

**EFFICACITE COMPAREE DE L'OLTIPRAZ (1 DOSE, 30 MG/KG)
ET DE L'ASSOCIATION NIRIDAZOLE (25 MG/KG) - METRIFONATE (10 MG/KG)
CONTRE *S. HAEMATOBIIUM***

par

J.L. REY (1), E. SELLIN (2), B. SELLIN (3), E. SIMONKOVICH (4) et F. MOUCHET (3)

SUMMARY

OLTIPRAZ (1 DOSE, 30 MG/KG)
AND ASSOCIATED SINGLE DOSE NIRIDAZOLE (25 MG/KG) -
METRIFONATE (10 MG/KG): COMPARED EFFICIENCY
ON *S. haematobium*.

PUGH (1978) and TEEDSALE *et al.* (1980) showed that an associated single dose of metrifonate (12.5 mg/kg) plus niridazole (25 mg/kg) gave good results on *Schistosoma haematobium*: the egg-reduction percentage ranged between 84.7 and 91.2.

In Niger, we compared the effects of this medication to oltipraz in a single dose (30 mg/kg). We selected a dosage of 10 mg/kg of metrifonate and 25 mg/kg of niridazole. This trial was carried out during the minimal transmission period.

— 109 adults (> 15 years) received oltipraz and 159 this combined treatment. They were examined twice: 1 1/2 month and 6 months after treatment. At the first control, the cure rate was 26.7% for oltipraz and 23.3% for the combined treatment, the egg-reduction was respectively 77.1% and 41.3%. Six months after treatment, the cure rate was 43.5% for oltipraz and 27.7% for the combined treatment and the egg-reduction was 66.5% and 2.0% respectively.

Following these results, the authors recommend against the combined treatment in Niger. They note that if, in some particular conditions, this medication can give good results (PUGH, 1978, TEEDSALE *et al.*, 1980) it is however necessary to include its test in future control projects. Also, they note the weak result obtained with oltipraz; but, in this case, the heavy endemic level and high egg-loads might explain it, as well as the fact that the 30 mg/kg dosage was probably insufficient.

I. - INTRODUCTION

Pour les traitement de masse, il est très utile de disposer d'une molécule efficace en dose unique. L'apparition de tels médicaments a ouvert de nouveaux horizons pour la lutte contre les schistosomoses par chimiothérapie. Mais leur prix reste relativement élevé aussi certains produits déjà anciens resteraient valables s'ils pouvaient être employés en dose unique. Ce n'est malheureusement ni le cas du métrifonate, actuellement le moins cher, ni celui du niridazole.

Cependant PUGH (1978) et TEEDSALE *et al.*, (1980), l'un au Nigéria, les autres au Malawi montrèrent que l'association métrifonate-niridazole administrée en dose unique (12,5 mg/kg pour le métrifonate et 25 mg/kg pour le niridazole) donnait de bons résultats sur *Schistosoma haematobium*, le pourcentage de réduction de l'émission des œufs étant pour PUGH de 90 p. cent, huit semaines après traitement et pour TEEDSALE *et al.* de 84,7 p. cent, quatre semaines après la fin du traitement.

Ces auteurs pensent donc que cette association pourrait être retenue dans le cadre des programmes de lutte contre *Schistosoma haematobium*. En effet pour un prix très modique des résultats satisfaisants pourraient être obtenus. A la lecture des résultats de ces auteurs, on peut penser que cette association médicamenteuse a un rapport coût/efficacité excellent.

Nous avons essayé cette association dans la région de Niamey et nous avons comparé son efficacité à celle de l'oltipraz administré lui aussi en dose unique.

(1) Médecin en chef, spécialiste de recherches du Service de santé des Armées, CERMES, B.P. 10887, Niamey, Niger.
(2) Technicienne, CERMES.
(3) Parasitologistes de l'ORSTOM, CERMES.
(4) Technicien de l'ORSTOM, CERMES.

30 JAN. 1996

O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire
N° : 43743
Cote : B ex 1.

II. - PATIENTS ET METHODES

Le nombre de personnes traitées et contrôlées après traitement est de 375 pour l'association et 297 pour l'oltipraz.

Ces patients se répartissent de la façon suivante :

— pour l'association métrifonate-niridazole : 248 enfants de 5 à 14 ans et 127 personnes âgées de plus de 15 ans ;

— pour l'oltipraz : 188 enfants de 5 à 14 ans et 109 personnes de plus de 15 ans.

La répartition des patients par rapport aux médicaments a été faite au hasard. La différence entre l'effectif des deux groupes (association-oltipraz) vient du fait que le taux de présentation aux contrôles a été différent et nous n'avons pris en considération que les patients qui se sont présentés aux contrôles.

Le métrifonate et le niridazole ont été administrés simultanément en dose unique à raison de 10 mg/kg de poids corporel pour le métrifonate et de 25 mg/kg pour le niridazole.

