

Dépistage, identification et prise en charge des effets secondaires graves imputables à la loase et au traitement par ivermectine au cours des campagnes de lutte contre l'onchocercose

Gardon, J¹, Kamgno, J¹, Fobi, G², Essiené, A³, Ntep, M⁴, Gaxotte, P⁵/Boussinesq, M^{1,idel}, Kollo, B⁴.

1 Laboratoire mixte d'Epidémiologie et de Santé Publique, Centre Pasteur du Cameroun, BP 1274, Yaoundé.

2 Service d'Ophthalmologie, Hôpital Central de Yaoundé.

3 Service des Urgences, Hôpital Central de Yaoundé.

4 Direction de la Santé Communautaire, Ministère de la Santé Publique, Yaoundé.

5 Laboratoire Merck & Co, 106 avenue Jean Moulin, 78170 La Celle Saint Cloud, France.

Introduction

Depuis l'extension de l'utilisation de l'ivermectine (Mectizan®, Laboratoires Merck & Co) aux régions forestières du Cameroun, nous avons assisté à la survenue d'accidents post-thérapeutiques rares, mais graves, chez des patients fortement infestés par *Loa loa* (Chippaux *et al.*, 1996). Ces accidents sont exceptionnels, mais leur gravité est de nature à mettre en jeu le pronostic vital des patients concernés et à diminuer l'adhésion des populations au traitement. Plusieurs études ont été menées depuis 1993 pour définir le tableau clinique (Ducorps *et al.*, 1995 ; Boussinesq *et al.*, 1998), identifier les facteurs de risques (Gardon *et al.*, 1997), chiffrer l'incidence de ces événements et rechercher des signes d'alarme permettant d'identifier peu de temps après le traitement les individus susceptibles de développer de tels accidents (Fobi *et al.*, sous presse).

En 1995, afin de faciliter la notification des cas, une réunion organisée par le Comité d'Experts du Mectizan a arrêté trois définitions qui restent actuellement en vigueur (Annexes).

L'intérêt de ces définitions est de permettre une classification des événements en fonction de critères objectifs, ce qui constitue une étape indispensable si l'on veut juger de leur imputabilité au traitement. Cependant, ces définitions sont difficiles à utiliser car elles s'appuient sur des examens biologiques qui ne sont pas toujours réalisables en zone rurale et sont peu connus des cliniciens.

Au mois d'octobre 1998, une réunion d'ex-

perts s'est tenue à Yaoundé à l'initiative conjointe du Ministère de la Santé Publique du Cameroun et des Laboratoires Merck & Co. Les objectifs de la réunion étaient :

- (i) de faire le point sur les connaissances acquises sur le sujet,
- (ii) de définir la conduite à tenir en présence de ce type de problème,
- (iii) de préparer un module de formation destiné aux médecins des zones de co-endémie onchocercose - loase.

Un rapport a présenté le contenu des discussions qui ont eu lieu au cours de cette réunion.

Rappels

L'ivermectine a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France en 1987. Avant cette date, de nombreuses études ont été menées, en particulier dans les foyers d'onchocercose d'Afrique de l'Ouest. Celles-ci ont permis de démontrer l'efficacité microfilaricide de l'ivermectine, administrée par voie orale, sur les microfilaires d'*Onchocerca volvulus* (Taylor *et al.*, 1989 ; Chippaux *et al.*, 1995). De plus, il a été mis en évidence que ce médicament a un effet rémanent sur la microfilarodermie, en bloquant la production d'embryons par les femelles adultes. Cette propriété de l'ivermectine permet de contrôler la charge parasitaire et donc la morbidité avec seulement une prise unique annuelle (Duke *et al.*, 1991). Les lésions dermatologiques sont nettement améliorées après les premières prises (Pacqué *et al.*, 1991 ; Ogbuagu Eneanya, 1998). Pour les lésions oculaires, il faut distinguer les lésions du



segment antérieur, qui sont améliorées par le traitement, de celles du segment postérieur qui semblent seulement se stabiliser (Dadzie *et al.*, 1991), même si les traitements entraînent une baisse de leur incidence (Abiose *et al.*, 1993).

L'étude des effets secondaires a montré qu'il n'existait pas d'allergie au médicament et qu'ils étaient bien tolérés même chez les patients fortement infestés par *O. volvulus* (Whitworth, 1992). Ces effets secondaires bénins sont proportionnels à la charge parasitaire et s'expliquent par la mort des microfilaires et par les réactions inflammatoires qui en découlent. Ils touchent 20 à 30% de la population après une première distribution dans une zone hyperendémique pour *O. volvulus*. Ils peuvent se présenter sous la forme d'œdèmes, de prurit, de céphalées, d'algies diverses, d'éruptions cutanées et plus rarement par des vertiges, un flou visuel, ou des bulles isolées d'épidermolyse.

L'efficacité durable de l'ivermectine et l'absence d'effet secondaire grave ont conduit les responsables des programmes de lutte contre l'onchocercose à recommander son utilisation à large échelle dans tous les foyers méso- ou hyperendémiques. Actuellement, on évoque même la possibilité d'éliminer l'onchocercose dans certains foyers isolés en abaissant progressivement la charge parasitaire des populations en dessous du niveau permettant la poursuite du cycle de transmission. Cet objectif suppose que les populations se traitent par l'ivermectine pendant de nombreuses années avec un taux de participation supérieur à 65%. Pour parvenir à ce résultat, la stratégie retenue par les instances internationales réunies au sein du programme APOC (*African programme for onchocerciasis control*) est basée sur la participation des populations à l'élaboration et à la gestion de la distribution du médicament dans leur communauté. Cette stratégie est appelée "traitement par ivermectine sous directive communautaire" (Remme, 1995).

