

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1991

Thèse N°308

**L'IVERMECTINE : UTILISATION
THÉRAPEUTIQUE DANS L'ONCHOCERCOSE
HUMAINE**

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 11 Mars 1991

par

AGNÈS CAGNATO

née le 26 Juin 1966 à CHATEAUROUX (Indre)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

Monsieur le Professeur J.A. NICOLAS Président
Monsieur G. DREYFUSS, Maître de conférences Juge
Monsieur M. QUATRESOUS, Pharmacien Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur RABY

- ASSESSEURS :

Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseur)

Monsieur DREYFUSS , Maître de conférences (2e Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique - Biophysique
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique , Chimie thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie , Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

**A Monsieur le professeur J.A NICOLAS
Professeur des Universités de Bactériologie
et Virologie , Parasitologie.**

**Vous avez accepté la présidence
de notre thèse.
Veuillez y trouver l'expression
de notre respectueuse
reconnaissance .**

**A Monsieur G. DREYFUSS
Maître de conférence des Universités de
Parasitologie**

**Vous avez bien voulu diriger
et juger ce travail.
Nous vous remercions pour
l'aide et les conseils que
vous nous avez prodigués tout
au long de notre travail.**

**A Monsieur M. QUATRESOUS
Pharmacien**

**Vous avez accepté avec sympathie de
participer à ce jury
Veuillez trouver ici l'assurance de
notre profonde reconnaissance**

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : LA MALADIE

- I.1 Cycle biologique
- I.2 Répartition géographique
- I.3 Diagnostic
- I.4 Manifestations pathologiques
- I.5 Méthodes de lutte et de traitement
- I.6 Impact socio-économique

CHAPITRE II : ORIGINE DE L'IVERMECTINE

- II.1 Isolement des avermectines
- II.2 Structure des avermectines
- II.3 Activité biologique initiale
- II.4 Découverte de l'activité filaricide
- II.5 Efficacité clinique

CHAPITRE III : PRESENTATION DU MECTIZAN*

- III.1 Caractéristiques physicochimiques
- III.2 Présentation galénique

III.3 Pharmacologie clinique et pharmacocinétique

III.4 Mécanisme d'action

III.5 Tolérance et effets indésirables

III.6 Mode d'emploi et posologie

III.7 Précaution d'emploi

III.8 Surdosage

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION



Les filarioses atteignent environ cent cinquante millions de sujets (Gentilini , 1990).

L'onchocercose est une filariose cutanéodermique due à Onchocerca volvulus qui atteint plus de vingt cinq millions de personnes (Gentilini , 1990).

Les complications oculaires qu'elle entraîne pouvant aboutir à la cécité en font toute la gravité.

L'onchocercose est la deuxième cause mondiale de cécité après le trachome en Afrique (Gentilini , 1990).

Elle est transmise par une mouche du genre Simulium , dont les gîtes larvaires sont aquatiques. C'est pourquoi la maladie sévit toujours près des cours d'eau , et a pris le nom courant de **cécité des rivières**.

Les zones d'endémies correspondent à des régions potentiellement riches sur le plan agricole , et sont désertées par leurs habitants.

Cette filariose constitue donc un obstacle important au développement des zones rurales fertiles.

Face à cette parasitose , les deux seuls médicaments utilisés jusqu'alors : la diéthylcarbazine (DEC) et la suramine ne sont pas adaptées , en raison de leurs effets secondaires à des traitements de masses.

La première partie de notre travail traite de l'onchocercose. La deuxième partie présente les informations relatives à l'utilisation de l'ivermectine (Mectizan*).

CHAPITRE I

LA MALADIE

L'onchocercose est une filariose provoquée par le développement du Nématode Onchocerca volvulus dans le derme et les tissus sous-cutanés de l'homme et par la migration des larves à l'intérieur de l'oeil (GENTILINI , 1990).

I.1 CYCLE BIOLOGIQUE (figure n° 1)

Les filaires adultes vivent dans les espaces lymphatiques sous-cutanés , tantôt libres , tantôt rassemblées et pelotonnées dans les nodules fibreux sous-cutanés dénommés onchocercomes.

