniliformis* a été signalé (83).

ACTIVITÉ SUR LES AUTRES ECTOPARASITES

Une prise unique d'ivermectine (200 µg/kg) entraîne une importante réduction du nombre d'adultes et de nymphes de *Pediculus humanus capitis*, ainsi que du prurit associé. Toutefois, un second traitement 10 jours après le premier est nécessaire pour éviter une réinfestation par les parasites issus des œufs présents lors de la première prise (84). Au niveau communautaire, ce protocole entraîne une chute marquée de la prévalence de la pédiculose (71). L'application topique d'ivermectine a également été testée, avec de bons résultats. La place de l'ivermectine dans le traitement des poux de tête doit cependant être précisée (85). Le médicament a également été utilisé avec succès dans le traitement de *Phthirus pubis* (86). L'ivermectine en application topique a un effet marqué sur la puce chique *Tunga penetrans* (87). Un traitement par voie orale, en dose unique ou en deux prises espacées de 10 jours, est efficace dans certains cas (71, 88) mais pas systématiquement (89).

L'ivermectine a été utilisée avec succès, en dose orales répétées et en association avec des acaricides, sur des infections sévères à *Demodex* (90). Par ailleurs, le médicament est de plus en plus employé dans le traitement de certaines myiases. Un traitement oral semble efficace sur les myiases sous-cutanées à *Hypoderma lineatum* (91). En ce qui concerne les myiases des plaies, l'application d'une suspension d'ivermectine à 10% entraîne une immobilisation, puis la mort des larves de *Cochliomyia hominivorax*, ce qui facilite leur extraction et une sédation rapide de la douleur (92). Enfin, le médicament a été administré, par voie orale ou en application topique, à des patients souffrant d'ophtalmomyiases à *Oestrus ovis* (93), à *Dematobia hominis* (94) ou à *C. hominivorax* (95).

CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS

L'ivermectine est contre-indiquée chez les personnes présentant une hypersensibilité connue au médicament. Par ailleurs, le Comité d'experts du Mectizan® a recommandé en 1988 que, dans le cadre des traitements de masse contre l'onchocercose ou les filarioses lymphatiques, le médicament ne soit pas administré « aux enfants pesant moins de 15 kg ou mesurant moins de 90 cm, aux femmes enceintes, aux femmes ayant accouché au cours de la semaine précédente, et à toute personne présentant une méningite ou une autre maladie grave, aiguë ou chronique ». En ce qui concerne les femmes enceintes et les enfants de moins de 15 kg, la

recommandation repose sur le fait que l'innocuité du médicament chez ces personnes n'a pas été formellement prouvée. Néanmoins, plusieurs études ont été menées sur des femmes traitées par inadvertance pendant leur grossesse et aucune d'entre elles n'a permis de déceler un effet tératogène de l'ivermectine (96, 97). Par ailleurs, certains résultats laissent à penser que la présence de Pgp au niveau du placenta prévient le risque d'exposition du fœtus à l'ivermectine reçue par la mère (33, 34). Toutefois, ces derniers résultats sont relativement récents et le fait que la barrière hémato-encéphalique du fœtus ne devienne totalement fonctionnelle qu'assez tard (98) doit inciter à la prudence. Ces mêmes considérations, ajoutées au fait que l'ivermectine est en partie éliminée dans le lait, expliquent la recommandation concernant les femmes venant d'accoucher et donc susceptibles d'allaiter un nouveau-né. Notons par ailleurs que des enfants âgés de six mois à cinq ans ont été traités par ivermectine, pour une gale sarcoptique, et ce sans problème particulier (99, 100). Signalons enfin que l'épilepsie, qui constituait une contre-indication au traitement dans les premières années de son utilisation, ne l'est plus (101). En revanche, il a été recommandé que les personnes présentant un nanisme de type «Nakalanga» ne soient traitées que de manière individuelle, en évaluant le rapport bénéfice-risque (102).

Il est recommandé de prendre le traitement en dehors des repas et de ne pas consommer d'alcool le jour de la prise, afin de ne pas augmenter l'absorption du médicament (26, 27). Dans les régions où les traitements de masse sont organisés, la recommandation concernant l'alcool tient aussi au fait que certains produits distillés localement peuvent être toxiques et qu'il n'est pas souhaitable de les consommer en même temps que la prise du médicament.

Du fait de la survenue possible d'effets secondaires graves chez les sujets présentant une forte microfilarémie à *Loa loa* (voir plus loin), une goutte épaisse doit être réalisée chez toute personne devant être traitée individuellement par ivermectine et ayant vécu dans une région où la loase est endémique. Les traitements de masse par Mectizan® dans les zones où onchocercose et loase sont co-endémiques font l'objet de recommandations spécifiques (103).

EFFETS SECONDAIRES

A dose thérapeutique, les seuls effets secondaires préoccupants sont ceux que l'on observe chez les personnes présentant une forte microfilarémie à *Loa loa*. Au-delà de 8000 mf/ml, les patients peuvent développer une asthénie intense avec impotence fonctionnelle marquée pouvant durer plusieurs jours (104). Si la charge est supérieure à 30000 mf/ml, il existe un risque d'encéphalopathie à *Loa* avec signes neurologiques objectifs. Dans ce cas, après des signes relativement bénins (arthralgies, céphalées, etc.), le patient développe des troubles de la conscience et du langage : confusion, très fréquemment aphasie, incontinence, coma (105). Ces signes peuvent survenir dès le lendemain de la prise. A l'examen, le tableau neurologique est varié et labile, mais les signes extra-pyramidaux sont fréquents. On

