

Efficacité et tolérance du praziquantel chez l'enfant d'âge scolaire en zone hyper-endémique à *Schistosoma haematobium* (Niger, 1999).

A. Garba (1), Z. Tohon (2), A. Sidiki (1), J.-P. Chippaux (1, 3) & F. de Chabalier (1, 4)

(1) Centre de recherche sur les méningites et les schistosomoses (CERMES), centre collaborateur OMS pour la recherche et la lutte contre les schistosomoses, BP 10887, Niamey, Niger.

Tel.:(227) 75 20 45. Fax : (227) 75 31 80.Email : garba@ird.ne

(2) Faculté des sciences de la santé, Université Abdou Moumouni Dioffo, Niamey, Niger.

(3) Institut de recherche en développement (IRD ex ORSTOM), Niamey, Niger.

(4) Coopération française, Niamey, Niger.

Manuscrit n°2233. "Thérapeutique". Reçu le 5 septembre 2000. Accepté le 24 janvier 2001

Summary: Efficacy and safety of praziquantel in school-aged children in a *Schistosoma haematobium* hyper-endemic area of Niger in 1999.

Urinary schistosomiasis is endemic in the Niger river valley. The aim of the present study was to assess the efficacy and side effects of a single oral dose of praziquantel at 40 mg/kg in the treatment of schistosomiasis.

*The investigation took place between April 5, 1999 and May 25, 1999. A total of 318 primary school children, aged from 6 to 16 years, of a *Schistosoma haematobium* endemic area were included in the survey. They underwent a macroscopic and parasitological examinations of the urine before treatment and two and six weeks after treatment.*

Treatment with praziquantel was given at 40 mg/kg of body weight in a single dose. Side effects due to praziquantel were assessed within the first 4 hours, and 24 hours after.

Side effects were frequent (53.7%), especially occurring in the first four hours. Their expression was not associated with the sex of the child nor the intensity of the infestation. We noted that elder children expressed more complaints. The most frequent symptoms were abdominal pains, headaches and pruritus. All these signs were without gravity and resolved within the first twenty-four hours.

Before treatment, the prevalence of infestation was 98%. Six weeks after treatment, 32% of children remained positive despite a marked reduction of egg excretion.

In this survey, the side effects of the treatment were very frequent but without gravity. Using praziquantel, 68% of the subjects were cured completely. Urinary schistosomiasis control programs can continue to use it for mass treatment without risk.

Résumé :

*L'étude a été réalisée dans une zone d'endémie bilharzienne à *S. haematobium* située sur les périmètres irrigués de la vallée du fleuve Niger. L'enquête s'est déroulée du 5 avril 1999 au 25 mai 1999. Trois cent dix-huit élèves âgés de six à seize ans ont été inclus dans l'étude. Ils ont subi des examens macroscopiques et parasitologiques des urines avant traitement, et à deux et six semaines après traitement.*

Les effets indésirables liés au praziquantel, administré à la dose de 40 mg/kg de poids, ont été relevés sur les 4 premières heures suivant la prise du produit et 24 heures après.

Avant traitement, la prévalence de l'infestation était de 98 %. Six semaines après traitement, 32 % des élèves excrétaient toujours des œufs.

Les effets indésirables étaient fréquents (53,7 %), survenant surtout dans les quatre premières heures. Leur expression n'était pas liée au sexe ni à l'intensité de l'infestation, mais nous avons noté que les plus âgés ont exprimé plus de plaintes. Les symptômes les plus fréquents étaient les douleurs abdominales, les céphalées et le prurit. Tous ces signes étaient sans gravité et résolus en vingt-quatre heures.

Dans cette étude, les effets indésirables du traitement sont très fréquents mais bénins. Le praziquantel a permis de guérir totalement 68 % des sujets; il peut donc continuer d'être utilisé sans risque dans les campagnes de masse contre la schistosomose urinaire.