Les femelles émettent des embryons ou microfilaires qui se déplacent dans le tégument , ainsi que dans les muqueuses , tout spécialement celle des yeux.

Les microfilaires accumulées dans les zones les plus éclairées de la peau (région deltoïdienne et sus-épineuse) sont prélevées lors de la piqure par le vecteur , une Simulie , dont seule la femelle est hématophage.

Les microfilaires disparaissent très vite du tube digestif de l'insecte pour gagner les muscles thoraciques.

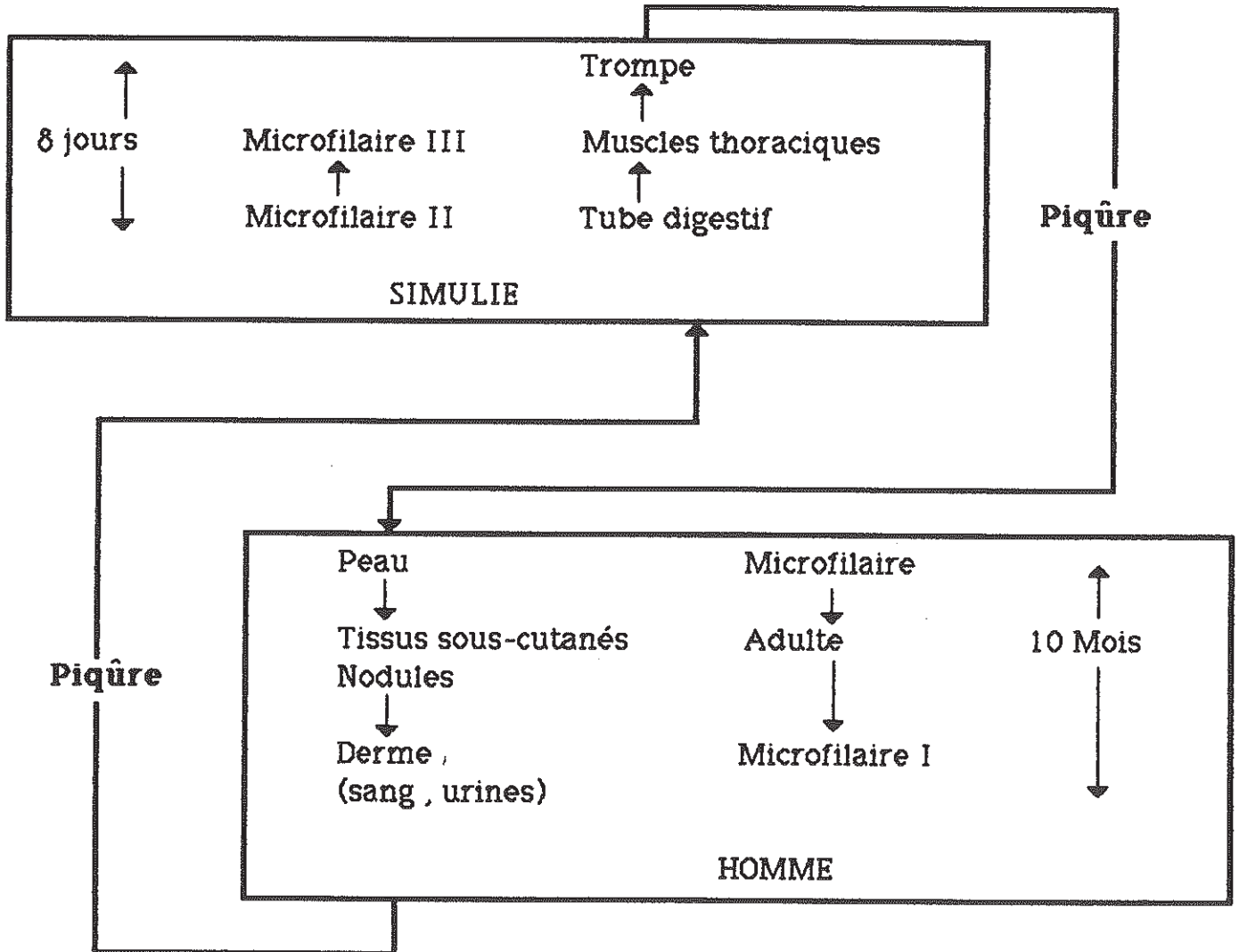


Figure numéro 1 : Cycle de l'onchocercose (d'après BOUREE , 1983)