Depuis 1991, plusieurs cas d'effets secondaires graves ont été observés au Cameroun. Dans tous les cas, les sujets étaient co-infestés par *O. volvulus* et *Loa loa*. Les études menées depuis ont permis de décrire plusieurs tableaux cliniques en fonction de la gravité de la réaction. L'inci-

dence de ces accidents a pu être estimée. Des facteurs permettant d'identifier précocement après le traitement les sujets à risque de complication ont été mis en évidence. Ce document a pour objectif de faire le point sur ces connaissances sous un angle pragmatique, pour permettre d'améliorer :

- (i) le dépistage et l'identification des cas,
- (ii) la qualité de la prise charge,
- (iii) la notification des cas d'effets secondaires graves qui pourraient survenir au cours de distributions d'ivermectine.

Dépistage des sujets à risque, identification des cas incidents

Ces effets secondaires graves ne peuvent survenir que chez des patients fortement infestés par la loase. Cette filariose est présente dans tous les bloc forestier d'Afrique équatoriale (Boussinesq et Gardon, 1997). Au Cameroun, la présence de la loase est rapportée dans les provinces du Sud, du Centre, du Littoral, du Sud Ouest, de l'Ouest et du Nord Ouest. Un petit foyer a également été décrit dans la région de Poli, dans la Province du Nord, mais dans ce foyer la transmission est faible. La charge parasitaire en microfilaires de *Loa loa* a été identifiée comme le facteur de risque principal. Il apparaît qu'au delà d'une microfilarémie de 30 000 microfilaires par ml, les patients peuvent développer ces effets secondaires graves, avec un risque qui croît avec la parasitémie. Au cours des distributions d'ivermectine, il n'est pas envisageable de procéder à la mesure de la charge parasitaire avant la prise du médicament, car un tel dépistage ne peut pas s'intégrer aux traitements à base communautaire. Par ailleurs, aucun symptôme ne semble suffisamment corrélé avec la microfilarémie pour permettre un dépistage individuel des patients hypermicrofilarémiques avant traitement. En conséquence, dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible d'identifier avant le traitement les sujets présentant un risque élevé de développer des effets secondaires graves après la prise d'ivermectine. En revanche, le lendemain et surtout le surlendemain du traitement par ivermectine, certains sujets développent des hémorragies conjonctivales facilement mises en évidence en abaissant la paupière inférieure ou en luxant la paupière supé-

rieure (voir photos 1 et 2). Il a été montré que ces hémorragies n'apparaissent que chez des sujets fortement infestés par *Loa loa* et qu'elles sont associées à des hémorragies rétinienne qui témoignent probablement d'une obstruction des capillaires par des amas de microfilaries. Ce signe précoce, qui ne persiste qu'une semaine à dix jours, pourrait être utilisé pour dépister les sujets qui risquent de développer des complications post-thérapeutiques graves au troisième ou quatrième jour. Il est en effet établi que les troubles neurologiques s'installent en trois à quatre jours, de façon progressive. Les premiers symptômes, en dehors de ces hémorragies, sont les mêmes que ceux que l'on observe classiquement après traitement dans les zones hyperendémiques pour l'onchocercose. Ils ne permettent donc pas d'identifier les sujets susceptibles de développer un problème particulier après traitement. Cependant, ces symptômes poussent souvent les patients à consulter. C'est à ce moment là que la recherche d'hémorragies conjonctivales peut être

faite sans que cet examen très banal n'inquiète les populations. Nous attirons l'attention des cliniciens sur le fait que les patients ne sont absolument pas gênés par ces hémorragies, qu'elles épargnent habituellement le globe oculaire, ce qui les rend invisibles si l'on n'abaisse pas la paupière.

Pour améliorer le dépistage précoce des sujets à risque, il est souhaitable que les infirmiers et peut-être les "volontaires oncho" se familiarisent avec ce signe clinique. Des photos des conjonctives palpébrales inférieures et supérieures sont proposées ci-contre pour faciliter ce travail.

Prise en charge des effets secondaires

Effets secondaires mineurs

Il n'est pas nécessaire de revenir sur la prise en charge des effets secondaires "classiques" qui a fait l'objet de documents spécifiques. Nous rappellerons simplement que ces effets secondaires peuvent être regroupés de la façon suivante, en fonction du type de traitement qu'ils nécessitent :

1 - Syndrome algo-pyrétique

Céphalées	
Fièvre	
Myalgies	
Arthralgies	Paracétamol

2 - Syndrome histamino-dépendant

Rash cutané	
Prurit	
Oedème	
Urticaire	Prométazine Chlorphéniramine

3 - Symptômes divers

Asthénie	Vitamines
Troubles abdominaux	Fonction des symptômes
Hypotension orthostatique	Décubitus et hydratation

Les personnels intervenant dans les distributions d'ivermectine doivent avoir une bonne connaissance de ces effets secondaires, car leur prise en charge de manière satisfaisante améliorera la par-

Photo 1 :



Photo 2 :



ticipation des populations au traitement. De plus, le fait de maîtriser la conduite à tenir devant ces symptômes banals permettra d'établir une relation de confiance avec les populations. Ceci aidera les intervenants à gérer plus facilement les problèmes qui découlent de la survenue d'un effet secondaire grave.

Devant un patient souffrant de certains de ces symptômes et présentant des hémorragies conjonctivales dans les jours suivant la prise d'ivermectine, il faudra mettre en place une surveillance particulièrement attentive. Dans un premier temps, s'il n'y a pas de perte de l'autonomie, on peut se contenter d'un traitement symptomatique associant des antalgiques, des antihistaminiques, et une hydratation correcte en utilisant au besoin des sachets de réhydratation orale. Devant toute aggravation, il est nécessaire de transférer le patient au Centre de Santé afin qu'il soit gardé en observation. A cette étape, la qualité de l'hydratation constitue un élément essentiel. Elle peut généralement être faite par voie orale.