note par ailleurs des hémorragies de la conjonctive palpébrale et des lésions rétinienne évocatrices d'une obstruction vasculaire (106). Les hémorragies et les exsudats de la rétine sont similaires à ceux observés en cas de paludisme sévère (107). Une protéinurie, une hématurie et un passage des microfilaries dans les urines sont également fréquents (108). Notons d'ailleurs que des atteintes rénales sévères peuvent être observées après traitement chez des sujets présentant une microfilarémie à *Loa* relativement faible (109). Les signes neurologiques et oculaires, associés à une microfilarémie à *Loa* assez élevée après traitement (>1000 mf/ml) et à la présence de microfilaries de *Loa* dans le liquide céphalorachidien, permettent le diagnostic d'encéphalopathie à *Loa* post-thérapeutique. La prise en charge (nursing, perfusions, alimentation par sonde gastrique, antibiothérapie de couverture) vise en premier lieu à prévenir les complications du coma (escarres, déshydratation, surinfections bronchiques) qui constituent la principale cause de mortalité chez ces patients. Les résultats d'une étude récente sur un modèle simien laissent à penser que ces accidents sont liés, au moins en partie, à une embolisation massive, dans les capillaires cérébraux, des microfilaries de *Loa* paralysées par le médicament (S. Wanji et C.C. Brown, non publié). Mais aucun traitement spécifique n'est actuellement proposé. La corticothérapie semble jusqu'à présent plus nocive qu'utile. Toutefois, il serait souhaitable de mener des études supplémentaires permettant d'évaluer l'effet d'un traitement précoce, court et à forte dose sur l'évolution du tableau clinique. En cas de prise en charge adéquate, les troubles de la conscience peuvent régresser en quelques jours, et les signes neurologiques objectifs disparaître en un mois. Les altérations de l'EEG persistent plusieurs mois et le pronostic à long terme est mal connu. Une enquête récente en République Démocratique du Congo indique que la plupart des patients ayant survécu à une encéphalopathie à *Loa* post-ivermectine présentent encore, six mois après l'épisode, un ralentissement psychique significatif (M. Boussinesq, non publié).

En l'absence d'hypemicrofilarémie à *Loa*, les effets secondaires observés chez les onchocercariens sont en général bénins et peuvent être pris en charge par un traitement simple administré par voie orale (paracétamol, aspirine, antihistaminiques, corticoïdes). Ils surviennent dans les 48 heures suivant la prise et leur intensité est en relation avec la charge microfilarienne. Il s'agit en général de céphalées, d'arthralgies, de myalgies, d'une fièvre, de l'apparition ou de l'exacerbation d'un prurit, d'éruptions papuleuses, d'adénopathies, d'œdèmes parfois marqués, ou de troubles oculaires variés (110, 111). Des réactions plus graves, telles qu'une hypotension orthostatique ou des crises d'asthme chez des asthmatiques connus, ont été signalées (110, 112), mais leur association avec le traitement mériterait d'être précisée. Au niveau oculaire, l'ivermectine provoque une augmentation transitoire du nombre de microfilaries dans la cornée et dans la chambre antérieure de l'œil (14, 113). En revanche, le traitement ne semble pas provoquer d'apparition ou d'aggravation des lésions du fond d'œil (114). Du point de vue biologique, le traitement peut être suivi d'une augmentation de la leucocytose, d'une protéinurie et de l'apparition de microfilaries

d'*O. volvulus* dans le sang et, plus rarement, dans les urines (14, 115). L'éosinophilie s'abaisse dans les premiers jours puis s'élève à nouveau pour dépasser son niveau initial (14, 116). Les patients présentant une forme particulière mais assez rare d'onchocercose appelée *sowda*, caractérisée par une onchodermatite réactive sévère ne touchant habituellement qu'un membre, développent des réactions plus sévères au traitement que les sujets souffrant d'une onchocercose généralisée classique (117, 118). De même, les réactions relevées chez les sujets expatriés, dont les charges sont en général assez faibles, semblent plus marquées que celles observées chez les personnes ayant toujours vécu en zone endémique (119). Ces deux phénomènes pourraient être liés à des profils immunologiques particuliers des sujets. On sait en effet que les effets secondaires à l'ivermectine font intervenir divers phénomènes immunitaires (116).

Chez les sujets présentant une filariose lymphatique, les réactions à l'ivermectine sont assez similaires à celles observées chez les patients onchocercariens : fièvre, céphalées, myalgies, frissons, asthénie (43, 120). Le traitement peut aussi provoquer une hypotension orthostatique. Ces effets secondaires surviennent dans les deux jours suivant la prise, plus fréquemment chez les individus microfilarémiques, et peuvent être pris en charge par un traitement simple. Des réactions locales autour des vers adultes (épididymite, adénite, réaction au niveau du scrotum) ont également été signalées après traitement par ivermectine, mais elles sont moins fréquentes qu'après un traitement par DEC. Des réactions, transitoires et généralement modérées, ont également été décrites après traitement de l'anguillulose par ivermectine : prurit, malaise, nausées, douleurs abdominales, diarrhée, céphalées, vertiges, tremblements. Une élévation des transaminases a été signalée chez certains patients (51, 121). L'ivermectine semble aussi très bien tolérée dans le traitement de la gale sarcoptique (56), même si certains patients peuvent présenter une exacerbation du prurit dans les heures suivant le traitement (122). La survenue de signes plus sévères (fièvre, éruptions diffuses, œdème des membres inférieurs) a été récemment rapportée chez un patient présentant une gale profuse (123). En 1997, un excès de décès a été signalé chez des personnes âgées dont la gale avait été traitée par ivermectine (124). Mais le délai entre le traitement et les décès (17-177 jours) et le fait que les deux groupes étudiés n'aient peut-être pas été correctement appariés font que le lien de causalité entre la prise d'ivermectine et les décès est fort contestable (125).

Si l'ivermectine passe la barrière hémato-encéphalique et pénètre dans le tissu cérébral, des signes de neurotoxicité peuvent apparaître. En effet, le médicament interagit alors avec les canaux chlorés dépendant de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) présents au niveau des neurones cérébraux (126). Certains animaux, tels que les souris de souche CF-1 ou les chiens colleys ou bergers australiens, peuvent présenter une mutation spontanée d'un gène MDR (*multi-drug resistance*) codant pour la Pgp, rendant cette dernière non fonctionnelle (127, 128). Chez les animaux porteurs de cette mutation, l'ivermectine peut passer la barrière hémato-encéphalique même quand elle est administrée à dose thérapeutique. Chez l'homme, on sait qu'il existe un poly-

morphisme du gène *MDR1*, associé à une variabilité de l'expression des Pgp au niveau de l'intestin (129, 130). Cette variabilité influence de manière marquée l'absorption et les concentrations plasmatiques de certains médicaments (131). Mais les relations entre ce polymorphisme du gène *MDR1* et les capacités de l'ivermectine à passer les barrières intestinale ou hémato-encéphalique chez l'homme ne sont pas encore connues. Il est probable qu'à dose thérapeutique, l'ivermectine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, même chez les sujets présentant le génotype homozygote TT correspondant à une expression relativement réduite de la Pgp. En effet, les signes cliniques bien particuliers de toxicité à l'ivermectine (voir plus loin) n'ont jamais été signalés après un traitement à dose standard. Notons cependant que l'ivermectine a surtout été administrée à des patients africains, chez qui le génotype TT est beaucoup moins fréquent que dans d'autres populations (130).