**Schistosoma haematobium
praziquantel
efficacy
side effect
school child
Niger river valley
Niger
Sub-Saharan Africa**

**Schistosoma haematobium
praziquantel
efficacité
effet indésirable
élève
fleuve Niger
Niger
Afrique intertropicale**

Introduction

La schistosomose urinaire est une parasitose qui sévit de façon endémique dans les périmètres irrigués de la val-

lée du fleuve Niger. Dans le cadre de la lutte contre cette affection, la chimiothérapie tient une place importante. Mais on assiste de plus en plus à une baisse de sensibilité du praziquantel (PZ), produit le plus utilisé dans le traitement de

la schistosomose et, en particulier, dans celui de la schistosomose due à *S. mansoni* (6, 14). Ceci a amené l'Organisation mondiale de la santé à recommander la surveillance de l'efficacité du praziquantel dans les programmes de contrôle au niveau communautaire et à proposer un protocole d'évaluation périodique de la résistance aux traitements anthelminthiques et, en particulier, de la schistosomose (10). Par ailleurs, certaines études ont révélé une fréquence élevée d'effets indésirables parfois sévères ayant conduit à l'hospitalisation dans le traitement de l'infestation par *S. mansoni* (1, 14). Par ce travail, nous avons voulu vérifier le maintien de l'efficacité du PZ et sa tolérance en traitement de masse dans l'infestation par *S. haematobium* dans le contexte épidémiologique du Niger.

Matériel et méthodes

L'enquête s'est déroulée du 5 avril 1999 au 25 mai 1999. Elle a concerné 318 élèves, âgés de 6 à 16 ans, vivant dans 2 villages (Sona et Daibéri) d'endémie à *S. haematobium*, situées sur des périmètres irrigués de la vallée du fleuve Niger. Dans une pré-enquête, nous nous sommes assurés que les villages sélectionnés étaient hyperendémiques à *S. haematobium* et qu'aucun traitement de masse n'avait été appliqué auparavant. Aucun des sujets participant à l'étude n'a été traité antérieurement contre la schistosomose. Le sex-ratio des enfants M/F était de 1,2 et l'âge moyen de $10,2 \pm 2,2$ ans.

Les sujets ont subi un examen parasitologique des urines et une notation de l'aspect macroscopique des urines avant traitement, et 2 et 6 semaines après le traitement.

Les urines ont été classées selon leur aspect macroscopique en urines normales quand elles étaient translucides et en urines anormales quand elles étaient troubles ou hématuriques. Les prélèvements d'urines ont été effectués entre 10 et 14 heures.

L'examen parasitologique a consisté en 2 filtrations de 10 ml d'urine, à travers un filtre de Nytrell®, deux jours de suite à chaque passage. Pour chaque paire de jour, la plus forte cotation a été retenue comme valeur d'étude. La charge parasitaire a été estimée par la moyenne géométrique de l'ovurie pour 10 ml d'urine.

Le praziquantel (Pharmamed Ltd, Malta) a été administré à la dose recommandée en traitement de masse par l'OMS, soit 40 mg/kg de poids. Les effets indésirables immédiats ont été relevés sur une période de 4 heures après le traitement. Au-delà de cette période, et pendant 24 heures, les élèves pouvaient consulter les investigateurs restés à cet effet dans le village.

Le lendemain du traitement, les enfants ont répondu à un questionnaire sur les effets indésirables apparus après la période de surveillance initiale de 4 heures. Nous avons procédé à une recherche active des enfants qui ne s'étaient pas présentés le lendemain du traitement.

Les effets indésirables ont été classés en effets indésirables précoces quand ils survenaient pendant les 4 premières heures suivant l'administration du produit, et tardifs quand ils survenaient entre 4 et 24 heures après la prise du PZ.

Les données ont été enregistrées sur le terrain au moyen de formulaires, puis saisies sur ordinateur Zenith Data System® et analysées avec le logiciel Epi Info 6.

Les proportions ont été comparées par le test ² de MANTEL-HAENSZEL.

Tableau I.

	Evolution des indicateurs indirects de morbidité avant et après traitement. <i>Evolution of indirect morbidity indicators before and after treatment.</i>					
	prévalence des urines anormales (%)	prévalence des urines hématuriques (%)	prévalence d'infestation (%)	charge en œufs (%)		ovurie moyenne géométrique (*)
				50	>50	
avant traitement n = 318	100,0	27,3	98,0	56,9	43,1	35 (28 - 43)
2 semaines après traitement n = 304	95,0	15,1	80,0	96,7	3,3	2,9 (2,4 - 3,4)
6 semaines après traitement n = 283	43,8	1,8	32,0	100,0	0	0,4 (0,3 - 0,4)

* intervalle de confiance à 95 %

Résultats

Efficacité

Les résultats de l'évolution des indicateurs indirects de morbidité sont présentés dans le tableau I.