Effets secondaires graves

Devant toute aggravation et en particulier devant l'apparition d'une obnubilation ou de troubles neurologiques, le patient sera transféré d'urgence vers l'hôpital de référence. Le personnel doit être conscient que le pronostic vital du patient est alors en jeu et que sa responsabilité est alors pleinement engagée. Le cas doit être notifié dès ce moment là au Ministère, au Centre Pasteur et à l'ONG partie prenante du projet de distribution. Nous attirons l'attention des cliniciens sur la grande labilité et la grande variabilité des signes neurologiques. Dans les cas documentés, il s'agissait d'une encéphalopathie diffuse. A son admission, nous proposons que soit réalisé un examen clinique détaillé au moyen d'une fiche clinique standardisée (cf. annexes).

Surveillance des paramètres vitaux

Pouls (II), pression artérielle (PA), température (T°) conscience (score de Glasgow) (rappel en annexe), diurèse (ml/heure), signes de déshydratation (sécheresse de la langue, hypotonie des globes oculaires, persistance du pli cutané), exa-

men neurologique complet, examen clinique à renouveler toutes les heures, puis toutes les 3 heures.

Réhydratation par voie parentérale

Lorsque le patient apparaît déshydraté et s'il ne peut pas être réhydraté par voie orale, il faut mettre en place un protocole de réhydratation par voie parentérale. L'objectif est de maintenir la pression artérielle systolique (PAS) au dessus de 10 cm Hg et la diurèse horaire à 1 ml / kg et par heure.

Vitesse de perfusion : si la PAS est inférieure à 9 cm Hg, passer 500 ml de Ringer Lactate en 30mn et, en l'absence d'amélioration, poursuivre le remplissage jusqu'à ce que la PAS soit supérieure à 10 cm Hg et la diurèse horaire à 1 ml / kg.

Ensuite, assurer les besoins de base : 30 ml / kg / 24 heures, soit environ 2000 ml par 24 heures pour un adulte de 60 kg ou 500 cc toutes les 6 heures (soit 28 gouttes par minute), sous forme de glucosé à 5% + 6g de NaCl + 3-4 g de KCl + 2 g calcium, ou sérum mixte + 4g KCl + 2g calcium. En cas de déshydratation persistante, la moitié du volume (1000 ml) est administrée en 8 heures et le malade réévalué en vue d'un réajustement du rythme des perfusions.

Si le patient est fébrile, il faut ajouter au protocole décrit ci-dessus 1 ml d'apport en soluté par kilo de poids et par degré de température au dessus de 37°C.

Nursing

Si un coma s'installe, nous savons que dans ce contexte, ce sont les complications du décubitus qui sont le plus à craindre. Il faut tout mettre en œuvre pour éviter l'apparition des escarres, d'un encombrement bronchique, d'une pathologie intercurrente...

Il faut donc :

- prévenir les complications du décubitus, par une mobilisation fréquente du malade toutes les 3 heures (décubitus latéral droit, latéral gauche et dorsal) et par des massages,
- poser une sonde urinaire à demeure ou un péniflow,
- assurer les soins de bouche au bicarbonate de soude,

- assurer les soins oculaires au sérum physiologique et fermer les paupières, au besoin avec du sparadrap pour éviter la survenue d'une kératite d'exposition,
- assurer la liberté des voies aériennes par la pose d'une canule oropharyngée,
- si le score de Glasgow est inférieur à 10/15, transférer en milieu hospitalier spécialisé,
- si le retour à l'autonomie est lent, assurer un gavage par sonde gastrique (lait sucré, bouillie de soja...),
- traiter les pathologies intercurrentes (paludisme, infections...) selon le terrain.

Examens complémentaires

Les examens complémentaires apporteront des informations essentielles pour étayer le diagnostic de complications post-thérapeutiques. Il est absolument indispensable d'écarter les autres causes de coma (méningites, hypo ou hyperglycémie, neuropaludisme...).

Il faut donc réaliser en urgence un certain nombre d'examens :

- une goutte épaisse calibrée (recherche de *Loa loa*, *P. falciparum*) (technique présentée en annexe)
- une glycémie capillaire (sur bandelettes)
- glycosurie, protéinurie (Clinistix)
- une ponction lombaire pour vérifier les caractéristiques du liquide céphalo-rachidien. Dans le cas de l'encéphalopathie à *Loa loa*, le liquide sera clair, eau de roche. Les microfilaires sont toujours présentes dans le LCR entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour et leur mise en évidence est un élément clé du diagnostic. Pour cela, il est nécessaire d'examiner, entre lame et lamelle, le culot de LCR après centrifugation.

Lorsque les moyens sont disponibles, d'autres examens peuvent être réalisés. Ils permettront de faire avancer la connaissance que nous avons de ces complications :

urée sanguine, créatininémie, ionogramme plasmatique, NFS, TP, TCA, IgE, CRP, histaminémie plasmatique (à visée de recherche), électroencéphalogramme, imagerie par TDM (à visée de recherche).

Notification des cas

La surveillance des effets secondaires est une étape clé dans l'organisation des programmes de distribution d'ivermectine. Une bonne prise en charge des effets indésirables du traitement permet de rassurer les populations et d'améliorer la compliance. Pour disposer d'un système performant, il est indispensable que les responsables des programmes de lutte soient informés de la nature et de la fréquence des problèmes rencontrés sur le terrain par les cliniciens. Ce n'est qu'à cette condition qu'ils pourront adapter les recommandations et les moyens à mettre en œuvre.