Si l'ivermectine, administrée à dose thérapeutique, ne passe pas la barrière hémato-encéphalique de l'homme, il n'en est pas de même en cas de surdose accidentelle ou volontaire. Dans ce cas, les Pgp de la barrière peuvent être saturées et le médicament pénètre alors dans le tissu cérébral. Les quantités d'ivermectine reçues doivent être très élevées. En effet, des doses de 120 mg, soit plus de dix fois la dose utilisée pour le traitement de l'onchocercose, ont été administrées à des sujets sans que ces derniers ne développent de signes de toxicité (27). Chez l'homme, la plupart des cas d'intoxication aux avermectines sont dus à l'ingestion d'abamectine, produit utilisé notamment comme phytosanitaire, et les doses absorbées variaient de 15,4 à 227,3 mg/kg. Les troubles observés sont très variés : rash, œdèmes, céphalées, asthénie, dyspnée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension, tachycardie, salivation, mydriase, ataxie, convulsions, coma, décès (132). Ces signes sont analogues à ceux que l'on observe chez les animaux : ataxie, stupeur, mydriase, vomissements, bavage, fasciculations musculaires, tremblements, cécité apparente, coma, décès (133, 134); et différent totalement de ceux des encéphalopathies à *Loa* post-ivermectine (105). Après lavage gastrique, le traitement des intoxications aux avermectines est essentiellement symptomatique. La picROTOXINE, la physostigmine ou la néostigmine ont été proposés comme traitement spécifique des toxicoses à l'ivermectine chez les animaux (135, 136), mais leur efficacité est loin d'être prouvée (137). Il est recommandé d'éviter les barbituriques et les benzodiazépines qui sont aussi des agonistes du GABA.

Par ailleurs, on peut se demander si la prise simultanée de médicaments se fixant également aux Pgp n'est pas susceptible de faciliter le passage de la barrière hémato-encéphalique par l'ivermectine (138). Un tel phénomène a été signalé au niveau de la barrière intestinale, après un traitement combiné par ivermectine et vérapamil (139). Et, par ailleurs, un traitement par la cyclosporine A, également substrat des Pgp, augmente la neurotoxicité de l'ivermectine chez la souris (140). Les médicaments pouvant ainsi modifier la distribution de l'ivermectine étant fort nombreux, et souvent d'usage courant (141, 142), des investigations supplémentaires devraient certainement être menées sur ce point.

CONCLUSION

La découverte de l'ivermectine a conduit, on le voit, à un véritable bouleversement dans la lutte contre certaines parasitoses, et notamment les filarioses. La demande pour d'autres indications fait que l'ivermectine, dont le brevet a expiré en 1996, est actuellement fabriquée par d'autres laboratoires, en que Merck & Co. (elle est disponible en Amérique latine, en médecine humaine, sous le nom de Revectina®) (71, 143). De nouvelles perspectives sont ouvertes quant à l'utilisation de la molécule, aussi bien en parasitologie que dans d'autres spécialités. Ainsi, le fait que l'ivermectine soit un substrat de la Pgp a suscité des études, dont les résultats sont très intéressants, sur ses potentialités à inhiber la résistance au traitement des cellules tumorales exprimant un phénotype MDR (144, 145). Les effets anti-épileptiques et anxiolytiques de la molécule font également l'objet de recherches (146, 147).

Toutefois, l'application principale de l'ivermectine en médecine humaine reste encore la lutte contre l'onchocercose. Dans ce contexte, elle est utilisée depuis de nombreuses années et l'on peut se demander si une résistance du parasite au médicament peut survenir (148). De nombreux nématodes intestinaux parasitant les animaux sont devenus résistants à l'ivermectine. Ceci n'est pas surprenant dans la mesure où le cycle de ces parasites est direct et du fait de la fréquence des traitements administrés en médecine vétérinaire. Bien que le risque soit bien moindre pour *O. volvulus*, des études menées au Ghana et au Soudan laissent à penser que certains sujets hébergeraient des vers adultes de ce parasite répondant moins bien au médicament (149). Par ailleurs, les traitements répétés par ivermectine semblent entraîner, chez les vers adultes présents dans les nodules, la sélection de génotypes particuliers vis-à-vis de gènes associés à la résistance aux benzimidazoles (150). La signification exacte de ces phénomènes doit être précisée, et en l'absence de traitement de substitution pour l'onchocercose, le problème devrait faire l'objet d'une attention particulière.

