

COMPARAISON DE TROIS POSOLOGIES DE METRIFONATE EN CHIMIOTHERAPIE DE MASSE CONTRE *Schistosoma haematobium*.

par

J.L. REY (1), H. NOUHOU (2), B. SELLIN (3).

SUMMARY

COMPARISON OF THREE METRIFONATE DOSAGES IN *Schistosoma haematobium* TREATMENT

The metrifonate standard cure consisted of three doses of 7.5 to 10 mg/kg at a fortnight interval. These repeated doses increase the total cost of the treatment and the number of incomplete cures. We wanted to verify whether a reduced cure gets still a good efficacy.

286 people from three villages situated near Niamey (Niger) where treated at random with either 1, 2 or 3 doses of 10 mg/kg metrifonate.

Before treatment the mean egg-output was 40 eggs/10 ml; 4 months later the cure rate was different only between the 1 dose trial and the 3 doses one. Moreover, this rate is low (35.3%) and the mean egg-output is also low (40.3%) for one dose.

These results are more significant according to the first mean egg-output level. Below 5 eggs/10 ml, the cure rate is good with 2 or 3 doses (62% and 70%, 4 months later treatment), between 6 and 50 eggs/10 ml the results are still acceptable (55 and 53%). On the other hand, above 50 eggs these results are insufficient even with 3 doses. The single dose does not give sufficient result even in low egg-output.

INTRODUCTION

La chimiothérapie de masse demande un médicament schistosomicide ayant les caractéristiques suivantes :

- efficace,
 - sans effet secondaire,
 - facile d'emploi (voie orale, dose unique),
 - peu coûteux.
- A l'heure actuelle plusieurs produits présentent

2 ou 3 de ces qualités mais aucun les quatre simultanément.

Parmi les produits disponibles le métrifonate a l'avantage d'être très bon marché, pratiquement dénué d'effets secondaires et relativement efficace. Malheureusement il nécessite 3 prises orales répétées à 15 jours d'intervalle ce qui grève le coût global du traitement et diminue l'efficacité collective en augmentant le risque de traitements incomplets.

Nous avons donc voulu vérifier s'il n'était pas possible de réduire le nombre de prises de ce médicament sans diminuer son efficacité.

METHODOLOGIE

1) Choix des sujets

Dans trois villages des environs de Niamey nous avons examiné tous les sujets présents. Nous avons recherché la présence d'œufs dans les urines par filtration sur papier filtre ordinaire de 10 ml d'urines selon notre méthode habituelle (PLOUVIER *et al.*, 1975, MOUCHET *et al.*, 1982).

Ces trois villages sont tous situés en bordure de rizières irriguées et leurs habitants présentent des niveaux d'infection variés.

Parmi tous les sujets oviuriques nous avons tiré au sort, grâce à une table de permutations au hasard, les sujets qui recevraient 1, 2 ou 3 doses de métrifonate.

L'étude s'est déroulée pendant la période de transmission minimale.

(1) Médecin en chef, spécialiste de recherches du Service de santé des armées, C.E.R.M.E.S. B.P. 10887, Niamey, Niger.
(2) Médecin, Ecole des sciences et de la santé, Niamey.
(3) Parasitologiste de l'ORSTOM, C.E.R.M.E.S., Niamey.

2) Traitement

Nous avons administré le métrifonate (Bilarcil® , Bayer) à la dose de 10 mg par kg de poids corporel ; cette dose étant unique ou répétée 2 ou 3 fois selon le tirage au sort. La prise orale s'est faite devant nous accompagnée d'un verre d'eau.

Il est prévu de retraiter les sujets n'ayant pas guéri par suite d'une insuffisance de la posologie.

3) Contrôles

Une recherche de l'oviurie par filtration est faite un mois et quatre mois après la 3^e prise de médicament.

RESULTATS

1) Résultats parasitologiques

Nous avons examiné 741 urines et nous avons découvert 370 sujets oviuriques (50,6 p. cent).

L'oviurie moyenne globale est de 40 œufs pour 10 ml avec de grandes variations selon les villages (50,2 pour le premier village, 16,9 pour le second et 12,2 pour le troisième).

2) Résultats thérapeutiques globaux

Au total 125 personnes ont reçu une dose, 99 deux

doses et 62 trois doses alors que les trois groupes étaient au départ de même importance puisque tirés au sort. On notera l'importance de l'absentéisme lorsque le traitement dépasse une dose.

Les résultats sur la prévalence sont rapportés dans le tableau I.