Une procédure particulière de recueil, de centralisation et d'acheminement des informations devra être appliquée en urgence quand un cas de réaction secondaire grave sera suspecté. Lors de la réunion qui s'est tenue à Yaoundé en octobre 1998 (voir introduction), il a été décidé que cette procédure devait être mise en place par le médecin Chef du Service de Santé du District. C'est à lui qu'incombe la responsabilité d'organiser un système de surveillance efficace permettant de dépister, au niveau des communautés, les cas suspects de réactions graves et de faire de telle sorte que ces cas lui soient signalés le plus rapidement possible (si possible le jour même ou le lendemain de la survenue des signes neurologiques). De cette façon, (1) les cas pourront être pris en charge précocement dans une structure médicale et (2) le médecin CSSD pourra donner l'alerte le plus rapidement possible au niveau central. Le médecin CSSD sera donc chargé de sensibiliser les infirmiers et les volontaires impliqués dans les distributions d'ivermectine réalisées dans son district, en insistant sur le fait que le pronostic vital des patients développant une réaction grave dépend essentiellement de la précocité de la déclaration et de la prise en charge des sujets. Les formations organisées au niveau des districts de santé, ainsi que le présent document, ont pour objectif d'aider le médecin CSSD dans cette tâche d'information et de sensibilisation. Grâce à cette dernière, les infirmiers et les distributeurs de Mectizan® doivent être bien conscients qu'un de leurs rôles essentiels est d'informer le médecin CSSD de la survenue d'un cas

suspect, et ce en urgence et par tous les moyens possibles.

Par ailleurs, c'est également au médecin CSSD qu'incombe la responsabilité de signaler immédiatement les cas suspects au niveau central à Yaoundé, et ce de la manière suivante :

(1) Si un téléphone est disponible au niveau du district, le médecin CSSD doit contacter successivement trois institutions :

- le Laboratoire mixte IRD-CPC du Centre Pasteur du Cameroun (téléphone + fax : 23 35 84). En cas d'absence, un message peut être laissé sur un répondeur à ce numéro ;
- le Secrétariat Exécutif du Groupe de Travail National sur l'Onchocercose (GTNO), basé à la Direction de la Santé Communautaire du Ministère de la Santé Publique (téléphone : 23 93 50 (Secrétariat du Directeur de la Santé Communautaire) ou 23 93 48 (Secrétariat du Sous-Directeur de la santé Communautaire) ; fax : 22 44 19 (Directeur de la Santé Communautaire) ;
- le siège de l'Organisation non-gouvernementale participant au projet de distribution d'ivermectine dans le district.

(2) Au cas où le contact téléphonique se révélerait impossible au bout de trois heures, ou si aucun téléphone n'est disponible au niveau du district, le médecin CSSD devra faire passer l'information au niveau de Yaoundé en utilisant une radio de commandement, soit à la Sous-Préfecture, soit à la gendarmerie. Les messages, transmis au Ministère de l'Administration Territoriale, seront transmis par ce dernier au Ministère de la Santé Publique (Direction de la Santé Communautaire). Enfin, le médecin CSSD doit tout mettre en œuvre pour rassembler les éléments permettant de confirmer ou non le diagnostic de réaction au Mectizan® et pour améliorer le pronostic vital du patient. En ce qui concerne le premier point, il est essentiel qu'une goutte épaisse calibrée soit effectuée en milieu de journée, entre 10 et 16 h. Si les conditions le permettent, une ponction lombaire doit être réalisée en vue de prélever, pour examens au CPC, quelques ml de liquide céphalo-rachidien. Ce prélèvement sera conservé de préférence à une température de 4°C, ou sinon à l'abri de la chaleur. En ce qui concerne le pronostic vital, le médecin CSSD est chargé de dé-

terminer si l'état du patient permet son maintien au niveau du Centre de Santé ou s'il doit être hospitalisé à l'Hôpital de District.

Dès réception de l'information en provenance du médecin CSSD, le Secrétariat Exécutif du GTNO est chargé d'informer aussitôt les responsables des Laboratoires Merck & Co. à Paris de l'existence d'un cas suspect.

Simultanément, une mission sur le terrain devra être organisée pour documenter le cas en vue de confirmer ou non le diagnostic de réaction grave au Mectizan®. Cette mission sera menée conjointement par des médecins du GTNO, du Laboratoire IRD-CPC du Centre Pasteur du Cameroun et de l'ONG participant au projet de distribution de Mectizan® dans le district. Cette mission devra conduire à la rédaction d'un rapport qui sera transmis, en plus du Ministère de la Santé Publique, aux responsables des Laboratoires Merck & Co. et au Comité Mectizan®.

Étude de cas

Comme nous l'avons dit plus haut, ces accidents sont extrêmement rares (1/10 000 personnes traitées). De plus, il est difficile de décrire un tableau clinique stéréotypé. C'est pourquoi nous allons proposer brièvement la présentation de trois cas cliniques bien documentés afin de mettre en évidence à la fois les similitudes et les différences observées dans la présentation de cette encéphalopathie.

Cas n°1

Clinique

Mr X âgé de 32 ans, résidant dans un village à quelques km de Sa'a est traité pour la première fois par ivermectine lors d'une distribution de masse. A J1 (lendemain du traitement) il ressent des vertiges et ne s'alimente pas. A J2, il présente des troubles de l'équilibre et ne parle plus. A J3, le tableau est identique avec en plus une fièvre. Les proches interprètent ces symptômes comme étant consécutif à une absorption exagérée d'alcool. Ce n'est qu'à J4, devant le mutisme persistant du malade, que la famille contacte l'équipe soignante.