En moyenne , au bout de sept jours , elles envahissent la trompe et sont devenues des larves infectantes de troisième stade ; elles sortent de la gaine de la trompe lors de la piqûre , pénètrent dans la peau , et deviennent adultes en trois à dix mois.

I.2 REPARTITION GEOGRAPHIQUE (GENTILINI , 1990)

La répartition géographique de l'onchocercose est conditionnée par l'écologie des simulies.

Les simulies pondent leurs oeufs sur les plantes et les rochers bordant les cours d'eau rapides des savanes humides , car les larves aquatiques ont des exigences élevées en oxygène.

La localisation des gîtes larvaires et la faible amplitude de vol des adultes expliquent que la distribution de l'onchocercose soit étroitement liée au réseau hydrographique.

L'onchocercose se rencontre dans trois foyers :

- **En Afrique** , l'onchocercose sévit du Sahel prosaharien jusqu'à l'Angola et la Tanzanie. Les régions hyperendémiques se situent au Ghana , en Côte d'Ivoire , et au Burkina Faso.

- **En Amérique** , elle sévit dans des foyers limités au Mexique , Guatemala , Colombie , Vénézuéla , Brésil et Equateur.

- Un petit foyer existe au **Yémen** et dans le sud-ouest de la péninsule arabe.

I.3 DIAGNOSTIC (GENTILINI , 1990)

Le diagnostic de certitude est apporté par la mise en évidence du parasite adulte ou de ses embryons.

Les filaires adultes sont recherchées dans les nodules , où elles sont faciles à reconnaître par l'analyse histopathologique.

Les microfilaires peuvent être détectées :

- **Lors d'une biopsie cutanée exsanguine** : (méthode de Raynal)

Un copeau de peau , prélevé , à l'aide de ciseaux courbes est placé dans un verre de montre contenant quelques gouttes de soluté physiologique : en moins d'une demi-heure les microfilaires quittent le fragment cutané , et sont reconnues s'agitant dans le liquide.

- **Au niveau de la chambre antérieure de l'oeil** :

Les microfilaires peuvent être détectées grâce au biomicroscope.

- On peut encore déceler les microfilaires dans **le liquide de ponction d'un nodule onchocerquien** , ou dans les **urines** après traitement.

Le diagnostic de présomption est rapporté par :

- **L'éosinophilie sanguine** qui peut atteindre 20 à 30 %.

- **Les réactions immunologiques.**

- **Le test de Mazotti.**

L'administration d'un demi comprimé de DEC (Notézine*) provoque une réaction allergique faite de prurit et d'urticaire secondaires à la lyse massive et brutale des microfilaires.

I.4 MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES (GENTILINI , 1990)

L'onchocercose est souvent une affection pratiquement asymptomatique. Ces cas sont fréquents en zone d'endémie. Ces sujets en apparence indemnes , constituent un réservoir de parasites important.

La maladie peut s'exprimer sous différents aspects :

- Les signes cutanés :

Ce sont les plus fréquents. Ils s'agit tantôt d'un prurit isolé , tantôt de lésions cutanées réalisant un prurigo. Les lésions de grattage qui le compliquent peuvent aboutir à la "gale filarienne".

Ce prurit associé à une surinfection bactérienne conduit à une hyperkératose réalisant un aspect en "peau de lézard".

- Les signes sous-cutanés :

Ils regroupent les aspects cliniques des nodules onchocerquiens.

Les onchocercomes qui traduisent l'enkystement des filaires adultes , sont en nombre variable , de un à cent , en moyenne un à dix par malade. Ils sont indolores , durs , fibreux. On les palpe aisément là où les plans osseux sont superficiels. Ils ne suppurent jamais et se calcifient rarement. Il est facile de les extraire.