Avant le traitement, 100% des sujets présentaient des urines anormales. Six semaines après traitement, la prévalence des urines anormales avait chuté à 43,8 %.

La prévalence des urines hématuriques était passée de 27,3 % avant traitement à 15,1%, deux semaines après traitement et à 1,8 % six semaines après traitement.

La prévalence d'infestation avant traitement était de 98 %, avec une moyenne géométrique de l'ovurie de 35 œufs/10 ml, et un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 28-43.

Deux semaines après le traitement, la prévalence d'infestation a chuté à 80 %, avec une ovurie moyenne géométrique à 2,9/10 ml (IC 95 % 2,4-3,4).

Six semaines après le traitement, la prévalence d'infestation était de 32 %, avec une ovurie moyenne géométrique de 0,4/10 ml (IC 95 % 0,3-0,4).

Ainsi le taux de réduction de la prévalence d'infestation était respectivement, à deux et six semaines après le traitement, de 18 % et de 66 %.

La proportion des forts excréteurs (ovurie > 50 œufs/10 ml d'urines) est passée de 43,1 % avant traitement à 0 % six semaines après le traitement.

Le taux de négativation était plus important chez les patients ayant une charge de départ faible (p = 0,001).

Tolérance

Au total, 171 sujets (soit 53,7 %) ont présenté des effets indésirables: 138 ont eu des effets précoces, tandis que 33 ont eu des effets indésirables tardifs (tableau II). Il n'y a pas de différence dans la répartition des effets indésirables selon le sexe (p = 0,64).

Les plaintes les plus fréquentes étaient les douleurs abdominales, les céphalées et le prurit (tableau III). Plus rarement, nous avons noté des vertiges, des nausées, de la diarrhée, des vomissements, de l'asthénie, de l'urticaire (1 seul cas).

La fréquence de survenue des effets indésirables précoces était plus élevée chez les enfants plus âgés: 23,7 % chez les 6-9 ans, 52,9 % chez les 10-12 ans, contre 68,8 % chez les 13-16 ans. Ces différences sont significatives (p < 0,00001). Par contre, nous n'avons pas retrouvé de lien entre la survenue des effets indésirables et l'intensité de la charge de départ (p = 0,64).

Tableau II.

Répartition des effets indésirables selon le moment de survenue.
Side effects according to time of appearance.

effets indésirables	fréquence
précoces	138 (80,7%)
tardifs	33 (19,3%)
total	171 (100 %)

Tableau III.

Fréquences des effets indésirables observés.
Frequency of side effects observed.

effets indésirables	précoces (%)	tardifs (%)
douleurs abdominales	82 (52)	15 (26)
céphalées	46 (29)	28 (48)
prurit	16 (10)	0
autres	14 (9)	15 (26)
total	158 (100)	58 (100)

Discussion

Le taux de guérison de notre étude est faible par rapport aux résultats obtenus habituellement avec *S. haematobium* dans la zone (12, 13, 15), mais également ailleurs (4, 5, 9).

En effet, TRAORÉ (15) a obtenu un taux de guérison de 100 % un mois après traitement chez des élèves dans la même région. DAVIS *et al.* (4) en Zambie ont trouvé un taux de négativation de 100 % en Zambie, tandis que DIALLO *et al.* (5) au Sénégal ont obtenu un taux de guérison de 95,8 % à 6 mois. Récemment au Nigeria, OFOZIE (9) a obtenu un taux de négativation de 88,8 % à un mois.

D'autres auteurs ont trouvé ailleurs des résultats proches des nôtres. Lors d'une étude menée au Gabon chez des élèves infestés par *Schistosoma haematobium*, VAN ETIEN *et al.* (16) ont trouvé un taux de guérison de 63 % cinq semaines après traitement. KAHAMA *et al.* (7) en 1998 ont trouvé eux aussi un taux de prévalence de 54 % un mois après traitement au Cameroun.

