

## Thérapeutique

### EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT DE LA LOASE HYPERMICROFILARÉMIQUE PAR L'IVERMECTINE

Par M. DUCORPS (1), N. GARDON-WENDEL (2), S. RANQUE (2), W. NDONG (1),  
M. BOUSSINESQ (2), J. GARDON (2), D. SCHNEIDER (2) & J.-P. CHIPPAUX (2) (3)

#### Adverse reactions following ivermectin treatment in patients with high *Loa loa* parasitaemia.

**Summary:** In the last ten years ivermectin appeared an efficient and safe alternative to diethylcarbamazine which is known to induce severe adverse reactions in loiasis, including encephalitis. After these results, large scale ivermectin treatments against onchocerciasis were carried out in Central Africa where loiasis is also endemic; and seven cases of severe reaction were reported in Cameroon since 1991, during these mass ivermectin treatments.

In order to study adverse reactions in patients harbouring high load of *Loa loa* microfilariae (mf), we realized careful hospital based treatment in 112 patients with more than 3,000 mf/ml (ml) blood. Patients received once 200 µg ivermectin per kilogram at day 0 ( $D_0$ ). Clinical examination was made daily during the four following days ( $D_1$  to  $D_4$ ). Blood and urine samples were analysed before treatment and at  $D_1$  and  $D_3$ . Lumbar puncture was made at  $D_1$  for 39 patients with more than 10,000 mf/ml; at  $D_3$  for the 49 following patients without consideration for the level of parasitaemia, and at  $D_0$  and  $D_3$  for ten voluntary patients. For analysis the patients were distributed in 3 groups according to initial parasitaemia: the first group included 50 % out of the patients, those whose parasitaemia was fewer than 15,000 mf/ml blood; the second group included 25 % patients whose parasitaemia was between 15,000 and 30,000 mf/ml; the third group included the last 25 % patients whose parasitaemia was higher than 30,000 mf per ml blood.

Adverse reactions were observed in 71 % out of the patients. Symptoms described were fever, pruritus, headache, arthralgia. Most symptoms appeared 24 to 36 hours after treatment. Temperature increased significantly in group 3. Microfilaraemia decreased by 85 % in the 3 groups during the 4 days following treatment. C-reactive-protein increased dramatically after treatment in all patients ( $p < 10^{-4}$ ). Some patients presented blood in urine in three groups but haematuria reached 35 % of patients in group 3. Proteinuria is noted among 33 % of all patients but 20 % in groupe 1 and 2 versus 70 % in group 3. *Loa loa* mf were observed in urine of half the patients, but in low amounts ( $< 10$  mf per 50 ml urine). In cerebro-spinal fluid (CSF), some mf appeared at  $D_1$  or  $D_3$  in people heavily infected with *Loa loa*, reaching 80 % of the patients of group 3. LP made at  $D_0$  in ten patients with parasitaemia higher than 30,000 mf/ml blood confirmed that CSF was naturally microfilaria free before treatment. One patient presented severe troubles with fever, asthenia and conscience troubles beginning at  $D_3$ , reactive coma at  $D_4$ , renal impairment with transitory anuria; progressive improvement in 2 weeks and complete recovery at  $D_{22}$ ; he presented 102 mf/ml CSF at  $D_6$ .

The study confirmed that ivermectin treatment is generally well tolerated. Among people with high *Loa loa* parasitaemia the symptoms after treatment are frequent but mild. However severe cases with conscience troubles are possible, and may occur in about 1 % of subjects with more than 3,000 mf/ml blood. Severity of adverse reactions was linked to level of parasitaemia before treatment. The critical parasitaemia level which could lead to expect serious adverse effects seems to be 30,000 mf/ml blood. These informations should induce carefulness to carry out large scale treatments against filariasis in endemic areas of *Loa loa*.

**Résumé :** Au cours des dernières années, le traitement de la loase par l'ivermectine était apparu comme une alternative à la diéthylcarbamazine par son efficacité et sa bonne tolérance. Or plusieurs cas de réactions sévères au traitement par l'ivermectine ont été décrits au Cameroun depuis 1991 chez des sujets atteints de loase hypermicrofilarémique.

L'étude a porté sur 112 personnes de 19 à 60 ans, présentant une loase avec microfilarémie supérieure à 3 300 microfilaires/ml. Ces sujets ont tous été hospitalisés dans le service de médecine interne de l'Hôpital central de Yaoundé pour étudier leurs réactions cliniques et biologiques au traitement. Ils recevaient une dose unique d'ivermectine de 200 µg/kg.

La tolérance globale du traitement est assez bonne, mais des troubles cliniques bénins sont fréquents : fièvre, arthralgies, myalgies, céphalées, prurit, troubles digestifs. Les symptômes apparaissent avec un décalage de 24 à 36 heures après la

(1) Hôpital Central de Yaoundé, Cameroun. Adresse actuelle : Service d'endocrinologie, HIA Begin, 94160 Saint-Mandé.  
(2) Antenne ORSTOM auprès du Centre Pasteur de Yaoundé, Cameroun.  
(3) Manuscrit n° 1623. Accepté le 16 mai 1995.



prise d'ivermectine et durent deux à trois jours. Nous avons observé 1 cas grave associant une réaction générale algique et fébrile, une glomérulonéphrite oligoanurique transitoire et des troubles sévères de la conscience. L'ensemble des troubles de ce patient ont régressé en 3 semaines.