A l'admission à l'hôpital, le patient est agité, désorienté et incapable de se tenir debout. Les réflexes sont vifs, polycinétiques, on retrouve un grasp, et une hypertonie diffuse en flexion. Il ne répond à aucun ordre et exécute spontanément des petits mouvements d'émiettement des doigts. A l'examen on ne retrouve aucun signe méningé. Un traitement symptomatique est instauré, qui associe du paracétamol, des antihistaminiques et une hydratation par voie orale.

De J5 à J6, l'état clinique du patient s'aggrave ; il devient incontinent, ne réagit plus à la douleur. A J7, l'état clinique s'améliore de façon spectaculaire ; le patient est capable de marcher à petits pas avec de l'aide. Les mouvements involontaires diminuent de J8 à J9. L'hypertonie disparaît vers J10.

La convalescence dure environ un mois, pendant lequel on n'observe que des signes mineurs : un ralentissement psychomoteur et un phénomène de roue dentée des extrémités.

Examens complémentaires (J4)

Dans le sang 1420 microfilaries (mf) de *L. loa* par ml, 240 mf de *M. perstans*.

Le liquide céphalo-rachidien est clair, on retrouve 35 mf de *L. loa* dans le culot de centrifugation de 1 cm³, 14 globules rouges par mm³, 11 leucocytes par mm³, la glycorachie est de 0,98 g/l, la protéinurie de 0,41 g/l.

On retrouve 11 mf de *L. loa* dans le culot de centrifugation de 5ml d'urines.

Diagnostic

En suivant les définitions du Comité Mectizan, il s'agit d'un "cas probable d'encéphalopathie à *Loa* consécutive à la prise d'ivermectine". Les éléments en faveur sont les suivants :

- 1- coma (sans convulsion) survenu chez une personne préalablement en bonne santé ;
- 2- début des symptômes neurologiques avant le cinquième jour suivant la prise d'ivermectine ;
- 3- examens complémentaires :
microfilarémie à *L. loa* > 1000 mf/ml après traitement ;
présence de microfilaries dans le liquide céphalo-rachidien.

Cas n°2

Clinique

Monsieur Y âgé de 26 ans réside dans un village proche d'Evodoula. Il prend pour la première fois de l'ivermectine au cours d'une distribution communautaire dans un village où il est de passage. A J1, il se plaint de douleurs articulaires, de maux d'estomac et d'une diarrhée. A J2, il ressent des vertiges et ne s'alimente pas, à J3 il est incapable de se tenir debout. A J4, il est conduit au Centre de Santé le plus proche. A J5, son état de santé s'aggrave ; il ne parle plus. Un traitement est entrepris, qui associe des perfusions de glucosé, de l'atropine, des corticoïdes, du diazépam et du furosémide. A J6, il entre dans le coma. A J13, devant l'absence d'amélioration des symptômes, il est hospitalisé. A son admission, le patient est dans le coma, les réflexes ostéotendineux sont absents. Il présente des signes de déshydratation et des escarres des fesses. A J17, il développe un important abcès de la face, ce qui motive l'arrêt de la corticothérapie. Malgré l'antibiothérapie, son état s'aggrave et il décède à J21.

Examens complémentaires J13

Dans le sang 3600 microfilaries (mf) de *L. loa* par ml, 960 mf de *M. perstans*.

Le liquide céphalo-rachidien est clair, on retrouve 10 mf de *L. loa* dans le culot de centrifugation de 1 cm³, 48 globules rouges par mm³, <1 leucocytes par mm³, la glycorachie est de 0,79g/l, la protéinurie de 0,45g/l.

On retrouve 63 mf de *L. loa* dans le culot de centrifugation de 5ml d'urines.

Diagnostic

Comme précédemment, il s'agit d'un "cas probable d'encéphalopathie à *Loa* consécutive à la prise d'ivermectine". Tous les éléments entrant dans la définition sont réunis.

Cas n°3

Monsieur Z, âgé de 18 ans est élève d'un collège proche d'Elig Mfomo. Il prend de l'ivermectine pour la première fois lors d'une distribution organisée dans le collège. A J1, il rapporte à ses proches des douleurs articulaires. A J2, il ne sent pas bien et va se reposer dans sa chambre,

dans un petit internat, proche du collègue. A J3, il est retrouvé inconscient sur son lit, souillé par ses urines et ses selles. Il est conduit à l'hôpital le plus proche. A J4, il présente une hypertonie diffuse, une roue dentée des extrémités, les réflexes ostéotendineux sont absents, il ne réagit pas à la douleur. Il n'y a pas de signe méningé et il n'est pas fébrile. De J5 à J6, il peut effectuer des mouvements des yeux et de la tête, mais ne répond pas aux ordres simples. Il ne réagit pas à la douleur. C'est à J7 que son état s'améliore significativement. Il est alors capable de s'asseoir avec de l'aide, de prononcer quelques mots et d'effectuer des mouvements volontaires adaptés. Il présente dès l'admission des hémorragies conjonctivales et le fond d'œil révèle des hémorragies rétinienne périphériques typiques. Par la suite, son état de santé s'améliore très progressivement. Il quitte l'hôpital à J14. La convalescence dure plusieurs semaines pendant lesquelles il reste ralenti à la fois sur le plan psychologique et sur le plan moteur.

Examens complémentaires (J4)

Dans le sang 17 700 microfilaries (mf) de *L. loa* par ml, 180 mf de *M. perstans*.

Le liquide céphalo-rachidien est clair, on retrouve 59 mf de *L. loa* dans le culot de centrifugation de 1 cm³, 60 globules rouges par mm³, <1 leucocytes par mm³, la glycorachie est de 0,66/l, la protéinurie de 0,33 g/l.

Des microfilaries de *L. loa* sont présentes dans les urines à J7, mais n'ont pas été dénombrées.