A un mois les pourcentages de négativation sont significativement différents ($X^2 = 9,1$ pour 2 d.d.l.), par contre 4 mois après traitement les pourcentages de négativation ne sont significatifs qu'entre 1 dose et 2 doses et 1 dose et 3 doses ; il n'y a pas de différences significatives entre 2 doses et 3 doses.

Les résultats concernant l'oviurie sont consignés dans le tableau II.

Un mois après traitement on constate une réduction importante de l'émission des œufs pour 2 et 3 doses, par contre pour une dose la réduction de l'oviurie est faible (37,2 p. cent).

Quatre mois après traitement seule la posologie de 3 doses donne une réduction satisfaisante (77,7 p. cent). On peut même remarquer qu'en raison de trois échecs, il n'y a pas de réduction avec 2 doses. Avec une dose la réduction reste faible.

3) Résultats en fonction de l'oviurie initiale.

Comme nous avons pu le constater avec d'autres médicaments les résultats sont très variables en fonction de la charge en œufs ; aussi, nous avons étudié l'efficacité des trois posologies de métrifonate en fonction de l'oviurie avant traitement, ce sont les

TABLEAU I

Taux de négativation en fonction du nombre de doses reçues.

	Contrôle 1 mois après traitement			Contrôle 4 mois après traitement		
	1	2	3	1	2	3
Nombre de doses	62	50	31	69	64	42
Nombre de sujets contrôlés	46,7	60,0	80,6	35,3	50,0	57,1
Pourcentage de négativation						

TABLEAU II

Résultats sur l'oviurie.

	Contrôle 1 mois après traitement			Contrôle 4 mois après traitement		
	1	2	3	1	2	3
Nombre de doses	62	50	31	69	64	42
Nombre de sujets contrôlés						
Moyenne des nombres d'œufs/10 ml urines						
— avant traitement	30,4	93,2	17,8	38,2	44,1	48,4
— après traitement	19,1	16,9	2,0	22,8	58,4	10,8
Réduction	37,2	81,9	88,7	40,3	0	77,7

résultats rapportés dans le tableau III. On constate encore la supériorité des posologies de 2 et 3 doses. Pour les fortes charges nos effectifs sont malheureusement insuffisants pour nous permettre de conclure.

DISCUSSION

Concernant l'action sur la prévalence, il apparaît qu'une dose de 10 mg/kg de métrifonate ne suffit pas, car elle ne guérit que 46,7 p. cent des sujets à 1 mois et 35,3 p. cent à 4 mois ; de même la réduction de l'intensité de l'émission des œufs est insuffisante (37,2 p. cent à 1 mois et 40,3 p. cent à quatre mois).

La posologie de deux doses paraît suffisante à 1 mois mais cette action n'est pas confirmée à 4 mois si l'on considère le taux de guérison de 50 p. cent comme insuffisant.

Comme on pouvait le prévoir la posologie de 3 doses a donné les meilleurs résultats 1 mois et 4 mois après traitement (80,6 et 57,1 p. cent). Il faut noter cependant que la différence entre les posologies de 2 et 3 doses n'est pas significative 4 mois après traitement. La posologie de deux doses pourrait donc être retenue.

Ces résultats en faveur des trois doses au niveau du taux de négativation se retrouvent au niveau de la réduction de l'intensité de l'émission des œufs où les trois doses donnent encore les meilleurs résultats. Cependant 1 mois après traitement on constate aussi une importante réduction avec 2 doses, qui ne se confirme pas 4 mois après traitement où le taux de réduction est nul du fait de 3 échecs patents qui

accusent une augmentation très importante du nombre d'œufs émis dans les urines.

Si l'on tient compte de l'intensité de l'oviurie initiale on constate que :

— pour les infections faibles (1 à 5 œufs/10 ml d'urines) ou moyennes (6 à 50 œufs), selon nos critères, une dose 1 mois après traitement, ne donne qu'un taux de négativation égal ou légèrement supérieur à 50 p. cent, celui-ci devient très faible à 4 mois avec des valeurs de 34 et 38 p. cent ; par contre les résultats sont très satisfaisants et très voisins pour les posologies de deux et trois doses ;

— pour les infections fortes (> 51 œufs/10 ml), les nombres de personnes traitées sont malheureusement insuffisants pour pouvoir établir des comparaisons valables. Il semble seulement que même avec trois doses les résultats obtenus soient médiocres.