- Les signes oculaires :

Le syndrome oculaire fait toute la gravité de l'affection.

Tout onchocerquien dépisté doit subir systématiquement un examen

oculaire , car c'est un aveugle en puissance qu'il faut traiter avant que les lésions ne deviennent irréversibles.

Ces lésions dépendent de la durée et de l'intensité de l'infection. Elles sont probablement dues à la mort des microfilaires dans l'oeil et aux réactions du tissu hôte.

Le premier symptôme évocateur est l'héméralopie qui gêne le malade dans ses activités crépusculaires et nocturnes.

On distingue des lésions isolées ou associées :

- Au niveau du segment antérieur :

L'atteinte est d'abord cornéenne.

Les kératites :

La kératite ponctuée est faite d'opacités cornéennes floconneuses , arrondies , numulaires. Ces opacités sous-épithéliales ou profondes siègent électivement à la périphérie de la cornée dans sa partie inférieure. Elles ne gênent pas la vision et peuvent disparaître totalement.

La kératite sclérosante est plus sévère. Elle débute généralement latéralement et en bas de la partie inférieure de la cornée, donnant une "kératite semi-lunaire" . Cette taie initialement blanchâtre , se pigmente , se vascularise , envahit progressivement toute la cornée de bas en haut. Ce "pannus onchocerquien" lorsqu'il est bilatéral , entraîne la cécité.

Les lésions de l'iris

Elles sont variées.

Simple atrophie iridienne , iridocolyte aiguë ou chronique avec synechies postérieures , pseudo-hypopion déterminé par les

microfilaires envahissant la chambre antérieure , aboutissant parfois à la déformation piriforme de la pupille.

- Au niveau du segment postérieur :

Les lésions évoluent en plusieurs stades :

Les chorioretinites :

Visibles par l'examen du fond d'oeil , elles débutent habituellement sur le côté temporal de la macula et autour de la papille. Elles forment ensuite une vaste lésion du pôle postérieur qui respecte longtemps la macula.

La rétine est d'abord simplement oedematisée , puis son épithélium pigmentaire se rompt , devient irrégulier. Apparaissent alors des plaques totalement dépigmentées , à bords nets , entourées d'amas de pigments noirs ou bruns rouges.

La choroïde bien visible où le pigment rétinien a disparu , est d'aspect granuleux. Ses vaisseaux sont altérés jaunes ou blancs. Au maximum , est réalisé l'aspect de boue séchée et craquelée de la chorioretinite du type Hisset-Ridley.

Atrophie optique post-névritique:

Elle s'associe habituellement à d'autres lésions oculaires. La papille est pâle , creuse , ses bords sont déformés , pigmentés ; les vaisseaux rétiniens sont engainés dans un manchon dense.

La cécité s'observe habituellement au terme de plusieurs années d'infection intense et répétée.

I.5 METHODES DE LUTTE ET DE TRAITEMENT

Des efforts importants ont été entrepris pour le traitement des malades atteints d'onchocercose.

Les principales thérapeutiques utilisées sont la chimiothérapie et la nodulectomie.

Parallèlement, la mise en place de divers programmes de santé publique fondés sur la lutte antivectorielle a permis de lutter contre l'expansion de l'onchocercose.

La chimiothérapie :

Depuis plusieurs années, les deux seuls agents chimiothérapeutiques disponibles sont le citrate de diéthylcarbamazine (Notézine*) et la suramine (Moranyl*) (figure n° 2).

La diéthylcarbamazine (Notézine*)

C'est un microfilaricide qui provoque la mort massive des microfilaires.

Elle présente des inconvénients :

- La lyse brutale des microfilaires entraîne des réactions allergiques importantes nécessitant un recours aux corticoïdes et aux antihistaminiques.
- Elle exige un traitement de plusieurs jours (400 mg par jour pendant 21 jours) qu'il est difficile de conduire en zone d'endémie.

La suramine sodique (Moranyl*)

C'est le seul macrofilaricide disponible actuellement.