Pour l'ensemble des sujets, on note une chute rapide de la parasitémie les trois premiers jours, et une élévation de la protéine C réactive. Chez une partie des malades on voit apparaître une hématurie, une protéinurie, un passage de microfilaries dans les urines et le liquide céphalorachidien.

De nombreux signes cliniques ou biologiques apparaissent corrélés à l'importance de la charge parasitaire initiale. D'autre part il existe des signes d'atteinte rénale glomérulaire transitoire fréquents chez les sujets à forte charge parasitaire. Toutes ces observations conduisent à évoquer un mécanisme de réaction inflammatoire immunoallergique par lyse parasitaire massive. Le niveau de parasitémie au-dessus duquel on peut craindre la survenue d'effets secondaires graves peut être évalué par cette étude à 30 000 mf/ml de sang.

La confirmation de l'existence de ces effets secondaires neurologiques graves doit rendre prudent dans la mise en œuvre des traitements à large échelle des filarioses dans les régions d'endémie à *Loa loa*.

## INTRODUCTION

Le traitement par la diéthylcarbazine (DEC) des sujets atteints de filariose à *Loa loa* peut entraîner des effets secondaires sévères, et en particulier des encéphalites fréquemment mortelles lorsque la microfilarémie est élevée (3-6, 21). Ces effets secondaires rendent son maniement délicat, nécessitant une surveillance médicale attentive. Depuis une décennie, l'utilisation de l'ivermectine a radicalement transformé les conditions de traitement des filarioses. Son efficacité et sa bonne tolérance ont été établies dans l'onchocercose, conduisant à la mise en place de programmes de traitements à large échelle. L'extension de ces programmes en zone de forêt où l'onchocercose coexiste avec la loase pose le problème de la tolérance du traitement par l'ivermectine des sujets loasiques. Les premières études ont montré que l'ivermectine est bien tolérée, même chez des sujets à forte charge parasitaire (8, 10, 14, 15, 17, 19). Devant ces résultats encourageants des traitements à large échelle contre l'onchocercose ont été effectués dans des zones où la loase est aussi endémique. Or, depuis 1991, il a été rapporté sept cas de troubles sévères, dans les jours qui ont suivi la prise d'ivermectine, lors des campagnes de masse effectuées dans les régions forestières du Cameroun (1, 2, 9, 11, 12). Parmi ces cas, cinq ont pu être examinés et les prélèvements ont confirmé l'existence d'une charge élevée en microfilaries *Loa loa*. Les troubles les plus sévères sont neurologiques et un sujet a présenté des troubles généraux suivis d'un coma 5 jours après le traitement, et il est décédé le 23<sup>e</sup> jour sans qu'on puisse en établir clairement la cause. Une synthèse des données disponibles pour ces différents cas a été faite par CHIPPAUX et coll. (à paraître).

L'importance de ces effets secondaires nous a incités à reprendre une étude de tolérance de l'ivermectine chez des sujets porteurs d'une forte charge de *Loa loa*. Nous avons donc entrepris un tel travail avec les objectifs suivants :

- décrire les troubles cliniques et biologiques apparaissant au cours d'un traitement par l'ivermectine de sujets atteints de loase;
- apprécier la fréquence des troubles graves et particulièrement neurologiques suspectés;

- tenter d'élucider le mécanisme physiopathologique de ces troubles;
- identifier une population à risque;
- confirmer l'existence d'une relation entre la densité parasitaire et l'importance des effets secondaires;
- rechercher des critères cliniques ou biologiques post-thérapeutiques précoces qui soient prédictifs de la survenue des événements graves.

## POPULATION ET MÉTHODE

L'étude a porté sur 112 personnes de 19 à 60 ans, également réparties dans les deux sexes (56 femmes et 56 hommes), d'octobre 1993 à octobre 1994.

### Critères d'inclusion :

- Sujets âgés de 18 à 60 ans;
- présentant plus de 100 microfilaries (mf) par goutte épaisse calibrée de 30  $\mu$ l de sang, ce qui correspond à une microfilarémie de 3 300 mf/ml.

### Critères d'exclusion :

- avoir reçu un traitement microfilaricide depuis moins d'un an;
- présenter une contre-indication au traitement par ivermectine (grossesse, allaitement, affection neurologique aiguë);
- avoir plus de 50 microfilaries d'*Onchocerca volvulus* par biopsie cutanée exsangue.

Enfin les sujets conformes à l'étude n'ont été inclus qu'après avoir obtenu leur consentement éclairé pour le traitement proposé et les examens prévus.

Les sujets ont tous été hospitalisés dans le service de médecine interne de l'Hôpital central de Yaoundé au Cameroun pour une durée minimum de 5 jours (J0 à J4, le premier jour d'hospitalisation étant J0). La prolongation de l'hospitalisation était décidée lorsque l'état clinique des malades nécessitait encore une surveillance ou des soins.

Le traitement par l'ivermectine a été administré le soir de J0, à la dose de 200  $\mu$ g/kg en prise unique et à jeun.

