

ECHEC DU THIABENDAZOLE EN PROPHYLAXIE DE LA DRACUNCULOSE

par

J.P. CHIPPAUX (1),

SUMMARY

FAILURE OF THIABENDAZOLE IN DRACUNCULIASIS PROPHYLAXIS

Thiabendazole has been used at 50 mg. kg⁻¹ in one oral dose to test its efficiency as dracunculiasis prophylaxis. Villagers were separated in two groups : 73 volunteers who had taken thiabendazole and 99 people without treatment.

In both groups incidence, disease and disability durations were not significantly different. Neither emergence locations nor frequency of missed migrations were modified by treatment. The only difference had been a decrease of parasite density in both groups 14 months after treatment : this might be explained by a decrease of transmission following the treatment but has to be confirmed by further experimental researchs.

I - INTRODUCTION

Il est également admis qu'aucune thérapeutique n'est vraiment efficace sur le ver de Guinée, en dehors de l'extraction chirurgicale (Muller, 1979) (4). Les diverses chimiothérapies essayées ont donné des résultats médiocres ou controversés (Muller, 1979) (4) voire défavorables (Chippaux, en cours de publications). Quelques auteurs ont proposé l'utilisation d'antihelminthiques en chimioprophylaxie de masse (Rousset, 1952 (9) Kale, 1982 (3) Paul *et al.*, 1983) (5) avec des résultats contradictoires.

Dans le cadre d'une surveillance épidémiologique longitudinale de foyers stables de dracunculose au centre du Bénin, nous avons tenté une chimioprophylaxie de masse dans un village hyperendémique. L'objectif était de stériliser les jeunes larves infestantes immédiatement après leur ingestion par une prise unique de thiabendazole. Au cours des deux années précédentes, les modalités de la transmission avaient été déterminées afin de permettre le choix du moment d'intervention.

II - MATERIEL ET METHODE

Zone d'étude :

La zone d'étude se situe au nord de la Province du Zou. Elle est comprise entre les isohyètes 1000 et 1200 m. Cette région de savane arbustive soudano-guinéenne est peu peuplée : la densité moyenne est inférieure à 50 habitants par km². L'habitat est regroupé en villages ou petites villes. La nappe phréatique est profonde, protégée par un socle cristallin, et la principale source d'approvisionnement en eau de boisson est constituée par les eaux de surface.

• Lissa, localité retenue pour cette enquête, est l'un des quatre villages sentinelles choisis pour le projet d'étude épidémiologique de la dracunculose au Bénin (Chippaux, en cours de publication). Lissa est un village de 184 habitants en moyenne au cours de la période étudiée (1985-1989).

• L'approvisionnement en eau est assuré par des impluviums en saison des pluies. En saison sèche, deux points d'eau sont accessibles par les villageois : une mare surcreusée (curage régulier des sédiments) à 5 minutes du village et un réservoir naturel au sommet d'un inselberg à 30 minutes du village. Fréquemment, lorsqu'ils sont aux champs, les paysans s'abreuvent dans les mares naturelles qu'ils trouvent sur place.

— Dans cette région, la transmission du ver de guinée s'effectue pendant toute la saison sèche (Steib, 1987) (10). Sur des critères épidémiologiques, cliniques et entomologiques, nous avons montré que la transmission est en fait bimodale (Chippaux, en cours de publication).

• Une première période de transmission apparaît en novembre-décembre et correspond au début de la saison sèche.

• La seconde période de transmission est placée

(1) Médecin, entomologiste médical ORSTOM, Centre de Cotonou de l'Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les grandes Endémies (OCCGE)

après la « pluies des mangues », courant mars habituellement, c'est à dire en fin de saison sèche.

• *L'infestation est concomitante de l'émergence des vers femelles* : les saisons d'émergence et d'infestation sont, en pratique, confondues. Les émergences correspondent à une infestation ayant eu lieu 12 mois auparavant. Enfin, on peut observer des émergences au cours de deux saisons de transmission successives chez une même personne, mais celle-ci n'est prise en compte qu'une seule fois dans le calcul de l'incidence annuelle, qui sans cela dépasserait parfois les 100 %.