RÉFÉRENCES

- 1 - CULLY DF, VASSILATIS DK, LIU KK *et Coll* - Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1994; **371** : 707-711.
- 2 - GEARY TG, SIMS SM, THOMAS EM *et Coll* - *Haemonchus contortus*: ivermectin-induced paralysis of the pharynx. *Exp Parasitol* 1993; **77** : 88-96.
- 3 - DENT JA, SMITH MM, VASSILATIS DK, AVERY L - The genetics of ivermectin resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97** : 2674-2679.
- 4 - BLACKHALL WJ, PRICHARD RK, BEECH RN - Selection at a γ -aminobutyric acid receptor gene in *Haemonchus contortus* resistant to avermectins/milbemycins. *Mol Biochem Parasitol* 2003; **131** : 137-145.
- 5 - YATES DM, PORTILLO V, WOLSTENHOLME AJ - The avermectin receptors of *Haemonchus contortus* and *Caenorhabditis elegans*. *Int J Parasitol* 2003; **33** : 1183-1193.
- 6 - FENG XP, HAYASNI J, BEECH RN, PRICHARD RK - Study of the nematode putative GABA type-A receptor subunits: evidence for modulation by ivermectin. *J Neurochem* 2002; **83** : 870-878.
- 7 - SHOOP WL, OSTLIND DA, ROHRER SP *et Coll* - Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica*: *in vivo* drug efficacy and *in vitro* receptor binding. *Int J Parasitol* 1995; **25** : 923-927.
- 8 - MORENO MJ, CASADO N, URREA-PARÍS MA, RODRÍGUEZ-CAABEIRO F - Could ivermectin have a synergic effect with albendazole in hydatidosis therapy? *Parasitol Res* 2002; **88** : 563-567.
- 9 - CHAVASSE DC, DAVIES JB - *In vitro* effects of ivermectin on *Onchocerca volvulus* microfilariae assessed by observation and by inoculation into *Simulium damnosum sensu lato*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84** : 707-708.
- 10 - DARGE K, LUCIUS R, MONSON MH *et Coll* - Immunohistological and electron microscopic studies of microfilariae in skin and lymph nodes from onchocerciasis patients after ivermectin treatment. *Trop Med Parasitol* 1991; **42** : 361-367.
- 11 - VUONG PN, TRAORÉ S, WANJI S, DIARRASSOUBA S, BALATON A, BAIN O - Ivermectin in human onchocerciasis: a clinical-pathological study of skin lesions before and three days after treatment. *Ann Parasitol Hum Comp* 1992; **67** : 194-196.
- 12 - KNAB J, DARGE K, BÜTTNER DW - Immunohistological studies on macrophage in lymph nodes of onchocerciasis patients after treatment with ivermectin. *Trop Med Int Health* 1997; **2** : 1156-1169.
- 13 - WILDENBURG G, KORTEN S, MAINUKA P, BÜTTNER DW - Ivermectin influence on the mast cell activity in nodules of onchocerciasis patients. *Trop Med Int Health* 1998; **3** : 918-925.
- 14 - AWADZI K, DADZIE KY, SCHULZ-KEY H *et Coll* - The chemotherapy of onchocerciasis. XI. A double-blind comparative study of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo in human onchocerciasis in Northern Ghana. *Ann Trop Med Parasitol* 1986; **80** : 433-442.
- 15 - DUKE BO, ZEA-FLORES G, CASTRO J *et Coll* - Comparison of the effects of a single dose and of four six-monthly doses of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus*. *Am J Trop Med Hyg* 1991; **45** : 132-137.
- 16 - DUKE BO, MARTY AM, PEETT DL *et Coll* - Neoplastic change in *Onchocerca volvulus* and its relation to ivermectin treatment. *Parasitology* 2002; **125** : 431-444.
- 17 - SOBOSLAY PT, LÜDER CG, HOFFMANN WH *et Coll* - Ivermectin-facilitated immunity in onchocerciasis: activation of parasite-specific Th1-type responses with subclinical *Onchocerca volvulus* infection. *Clin Exp Immunol* 1994; **96** : 238-244.
- 18 - AKUFFO H, MAASHO K, LAVEBRATT C *et Coll* - Ivermectin-induced immunopotentialization in onchocerciasis: recognition of selected antigens following a single dose of ivermectin. *Clin Exp Immunol* 1996; **103** : 244-252.
- 19 - MILLER JE, MORRISON DG - Effect of fendendazole and ivermectin on development of strongylate nematode eggs and larvae in calf feces. *Vet Parasitol* 1992; **43** : 265-270.
- 20 - BOES J, ERIKSEN L, NANSEN P - Embryonation and infectivity of *Ascaris suum* eggs isolated from worms expelled by pigs treated with albendazole, pyrantel pamoate, ivermectin or piperazine dihydrochloride. *Vet Parasitol* 1998; **75** : 181-190.
- 21 - SATOU T, KOGA M, KOIKE K *et Coll* - Nematocidal activities of thiabendazole and ivermectin against the larvae of *Strongyloides ratti* and *S. venezuelensis*. *Vet Parasitol* 2001; **99** : 311-322.
- 22 - SUTHERLAND IA, BROWN AE, LEATHWICK DM - The effect of anthelmintic capsules on the egg output and larval viability of drug-resistant parasites. *Vet Res Commun* 2003; **27** : 149-157.
- 23 - KOTZE AC, CLIFFORD S, O'GRADY J *et Coll* - An *in vitro* larval motility assay to determine anthelmintic sensitivity for human hookworm and *Strongyloides* species. *Am J Trop Med Hyg* 2004; **71** : 608-616.
- 24 - BRIMER L, BONLOKKE L, PONTOPPIDAN C *et Coll* - A method for *in vitro* determination of the acaricidal effect of ivermectin using *Sarcoptes scabiei* var. *suis* as test organism. *Vet Parasitol* 1995; **59** : 249-255.
- 25 - WALTON SF, MCBROOM J, MATHEWS JD *et Coll* - Crusted scabies: a molecular analysis of *Sarcoptes scabiei* variety *hominis* populations from patients with repeated infestations. *Clin Infect Dis* 1999; **29** : 1226-1230.