Le protocole de surveillance a été le suivant :

— examen clinique quotidien, avec recueil des symptômes présentés et évaluation de l'impotence fonctionnelle éventuelle par l'échelle de Karnofsky;

— examens biologiques principaux à J0, J1, J3 : numération et formule sanguine, glycémie, créatinine, protéine C réactive, créatine phosphokinase, immunoglobulines E (IgE), transaminases, phosphatases alcalines, complément sérique (C3);

— examen urinaire quotidien : recherche d'hématurie, de protéinurie et de microfilaries;

— évaluation de la microfilariémie par goutte épaisse calibrée, chaque jour entre 11 et 12 heures;

— réalisation d'une ponction lombaire (PL) à la recherche de microfilaries dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Cet examen a été réalisé à J1 pour les cinquante premiers malades et uniquement chez ceux dont la microfilariémie initiale était supérieure à 10 000 mf/ml; puis à J3 pour les 52 malades suivants quelle que soit leur parasitémie; et enfin à J0 et J3 pour les 10 derniers malades. Cette modification du protocole de surveillance, concernant la date de la ponction lombaire à mi-parcours de l'étude, a été justifiée par la découverte chez un malade grave que les microfilaries apparaissaient dans le LCR plus tard qu'à J1. Cela a également permis de comparer les malades ayant eu une PL à J1 à ceux de J3 afin de distinguer dans les symptômes ce qui revient à la réaction post-ivermectine et ce qui peut être attribué au syndrome post-ponction lombaire.

L'analyse statistique des résultats a été faite au moyen du test de  $\chi^2$  ainsi que de tests non paramétriques (test U de Mann et Whitney, test H de Kruskal et Wallis) pour les variables n'ayant pas une diminution normale et celles dont les effets sont inférieurs à 30. Le seuil de significativité retenu pour l'étude est de 0,05.

**RÉSULTATS**

Pour l'analyse des résultats, nous avons réparti les sujets en 3 groupes en fonction de la parasitémie initiale.

— Premier groupe : G1 (deux premiers quartiles, n = 62) : parasitémie inférieure à 15 000 microfilaries/ml de sang;

— Deuxième groupe : G2 (troisième quartile, n = 24) : parasitémie comprise entre 15 000 et 30 000 microfilaries/ml;

— Troisième groupe : G3 (quatrième quartile, n = 26) : parasitémie supérieure à 30 000 microfilaries/ml.

**Résultats cliniques**

Dans l'ensemble, les patients ont bien toléré le traitement mais les troubles cliniques bénins qui suivent

Tab. I. — Fréquence des symptômes fonctionnels en fonction de la parasitémie.

Symptômes	Groupes						Total		Comparaison G1/G3 Test Chi 2
	1 n = 62		2 n = 24		3 n = 26		n = 112		
	nb	%	nb	%	nb	%	nb	%	
Fièvre (>38°)	9	15	4	17	20	77	33	29	P<0,01
Prurit (J1)	35	56	12	50	19	73	66	59	NS
Céphalées	33	53	14	58	18	69	65	58	NS
Arthralgies	41	66	21	88	18	69	80	71	NS
Myalgies	12	19	8	33	11	42	31	28	P<0,05
Impotence fonctionnelle	0	0	1	4	2	8	3	2,7	NS
Troubles de la conscience	0	0	0	0	1	4	1	0,9	NS

**Parasitémie initiale :**

Groupe 1 = < 15 000 mf/ml ;

Groupe 2 = 15 000 à 30 000 mf/ml ;

Groupe 3 = > 30 000 mf/ml.

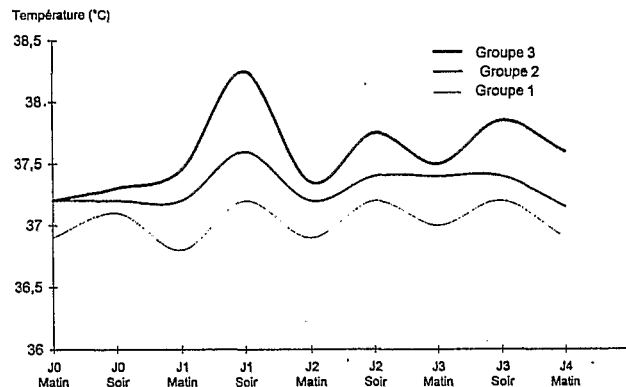


Fig. 1. — Courbe de température médiane selon les groupes de parasitémie.

le traitement sont fréquents. Les symptômes le plus souvent rencontrés sont la fièvre, les arthralgies, les myalgies, les céphalées, le prurit. Certains patients ont également présenté des troubles digestifs et des adénopathies. La fréquence de ces symptômes est présentée dans le tableau I.

