

ORGANISATION DE COORDINATION ET DE COOPERATION
POUR LA LUTTE CONTRE LES GRANDES ENDEMIES

CENTRE MURAZ
LABORATOIRE DES SCHISTOSOMIASES
N° 11 / RAFFORT. PARA. SCHISTO. 79

MISSION O.R.S.T.O.M.
auprès de l'O.C.C.G.E.
N° 7.165 / Doc. Tech. OCCGE

RAPPORT SEMESTRIEL N° 3

PROTOCOLE D'ACCORD OCCGE - LABORATOIRE PFIZER

Titre : Essai de traitement de masse de la bilharziose
intestinale à S.mansoni par prises uniques répétées
d'Oxamniquine (VANSIL). (1)

par

BOUDIN (C) & MORBAU (J.P.)

(1) Ce rapport présente les résultats de recherches menées par le
Laboratoire des Schistosomiasés Section Parasitologie du Centre Muraz
OCCGE, dans le cadre d'accords conclus entre l'OCCGE et l'ORSTOM.

(1) Docteur en médecine, parasitologiste de l'ORSTOM
Laboratoire des schistosomiasés.

(2) Médecin biologiste, Directeur du Centre Muraz

8 AOUT 1979
O. R. S. T. O. M.

Collection de Référence
n° 9812 Exp. Méd.

ex 1

RAPPEL DES CONCLUSIONS PRECEDENTES :

L'essai thérapeutique a débuté en Janvier 78. Une enquête de prévalence initiale, avant tout traitement, et portant sur toute la population de plus de 4 ans, avait montré un indice de prévalence globale de 44,1 %. Cet indice était basé sur un dépistage parasitologique unique. La sensibilité de notre technique d'examen étant d'environ 50 à 60 %, les indices obtenus sont sous-estimés. Mais l'erreur étant systématiquement répétée à chaque estimation, la comparaison des indices demeure valable.

Cet essai s'est déroulé dans un village méso-endémique de 300 habitants environ, de plus de 4 ans, où la transmission demeure stable depuis 1974 (prévalence estimée en 74 à 43 %). La première cure thérapeutique, par prise unique de Vansil, à la dose de 15mg/kg environ, s'est déroulée en Mars 78 (M0). Toute la population du village, de plus de 4 ans, a été traitée. Un mois après cette première cure (M1), un examen parasitologique de contrôle nous a montré un taux de négativation de 91 %. L'indice de prévalence était tombé à 5,2 %.

La prévalence à M6 (Septembre 78), avant tout traitement, était tombée à 33 %, soit une nette diminution par rapport au chiffre initial. L'incidence calculée sur la période de 6 mois (M0 à M6) nous donnait un pourcentage de nouveaux infectés de 27,1 % ; démontrant ainsi la persistance de la transmission. La deuxième cure thérapeutique, toujours par prise unique de Vansil, à la dose de 15mg/kg, s'est déroulée en Septembre 78 (M6). Nous avons traité à nouveau toute la population de plus de 4 ans.

Un mois après cette deuxième cure (M7), un contrôle parasitologique de toute la population nous montrait un taux de négativation de 72,5 %. La prévalence à M7 n'était tombée qu'à 12%. L'échec partiel de la thérapeutique s'expliquait par l'insuffisance de la posologie chez les enfants.

RESULTATS ACTUELS :

Nous avons apprécié le niveau d'endémie à M12 (Mars 79), avant la troisième cure thérapeutique, en utilisant toujours la même technique parasitologique. Nous avons calculé les différents indices (prévalence, incidence, taux de guérison et taux de négativation) qui nous servent pour suivre l'évolution de l'endémie.

1°) La prévalence :

La prévalence est estimée par le pourcentage de sujets trouvés infectés parmi l'ensemble de la population examinée. Sur 223 examens de selles, nous avons trouvé 32 positifs à M12. L'indice de prévalence globale est donc de 14,3 %. La répartition selon les âges est donnée dans le tableau I. La prévalence chez les adultes est de 6,3%, elle est de 25% chez les enfants.

2°) L'incidence :

L'incidence correspond à la proportion de sujets nouvellement infectés pendant la période des 6 mois (M6-M12) sur l'ensemble de la population examinée. Elle peut donc être estimée par le rapport du nombre de sujets antérieurement négatifs qui se sont infectés ou réinfectés dans l'intervalle : $(P/N/P) + (N/N/P)$ sur le nombre total de sujets examinés, ayant subi 3 examens à M6, M7 et M12. (Voir tableau II)

L'incidence globale peut être estimée à 10 %. Elle est de 18,7 % chez les enfants, et seulement de 3,4 % chez les adultes.