- 26 - SHU EN, ONWUJEKWE EO, OKONKWO PO - Do alcoholic beverages enhance availability of ivermectin? *Eur J Clin Pharmacol* 2000; **56** : 437-438.
- 27 - GUZZO CA, FURTEK CI, PORRAS AG *et Coll* - Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; **42** : 1122-1133.
- 28 - BASSISSI MF, ALVINERIE M, LESPINE A - Macrocyclic lactones: distribution in plasma lipoproteins of several animal species including humans. *Comp Biochem Physiol C* 2004; **138** : 437-444.
- 29 - SCOTT EW, MCKELLAR QA - The distribution and some pharmacokinetic parameters of ivermectin in pigs. *Vet Res Commun* 1992; **16** : 139-146.
- 30 - BARAKA OZ, MAHMOUD BM, MARSCHKE CK *et Coll* - Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with *Onchocerca volvulus*. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; **50** : 407-410.
- 31 - OGBUOKIRI JE, OZUMBA BC, OKONKWO PO - Ivermectin levels in human breastmilk. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; **45** : 389-390.
- 32 - DIDIER A, LOOR F - The abamectin derivative ivermectin is a potent P-glycoprotein inhibitor. *Anticancer Drugs* 1996; **7** : 745-751.
- 33 - LANKAS GR, WISE LD, CARTWRIGHT ME *et Coll* - Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reprod Toxicol* 1998; **12** : 457-463.
- 34 - CHAMBERLAIN PL, FOWLER BA, SEXTON MJ *et Coll* - Preliminary studies of offspring exposure to phenylbutazone and ivermectin during the perinatal period in a Holstein cow-calf model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; **187** : 198-208.
- 35 - AWADZI K, ATTAH SK, ADDY ET *et Coll* - The effects of high-dose ivermectin regimens on *Onchocerca volvulus* in onchocerciasis patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** : 189-194.
- 36 - GARDON J, BOUSSINESQ M, KAMGNO J *et Coll* - Effects of standard and high doses of ivermectin on adult worms of *Onchocerca volvulus*: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360** : 203-210.
- 37 - MABEY D, WHITWORTH JA, ECKSTEIN M *et Coll* - The effects of multiple doses of ivermectin on ocular onchocerciasis. A six-year follow-up. *Ophthalmology* 1996; **103** : 1001-1008.
- 38 - COUSENS SN, CASSELS-BROWN A, MURDOCH I *et Coll* - Impact of annual dosing with ivermectin on progression of onchocercal visual field loss. *Bull World Health Organ* 1997; **75** : 229-236.
- 39 - PACQUÉ M, ELMETS C, DUKULY ZD *et Coll* - Improvement in severe onchocercal skin disease after a single dose of ivermectin. *Am J Med* 1990; **90** : 590-594.
- 40 - BRIEGER WR, AWEDOBA AK, ENEANYA CI *et Coll* - The effects of ivermectin on onchocercal skin disease and severe itching: results of a multicentre trial. *Trop Med Int Health* 1998; **3** : 951-961.
- 41 - TCHAKOUTÉ VL, BRONSVOORT M, TANYA V *et Coll* - Chemoprophylaxis of *Onchocerca* infections: in a controlled, prospective study ivermectin prevents calves becoming infected with *O. ochengi*. *Parasitology* 1999; **118** : 195-199.
- 42 - BOUSSINESQ M, CHIPPAUX JP - A controlled prospective trial of the prophylactic effect of a single dose of ivermectin against *Onchocerca volvulus*. *Parasite* 2001; **8** : 255-259.
- 43 - BROWN KR, RICCI FM, OTTESEN EA - Ivermectin: effectiveness in lymphatic filariasis. *Parasitology* 2000; **121** : S133-S146.
- 44 - ADDISS D, CRITCHLEY J, EJERE H *et Coll* - Albendazole for lymphatic filariasis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004; **4**.
- 45 - PLAISIER AP, CAO WC, VAN OORTMARSSSEN GJ, HABBEMA JD - Efficacy of ivermectin in the treatment of *Wuchereria bancrofti* infection: a model-based analysis of trial results. *Parasitology* 1999; **119** : 385-394.
- 46 - MELROSE WD - Lymphatic filariasis: new insights into an old disease. *Int J Parasitol* 2002; **32** : 947-960.
- 47 - DREYER G, ADDISS D, NOROES J *et Coll* - Ultrasonographic assessment of the adulticidal efficacy of repeat high-dose ivermectin in bancroftian filariasis. *Trop Med Int Health* 1996; **1** : 427-432.