• *A Lissa, l'incidence moyenne de la maladie au cours des quatre années de la surveillance épidémiologique a été de 36,11 %.*

Traitement

Le thiabendazole a été fourni par IDA (Amsterdam, Pays Bas) en comprimés de 500 mg.

• *Tous les villageois volontaires de plus de deux ans ont reçus 50 mg. kg⁻¹ de thiabendazole en une seule prise. Les comprimés ont été mâchés devant nous, avant d'être avalés avec un peu d'eau.*

• *Les effets secondaires ont été observés pendant 48 heures après le traitement par un des membres de l'équipe resté sur place.*

• *Le traitement a été effectué fin janvier 1988 entre les deux périodes d'infestation. Ainsi, il a été possible d'évaluer les effets du thiabendazole sur l'émergence en préparation (se situant dans les deux mois suivant la prise du médicament) et sur l'infestation récente (remontant à deux mois également).*

Le suivi épidémiologique de la population a été effectué selon le protocole de surveillance de l'étude.

— *Pendant toute la saison de transmission, entre septembre et mai, nous avons assuré une visite hebdomadaire. Un questionnaire standard permettait de surveiller l'ensemble de la population, de dépister les nouveaux cas, d'effectuer une observation clinique détaillée de chaque malade afin de suivre l'évolution de l'affection, de traiter les complications infectieuses et d'évaluer la durée d'incapacité à deux ou trois jours près. Il a ainsi été possible de regrouper les observations en plusieurs groupes en fonction de la prise de thiabendazole et des périodes d'émergence. Celles-ci ont été appelées 87 précoce, pour les émergences observées entre octobre et décembre 1987, 87 tardive, pour celles de mars à mai 1988, 88 précoce pour celles du dernier trimestre 1988 et 88 tardive pour les émergences de mars à mai 1989.*

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide de programmes originaux conçus en Base II, utilisant

comparaisons de fréquence et de moyenne (t de student), χ^2 et comparaison de variances (test F).

III - RESULTATS

L'année du traitement, Lissa comptait 175 résidents. 76 volontaires ont accepté de se soumettre au traitement. 67 ont pu être suivis jusqu'à la fin de l'étude. Parmi les 99 sujets qui n'ont pas eu le traitement, 83, ont été revus régulièrement au cours de l'année suivante. Nous avons comparé les observations des quatre périodes d'émergence entre les sujets traités et les autres ainsi qu'à l'intérieur de chacun de ces groupes.

Incidence :

L'incidence globale des deux années d'enquête a été identique : 35,58 % en 1987/88 et 34,93 % en 1988/89.

L'incidence dans chaque groupe, traité ou non traité, et au cours des quatre saisons d'émergence, n'a pas été statistiquement différente ($\chi^2 = 3,61$; d.d.l. = 3 ; $p > 0,05$; figure 1).

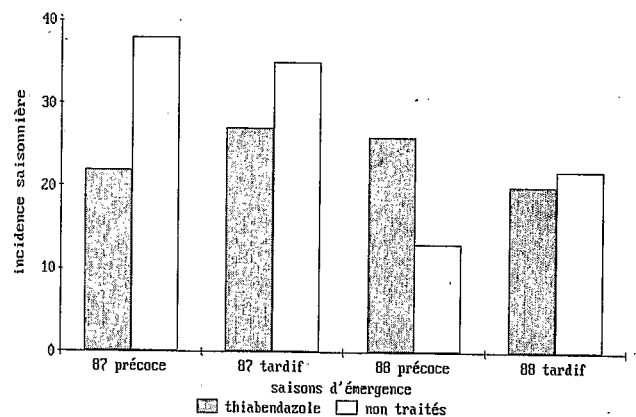


FIGURE 1 :

Evolution de l'incidence saisonnière en fonction du traitement prophylactique par le thiabendazole.