3°) Le taux de guérison :

Le taux de guérison correspond au pourcentage de sujets guéris par rapport au nombre de sujets antérieurement positifs ; et ceci pendant la période des 6 mois (M6-M12). Il peut donc être estimé par le rapport du nombre de sujets négativés, encore négatifs à M12 ; $(P/N/N)$; sur le nombre de sujets antérieurement positifs : $(P/N/P) + (P/N/N) + (P/P/P)$. (Voir tableau II)

Le taux de guérison peut donc être estimé à 55,7 %.

4°) Le taux de négativation :

Le taux de négativation correspond au pourcentage de sujets négativés un mois après traitement, par rapport au nombre total de sujets positifs ayant été traités.

Tous les sujets présents ont été traités par une prise unique de Vansil à la dose de 15 mg/kg chez l'adulte et de 20 mg/kg chez les enfants. Tous les sujets traités ont reçu une dose efficace. Malgré l'augmentation des doses chez les enfants, le médicament a été aussi bien toléré par la population que lors des cures précédentes. Sur les 32 sujets positifs à M12, seulement 26 ont pu être traités et revus à M13.

Le taux de négativation globale est de 42,3 %. Il est de 33,3 % chez les adultes et de 45% chez les enfants.

Pour plus de clarté, nous avons rassemblé les principaux résultats dans le tableau III. Ce tableau nous donne l'évolution des indices épidémiométriques chez les adultes et les enfants, tout au long de l'expérimentation.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Le taux de négativation (IN) permet d'évaluer l'efficacité du médicament, à la dose prescrite. Si cette efficacité a été excellente chez l'adulte (IN = 96,7 % à M1 et 89,1 % à M7) ; elle n'a toutefois pas été absolue. Chez les enfants, les résultats ont été nettement moins bons (IN = 82,5% à M1 et 64,2 % à M7).

Dans un essai comme le notre où le but poursuivi est l'interruption de la transmission, l'idéal est d'atteindre un taux de négativation de 100%. Il nous faut donc comprendre les causes de notre échec partiel au niveau de la population enfantine.

L'efficacité du médicament ne paraît pas en cause, comme en témoigne le résultat chez les adultes. C'est donc la posologie qu'il faut incriminer. Dans notre essai de traitement collectif indiscriminé, nous avons fixé la posologie chez l'enfant à la dose maximale de 15 mg/kg.

Compte tenu du fait que nous ne disposions que de gelules non sécables de 250 mg, il nous a été difficile d'ajuster exactement notre posologie. Faisant passer le problème de la sécurité d'emploi avant l'efficacité, (notion primordiale dans tout essai de traitement collectif) ; la plupart des enfants ont reçu une dose inférieure à 15 mg/kg. La dose moyenne reçue était de l'ordre de 11,5 mg/kg. Cette posologie nettement insuffisante peut suffire à expliquer notre échec.

En outre, selon le Dr MOTT (division des maladies parasitaires à l'OMS : comm. pers.) la posologie de 15 mg/kg est insuffisante chez l'enfant. Il faut atteindre des doses de 20 mg/kg pour les enfants de moins de 25 kg.

La bonne tolérance du médicament étant maintenant démontrée, nous avons augmenté les doses chez l'enfant de moins de 25 kg pour atteindre une moyenne de 20 + ou - 2 mg/kg. Malgré cette augmentation des doses, le taux de négativation chez l'enfant demeure bas M13 : TN = 45%. Il diminue régulièrement après chacune des cures (M1 : TN = 82,5 % M7 TN = 64,2% M13 TN = 45 %). Il en est de même chez l'adulte, qui pourtant a reçu une dose moyenne efficace de 14,5 mg/kg à chaque cure. (M1 TN = 96,7 % M7 TN = 89,1 % M13 TN = 33,3 %).

Les indices épidémiométriques (prévalence incidence) permettent d'apprécier l'impact de nos cures séquentielles semestrielles sur la transmission de l'affection.

La réduction de la prévalence a été très importante puisque nous passons de 44,1 % à Mo à 14% à M12 en deux cures thérapeutiques. (Mo et M6). Cette chute de la prévalence est surtout nette chez l'adulte (47,6 % à 6,3 %). Elle est moins nette chez l'enfant qui a reçu une dose thérapeutique insuffisante (39,3 % à 25 %).