Etant donné son importante toxicité (essentiellement rénale) et son administration prolongée par voie intraveineuse (20 mg par jour, une fois par semaine, pendant 5 à 6 semaines), elle n'est plus indiquée de nos jours que lorsque le besoin de traitement est plus important.

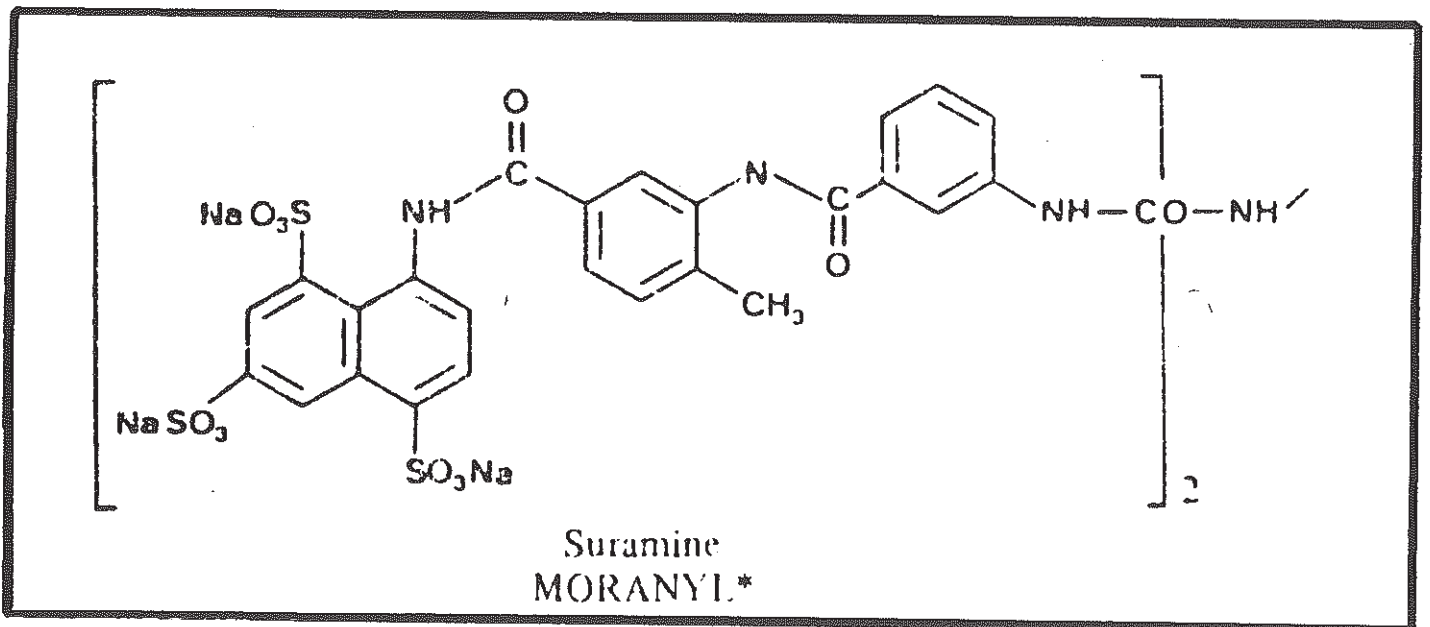
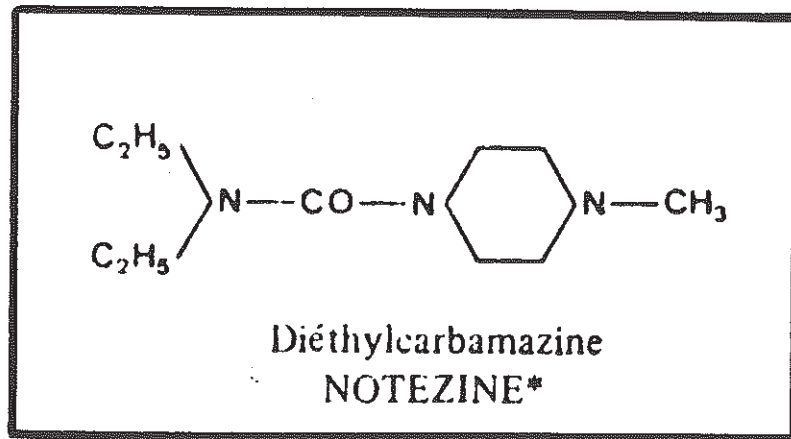


Figure n°2 Structure : DEC (Notézine*), Suramine (Moranyl*)
(BOUREE , 1983)

que les risques encourus.