Diagnostic

Comme précédemment, il s'agit d'un "cas probable d'encéphalopathie à *Loa* consécutive à la prise d'ivermectine". Tous les éléments entrant dans la définition sont réunis.

Commentaires sur l'étude de cas

La présentation de ces dossiers cliniques permet de mettre en évidence la très grande variabilité qui existe dans la présentation de ces encéphalopathies à *L. loa*. Cependant, un certain nombre de points communs existent et doivent permettre d'attirer l'attention du clinicien. Dans tous

les cas, il s'agit d'adultes en bonne santé au moment de la prise. L'installation des troubles neurologiques est progressive et ne survient pas immédiatement après la prise. Les symptômes qui précèdent l'aggravation sont banals (céphalées, douleurs articulaires, fatigue...) et n'attirent pas immédiatement l'attention. Les troubles de la conscience s'installent entre J3 et J4. La phase la plus critique se situe autour de J5.

Discussion

La physiopathologie de ces accidents n'est pas complètement comprise. A la différence du syndrome de Mazzotti, qui survenait rapidement après la prise de diéthylcarbazine (DEC), l'encéphalopathie consécutive à la prise d'ivermectine s'installe de façon progressive. Ceci pourrait être expliqué par la différence qui existe entre les mécanismes d'action de ces deux drogues microfilaricides. Dans le cas de la DEC, la mort des microfilaries de *L. loa* est précédée par une période pendant laquelle les microfilaries restent extrêmement mobiles et peuvent sortir du compartiment sanguin, provoquant des réactions inflammatoires importantes. A l'inverse, l'ivermectine paralyse les microfilaries. Celles-ci sont entraînées dans le courant sanguin jusqu'aux capillaires terminaux où elles créent une embolie. Il se crée une ischémie locale puis une hypertension dans le capillaire avec rupture de la paroi et suffusion hémorragique. Ces lésions sont objectivées à l'examen du fond d'œil. On peut supposer que tous les organes vitaux sont touchés par ces hémorragies diffuses, et en particulier le cerveau, ce qui explique l'aspect diffus des troubles neurologiques.

Ces hémorragies sont observables précocement sur la muqueuse conjonctivale qui est facilement accessible et constitue ainsi le premier organe à examiner chez un patient qui consulte pour effets secondaires.

Ce document a pour objectif de servir de fil conducteur lors des séances de formation des cliniciens qui participent aux programmes de lutte contre l'onchocercose dans les foyers de loase. Le lecteur qui souhaite approfondir certains aspects peut se référer aux documents cités en annexe.

Références bibliographiques

- Chippaux JP, Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Ernould JC. Severe adverse reaction risks during mass treatment with ivermectin in loiasis endemic areas. *Parasitology Today* 1996 ;11 : 448-50.
- Ducorps M, Gardon-Wendel N, Ranque S, Ndong W, Boussinesq M, Gardon J, Schneider D, Chippaux JP. Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. *Bull Soc Path Ex* 1995 ; 88 : 105-12.
- Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Kamgno J, Ngoumou P, Chippaux JP. Three probable cases of *Loa loa* encephalopathy following ivermectin treatment for onchocerciasis. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 58 : 461-9.
- Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet* 1997;350:18-22.
- Fobi G, Gardon J, Santiago M, Demanga Ngangue, Gardon-Wendel N, Boussinesq M. Ocular findings after ivermectin treatment of patients with high *Loa loa* microfilaremia. *Ophthalmic Epidemiology*, in press.
- Taylor HR, Greene BM. The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis. *Am J Trop Med Hyg* 1989 ; 41 : 460-6.
- Chippaux, JP, Boussinesq M, Prod'hon J. Apport de l'ivermectine dans le contrôle de l'onchocercose. *Cahiers Santé* 1995 ; 5 : 149-58.
- Duke BOL, Zea-Flores G, Muñoz B. The embryogenesis of *Onchocerca volvulus* over the first year after a single dose of ivermectin. *Trop Med Parasit* 1991 , 42 : 175-80.
- Pacqué M, Elmetts C, Dukuly Z, Muñoz B, White AT, Taylor HR, Greene BM. Improvement of severe onchocercal skin disease after a single dose of ivermectin. *Am J Med* 1991 ; 90 : 590-4.
- Ogbuagu KF, Eneanya CI. A multi-centre study of the effect of Mectizan treatment on onchocercal skin disease: clinical findings. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; 92 suppl 1 : S139-45.
- Dadzie KY, Remme J, De Sole G. Changes in ocular onchocerciasis after two rounds of community-based ivermectin treatment in a holo-endemic onchocerciasis focus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; 85 : 267-71.
- Abiose A, Jones BR, Cousens SN, Murdoch I, Cassels-Brown A, Babalola OE, Alexander NDE, Nuhu I, Evans J, Ibrahim UF, Mahmood AO. Reduction in incidence of optic nerve disease with annual ivermectin to control onchocerciasis. *Lancet* 1993 ; 341 : 130-4
- Whitworth J. Treatment of onchocerciasis with ivermectin in Sierra Leone. *Parasitology Today* 1992 ; 8 : 138-40.
- Remme JHF. The African Programme for Onchocerciasis Control : preparing to launch. *Parasitology Today* 1995 ; 11 : 403-6
- Boussinesq M & Gardon J. Prevalence of *Loa loa* microfilaraemia throughout the area endemic for the infection. *Ann Trop Med Parasit* 1997 ; 91 : 573-89.