Une fièvre apparaît 24 heures après le traitement chez 32 % de l'ensemble des patients, mais atteint 77 % des sujets du groupe 3. La courbe de température médiane (fig. 1), en fonction du temps et de la parasitémie, montre qu'il n'y a d'élévation thermique nette que dans les groupes 2 et 3, qu'elle est maximale le soir de J1, 24 heures après la prise d'ivermectine et peut durer 4 jours. L'analyse statistique présentée dans le tableau I a été faite par le  $\chi^2$  pour des caractères qualitatifs (présence ou absence du symptôme). Pour définir la fièvre, nous avons retenu

une température supérieure ou égale à 38°C. L'analyse montre une différence significative entre les groupes 1 et 3,  $\chi^2 = 32,27$ ,  $p < 10^{-3}$ , alors que la différence entre les groupes 1 et 2 n'est pas significative. Si on effectue l'étude des valeurs quantitatives de la température, la différence entre les groupes est encore plus nette. La comparaison des médianes de température montre que l'hyperthémie va croissant avec la parasitémie initiale et le test H de Kruskal et Wallis met en évidence une différence hautement significative entre les 3 groupes ( $p < 10^{-6}$ ).

La plupart des symptômes n'apparaissent qu'à J2, c'est-à-dire avec un décalage de 24 à 36 heures après la prise d'ivermectine. Les symptômes sont d'intensité maximale à J2 et J3.

Les éruptions cutanées ont été très rares (2 cas), à type de rash érythématomicropapuleux du tronc et des membres ayant duré 2 jours.

Les troubles les plus gênants sont certainement les douleurs. Globalement, les céphalées touchent 58 % des malades, les arthralgies-lombalgies 71 % et les myalgies 32 %. Ces douleurs entraînent chez certains patients une gêne fonctionnelle non négligeable. Cependant, la perte complète d'autonomie (indice de Karnofsky  $< 50$  %) n'a été rencontrée que chez 3 patients (soit 2,7 % des cas) et n'a excédé 3 jours que pour une personne. En dehors de la fièvre, nous n'avons constaté de différence significative que pour les myalgies pour lesquelles la comparaison entre les groupes 1 et 3 donne un  $\chi^2 = 4,99$  ( $p < 0,05$ ).

Un seul patient a présenté des troubles neurologiques comparables (syndrome cérébelleux excepté) à ceux décrits dans le cas observé au Cameroun en 1991 (2). Nous avons rapporté les détails de l'observation de ce patient qui est le seul de cette étude ayant présenté les troubles graves suspectés dans ce type de traitement :

M. Tap. R., 40 ans, sans antécédent particulier, en bon état général, présente une filariose à *Loa loa* avec hypermicrofilarémie majeure à 163 000 mf/ml. Il reçoit le soir de J0 une dose unique d'ivermectine de 200 µg/kg.

J1 : apparition d'une fièvre à 38° C avec céphalées, arthralgies, myalgies;

J2 : mêmes symptômes que la veille, plus diarrhée et vomissements;

J3 : disparition de la fièvre et installation d'un état confusional avec désorientation temporo-spatiale, persistance des vomissements et apparition d'une hématurie macroscopique;

J4 : coma stade 2 réactif et anurie;

J5 : début de régression du coma, reprise de la diurèse;

J6 à J12 : amélioration progressive de l'état de conscience autorisant la reprise de l'alimentation orale puis le lever, avec une instabilité à la marche, mais sans syndrome cérébelleux;

J15 : disparition complète de la désorientation, autonomie d'alimentation et de marche, mais garde une faiblesse générale notable;

J22 : normalisation clinique complète sans séquelle autorisant la sortie du patient.

L'évolution biologique de ce patient (tableau II) a été la suivante :

Le bilan biologique était normal à J0 en dehors d'une hyperéosinophilie. Après traitement, la microfilarémie a chuté de façon drastique, passant de 163 000 à 1 900 mf/ml à J3. L'éosinophilie a baissé les 3 premiers jours pour remonter ensuite au-dessus de la valeur initiale.

Il n'y avait pas de microfilaire dans le LCR à J1 mais à J6 la microfilarorachie atteint une densité élevée de 102 mf/ml associée à une baisse de la chlorurorachie et à une protéinorachie à 0,51 g/l, sans autre anomalie cyto-logique ou chimique du LCR. La microfilarorachie a baissé progressivement au cours des semaines suivantes.

Apparition d'une protéinurie dès J1, suivie d'hématurie macroscopique à J3, puis d'une anurie de 24 heures, sans insuffisance rénale. L'hématurie microscopique a disparu à partir de J7, mais la protéinurie a persisté à un taux faible (0,3 g/l) pendant 3 mois. Enfin il y a eu un passage de microfilaires dans les urines contemporain de ces manifestations rénales aiguës de J1 à J14.

En résumé, ce patient a donc présenté l'association d'un syndrome général algique et fébrile à un tableau de glomérulonéphrite aiguë oligoanurique et à une encéphalopathie sévère d'évolution favorable en 3 semaines.

Tab. II. — Résultats biologiques de M. Tap. R., complication neurologique.

Jours		J 0	J 1	J 2	J 3	J 5	J 6	J 9	J 13	J 22
Sang	Eosinophiles / mm <sup>3</sup>	909	130		530		1520			
	Microfilaires / ml	162 920	90 520	7 290	1 880		790	1 610		1 980
	CRP mg/ml	8,8			99,7					
Urines	Protéines g/l	Traces	0,75	0	0,3	0,3	0,3	1,8	0,3	0,3
	Hématurie	0	0	0	macroscopique		++	0	traces	0
	Microfilaires / 50ml	1	75	91	154	5	9		1	0
L.C.R.	Glob. blancs / mm <sup>3</sup>	<1					4		6	12
	Glob. rouges	<1					2		4	20
	Glucose g/l	0,73					0,71		0,66	0,69
	Protéines g/l	0,18					0,51		0,30	0,30
	Chlore mmol/l	107					94		121	125
	Microfilaires / ml	0					102		14	3

### Évolution biologique

La microfilarémie baisse significativement chez tous les patients après le traitement. Cette chute est plus forte les 2 premiers jours pour atteindre à J4 une réduction moyenne de 85 % de la microfilarémie initiale. Le niveau atteint à la fin de la première semaine reste alors stable dans les semaines qui suivent.