La nodulectomie :

L'ablation chirurgicale des nodules est généralement facile. Temporairement elle entraîne une diminution des signes cutanés et un arrêt de l'évolution des lésions oculaires , mais elle ne saurait à elle seule , assurer la guérison , puisque l'on sait qu'il y a des filaires adultes hors des nodules (GENTILINI , 1990).

La lutte antivectorielle :

La protection contre les vecteurs et leur destruction constituent des mesures complémentaires de l'utilisation des médicaments.

La lutte porte sur les stades larvaires habitant les zones de rapides des rivières. Ces gîtes sont repérés , puis traités.

La durée de développement larvaire étant très courte (8 à 10 jours) des traitements fréquents sont indispensables. Les épandages se font directement dans la rivière , en amont des gîtes larvaires.

Les insecticides les plus utilisés par le programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'ouest , selon un système de rotation au cours de l'année sont : Bacillus thuringiensis (Bt H14) (var. Israelensis) , le chlorphoxime , la perméthrine et le carbosulfan (LEVEQUE , 1990).

I.6 IMPACT SOCIO-ECONOMIQUE (GENTILINI , 1990)

L'impact de l'onchocercose est considérable dans le domaine social et économique.

La prévalence de la maladie est très importante à proximité des cours d'eau. Les terres fertiles sont souvent touchées : la population abandonne ces régions , entraînant une surpopulation dans les terres pauvres ou arides.

A ce manque à gagner dans l'exploitation des vallées fertiles s'ajoute l'impact clinique : quand le nombre d'aveugles augmente , la structure sociale d'une communauté est menacée :

- Par la détérioration du niveau de vie.
- Par les soins que nécessitent les aveugles.
- Par la perte du territoire.

L'incidence socio-économique et le nombre élevé de malades motivent d'importantes enquêtes et campagnes de masses.

De nombreux états Africains , l'organisation de coordination et de coopération de lutte contre les grandes endémies en Afrique de l'ouest (OCCGE) et l'organisation commune de lutte contre les grandes endémies en Afrique centrale (OCEAC) placent l'onchocercose au premier plan de leurs préoccupations.

Dans la région du bassin des Volta , un vaste programme de lutte contre l'onchocercose est entrepris depuis 1975 , conjointement par les institutions des Nations Unies (FAO , OMS , PNUD , Banque mondiale) , les gouvernements de Côte d'Ivoire , du Benin , du Ghana , du Burkina Faso , du Mali , du Niger , du Togo , et récemment étendu à la Guinée

à la Guinée-Bissau , au Sénégal et à la Sierra Leone (programme OCP: programme de lutte contre l'onchocercose).

La lutte antivectorielle reposant sur la destruction systématique des larves de simulies dans leur gîte est le seul moyen de lutte dans la zone du programme.

Elle a permis en douze ans l'interruption de la transmission dans 90 % de l'aire concernée avec une incidence réduite à moins de 1 %.

Malheureusement , on a observé , depuis la mise en oeuvre de ce programme la recolonisation des zones désinfectées par des simulies venues de fort loin grâce aux vents dominants , et l'apparition de souches du vecteur résistant aux insecticides.

CHAPITRE II
ORIGINE DE L'IVERMECTINE

L'ivermectine est un composé qui résulte de la modification chimique de certains composés d'une nouvelle famille de substances antiparasitaires : les avermectines (AZIZ et al , 1982).