L'oltipraz a été administré en dose unique de 30 mg/kg.

Il a été conseillé aux patients de manger après la prise médicamenteuse qui s'est faite en présence de l'équipe soignante.

Les examens d'urines avant traitement et les contrôles après traitement ont été effectués en employant la technique de filtration des urines sur papier filtre ordinaire (PLOUVIER *et al.*, 1975, MOUCHET *et al.*, 1980).

Les contrôles ont eu lieu pour les enfants de 5 à 14 ans, 1,5 et 6 mois après traitement ; pour les patients âgés de plus de 15 ans, 6 mois après traitement.

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

III. - RESULTATS (Tableau)

1) Association métrifonate-niridazole.

• Enfants de 5 à 14 ans.

Si l'on prend les contrôles individuellement :

— au premier contrôle, 159 enfants ont pu être examinés, parmi ceux-ci 122 étaient encore positifs soit un taux de négatification de 23,3 p. cent ; le nombre moyen d'œufs émis par 10 ml d'urines est passé de 67,3 avant traitement à 39,5 soit un pourcentage de réduction de 41,3 p. cent ;

— au deuxième contrôle, 248 enfants ont pu être examinés, parmi ceux-ci 165 émettaient encore des œufs dans les urines soit un taux de négatification de 33,5 p. cent ; le nombre moyen d'œufs émis est passé de 64,8 avant traitement à 58,4 soit un pourcentage de réduction de 9,9 p. cent.

Si l'on considère le groupe d'enfants ayant subi les deux contrôles (159 enfants), le taux de négatification est passé de 23,3 p. cent à 27,7 p. cent entre le premier et le deuxième contrôle et le pourcentage de réduction de l'émission des œufs de 41,3 à 2,0 p. cent.

• Patients âgés de plus de 15 ans.

Six mois après traitement, 127 malades ont subi un examen d'urines, parmi ceux-ci 54 émettaient encore des œufs, ce qui donne un taux de négatification de 57,5 p. cent ; le nombre moyen d'œufs émis est passé de 17,5 à 8,8 soit un pourcentage de réduction pour l'émission des œufs de 49,7 p. cent.

TABLEAU

Efficacité comparée de l'oltipraz (1 dose, 30 mg/kg) et de l'association niridazole (25 mg/kg) - métrifonate (10 mg/kg). Négatification et réduction de l'oviurie 1,5 et 6 mois après traitement.

	CONTROLE A 1,5 MOIS		CONTROLE A 6 MOIS	
	Association	Oltipraz	Association	Oltipraz
Malades âgés de plus de 15 ans.				
Négatification	—	—	57,5 % (S à 0,1)	69,7 %
Réduction de l'oviurie	—	—	49,7 %	70,3 %
Malades âgés de 5 à 14 ans.				
Négatification	23,3 % (NS)	26,7 %	27,7 % (S)	43,5 %
Réduction de l'oviurie	41,3 %	77,1 %	2,1 %	66,5 %

2) **Oltipraz.**• *Enfants de 5 à 14 ans.*

Si l'on considère les contrôles individuellement :

— au premier contrôle, 165 enfants ont pu être examinés, parmi ceux-ci 121 émettaient encore des œufs dans les urines ce qui donne un pourcentage de négativation de 26,7 p. cent, le nombre moyen d'œufs émis est passé de 60,7 avant traitement à 13,9 soit un pourcentage de réduction de 77,1 p. cent ;

— au deuxième contrôle, 188 enfants ont été examinés et parmi ceux-ci 100 émettaient encore des œufs dans les urines, soit un taux de négativation de 46,8 p. cent ; le nombre moyen d'œufs émis est passé de 58,5 avant traitement à 18,4, soit un pourcentage de réduction de 68,6 p. cent.

Chez les enfants ayant subi les deux contrôles (165) le taux de négativation est passé de 26,7 p. cent à 43,5 p. cent entre le premier et le deuxième contrôle et le pourcentage de réduction pour l'émission des œufs de 77,1 à 66,5 p. cent.

• *Patients âgés de plus de 15 ans.*

Six mois après traitement 109 patients âgés de plus de 15 ans ont subi un examen d'urines, parmi ceux-ci 33 émettaient encore des œufs, soit un taux de négativation de 69,7 p. cent et le nombre moyen d'œufs émis par 10 ml d'urines est passé de 19,2 avant traitement à 5,6 après traitement, soit un pourcentage de réduction de 70,3 p. cent.

IV. - DISCUSSION

Les résultats obtenus sont en faveur de l'oltipraz. Que ce soit chez les patients de plus de 15 ans ou chez les enfants de 5 à 14 ans, les taux de négativation et les pourcentages de réduction pour l'émission des œufs sont toujours supérieurs avec l'oltipraz.

L'association niridazole-métrifonate a donné des résultats nettement insuffisants surtout chez les enfants.