L'éosinophilie sanguine baisse significativement à J1 pour les patients ayant une charge initiale supérieure à 15 000 mf/ml ( $p < 0,001$ ), mais elle remonte au cours des jours suivants à un niveau égal ou supérieur au niveau antérieur.

Le taux d'IgE, élevé chez tous les patients (moyenne =  $57\,176 \pm 21\,318$  UI/ml), ne subit aucune modification après traitement. La protéine C réactive (CRP) augmente nettement entre J0 et J3; le taux moyen est de 6,61 mg/l à J0 et de 31,4 mg/l à J3; la différence est hautement significative dans tous les groupes de patients ( $p = 2 \cdot 10^4$  dans le groupe 1 et  $p < 10^{-6}$  dans les groupes 2 et 3). Le taux de complément sérique (C3) s'élève modérément dans tous les groupes ( $p < 0,05$ ). Par contre il existe une baisse très significative des phosphatases alcalines sériques ( $p < 0,001$ ), sans aucune autre modification de l'exploration fonctionnelle hépatique.

Nous trouvons une hématurie microscopique avant traitement chez 5 % de nos sujets. Il existe une majoration de la fréquence de l'hématurie dans tous les groupes, mais c'est dans le groupe 3 qu'elle est la plus significative, car elle y atteint 35 % des sujets à J3 ( $p < 0,01$ ).

L'apparition d'une protéinurie est notée chez 33 % des sujets, avec une nette différence selon le niveau de la parasitémie initiale : 20 % en moyenne dans les groupes 1 et 2, et 70 % dans le groupe 3 ( $p < 0,001$ ).

Nous n'avons jamais observé de modification de la créatinine ni de l'urée sanguines.

Avant traitement, la mise en évidence de microfilaraires dans les urines est exceptionnelle. Après la prise d'ivermectine, on retrouve des microfilaraires chez 45 % des sujets de J1 à J4. La fréquence de cette microfilarurie est proportionnelle à la charge parasitaire initiale. A J3, elle est retrouvée chez 80 % des sujets du groupe 3; et la différence entre les 3 groupes est significative ( $p < 0,001$ ). Ces microfilaraires urinaires sont vivantes (mobiles), mais leur concentration reste faible, ne dépassant pas 10 mf/50 ml d'urine.

La recherche de microfilaraires dans le LCR (fig. 2) a donné des résultats analogues. Dans le LCR, on ne trouve jamais de microfilaraires avant traitement. Nous l'avons vérifié, dans cette étude, chez 10 sujets hypermicrofilarémiques. Après la prise d'ivermectine, on voit apparaître des microfilaraires chez 20 % des patients à J1. Les microfilaraires sont retrouvées à J3 ou J4 chez 50 % de la totalité des sujets et chez 80 % des sujets du groupe 3. Comme dans les urines, les

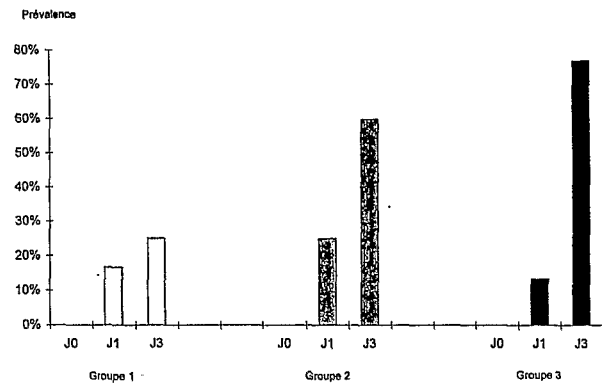


Fig. 2. — Prévalence des sujets porteurs de microfilaraires dans le LCR selon les jours et les groupes de parasitémie.

microfilaraires sont plus nombreuses à J3 qu'à J1 et il y a une relation entre la quantité de microfilaraires et la parasitémie initiale ( $p < 0,001$ ). Les microfilaraires trouvées dans le LCR sont vivantes. Le malade ayant présenté un syndrome neurologique sévère est très démonstratif de ces différentes notions. Le profil évolutif de sa microfilariorachie est donné au tableau II.

### DISCUSSION

L'analyse de ces résultats permet d'essayer de répondre à certaines questions posées par les objectifs de l'étude.

#### Des effets secondaires bénins fréquents

Nous avons montré que le traitement de la loase par l'ivermectine à la dose efficace établie de 200 µg/kg est responsable d'effets secondaires généraux (fièvre, prurit et douleurs) fréquents mais bénins, très semblables à ceux décrits dans le traitement par la DEC (7).

Dans cette série, dont les sujets ont des charges parasitaires de niveau moyen à très élevé, les symptômes se retrouvent de façon analogue dans tous les groupes de parasitémie. Seule la fièvre est significativement corrélée avec la parasitémie initiale.