Charge parasitaire :

Analysée dans les mêmes conditions que l'incidence, la charge parasitaire apparaît significativement différente en fonction du groupe et de la saison d'émergence. Analysée entre les groupes, mais indépendamment de la saison d'émergence, les différences ne sont plus significatives. En fait, il apparaît en saison 88 tardive une nette diminution de la charge parasitaire dans les deux groupes, plus importante dans celui des sujets traités (Tableau I).

TABLEAU I
Nombre total d'émergences en fonction des saisons de transmissions.

Saisons de transmission \ Emergence	Thiabendazole	Non traités	Chi ²
87 précoce	48	58	2,21
87 tardif	55	94	p > 0,05
88 précoce	40	29	0,83
88 tardif	22	52	p > 0,05
Chi ²	4,30 p < 0,05	0,12 p < 0,05	15,19 p < 0,01

Localisation des émergences :

Le nombre d'émergences en saisons 87 et 88 précoces est insuffisant pour permettre l'analyse statistique. La fréquence des migrations aberrantes, c'est à dire ailleurs qu'aux membres inférieurs, est similaires dans les deux groupes : 9 % avant traitement et 14 % après traitement. Si l'on combine les émergences de la saison 87 tardive et celles de la saison 88 précoce, le nombre d'émergences devient suffisant pour être comparé à la localisation des émergences chez les sujets non traités. La différence n'est pas significative ($\chi^2 = 4,95$; d.d.l. = 2 ; $p > 0,05$). De même la fréquence des émergences manquées (mort du ver avant sa sortie) n'est pas significativement différente entre le groupe traité et le groupe non traité (7,7 % et 6,7 % respectivement ; $e = 0,35$; $p > 0,05$).

Durée de la maladie et de l'incapacité :

Ni l'une ni l'autre ne sont significativement différente entre les deux groupes. La durée moyenne de la maladie est de 111 ± 53 jours en 1987/88 chez les sujets non traités et, la même année, de 116 ± 55 jours chez les sujets soumis au traitement. L'année suivante, après le traitement, la durée moyenne de la maladie est de 90 ± 49 jours pour les sujets non traités et de 112 ± 62 jours chez ceux ayant reçu le thiabendazole. La durée de l'incapacité est de 11 jours en moyenne dans le groupe non traité et de 17 jours dans le groupe traité, après le traitement.

Effets secondaires :

12 personnes ont présenté des effets secondaires divers sur les 76 traitées (16 %). Il s'agissait de troubles digestifs bénins, diarrhées (11 %) et vomissements (3 %), ou de vertiges (5 %).

IV - DISCUSSION ET CONCLUSION

Le thiabendazole ne semble pas avoir d'action ni sur les larves infestantes (L3), ni sur les jeunes fe-

melles avant leur émergence. Nous n'avons pas essayé le thiabendazole en traitement curatif des vers émergés. RAFFIER en (1967 (7) et 1969 (8)), avec des doses égales, ou supérieures 50 mg. kg⁻¹ de thiabendazole en une ou plusieurs prises, puis KALE *et al.* (3), avec une dose de 50 mg. kg⁻¹ en une prise renouvelée le lendemain, avaient obtenu de très bons résultats thérapeutiques. En revanche, BELCHER *et al.* (1) avaient constaté l'inefficacité du thiabendazole à une dose de 25 à 50 mg. kg⁻¹ en une prise renouvelée trois jours consécutifs. Cette absence d'effet étant signalée autant sur les lésions déclarées lors du traitement que sur les émergences survenues dans les 10 semaines suivantes, ce qui est en accord avec nos résultats. PIÉRON *et coll.* (6) n'observaient qu'une faible réduction de la durée moyenne de l'hospitalisation chez les sujets sous thiabendazole par rapport aux autres.