- 48 - FIGUEREDO-SILVA J, JUNGSMANN P, NOROES J *et Coll* - Histological evidence for adulticidal effect of low doses of diethylcarbamazine in bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; **90** : 192-194.
- 49 - MOULIA-PELAT JP, NGUYEN LN, HASCOËT H *et Coll* - Advantages of an annual single dose of ivermectin 400 µg/kg plus diethylcarbamazine for community treatment of bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; **89** : 682-685.
- 50 - DAS PK, RAMAIAH KD, VANAMAIL P *et Coll* - Placebo-controlled community trial of four cycles of single-dose diethylcarbamazine or ivermectin against *Wuchereria bancrofti* in falciparum and transmission in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; **95** : 336-341.
- 51 - DATRY A, HILMARS-DOTTIR I, MAYORGA-SAGASTUME R *et Coll* - Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88** : 344-345.
- 52 - GOTUZZO E, TERASHIMA A, ALVAREZ H *et Coll* - *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 146-149.
- 53 - TORRES JR, ISTURIZ R, MURILLO J *et Coll* - Efficacy of ivermectin in the treatment of strongyloidiasis complicating AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; **17** : 900-902.
- 54 - CHIODINI PL, REID AJ, WISELKA MJ *et Coll* - Parenteral ivermectin in *Strongyloides hyperinfection*. *Lancet* 2000; **355** : 43-44.
- 55 - TARR PE, MIELE PS, PEREGOY KS *et Coll* - Case report: rectal administration of ivermectin to a patient with *Strongyloides hyperinfection* syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2003; **68** : 453-455.
- 56 - CAUMES E, DANIS M - Nouvelles indications de l'ivermectine. *Rev Med Interne* 2001; **22** : 379-384.
- 57 - CURRIE BJ, HARUMAL P, MCKINNON M, WALTON SF - First documentation of *in vivo* and *in vitro* ivermectin resistance in *Sarcoptes scabiei*. *Clin Infect Dis* 2004; **39** : e8-12.
- 58 - RICHARD-LENOBLE D, KOMBILA M, RUPP EA *et Coll* - Ivermectin in loiasis and concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infections. *Am J Trop Med Hyg* 1988; **39** : 480-483.
- 59 - GARDON J, KAMGNO J, FOLEFACK G *et Coll* - Marked decrease in *Loa loa* microfilaraemia six and twelve months after a single dose of ivermectin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; **91** : 593-594.
- 60 - MARTIN-PRÉVEL Y, COSNEFROY JY, TSHIPAMBA P *et Coll* - Tolerance and efficacy of single high-dose ivermectin for the treatment of loiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1993; **48** : 186-192.
- 61 - HOVETTE P, DEBONNE JM, TOUZE JE *et Coll* - Efficacy of ivermectin treatment of *Loa loa* filariasis patients without microfilaraemias. *Ann Trop Med Parasitol* 1994; **88** : 93-94.
- 62 - KLION AD, OTTESEN EA, NUTMAN TB - Effectiveness of diethylcarbamazine in treating loiasis acquired by expatriate visitors to endemic regions: long-term follow-up. *J Infect Dis* 1994; **169** : 604-610.
- 63 - KLION AD, MASSOUBODJI A, HORTON J *et Coll* - Albendazole in human loiasis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1993; **168** : 202-206.
- 64 - GARDON J, KAMGNO J, GARDON-WENDEL N *et Coll* - Efficacy of repeated doses of ivermectin against *Mansonella perstans*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; **96** : 325-326.
- 65 - FISCHER P, TUKESIGA E, BÜTTNER DW - Long-term suppression of *Mansonella streptocerca* microfilariae after treatment with ivermectin. *J Infect Dis* 1999; **180** : 1403-1405.
- 66 - GONZÁLEZ AA, CHADEE DD, RAWLINS SC - Single dose of ivermectin to control mansonellosis in Trinidad: a four-years follow-up study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92** : 570-571.
- 67 - ISSAKA-TINORGAHA A, MAGNUSSEN P, BLOCH P, YAKUBUA - Lack of effect of ivermectin on prepatent guinea-worm: a single-blind, placebo-controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88** : 346-348.