ANNEXES

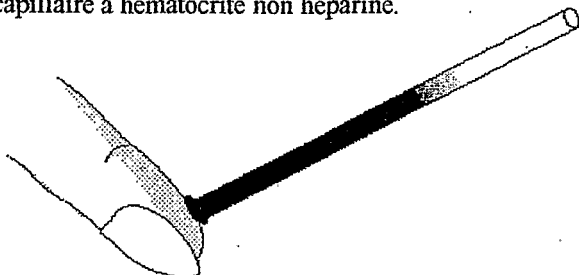
Technique de la Goutte épaisse calibrée

Matériel : coton, alcool, vaccinostyle, capillaire à hématocrite, lame porte-objet, colorant de Giemsa, microscope.

1. Après avoir désinfecté, piquer le bout du doigt et remplir complètement un capillaire à hématocrite non hépariné (70 μ l).
2. Vider le capillaire sur une lame porte objet en tournant pour défibriner, jusqu'à ce que le sang ne descende plus (il reste alors 10 à 20 μ l dans le capillaire).
3. Laisser sécher complètement.
4. Déshémoglobiner pendant 10 mn jusqu'à ce que la préparation soit claire, puis colorer au Giemsa à 5% pendant 20 mn
5. Lire au faible grossissement et compter la totalité des microfilaires présentes sur la lame. Le nombre de microfilaires doit être multiplié par 20 pour obtenir la microfilarémie par ml.

Figure 1.

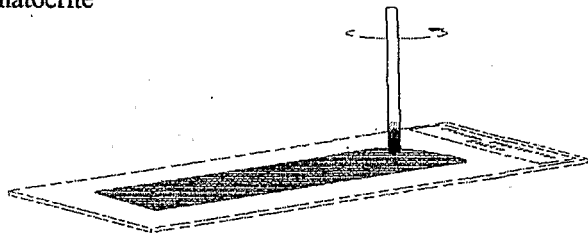
Prélèvement de sang au bout du doigt au moyen d'un capillaire à hématocrite non hépariné.



Maintenir le capillaire au-dessus de l'horizontale. Le sang monte par capillarité.

Figure 2.

Goutte épaisse calibrée au moyen d'un capillaire à hématocrite



Vider le capillaire sur la lame en tournant pour défibriner.

NB : le capillaire ne se vide jamais en totalité.

Recherche de microfilaires dans le liquide céphalo-rachidien

La mise en évidence des microfilaires dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) se fait sur le cu-

lot de centrifugation d'un millilitre de LCR déposé sur une lame porte objet et recouvert d'une lamelle. Les microfilaires, qui sont vivantes et mobiles, sont observables sans coloration, mais demande que l'on face varier la mise au point car elles sont peu réfringentes.

La même technique peut être utilisée pour rechercher les microfilaires dans les urines.

Médicaments, comprimés et injectables

Au Centre de Santé :

Antihistaminiques, paracétamol (comprimés) Fansidar®, quinine en comprimés, sels de réhydratation orale.

A l'Hôpital de District :

Adrénaline, atropine (0,5 et 1mg), hémisuccinate d'hydrocortisone, polyvitamines injectables, Anti H2, antibiotiques

Matériel pour perfusion

Cathéters courts en plastique (cathlons) de tailles variées (22 \rightarrow 16), perfuseurs, sérum glucosé à 5%, sérum glucosé à 10%, Ringer-lactate, sérum mixte, ampoules NaCl 10%, ampoules KCl 10%, ampoules CaCl.

Matériel pour examens complémentaires

Vaccinostyles, lames porte objet, lamelles, capillaires non héparinés, colorant Giemsa, seringues 5 cc et 10 cc, flacons pour prélèvements, tubes secs, héparinés, tubes pour urines, aiguilles à ponction lombaire (n° 20, 22, 23).

Matériels consommables, pour soins, nursing et réanimation

Alcool, coton, compresses stériles, antiseptiques, sparadrap, gants stériles, gants de soins à usage unique, canules oro-pharyngées (de tailles variées), péniflow, sondes urinaires à demeure (n°12 à 22), poches collectrices, sonde gastrique de gavage (n°16 - 20), seringue de gavage (gros embout).

Autres matériels

Thermomètre, stéthoscope, pèse-personne, tensiomètre, centrifugeuse, microscope.

Définitions retenues par le Comité Mectizan

Version originale:

- **DEFINITE CASE** (tissue diagnosis of *L. loa* encephalopathy) temporally related to treatment with Mectizan®
 - a) encephalopathy in which brain tissue obtained by autopsy or by needle sampling has microscopic findings consistent with *L. loa* encephalopathy (vasculopathy with evidence of *L. loa* microfilariae as a likely etiology)
 - b) onset of central nervous system symptoms and signs within five days of treatments with Mectizan®. Illness progressing to coma without remission
- **PROBABLE CASE** of *Loa loa* encephalopathy temporally related to treatment with Mectizan®
 - a) coma (without seizure, usually with fever) in a person who was previously healthy and has no other underlying cause of coma.
 - b) onset of central nervous system symptoms and signs within five days of treatments with Mectizan. Illness progressing to coma without remission
 - c) laboratory findings
 - I/ Blood
 - required: *Loa loa* microfilaraemia > 10,000/ml (>1,000/ml in sample obtained post treatment with Mectizan® or diethylcarbamazine within previous 2 months)
 - preferred additional information (1) knowledge of time of day blood specimen obtained, (2) a negative malaria smear (or if positive, no response to appropriate antimalarial therapy)
 - and/or
 - II/ Cerebrospinal fluid
 - required: *Loa loa* mf present
 - preferred additional information (1) clear fluid (not turbid, no blood stained), (2) minimal elevated (<100) or normal white cell count, (3) fewer than 1,000 red blood cells (not a blood stained tap likely to result in finding microfilariae), (4) no trypanosomes present