WILKINS et MOORE, en 1987 (17), ont obtenu un taux de guérison de 63 % entre 2 et 3 mois après traitement chez des enfants fortement infestés par *S. haematobium*.

Ce faible taux de guérison ne semble pas lié également à la qualité du praziquantel, qui est celui habituellement utilisé dans nos enquêtes au Niger.

Nous ne parlons pas de résistance des schistosomes au praziquantel. Selon CIOLI (3), c'est à partir d'un taux de guérison de moins de 60 % qu'on peut évoquer une éventuelle résistance au traitement, mais il y a une diminution du taux de guérison par le praziquantel dans l'infestation par *S. haematobium* dans cette zone.

Notre taux de guérison relativement faible peut être dû soit à une forte transmission, soit à la présence de formes immatures, le praziquantel étant reconnu comme ayant peu d'effets sur les schistosomes immatures.

Bien que la transmission soit permanente dans notre zone d'étude, l'influence de la période de traitement sur l'efficacité du traitement dans notre étude nous semble peu probable. En effet, LABBO *et al.* (8), dans une étude sur la transmission dans la zone, ont montré que la transmission maximale se produit en période de saison sèche et chaude (juin et juillet). Notre période de traitement (avril) correspond à une période de faible transmission.

L'intensité de l'infestation a diminué chez les patients qui excrétaient encore des œufs six semaines après le traitement. Nos résultats ne diffèrent pas de ceux trouvés par d'autres auteurs (1, 6, 9, 14, 16). Il en est de même de la prévalence des urines non translucides et des urines hématuriques.

Les effets indésirables relevés dans notre étude sont comparables à ceux des autres auteurs (1, 11, 14). La majorité des symptômes sont survenus dans les quatre heures suivant l'ingestion du produit.

Tous les effets indésirables au praziquantel étaient peu intenses et transitoires. Ces résultats s'accordent avec ceux de STELMA *et al.* (14), à Ndombou au Sénégal, qui ont trouvé que 83,41 % des sujets traités par le praziquantel se sont plaints d'effets indésirables.

Les réactions cutanées sont en général marginales après ingestion de praziquantel. Nous avons noté du prurit chez 16 patients (10 %) et seulement un signe objectif, l'urticaire, contrairement à BOISIER *et al.* (2) qui ont noté une fréquence de 15,8 % d'urticaire et 17,1 % de prurit, sans parvenir à trouver une explication à cette fréquence relativement élevée.

Dans notre étude, la fréquence de survenue de ces effets ne semblait pas être liée à l'intensité de l'infection. Ceci montre qu'ils ne sont pas directement liés à l'action du praziquantel sur les parasites. Plusieurs auteurs ont cependant trouvé une corrélation positive entre la fréquence et l'intensité des effets indésirables d'une part et l'intensité de l'infection d'autre part (1, 2, 11, 14).

Cette différence peut s'expliquer par le fait que les auteurs précités ont fait leurs observations sur des patients infectés par *Schistosoma mansoni*. Elle peut aussi s'expliquer par une susceptibilité variable selon les régions, de la même manière que la morbidité est connue pour présenter des profils différents entre des zones pouvant partager les mêmes caractéristiques épidémiologiques.

Conclusion

Dans cette étude, le PZ a permis de guérir totalement 68 % des sujets infestés par *S. haematobium* contre habituellement 90 à 100 % des sujets dans cette zone. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette baisse de sensibilité au PZ constatée dans la zone. Si l'on tient compte de ses effets indésirables bénins et rapidement résolutifs, il peut continuer d'être utilisé sans risque dans les campagnes de masse contre la schistosomose urinaire.

L'objectif n'est pas une cure complète mais une réduction de la morbidité, ce que nous avons obtenu.