- 68 - BELIZARIO VY, AMARILLO ME, DE LEON WU *et Coll* - A comparison of the efficacy of single doses of albendazole, ivermectin, and diethylcarbamazine alone or in combinations against *Ascaris* and *Trichuris* spp. *Bull World Health Organ* 2003; **81** : 35-42.
- 69 - BEACH MJ, STREIT TG, ADDISS DG *et Coll* - Assessment of combined ivermectin and albendazole for treatment of intestinal helminth and *Wuchereria bancrofti* infections in Haitian schoolchildren. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 479-486.
- 70 - MARTI H, HAJI HJ, SAVIOLI L *et Coll* - A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **55** : 477-481.
- 71 - HEUKELBACH J, WINTER B, WILCKE T *et Coll* - Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiasis and parasitic skin diseases in a severely affected population. *Bull World Health Organ* 2004; **82** : 563-571.
- 72 - RICHARDS JC, BEHNKE JM, DUCE IR - *In vitro* studies on the relative sensitivity to ivermectin of *Necator americanus* and *Ancylostoma ceylanicum*. *Int J Parasitol* 1995; **25** : 1185-1191.
- 73 - ZIEM JB, KETTENIS IM, BAYITA A *et Coll* - The short-term impact of albendazole treatment on *Oesophagostomum bifurcum* and hookworm infections in northern Ghana. *Ann Trop Med Parasitol* 2004; **98** : 385-390.
- 74 - NAQUIRA C, JIMENEZ G, GUERRA JG *et Coll* - Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. *Am J Trop Med Hyg* 1989; **40** : 304-309.
- 75 - WEN LY, LI SW, WU LJ *et Coll* - Clinical observation on the efficacy of ivermectin in the treatment of intestinal nematode infections. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 2003; **21** : 113-115.
- 76 - EL AZZOUNI MZ - Effect of ivermectin on experimental trichinosis. *J Egypt Soc Parasitol* 1997; **27** : 331-340.
- 77 - CAUMES E - Treatment of cutaneous *Larva migrans*. *Clin Infect Dis* 2000; **30** : 811-814.
- 78 - CALVOPIÑA M, GUEVARA AG, HERRERA M *et Coll* - Treatment of human lagochilascariasis with ivermectin: first case report from Ecuador. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92** : 223-224.
- 79 - MAGNAVAL JF, GLICKMAN LT, DORCHIES P, MORASSIN B - Highlights of human toxocarriasis. *Korean J Parasitol* 2001; **39** : 1-11.
- 80 - KRAIVICHIAN K, NUCHPRAYOON S, SITICHALERNCHEAI P *et Coll* - Treatment of cutaneous gnathostomiasis with ivermectin. *Am J Trop Med Hyg* 2004; **71** : 623-628.
- 81 - CLEMENT-RIGOLET MC, DANIS M, CAUMES E - La gnathostomose, une maladie exotique de plus en plus souvent importée dans les pays occidentaux. *Presse Med* 2004; **33** : 1527-1532.
- 82 - DZIEKONSKA-RYNKO J, ROKICKI J, JABLONOWSKI Z - Effects of ivermectin and albendazole against *Anisakis simplex in vitro* and in guinea pigs. *J Parasitol* 2002; **88** : 395-398.
- 83 - ANOSIKE JC, NJOKU AJ, NWOKE BE, OKORO OU *et Coll* - Human infections with *Moniliformis moniliformis* (Bremser 1811) Travassos 1915 in south-eastern Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 2000; **94** : 837-838.
- 84 - GLAZIOU P, NGUYEN LN, MOULIA-PELAT JP *et Coll* - Efficacy of ivermectin for the treatment of head lice (Pediculosis capitis). *Trop Med Parasitol* 1994; **45** : 253-254.
- 85 - CHOSIDOW O - Scabies and pediculosis. *Lancet* 2000; **355** : 819-826.
- 86 - BURKHART CG, BURKHART CN - Oral ivermectin for *Phthirus pubis*. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51** : 1037.
- 87 - HEUKELBACH J, EISELE M, JACKSON A, FELDMEIER H - Topical treatment of tungiasis: a randomized, controlled trial. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; **97** : 743-749.
- 88 - SARACENO EF, BAZARRA MLG, CALVIELLO RC *et Coll* - Tungiasis: tratamiento de un caso con ivermectina. *Arch Argent Dermatol* 1999; **49** : 91-95.
- 89 - CLYTI E, COUPPIE P, DELIGNY C *et Coll* - Efficacité de la vaseline salicylée à 20% dans le traitement des tungoses profuses. A propos de huit observations en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; **96** : 412-414.
- 90 - DAMIAN D, ROGERS M - Demodex infestation in a child with leukaemia: treatment with ivermectin and permethrin. *Int J Dermatol* 2003; **42** : 724-726.
- 91 - JELINEK T, NOTHDURFT HD, RIEDER N, LOSCHER T - Cutaneous myiasis: review of 13 cases in travellers returning from tropical countries. *Int J Dermatol* 1995; **34** : 624-626.
- 92 - CLYTI E, COUPPIE P, CAZANAVE C *et Coll* - Traitement des myiasis dues à *Cochliomyia hominivorax* par application locale d'ivermectine. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; **96** : 410-411.
- 93 - MACDONALD PJ, CHAN C, DICKSON J *et Coll* - Ophthalmomyiasis and nasal myiasis in New Zealand: a case series. *NZ Med J* 1999; **112** : 445-447.
- 94 - DENION E, DALENS PH, COUPPIE P *et Coll* - External ophthalmomyiasis caused by *Dermatobia hominis*. A retrospective study of nine cases and a review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; **82** : 576-584.
- 95 - DE TARSO P, PIERRE-FILHO P, MINGUINI N *et Coll* - Use of ivermectin in the treatment of orbital myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax*. *Scand J Infect Dis* 2004; **36** : 503-505.
- 96 - PACQUÉ M, MUÑOZ B, POETSCHKE G *et Coll* - Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet* 1990; **336** : 1486-1489.
- 97 - CHIPPAUX JP, GARDON-WENDEL N, GARDON J, ERNOULD JC - Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87** : 318.
- 98 - TSAI CE, DAOOD MJ, LANE RH *et Coll* - P-glycoprotein expression in mouse brain increases with maturation. *Biol Neonate* 2002; **81** : 58-64.
- 99 - BROOKS PA, GRACE RF - Ivermectin is better than benzyl benzoate for childhood scabies in developing countries. *J Paediatr Child Health* 2002; **38** : 401-404.
- 100 - DEL MAR SAEZ-DE-OCARIZ M, MCKINSTER CD, OROZCO-COVARRUBIAS L *et Coll* - Treatment of 18 children with scabies or cutaneous *Larva migrans* using ivermectin. *Clin Exp Dermatol* 2002; **27** : 264-267.
- 101 - BROWN KR - Changes in the use profile of Mectizan: 1987-1997. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; **92 Suppl 1** : S61-S64.
- 102 - TWUM-DANSO NA - Mass treatment of onchocerciasis with ivermectin: should people with epilepsy and/or growth-retardation syndromes be excluded? *Ann Trop Med Parasitol* 2004; **98** : 99-114.
- 103 - COMITE D'EXPERTS DU MECTIZAN ET COMITE CONSULTATIF TECHNIQUE - Recommandations pour le traitement de l'onchocercose au Mectizan dans des régions coendémiques à l'onchocercose et la loase. Document non publié 2004 (<http://www.mectizan.org/library/FrenchMECTCCLoaRecs-June04.pdf>).
- 104 - GARDON J, GARDON-WENDEL N, DEMANGA-NGANGUE, KAMGNO J *et Coll* - Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet* 1997; **350** : 18-22.
- 105 - BOUSSINESQ M, GARDON J, GARDON-WENDEL N, CHIPPAUX JP - Clinical picture, epidemiology and outcome of *Loa*-associated serious adverse events related to mass ivermectin treatment of onchocerciasis in Cameroon. *Filaria J* 2003; **2 Suppl 1** : S4.
- 106 - FOBI G, GARDON J, SANTIAGO M *et Coll* - Ocular findings after ivermectin treatment of patients with high *Loa loa* microfilaraemia. *Ophthalmic Epidemiol* 2000; **7** : 27-39.
- 107 - LEWALLEN S, HARDING SP, AJEWOLE J *et Coll* - A review of the spectrum of clinical ocular fundus findings in *P. falciparum* malaria in African children with a proposed classification and grading system. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** : 619-622.
- 108 - 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.