L'augmentation des doses moyennes chez l'enfant ne semble avoir eu aucun effet bénéfique sur le niveau d'endémie. La prévalence globale est plus forte après traitement qu'à M12, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. (tableau III) Ainsi nous aboutissons à ce phénomène paradoxal d'une reprise de la transmission malgré trois cures itératives, dont la dernière au moins, a été théoriquement efficace. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène.

1ère hypothèse : Erreur de technique ou lecture à M13.

Notre méthode d'examen de selles est suffisamment standardisée pour éliminer une erreur technique. Une enquête rétrospective nous a permis d'éliminer une faute dans la lecture des lames. Mais le contrôle parasitologique à M13 a été fait 1 mois 3/4 après le traitement au lieu de l'intervalle habituel de 1 mois après la cure thérapeutique. Nous sommes à la période du maximum de transmission (voir 4^{ème} hypothèse). Les malades ont de fortes chances de s'infecter tout de suite après traitement et d'éliminer des oeufs 1 mois 1/2 après M12. Il est donc possible que la prévalence à M13 soit artificiellement élevée en raison d'un retard dans le contrôle après traitement.

2ème hypothèse : Effet d'inhibition temporaire de la ponte ovulaire dû à l'oxamniquine.

L'étude de la prévalence avant et après chaque cure nous montre une reprise très nette de l'élimination des oeufs à M6 et M12, après un arrêt à M1 et M7. Cet effet inhibiteur de la ponte serait de courte durée puisque après un mois 3/4 il ne se fait plus sentir. (Prévalence élevée à M13). Le phénomène d'inhibition temporaire de la ponte au cours des expérimentations animales semble avoir été décrit dans la littérature. D'autre part l'expérimentation de ce produit que nous avons conduit chez le singe Erythrocebus patas, nous a montré à l'autopsie, que les schistosomes adultes mâles et femelles, étaient vivants alors que l'élimination des oeufs avait cessé dès le 14^è jours après traitement. Cette hypothèse semble donc à retenir.

3ème hypothèse : Sélection d'une souche résistante.

L'ascension régulière de la prévalence après traitement (M1 = 5% M7 = 15% M13 = 25%), et l'augmentation de sujets positifs non guéris après absorption d'une dose efficace d'Oxamniquine (M1 = 10 % "résistants" ; M7 = 28 % de "résistants" M13 57 % de "résistants") peuvent faire supposer la sélection d'une souche résistante au médicament, favorisée par la répétition des cures,

En fait, le produit est expérimenté depuis plusieurs années en Amérique du Sud, et n'a pas donné à notre connaissance de sélection d'une souche résistante. Il existe en Afrique du Sud et de l'Est des ^{souches} locales de S. mansoni qui se sont avérées résistantes à ce produit, mais il ne s'agissait pas d'une résistance induite, mais naturelle. Il est possible qu'il existe, au niveau du village 2 souches géographiques différentes ; l'une sensible à l'oxamniquine qui disparaît, l'autre résistante qui remplace progressivement la première. Nous essayons d'isoler la souche "résistante" sur le singe E. patas, afin de tester sa sensibilité à l'oxamniquine, un an après ^{le} premier essai.

4ème hypothèse : Reprise de la transmission :

La première cure a eu lieu en Mars 78. C'est la période de l'année où la transmission semble maximum : (saison chaude et sèche, fréquence des contacts homme-eau, concentration des points d'eau, infection des mollusques à son maximum, et pullulation des formes larvaires). La réduction importante de la prévalence de 44,1 % / un ^{2%} mois après traitement, n'a pas d'effet immédiat sur l'infection des mollusques, qui continuent à émettre des furcocercaires. Les conditions de vie des habitants étant inchangées, ceux-ci vont se réinfecter en grand nombre, d'où l'incidence de 27,1 % entre Mars et Septembre 78. Cette incidence est plus élevée chez les enfants (32,5 %) que chez les adultes (23 %) en raison de la fréquence des contacts avec l'eau infestée, à cette période chaude de l'année.

La période qui s'étend après la deuxième cure, de septembre 78 à mars 79, est, au contraire, celle où la transmission semble minimum : (saison froide et pluvieuse, contacts homme-eau moins fréquents, mortalité importante chez les mollusques, infection des mollusques à son minimum, dilution des formes larvaires). L'incidence globale n'est plus que de 10 %. Là encore elle est plus élevée chez les enfants (18,7 %) que chez les adultes (3,4 %). Il n'est pas impossible que chez les enfants s'additionnent les effets de la réinfection et une inhibition temporaire de la ponte due à une posologie insuffisante. Ceci expliquerait la forte prévalence chez les enfants à M6 (42,6 %).