Nos malades ont reçu un traitement symptomatique de leurs troubles associant, selon les besoins, un antalgique (paracétamol) et un antihistaminique (astémizole ou cétirizine), mais pas de corticoïde. Ce traitement a probablement atténué les effets secondaires qui se sont produits.

Dans l'interprétation des céphalées et des lombalgies, il faut tenir compte de la ponction lombaire qui peut, à elle seule, générer de tels symptômes. Ces troubles sont indiscutablement liés au traitement puisqu'ils apparaissent aussi chez des sujets n'ayant pas eu de ponction lombaire. Mais si on compare

les groupes qui ont eu leur PL à J1 ou à J3 on constate que la chronologie des symptômes est en faveur d'une influence de la ponction lombaire.

L'analyse des symptômes fonctionnels est donc délicate puisqu'ils sont influencés tant par le traitement que par la ponction lombaire, ce qui peut conduire à masquer l'évolution naturelle et les différences entre les groupes de parasitémie.

#### Une réaction inflammatoire semi-retardée

Les manifestations cliniques présentées par la majorité des malades associant fièvre-douleurs diffuses-prurit, survenant 18 à 36 heures après la prise médicamenteuse, évoquent une réaction inflammatoire immunoallergique semi-retardée, du type III de la classification de Gell et Coombs.

Biologiquement, la réaction inflammatoire est attestée par l'élévation franche de la protéine C réactive à J3 chez tous les sujets, à un niveau allant de 2 à 10 fois la normale. Cette élévation est d'autant plus importante que la parasitémie initiale est élevée, mais sans relation linéaire, ce qui ne permet donc pas de calculer de coefficient de corrélation. Ceci est donc très en faveur du rôle déterminant joué par la lyse microfilarienne progressive mais importante, avec libération massive d'antigènes filariens. L'existence d'une atteinte rénale fréquente, attestée par l'apparition d'une protéinurie et d'une hématurie micro- ou macroscopique dont l'association évoque une glomérulopathie, plaide également pour un mécanisme de réaction immunoallergique généralisée avec dépôts glomérulaires d'immuns-complexes ou d'antigènes parasitaires. Les autres marqueurs biologiques utilisés (leucocytes éosinophiles, IgE, complément) n'ont pas été contributifs pour la compréhension du mécanisme pathogénique en cause. Le dosage des complexes immuns circulants, initialement prévu, n'a pas été possible.

#### Une relation évidente entre l'importance des effets secondaires et la charge parasitaire initiale

Nous avons choisi de constituer 3 groupes de patients en fonction de la parasitémie initiale pour étudier la relation entre les effets secondaires et le niveau de la charge parasitaire avant traitement. Ce choix a été guidé par les études antérieures qui ont montré l'existence d'une liaison significative entre l'intensité des symptômes post-thérapeutiques et la charge microfilarienne initiale (8, 11, 15).

Cette relation est montrée de façon claire par les différences significatives qui existent entre les groupes de charge parasitaire que nous avons distingués. Pour les symptômes fonctionnels, on ne met en évidence de différence significative entre les groupes que pour la fièvre et les myalgies. Pour les douleurs, elles sont si fréquentes que ce n'est que l'intensité qui permettrait de faire des différences et nous avons déjà sou-

ligné les biais introduits par le traitement symptomatique et la ponction lombaire. Enfin l'impotence fonctionnelle et les troubles neurologiques ne sont rencontrés que dans les groupes 2 et 3, mais les effectifs sont trop faibles pour faire apparaître une signification statistique. Biologiquement, nous retrouvons des différences significatives selon les groupes de parasitémie pour la microfilariorachie, la microfilarurie, la protéinurie, l'hématurie, la protéine C réactive.

Le seuil de parasitémie au-delà duquel les complications peuvent apparaître reste à confirmer. Mais, dans notre étude, il apparaît que les effets secondaires sont nettement plus fréquents et intenses dans le groupe 3. Quant aux troubles de la conscience, ils n'ont été décrits que chez des sujets à forte microfilarémie (2, 11), ce qui est encore le cas pour le seul patient grave de cette étude. On peut donc considérer que le seuil de microfilarémie au-delà duquel apparaît un risque de réaction sévère semble se situer à 30 000 microfilaires/ml de sang. Rappelons que cette valeur correspond à 1 000 mf/GEC de 30  $\mu$ l ou à 660 mf/GEC de 20  $\mu$ l de sang, unité utilisée par certaines études.