- 109 - CRUEL T, ARBORIO M, SCHILL H *et Coll* - Néphropathie et filariose à *Loa loa*. A propos d'un cas de réaction adverse à la prise d'ivermectine. *Bull Soc Pathol Exot* 1997; **90** : 179-181.
- 110 - DE SOLE G, REMME J, AWADZI K *et Coll* - Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin: combined results from eight community trials. *Bull World Health Organ* 1989; **67** : 707-719.
- 111 - BURNHAM GM - Adverse reactions to ivermectin treatment for onchocerciasis. Results of a placebo-controlled, double-blind trial in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87** : 313-317.
- 112 - AWADZI K - Clinical picture and outcome of serious adverse events in the treatment of onchocerciasis. *Filaria J* 2003; **2 Suppl 1** : S6.
- 113 - DADZIE KY, BIRD AC, AWADZI K *et Coll* - Ocular findings in a double-blind study of ivermectin versus diethylcarbamazine versus placebo in the treatment of onchocerciasis. *Br J Ophthalmol* 1987; **71** : 78-85.
- 114 - MURDOCH I, ABIOSE A, BABALOLA O *et Coll* - Ivermectin and onchocercal optic neuritis: short-term effects. *Eye* 1994; **8** : 456-461.
- 115 - BURCHARD GD, KUBICA T, TISCHENDORF FW *et Coll* - Analysis of renal function in onchocerciasis patients before and after therapy. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 980-986.
- 116 - COOPER PJ, AWADZI K, OTTESEN EA *et Coll* - Eosinophil sequestration and activation are associated with the onset and severity of systemic adverse reactions following the treatment of onchocerciasis with ivermectin. *J Infect Dis* 1999; **179** : 738-742.
- 117 - BARAKA OZ, MAHMOUD BM, ALI MM *et Coll* - Ivermectin treatment in severe asymmetric reactive onchodermatitis (sowda) in Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; **89** : 321-315.
- 118 - DARGE K, BÜTTNER DW - Ivermectin treatment of hyperreactive onchodermatitis (sowda) in Liberia. *Trop Med Parasitol* 1995; **46** : 206-212.
- 119 - DAVIDSON RN, GODFREY-FAUSSETT P, BRYCESON AD - Adverse reactions in expatriates treated with ivermectin. *Lancet* 1990; **336** : 1005.
- 120 - CAO WC, VAN DER PLOEG CPB, PLAISIER AP *et Coll* - Ivermectin for the chemotherapy of bancroftian filariasis: a meta-analysis of the effect of single treatment. *Trop Med Int Health* 1997; **2** : 393-403.
- 121 - SATOH M, KOKAZE A - Treatment strategies in controlling strongyloidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; **5** : 2293-2301.
- 122 - MARTY P, GARI-TOUSSAINT M, LE FICHOUX Y, GAXOTTE P - Efficacy of ivermectin in the treatment of an epidemic of sarcoptic scabies. *Ann Trop Med Parasitol* 1994; **88** : 453.
- 123 - MARA C, SARROT-REYNAULD F, MALLARET M *et Coll* - Toxicité à l'ivermectine au cours du traitement d'une gale profuse hyperkératosique. *Rev Med Interne* 2004; **25** : 476-477.
- 124 - BARKWELL R, SHIELDS S - Deaths associated with ivermectin treatment of scabies. *Lancet* 1997; **349** : 1144-1145.
- 125 - COYNE PE, ADDISS DG - Deaths associated with ivermectin treatment of scabies. *Lancet* 1997; **350** : 215-216.
- 126 - TURNER MJ, SCHAEFFER JM - Mode of action of ivermectin. In « Campbell WC - Ivermectin and abamectin ». Springer-Verlag ed., New-York 1989, pp 73-88.
- 127 - LANKAS GR, CARTWRIGHT ME, UMBENHAUER D - P-glycoprotein deficiency in a subpopulation of CF-1 mice enhances ivermectin-induced neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; **143** : 357-365.
- 128 - MEALEY KL, BENTJEN SA, GAY JM, CANTORGH - Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001; **11** : 727-733.
- 129 - BRINKMANN U, ROOTS I, EICHELBAUM M - Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. *Drug Discov Today* 2001; **6** : 835-839.
- 130 - SCHAEFFELER E, EICHELBAUM M, BRINKMANN U *et Coll* - Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *Lancet* 2001; **358** : 383-384.
- 131 - HOFFMEYER S, BURK O, VON RICHTER O *et Coll* - Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97** : 3473-3478.
- 132 - CHUNG K, YANG CC, WU ML, DENG JF, TSAI WJ - Agricultural avermectins: an uncommon but potentially fatal cause of pesticide poisoning. *Ann Emerg Med* 1999; **34** : 51-57.
- 133 - PAUL AJ, TRANQUILLI WJ, SEWARD RL *et Coll* - Clinical observations in Collies given ivermectin orally. *Am J Vet Res* 1987; **48** : 684-685.
- 134 - LOVELL RA - Ivermectin and piperazine toxicoses in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 1990; **20** : 453-468.
- 135 - KIM JS, CRICHLow EC - Clinical signs of ivermectin toxicity and the efficacy of antigabaergic convulsants as antidotes for ivermectin poisoning in epileptic chickens. *Vet Hum Toxicol* 1995; **37** : 122-126.
- 136 - MUHAMMAD G, ABDUL J, KHAN MZ, SAQIB M - Use of neostigmine in massive ivermectin toxicity in cats. *Vet Hum Toxicol* 2004; **46** : 28-29.
- 137 - BUTTON C, BARTON R, HONEY P, RICKFORD P - Avermectin toxicity in calves and an evaluation of picrotoxin as an antidote. *Aust Vet J* 1988; **65** : 157-158.
- 138 - EDWARDS G - Ivermectin: does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity? *Filaria J* 2003; **2 Suppl 1** : S8.
- 139 - MOLENTO MB, LIFSCHITZ A, SALLOVITZ J *et Coll* - Influence of verapamil on the pharmacokinetics of the antiparasitic drugs ivermectin and moxidectin in sheep. *Parasitol Res* 2004; **92** : 121-127.
- 140 - MARQUES-SANTOS LF, BERNARDO RR, DE PAULA EF, RUMJANEK VM - Cyclosporin A and trifluoperazine, two resistance-modulating agents, increase ivermectin neurotoxicity in mice. *Pharmacol Toxicol* 1999; **84** : 125-129.
- 141 - SCHINKEL AH, WAGENAAR E, MOL CA, VAN DEEMTER L - P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 1996; **97** : 2517-2524.
- 142 - NAGY H, GODA K, FENYVESI F *et Coll* - Distinct groups of multidrug resistance modulating agents are distinguished by competition of P-glycoprotein-specific antibodies. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; **315** : 942-949.
- 143 - SPEARE R, DURRHEIM D - Mass treatment with ivermectin: an underutilized public health strategy. *Bull World Health Organ* 2004; **82** : 562.
- 144 - POULIOT JF, L'HEUREUX F, LIU Z *et Coll* - Reversal of P-glycoprotein-associated multidrug resistance by ivermectin. *Biochem Pharmacol* 1997; **53** : 17-25.
- 145 - KORYSTOV YN, ERMAKOVA NV, KUBLIK LN *et Coll* - Avermectins inhibit multidrug resistance of tumor cells. *Eur J Pharmacol* 2004; **493** : 57-64.
- 146 - DAWSON GR, WAFFORD KA, SMITH A *et Coll* - Anticonvulsant and adverse effects of ivermectin analogs in mice are mediated through the γ -aminobutyric acid A receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; **295** : 1051-1060.
- 147 - SPINOZA H DE S, STILCK SR, BERNARDI MM - Possible anxiolytic effects of ivermectin in rats. *Vet Res Commun* 2002; **26** : 309-321.
- 148 - BOUSSINESQ M, GARDON J - La résistance de *Onchocerca volvulus* à l'ivermectine: une éventualité à considérer. *Ann Inst Pasteur/Actualités* 1999; **10** : 81-91.
- 149 - AWADZI K, BOAKYE DA, EDWARDS G *et Coll* - An investigation of persistent microfilaridemia despite multiple treatments with ivermectin, in two onchocerciasis-endemic foci in Ghana. *Ann Trop Med Parasitol* 2004; **98** : 231-249.
- 150 - BOURGUINAT C, BOUSSINESQ M, DUKE B *et Coll* - Ivermectin may select for a β -tubulin genotype in *Onchocerca volvulus*: implications for worms fertility, CMFL and nodule density. *Am J Trop Med Hyg* 2004; **71 Suppl** : 264-265.