Par rapport aux résultats des autres auteurs ayant travaillé sur le même sujet (WILKINS et MOORE, 1980, ARAP SIONGOK *et al.*, 1978, PUGH, 1978, REDDY *et al.*, 1975), les nôtres sont moins bons. En effet chez ces auteurs le taux de réduction de l'émission des œufs le plus faible obtenu avec une dose est de 75 p. cent. Comme le notent WILKINS et MOORE, la susceptibilité de la souche de schistosome pourrait être mise en cause.

CONCLUSION

Dans le cas d'infections faibles ou moyennes, selon nos critères, il est possible de préconiser une posologie de 2 doses de métrifonate en chimiothérapie

TABLEAU III
Résultats thérapeutiques en fonction de l'oviurie avant traitement.

Oviurie initiale	1 dose		2 doses		3 doses	
	Nbre personnes contrôlées	Pourcentage négativation	Nbre personnes contrôlées	Pourcentage négativation	Nbre personnes contrôlées	Pourcentage négativation
CONTROLE A UN MOIS						
1 à 5 œufs	27	51,9	24	75,0	13	92,3
6 à 50 œufs	30	50,0	15	73,3	16	68,8
51 œufs et +	5	(0)	11	(9,1)	2	(100)
CONTROLE A QUATRE MOIS						
1 à 5 œufs	35	34,0	34	62,0	20	70,0
6 à 50 œufs	26	38,0	20	55,0	17	53,0
51 œufs et +	8	(25)	10	(0)	5	(20)

de masse. En cas d'infections fortes le métrifonate même employé à la posologie de 3 doses ne semble pas être suffisamment efficace. Nous avons noté aussi le même phénomène avec les autres schistosomicides utilisés chez des malades avec oviurie élevée.

Quant au traitement par dose unique de métrifonate, il ne peut être préconisé sans un essai préalable permettant d'apprécier son efficacité sur le schistosome cible. Il se peut que dans certains cas, de bons résultats puissent être obtenus (ARAP SIONGOK *et al.*, 1978).

RESUME

La cure standard de métrifonate comporte trois prises de 7,5 à 10 mg/kg à 15 jours d'intervalle. Cette répétition des prises grève le coût global du traitement et augmente le nombre des traitements incomplets. Nous avons voulu voir

s'il était possible d'obtenir une efficacité acceptable en diminuant le nombre des prises.

Nous avons donc traité 286 malades habitant trois villages des environs de Niamey (Niger) avec 1, 2 ou 3 doses de 10 mg/kg de métrifonate (Bilarcil®, Bayer), le choix de la posologie se faisant de manière aléatoire.

L'oviurie moyenne de départ était de 40 œufs pour 10 ml. Globalement à 4 mois les pourcentages de négativation pour les trois posologies ne sont pas différents sauf entre ceux qui ont reçu 3 doses et ceux qui n'en ont reçu qu'une. Le pourcentage de négativation est d'ailleurs très bas pour ceux qui n'ont reçu qu'une dose (35,3 p. cent), la réduction de l'oviurie moyenne est également faible (40,3 p. cent).

Ces résultats sont plus significatifs selon le niveau de l'oviurie initiale moyenne. En dessous de 5 œufs pour 10 ml la négativation est bonne avec 2 doses ou 3 doses (62 p. cent et 70 p. cent à 4 mois), entre 6 et 50 œufs pour 10 ml les résultats sont encore acceptables avec 2 et 3 doses (55 et 53 p. cent de négativation). Par contre au-delà de 50 œufs les résultats sont insuffisants même avec 3 doses. La dose unique ne donne pas de résultats intéressants même dans les oviuries faibles.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ARAP SIONGOK T.K., OUMA J.J., HOUSER H.B. et WARREN K.S. — Quantification of infection with *Schistosoma haematobium* in relation to epidemiology and selective population chemotherapy II. Mass treatment with a single oral dose of metrifonate. — *Journal of Infectious Diseases*, 1978, 138, 856.
- 2 — MOUCHET F., SELLIN B. et REY J.L. — Rendement et fiabilité de quatre types de filtres pour le diagnostic de la schistosomose urinaire par filtration en enquête de masse. — *Rapport CERMES*, 1982, n° 15/82.
- 3 — PLOUVIER S., LEROY J.C. et COLETTE J. — A propos d'une technique simple de filtration des urines dans le diagnostic de la bilharziose urinaire en enquête de masse. — *Med. Trop.*, 1975, 35, 3, 229-230.
- 4 — REDDY S., OOMEN J.M.V. et BELL D.R. — Metrifonate in urinary schistosomiasis: a field trial in Northern Nigeria. — *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1975, 69, 73-76.
- 5 — WILKINS H.A. et MOORE P.J. — Single dose use of metrifonate. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1980, 74, 5, 692-693.