#### Une encéphalopathie sévère

Nous avons décrit un cas d'encéphalopathie sévère ayant évolué vers la guérison en 3 semaines, chez un sujet à très forte charge microfilarienne. Compte tenu du coma qui a duré plusieurs jours, on peut penser qu'un tel malade non pris en charge médicalement en brousse serait décédé. Dans cette série, la fréquence de cette complication neurologique est de 0,9 %, mais elle ne peut être étendue à la population de référence, car cette étude n'a réuni que des sujets à microfilarémie élevée. Le mécanisme de cette encéphalopathie est difficile à comprendre. On peut éliminer une méningite bactérienne ou parasitaire, tout d'abord sur l'absence de signe clinique méningé et surtout sur les caractéristiques biologiques du LCR non compatibles avec ce diagnostic (pas d'élévation notable des éléments blancs et protéinorachie peu élevée). Le passage de microfilaires dans le LCR est le témoin d'une modification de la perméabilité méningée, mais il est difficile d'admettre une action neurotoxique des microfilaires puisqu'elles sont retrouvées chez de nombreux sujets de l'étude n'ayant présenté aucun trouble de conscience. Par ailleurs, la vitalité prolongée de ces microfilaires intrathécales n'évoque pas non plus un mécanisme de lyse filarienne intraméningée. Il faut évoquer également la possibilité d'une action neurotoxique propre de l'ivermectine (13). Cette neurotoxicité a été décrite chez l'animal (1, 18, 20). Mais il faudrait alors admettre que cette toxicité encéphalique ne s'exerce que chez certains sujets à microfilarémie élevée et donc par une facilitation liée à la modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Rien n'est moins sûr, cependant, puisque le passage dans le LCR de microfilaires attes-

tant de cette modification méningée a été fréquemment constaté chez des sujets n'ayant eu aucun trouble de la conscience. Le dosage de l'ivermectine dans le LCR pourrait apporter un élément de réponse à cette question.

Pour conclure sur cette question, il nous paraît très vraisemblable que les troubles neurologiques observés ne sont liés ni à une action neurotoxique directe de l'ivermectine ni au passage microfilarien dans l'espace méningé mais à des modifications encéphaliques œdémateuses secondaires aux modifications de perméabilité méningée dans le cadre de la réaction générale d'hypersensibilité.

#### Absence de critère post-thérapeutique précoce prédictif d'événements graves

Nous n'avons retrouvé aucune signe clinique ou biologique simple qui, survenant précocement après le traitement, puisse être prédictif de la survenue de réactions très sévères et surtout neurologiques. Seul le niveau de la parasitémie initiale permet de classer un malade dans un groupe à risque. Mais, outre que dans les campagnes de masses il n'est pas envisageable de réaliser une goutte épaisse calibrée chez tous les sujets à traiter, il n'est pas possible de prédire la survenue des troubles graves puisque de nombreux sujets hypermicrofilariémiques ne présentent que des troubles bénins.

#### CONCLUSION

Cette étude aura permis de confirmer la possibilité de survenue d'effets secondaires divers lors du traitement par l'ivermectine des patients atteints de loase. Elle aura également montré que, chez les sujets hypermicrofilariémiques, peut survenir une encéphalopathie qui, tout en étant réversible, comporte un haut risque vital en l'absence de prise en charge médicale adaptée.

Malheureusement nous n'avons pas pu résoudre le problème du dépistage précoce de ce type de complication par la mise en évidence d'indicateurs de terrain faciles à utiliser dans les conditions de réalisation des traitements à large échelle. La connaissance de ces effets secondaires graves doit rendre prudent dans la mise en œuvre de campagnes de masse de traitement des filarioses dans les zones d'endémie à *Loa loa*.

#### REMERCIEMENTS

Cette étude a reçu le soutien financier du Programme spécial PNUD/Banque Mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (ID 930585).

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ANONYME. — Encephalitis following treatment of loiasis, *WHO Drug information*, 1991, 5, 113-114.
2. ANONYME. — Ivermectin: a possible neurotoxicity. *WHO Drug information*, 1991, 5, 127-128.
3. BOULESTEIX (G.) & CARME (B.). — Encéphalite au cours du traitement de la filariose à *Loa loa* par la diéthylcarbamazine. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1986, 79, 649-654.
4. BRICE (P.), ÉTIENNE (S. D.), LE THI HUONG DU, WECHSLER (B.), CHANDENIER (J.), PIETTE (J. C.) & GODEAU (P.). — Filariose à *Loa loa*, encéphalite et traitement par Notézine® : une complication sous-estimée? *Ann. Med. Interne*, 1989, 140, 319-337.
5. BRUMPT (L. C.), PEQUIGNOT (H.), LHERMITTE (F.), PETITHORY (J.) & RÉMY (H.). — Loase avec microfilariémie élevée, encéphalite thérapeutique, traitement par exsanguinotransfusion. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1966, 117, 1049-1058.
6. CARME (B.), BOULESTEIX (G.), BOUTES (H.) & PURUEHNCE (M. F.). — Five cases of encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbamazine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1991, 44, 684-690.
7. CARME (B.), DANIS (M.) & GENTILINI (M.). — Traitement de la filariose à *Loa loa*, complications, résultats. A propos de 100 observations. *Méd. Mal. Inf.*, 1983, 13, 184-188.
8. CARME (B.), EBILIKI (B.), MBITSI (A.) & COPIN (N.). — Essai thérapeutique de l'ivermectine au cours de la loase à moyenne et forte microfilariémie. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1991, 71, 47-50.
9. CHIPPAUX (J. P.), DUCORPS (M.), RANQUE (S.), GARDON (N.), BOUSSINESQ (M.), NDONG (W.), FOBI (G.), SCHNEIDER (D.), COT (S.) & GARCIA (A.). — Adverse reactions following ivermectin treatment in patients with high *Loa loa* parasitaemia. *43rd Annual Meeting, Am. Soc. Trop. Med. Hyg.*, Cincinnati, Nov. 13-17, 1994.
10. CHIPPAUX (J. P.), ERNOULD (J. C.), GARDON (J.), GARDON-WENDEL (N.), CHANDRE (F.) & BARBERI (N.). — Ivermectin treatment of loiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 86, 289.
11. CHIPPAUX (J. P.), GARCIA (A.), RANQUE (S.), SCHNEIDER (D.), BOUSSINESQ (M.), COT (S.), LE HESRAN (J. Y.) & COT (M.). — Adverse reactions following ivermectin treatment in hyperendemic loiasis area. Joint Annual Meeting of the Am. Soc. Trop. Med. Hyg. and the Am. Soc. Parasitol., 31 oct.-4 nov. 1993, Atlanta (USA), abstract in *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 49, 161.
12. ERNOULD (J. C.). — Étude de faisabilité d'un traitement collectif de *Loa loa* par ivermectine dans deux villages du Sud-Cameroun. *Thèse de Doctorat d'état en Médecine*, 1993, Univ. de Nantes (France).
13. FAIN (A.). — Les problèmes actuels de la loase. *Bull. OMS*, 1978, 56, 155-167.
14. HOVETTE (P.), DEBONNE (J. M.), TOUZE (J. E.), GAXOTTE (P.), IMBERT (P.), FOURCADE (L.) & LAROCHE (R.). — Efficacy of ivermectin treatment of *Loa loa* filariasis patients without microfilariemias. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1994, 88, 93-94.
15. MARTIN-PREVEL (Y.), COSNEFROY (J. Y.), NGARI (P.) & PINDER (M.). — Reduction of microfilariemia with single high-dose of ivermectin in loiasis. *Lancet*, 1993, 342, 442.
16. MARTIN-PREVEL (Y.), COSNEFROY (J. Y.), TSHIPAMBA (P.), NGARI (P.), CHODAKIEWITZ (J. A.) & PINDER (M.). — Tolerance and efficacy of single high-dose of ivermectin for the treatment of loiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1993, 48, 186-192.