Références bibliographiques

1. BERHE N, GUNDERSEN SG, ABEBE F, BIRRIE H, MEDHIN G & GEMETCHU T - Praziquantel side effects and efficacy related to *Schistosoma mansoni* egg loads and morbidity in primary school children in north-east Ethiopia. *Acta Trop*, 1999, **72**, 53-63.
2. BOISIER P, RAVAOALIMALALA VA, SERIEYE J, ROUX J & ESTERRE P - Infection à *Schistosoma mansoni* dans un foyer d'hyperendémie du moyen Ouest de Madagascar : Epidémiologie, morbidité et effets secondaires liés au traitement par le praziquantel. *Arch Inst Pasteur Madagascar*, 1994, **61**, 43-48.
3. CIOLI D - Chemotherapy of Schistosomiasis: an update. *Parasitology Today*, 1998, **14**, 418-421.
4. DAVIS A, BILES JE, ULRICH AM & DIXON H - Tolerance and efficacy of praziquantel in Phase II A and II B therapeutic trials in Zambian patients. *Arzneim - Forsch / Drug Res*, 1981, **31**, 568-574.
5. DIALLO S, VICTORIUS A, DIOUF F, NDIR O, DIENG Y & BAH IB - Essai du praziquantel dans le traitement de la bilharziose urinaire au Sénégal. *Arzneim - Forsch / Drug Res*, 1981, **31**, 574-578.
6. GUISSÉ F, POLMA K, STELMA FF, MBAYE A, TALLA I *et al.* - Therapeutic evaluation of two different dose regimens of praziquantel in a recent *Schistosoma mansoni* focus in northern Senegal. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, **56**, 511-514.
7. KAHAMA AI, KREMSNER PG, VAN DAM GJ & DEELDER AM - The dynamics of a soluble egg antigen of *Schistosoma haematobium* in relation to egg counts, circulating anodic and cathodic antigens and pathology markers before and after chemotherapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1998, **92**, 629-633.
8. LABBO R, ERNOULD JC, DJIBRILLA A, SIDIKI A & CHIPPAUX JP - Focalisation de la transmission de *S. haematobium* au sein des périmètres irrigués de la vallée du Niger : importance des facteurs malacologiques. Abstracts colloque international eau et santé, Ouaga 2000. *Cahiers Agricultures*, 2000, **9**, 419-452.
9. OFOZIE IE - Patterns of re-infection following praziquantel treatment of urinary schistosomiasis at a period of low transmission. *Acta Trop*, 2000, **75**, 123-126.

10. OMS - Report of the WHO informal consultation on monitoring of drug efficacy in the control of schistosomiasis and intestinal nematodes. WHO report, Geneva, WHO/CDS/SIP/99.1, 1999, 45 p.
11. POLDERMAN AM, GRYSEELS B, GEROLD JL, MPAMILA K & MANSCHANDE JP - Side effects of praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* in Maniema, Zaire. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1984, **78**, 752 - 754.
12. REY JL, SELLIN B, GAZERE O, OTI D, REGES M & GARROUTY P - Comparaison au Niger de l'efficacité sur *Schistosoma haematobium* du Praziquantel (30 mg/kg et 40 mg/kg) en une prise et de l'Oltipraz® (35 mg/ kg) en deux prises. *Méd Mal Infect*, 1983, **13**, 328-331.
13. SELLIN B, REY JL, SIMONKOVICH E, SELLIN E & MOUCHET F - Essai de lutte par chimiothérapie contre *Schistosoma haematobium* en zone irriguée sahélienne au Niger. *Méd Trop*, 1986, **46**, 21-30.
14. STELMA FF, TALLA I, SOW S, KONGS A, NIANG M *et al.* - Efficacy and side effects of praziquantel in an epidemic focus of *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53**, 167-170.
15. TRAORE S - Effets du praziquantel sur les lésions urologiques et les anomalies urinaires dues à *S. haematobium* chez des enfants scolarisés : données échographiques sur 9 mois. Thèse de doctorat en médecine, université Abdou Moumouni de Niamey, 1996, 52 pages.
16. VAN ETEN L, KREMSNER PG, KRIJGER F W & DEELDER AM - Day to day variation of egg output and schistosome circulating antigens in urine of *Schistosoma haematobium*-infected school children from Gabon and follow-up after chemotherapy. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, **57**, 337-341.
17. WILKINS HA & MOORE JP - Comparative trials of regimes for the treatment of urinary schistosomiasis in the Gambia. *J Trop Med Hyg*, 1987, **90**, 83-92.