Définitions retenues par le Comité Mectizan

Traduction en Français

- **CAS CERTAIN** (diagnostic histologique de l'encéphalopathie à *Loa loa*) chronologiquement relié au traitement par Mectizan®
 - a) Encéphalopathie dans laquelle le tissu cérébral obtenu par autopsie ou par ponction révèle des résultats histopathologiques compatibles avec l'encéphalopathie à *Loa loa* (vasculopathie avec preuve de microfilaires *L. loa* comme étiologie vraisemblable).
 - b) Début des symptômes et des signes touchant le système nerveux central dans les cinq jours suivant le traitement par Mectizan®. La maladie progresse vers le coma sans rémission.
- **CAS PROBABLE** d'encéphalopathie à *L. loa* chronologiquement relié au traitement par Mectizan®
 - a) Coma (sans convulsions, habituellement avec fièvre) chez un sujet auparavant en bonne santé et en l'absence de toute autre cause sous-jacente susceptible de provoquer un coma.
 - b) Début des symptômes et des signes touchant le système nerveux central dans les cinq jours suivant le traitement par Mectizan. La maladie progresse vers le coma sans rémission.
 - c) Résultats de laboratoire
 - I/ Sang
 - Requis : Microfilaires *Loa loa* > 10 000 / ml (> 1 000 / ml si l'échantillon est obtenu après le traitement par Mectizan® or diethylcarbamazine au cours des 2 mois précédents)
 - Information supplémentaires à privilégier : (1) connaître l'heure où le spécimen de sang a été obtenu, (2) frottis négatif pour le paludisme (ou si positif, pas de réaction à la thérapie anti-paludique appropriée)
 - et / ou
 - II/ Liquide céphalorachidien
 - Requis : présence de mf de *Loa loa*
 - Information supplémentaires à privilégier :

- COMA EVENT in a *Loa loa*-endemic area temporally related to treatment with Mectizan®

a) coma (without seizures, usually with fever) in a resident from an area known to have endemic loiasis, who was previously healthy and has no other underlying causes for illness. No laboratory studies available to support the diagnosis of *Loa loa* encephalopathy

b) onset of central nervous system signs and symptoms within 5 days of treatment with Mectizan®. Illness progressing to coma without remission

(1) Liquide clair (non trouble, sans traces de sang) (2), taux de globules blancs peu élevé (< 100) ou normal (3), moins de 1000 globules rouges (éviter une ponction traumatique qui risque de montrer les mfs du sang et non du LCR)(4), absence de trypanosomes.

- CAS DE COMA dans une zone de *Loa loa* endémique, chronologiquement relié au traitement par Mectizan®

a) Coma (sans convulsions, généralement avec fièvre) chez un sujet résidant dans une zone reconnue de loase endémique, sain auparavant et n'ayant pas d'autre cause sous-jacente susceptible de provoquer une maladie. Absence d'examens de laboratoire pour supporter le diagnostic de l'encéphalopathie à *Loa*.

b) Début des signes et symptômes touchant le système nerveux central dans les 5 jours suivant le traitement par Mectizan. Maladie progressant vers le coma sans rémission.

• Information supplémentaires à privilégier : pas de réaction à la thérapie antipaludique et antibactérienne appropriée.

FICHE D'EXAMEN

Date : _____ District de Santé : _____ Village : _____

IDENTIFICATION.

Nom : _____ Prénom : _____ Age : _____ Sexe : _____

Domicile : _____ Profession : _____

Date de la prise du Mectizan : _____

Date du début des troubles : _____

Types de symptômes : _____

ATCD médicaux et chirurgicaux: _____

ATCD médicamenteux (Mectizan ou autres) : _____

Examen clinique général : _____

Examen neurologique : _____

Comportement général : _____

Signes méningés : _____

Sensibilité : _____

Force motrice et tonus musculaire : _____

Coordination motrice : _____

Contractures et mouvements involontaires : _____

Démarche : _____

Réflexes ostéo-tendineux : _____

SCORE DE GLASGOW

ÉLÉMENTS DU SCORE (N)	J 1	J _	J _	J _	J _	J _	J _	J _
<p>1- Ouverture des yeux (cotation sur 4) Spontanée (4) Stimulation verbale (3) Stimulation douloureuse (2) Absente (1)</p>								
<p>2- Réponse motrice (cotation sur 6) A la douleur Orienté (5) Retrait (4) Flexion anormale (3) Extension (2) Absente (1)</p>								
<p>3- Réponse verbale (cotation sur 5) Appropriée (5) Confuse (4) Incohérente (3) Absente (1)</p>								
TOTAL SCORE DU JOUR (SUR 15)								

Suivi.

J: _____

J: _____

J: _____

J: _____

FICHE DE PRÉSCRIPTION

Nom : _____ Age : _____ Sexe : _____
 Date d'entrée : _____ Jour d'hospitalisation : _____

Perfusions

Solutés	Volume	Vitamines	Na Cl	KCl	CaCl ₂	Rythme (gtes/mn)
Ringer lactate						
Sérum mixte						
Sérum glucosé						

Médicaments, Posologie et horaire

Médicaments	Posologie	Voie	Horaire d'administration			
1						
2						
3						
4						
5						

Surveillance

Paramètres				
PA				
Pouls				
T°				
Glasgow				
Diurèse				

Nursing

Soins	Horaire			
Oculaires				
Mobilisation (Prév. escarres)				
Soins Escarres (pansement)				

Bilan (Liquides)

Entrées	Sorties	Bilan

Bilan paraclinique

GEC (Recherche et comptage de microfilaries)	
GEC (Recherche de <i>plasmodium</i>)	
NFS	
CRP	
LCR Recherche de microfilaries	
LCR Cytologie	
LCR Bactériologie	
LCR Chimie	
Urine Recherche de microfilaries	