17. PARIS (L.), DATRY (A.), DUREPAIRE (R.), FELIX (H.), GAXOTTE (P.), DANIS (M.) & GENTILINI (M.). — Intérêt de l'ivermectine dans le traitement initial de la loase. *Presse Méd.*, 1991, **20**, 1393.
18. PULLIAM (J. D.), SEWARD (R. L.), HENRY (R. T.) & STEINBERG (S. A.). — Investigating ivermectin toxicity in collies. *Veterinary Medicine*, 1985, **80**, 33-40.
19. RICHARD-LENOBLE (D.), KOMBILA (M.), RUPP (E.), PAPPAYLIOU (E. S.), GAXOTTE (P.), NGUIRI (C.) & AZIZ (M.). — Ivermectin in loiasis and concomitant *O. vul-*  
*vulus* and *M. perstans* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1988, **39**, 480-483.
20. SEAMAN (J. T.), EAGLESON (J. S.), CARRIGAN (M. J.) & WEBB (R. F.). — Ivermectin B<sub>1</sub> toxicity in a herd of Murray Grey cattle. *Austr. Veterinary Journal*, 1987, **64**, 284-285.
21. VITRIS (M.), NKAM (M.), BINAM (F.), BIOUELE (M.), MOYO (S.) & HENGY (C.). — Méningoencéphalite filarienne : discussion à propos d'un cas. *Méd. Trop.*, 1989, **49**, 293-295.

#### Commentaire en séance du 12 avril 1995

##### INTERVENTION DU PROFESSEUR LAPIERRE

L'absence d'hyperéosinophilie réactionnelle à la destruction des filaires adultes ou des microfilaires (?) lors du traitement par l'ivermectine n'est-elle pas due au fait que le taux de l'éosinophilie n'a pas été suivi au-delà de J5 ou J6?

*Réponse de M. Ducorps* : Je pense qu'en effet l'absence d'hyperéosinophilie réactionnelle tient à la précocité des

contrôles sanguins après le traitement, comme le suggère le Professeur Lapierre.

Tous les contrôles de NFS ont été faits à J3 et l'éosinophilie n'a pas été mesurée ultérieurement, les sujets n'étant suivis que pour la parasitémie.

Dans le cas grave de M. Tap Rob., un contrôle à J6 a cependant mis en évidence une remontée de l'éosinophilie, après la baisse initiale, à un taux supérieur au taux initial, ce qui va dans le sens de cette explication.

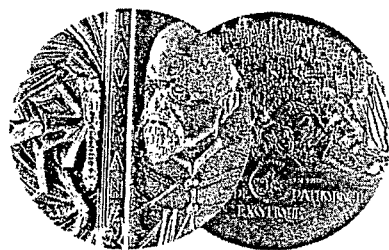


BULLETIN  
DE LA  
SOCIÉTÉ  
DE  
PATHOLOGIE  
EXOTIQUE

FONDÉE EN 1908 PAR ALPHONSE LAVERAN  
PRIX NOBEL 1907

1995

MOBAP = D Δ FRA  
ISSN = 0037-9085  
COTE = PM 304



PM 304  
Scie

MASSON  
Paris - Milan - Barcelona



T. 88, Novembre 1995, N° 3