Seul, à notre connaissance, KALE (2) a évoqué l'utilisation du thiabendazole en prophylaxie. Il rapporte une diminution significative à l'incidence de dracunculose dans une région où de nombreuses actions de lutte simultanées avaient été menées pendant les années précédentes. Le thiabendazole, avec d'autres antihelminthiques associés au parage des plaies et à une éducation pour la santé, aurait contribué à réduire le taux d'infection chez les cyclopidés. L'action prophylactique du thiabendazole n'a pas été démontrée à Lissa. Mais la baisse globale de la charge parasitaire observée en 88 tardif correspond à une infestation se situant un an auparavant, c'est à dire dans les semaines qui suivirent la prise du thiabendazole par 42 % de la population résidente. Ceci est à rapprocher de la remarque de PIÉRON *et coll.* (6) au sujet d'une altération marquée de la vitalité des embryons émis par les *Dracunculus medinensis* femelles après traitement au thiabendazole. Sans doute une recherche expérimentale se justifie-t-elle pour définir l'action du thiabendazole sur l'embryon (L1) de *D. medinensis*.

Le thiabendazole ne semble pas avoir les effets secondaires néfastes du mébendazole sur l'égarement

vermineux ni sur les sorties manquées (CHIPPAUX, en cours de publication).

RESUME

Le thiabendazole a été utilisé à la dose de 50 mg.kg⁻¹ en prise unique chez 73 volontaires pour évaluer son efficacité au cours d'une chimioprophylaxie de masse de la dracunculose. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe témoins de 99 personnes

vivant dans le même village et les mêmes conditions.

L'incidence n'a pas été modifiée dans les deux groupes, pas plus que la durée de la maladie ou celle de l'incapacité induite par le ver de guinée. La localisation des émergences et la fréquence des migrations sans sortie n'ont pas été significativement différentes dans les deux groupes.

Seule la charge parasitaire moyenne a été sensiblement abaissée dans les deux groupes 14 mois après la prise du traitement. Cela pourrait être en rapport avec une diminution de la transmission au cours de la saison qui a immédiatement suivi le traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BELCHER D.W., WUNAPA F.K. and WARD W.B., Failure of thiabendazole and metronidazole in the treatment and suppression of guinea worm disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1975, 24, 3, 444-446.
- 2 - KALE O.O., Fall in incidence of guinea-worm infection in western Nigeria after periodic treatment of infected persons. *Bull. OMS*, 1982, 60, 6, 951-957.
- 3 - KALE O.O., ELEMILE T. and ENAHORO F., 1983. Controlled comparative trial of thiabendazole and metronidazole in the treatment of dracontiasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* ; 1983, 77, 2, 151-157.
- 4 - MULLER R., La dracunculose : épidémiologie, endiguement et traitement. *Bull. OMS*, 1979, 57, 6, 903-910.
- 5 - PAUL R.C., SAHAI R., GUPTA S.N., SIMLOT L.R., SINGHT T. and KUMAR S. - A note on the relative merits of metronidazole and mebendazole against dracunculiasis in the field. *J. Comm. Dis.*, 1983, 15, 1, 68-70.
- 6 - PIERON R., PUEL M., LESOBRE B., ZURBACH J et MAFART Y., Aspects thérapeutique et économique de la dracunculose dans un hôpital parisien. *Sem. Hôp. Paris*, 1983 59, 35, 2457-2464.
- 7 - RAFFIER G., Activité du thiabendazole dans la dracunculose. *Méd. Trop.*, 1967 27, 6, 673,678.
- 8 - RAFFIER G., Activité du thiabendazole dans la dracunculose. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1969, 62, 3, 581-593.
- 9 - ROUSSET T., Essai de prophylaxie et de traitement de la dracunculose par la notézine en Adrar. *Bull. méd. A.O.F.*, 1952, 9, 351-368.
- 10 - STEIB K., Der einfluss Klimatologischer und ökologischer faktoren auf das auftreten der dracunculose. In « Heidelberg geographische Arbeiten », W. Fricke und E. Hinz ed., Heidelberg : 1987 114-134.