Nos résultats diffèrent de ceux de PUGH (1978) et de TEESDALE *et al.*, (1980). Notre posologie a peut-être été insuffisante pour le métrifonate (10 mg/kg au lieu de 12,5 mg/kg employé par ces auteurs). Il est possible aussi que nous ayons eu affaire à une souche différente de *Schistosoma haematobium*, moins sensible à l'association métrifonate-niridazole. Avec cette dernière il semble qu'il y ait une action momentanée sur la ponte des schistosomes. Il y a eu en effet une baisse assez nette de l'émission des œufs lors du premier contrôle, celle-ci

a de nouveau atteint un niveau élevé lors du 2^e contrôle.

V. - CONCLUSION

A la suite de ces résultats nous ne pouvons nous permettre de conseiller l'emploi de l'association métrifonate-niridazole dans nos régions. Il se peut que dans d'autres conditions cette thérapeutique soit valable, certaines souches de *Schistosoma haematobium* y sont peut-être très sensibles. Cependant si une action de lutte doit être entreprise avec cette association il est indispensable de la tester dans les futures conditions d'emploi.

Quant aux résultats obtenus avec l'oltipraz ils sont nettement supérieurs, mais relativement faibles chez les enfants de 5 à 14 ans.. Il faut cependant souligner que nous l'avons employé dans des conditions difficiles à savoir une région très infectée où les enfants présentaient de fortes charges. Nous pensons que dans ces conditions la posologie de 35 ou 40 mg/kg serait plus efficace surtout chez les enfants.

Ce produit peut dans certaines conditions (consultations hospitalières, dose fractionnée) donner des résultats excellents (90 p. cent de négativation, REY *et al.*, 1982) et dans des conditions plus difficiles (dose unique, sur le terrain, sujets très infectés) voire son efficacité très amoindrie (43,5 p. cent de négativation à 6 mois dans notre étude).

RESUME

PUGH (1978) et TEESDALE *et al.* (1980) ont montré que l'association métrifonate-niridazole administrée en dose unique (12,5 mg/kg pour le métrifonate et 25 mg/kg pour le niridazole) donnait de bons résultats sur *Schistosoma haematobium*, le pourcentage de réduction de l'émission des œufs étant compris entre 84,7 p. cent et 91,2 p. cent.

Nous avons comparé, au Niger, les effets de cette association médicamenteuse à ceux de l'oltipraz en dose unique (30 mg/kg). Nous avons choisi la posologie de 10 mg/kg de métrifonate et 25 mg/kg de niridazole. L'étude a été effectuée pendant la période de transmission minimale.

Cent neuf adultes de plus de 15 ans ont été traités par l'oltipraz et 127 par l'association et ont subi un seul contrôle 6 mois après traitement. Le taux de négativation a été, 6 mois après traitement de 69,7 p. cent pour l'oltipraz et 57,5 p. cent pour l'association et la réduction de l'ovivivité de 70,3 p. cent pour l'oltipraz et de 49,7 p. cent pour l'association.

Cent-soixante enfants de 5 à 14 ans ont été traités par l'oltipraz et 159 par l'association et ont subi deux contrôles, l'un 1,5 mois après traitement et l'autre 6 mois après traitement. Un mois et demi après traitement, le taux de négativation a été de 26,7 p. cent pour l'oltipraz et de 23,3 p. cent pour l'association et la réduction de l'ovivivité de 77,1 p. cent pour l'oltipraz et de 41,3 p. cent pour l'association. Six mois

après traitement le taux de négativation a été de 43,5 p. cent pour l'oltipraz et de 27,7 p. cent pour l'association. La réduction de l'ovivurie a été de 66,5 p. cent pour l'oltipraz et de 2,0 p. cent pour l'association.

A la suite de ces résultats les auteurs déconseillent l'emploi de l'association dans la région et notent que si cette thérapeutique peut dans certaines conditions donner de bons

résultats (PUGH, 1978, TEESDALE *et al.*, 1980) il est cependant indispensable de la tester dans les futures conditions d'emploi avant d'entreprendre toute action de lutte. Ils notent aussi que les résultats obtenus avec l'oltipraz sont assez modestes. Le haut niveau d'endémie et les charges élevées peuvent expliquer le phénomène ainsi que l'emploi de la posologie de 30 mg/kg qui dans le cas présent était probablement insuffisante.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — 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.
- 2 — PLOUVIER S., LEROY J.C. et OLETTE 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.
- 3 — PUGH R.N.H. — Malumfashi endemic diseases research project, V. Concurrent single dose metrifonate and niridazole in urinary schistosomiasis. — *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1978, 72, 5, 495-497.
- 4 — TEESDALE C.H., CHITSULO L. et MKANDAWIRE A.C. — Concurrent dosage with niridazole and metrifonate for the treatment of bilharziasis in school-children in Malawi. — *Central African Journal of Medicine*, 1980, 26, 9, 202-205.