La période qui s'étend après la troisième cure, de Mars 79 à Septembre 79, correspond à nouveau au maximum de transmission. Les sujets traités peuvent se réinfecter immédiatement après la troisième cure et le contrôle parasitologique ayant été fait plus d'un mois et 1/2 après le traitement, les sujets réinfectés émettent déjà des oeufs. Ainsi pourrait s'expliquer ce fort pourcentage de sujets positifs à M13.

Le calcul de l'incidence pendant la période m12-M18, nous permettra de savoir si la transmission a tout de même baissée par rapport à la période Mo-M6 (27,1 %).

5ème hypothèse : Inhibition des défenses immunitaires.

Bien que la 4ème hypothèse soit la plus plausible, il ne faut pas négliger le retentissement des cures thérapeutiques radicales sur les défenses immunitaires de l'organisme à la réinfection.

La résistance à la réinfection dépend en fait de la persistance du stimulus antigénique : en l'occurrence des vers adultes vivants, comme l'ont montré SMITHERS et TERRY. Les cures radicales, stérilisant le réservoir de parasite, suppriment le stimulus antigénique et, après un certain délai, il est possible que la résistance à la réinfection soit déprimée et que les réinfections soient massives chez les sujets traités. Ainsi s'expliquerait l'importance de la prévalence à M13.

Il serait intéressant, pour vérifier cette hypothèse, de faire un essai comparatif avec des doses suppressives (inhibant la ponte sans tuer les vers adultes) et des doses curatives (stérilisant le réservoir de parasite) chez deux lots de malades soumis aux mêmes conditions de réinfection. Nous jugerions le devenir des défenses immunitaires en contrôlant l'intensité de la réinfection chez chacun de ces lots.

CONCLUSION /

Nous pouvons tirer de cet essai trois enseignements: U

1°) Augmenter les doses chez les enfants pour atteindre une posologie moyenne de 20 mg/kg ;

2°) Rapprocher dans le temps les cures séquentielles pour éviter le phénomène de réinfection. Avec un intervalle de 2 mois entre les cures, la réinfection n'aboutira pas à l'élimination d'oeufs dans le milieu extérieur ;

3°) Commencer les cures séquentielles au moment où la transmission commence à diminuer, le but étant d'atteindre une stérilisation du réservoir de parasite avant la période de reprise de la transmission.

Notre essai nous a montré que chez les adultes, un traitement efficace en deux cures, suffisait à stériliser presque complètement le réservoir de parasite. Nous pouvons donc proposer 2 à 3 cures à deux mois d'intervalle, commençant en Juin et se terminant au plus tard en Décembre, début dans nos régions, de la reprise de la transmission.

0

0

0

TABLEAU I

Groupes d'ages	Dénomination	Population Totale			Hommes			Femmes		
		T	+	%	T	+	%	T	+	%
5 à 9 ans	Enfants	50	9	18 %	29	6	20 %	21	3	14 %
10 à 14 ans	Adolescents	42	13	29 %	17	6	35 %	25	7	26 %
15 à 35 ans	Adultes jeunes	61	8	12 %	31	4	13 %	30	4	12 %
+ de 35 ans	Adultes âgés	70	2	0 %	32	1	0 %	38	1	0 %
T O T A L		223	32	14 %	109	17		114	15	

TABLEAU II

Résultats	Interprétation	Total	Adultes	Enfants
N/N/N	Témoins négatifs	90	61	29
P/N/P	Infectés guéris réinfectés	6	0	6
N/N/P	Infectés récents	9	3	6
P/N/N	Sujets guéris	29	18	11
P/P/P	Infectés résistants	17	5	12
T O T A L		151	87	64

Tableau III

		Prévalence			Incidence			Taux de négativation			Taux de guérison
		G	A	B	G	A	B	G	A	B	
M0	Mars 78	44,1%	47,6 %	39,3 %	-	-	-	-	-	-	-
M1	Avr. 78	5,2%	1,5%	10%	27,1%	22%	32,5%	90%	96,7%	82,5%	54%
M6	Sep. 78	33 %	25,7%	42,5%	-	-	-	-	-	-	-
M7	Oct. 78	12 %	7,2%	28,9%	10%	3,4%	18,7%	75,7%	89,1%	64,2%	55,7 %
M12	Mars 79	14,4%	6,3%	25%	-	-	-	-	-	-	-
M13	Avr. 79	22,9%	17,2%	30,3%	-	-	-	42,3%	33,3%	45%	-