Ce chapitre va traiter successivement :

- De la découverte des avermectines.
- De leur structure.
- Du domaine d'application des avermectines : l'utilisation comme insecticide en agriculture.
- De l'utilisation vétérinaire de l'ivermectine , qui est à l'origine des premiers essais thérapeutiques chez l'homme.

II.1 ISOLEMENT DES AVERMECTINES

La découverte des avermectines résulte d'une recherche intensive pour les produits naturels possédant une activité anthélmintique.

Les avermectines sont produites par un microorganisme , qui a été isolé au Japon à partir d'un échantillon de sol. Il s'agit de l'actinomycète : Streptomyces avermitilis (BURG et al 1979 , in CAMPBELL , 1989).

Les laboratoires Merck Sharp and Dohme ont étudié les produits de fermentation de cette bactérie :

- L'examen des différentes cultures microbiennes dans plusieurs essais in vitro ont abouti à la découverte d'un petit nombre de cultures actives.
- Puis l'introduction d'un essai in vivo , qui consistait en l'administration de ces substances test à des souris infectées par le nématode Nematospiroides dubius , a conduit à la découverte de huit lactones macrocycliques proches parentes.

Ce groupe de lactones a reçu le nom d'avermectines (BURG et al 1979 ; in CAMPBELL 1989).

II.2 STRUCTURES DES AVERMECTINES (FISHER , MROZIK 1984 , in CAMPBELL 1989)

Les avermectines partagent des structures caractéristiques avec les macrolides et les polyènes macrocycliques antifongiques . Mais contrairement à ces deux familles de composés , elles sont dénuées de propriétés bactériennes et antifongiques.

La structure des avermectines représentée sur la figure n°3 est relativement complexe : Les avermectines sont caractérisées par une structure chimique du type lactone macrocyclique.

La fermentation de Streptomyces avermitilis produit quatre paires homologuées de composés étroitement apparentés. La chromatographie liquide haute performance a permis d'identifier les composés suivants:

- avermectine A1
- avermectine A2

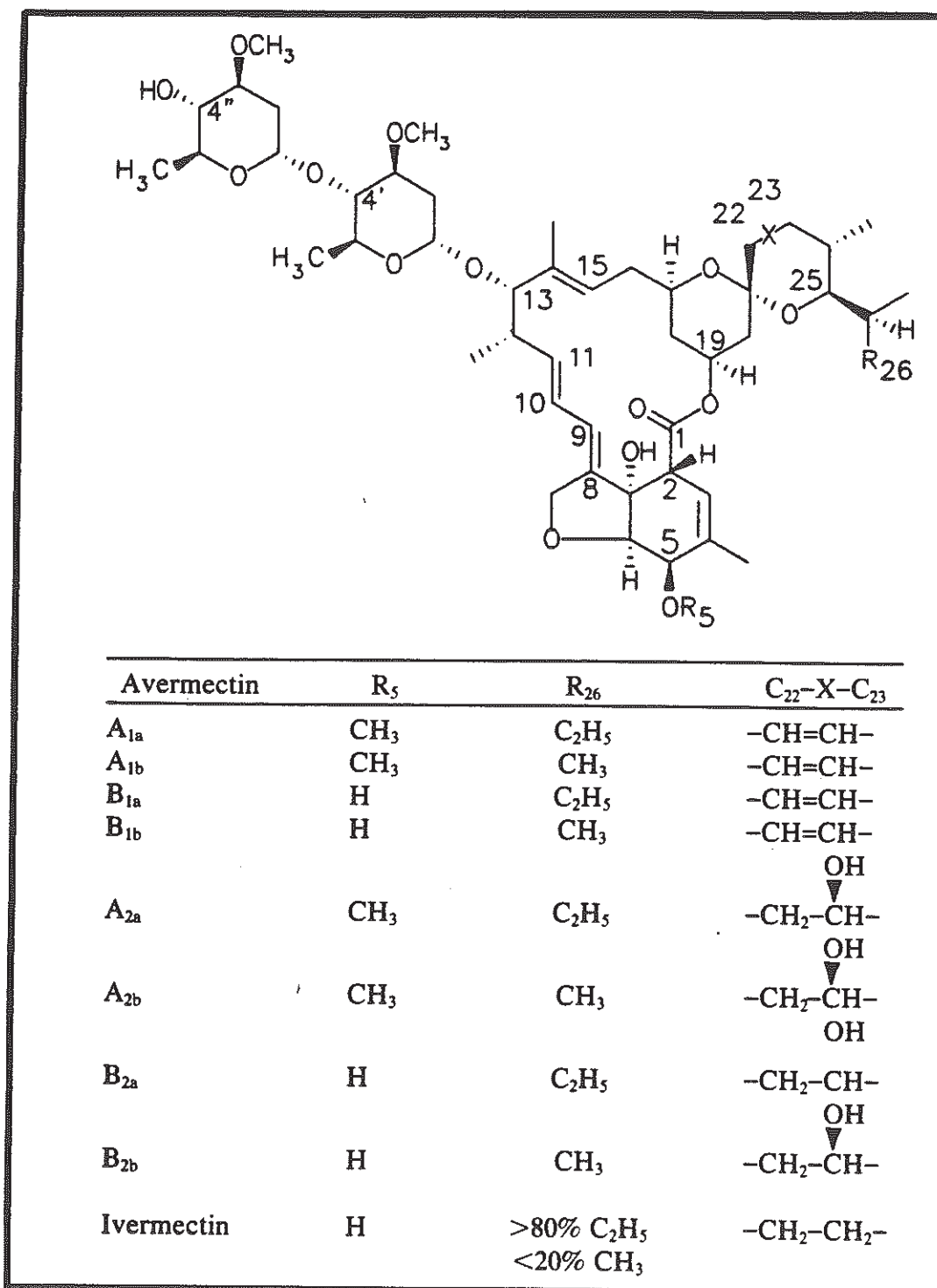


Figure n°3 : Structure des avermectines
(FISHER , MROZIK 1984 ; in CAMPBELL 1989)

- avermectine B1
- avermectine B2

Les composés A sont caractérisés par un groupement méthoxy (OCH₃) en position 5.

Les composés B possèdent un groupement hydroxy (OH) en position 5.

Les composés un et deux diffèrent par la présence d'une double liaison entre les carbones 22 et 23.

Composés 1 C22 = C23

Composés 2 C22 - C23

Cette différence entraîne une modification dans l'action biologique : l'efficacité de l'ivermectine B1 par voie orale est supérieure à celle de l'ivermectine B2 par voie orale.

Les composés majeurs sont représentés par :

- L'ivermectine A1 a
 - L'ivermectine A2 a
 - L'ivermectine B1 a
 - L'ivermectine B2 a
- Fonction butyle en C25

Les composés mineurs sont représentés par :

- L'ivermectine A1 b
 - L'ivermectine A2 b
 - L'ivermectine B1 b
 - L'ivermectine B2 b
- Fonction isopropyle en C25

II.3 ACTIVITE BIOLOGIQUE INITIALE

Parmi tous ces produits , l'ivermectine B1 est le composé le plus important , par son large spectre et sa grande activité . Son activité a été évaluée contre de nombreuses espèces d'arthropodes.

Elle fut intégrée dans de nombreux programmes expérimentaux , afin d'apprécier son impact dans la protection des cultures comme insecticide et acaricide.

Le tableau n° 1 regroupe les principaux arthropodes contrôlés par l'application de l'ivermectine B1. L'ivermectine B1 , dénommée abamectin est un mélange à 80 % d'ivermectine B1 a et à 20 % d'ivermectine B1 b.

Actuellement , l'abamectin est autorisée comme acaricide des cultures ornementales sous le nom commercial Vertimec*. L'expérimentation de ce produit se poursuit dans le monde sur de nombreux autres parasites comme le doryphore (Plutella xylostella) devenu résistant aux acaricides conventionnels du marché. (BERENGIER , 1990).

L'ivermectine B1 fut le point de départ de la synthèse de l'analogue 22-23 dihydroivermectine B1 , laquelle est exclusivement connue sous le nom d'ivermectine pour la prévention et la guérison des infections parasitaires des animaux.

L'ivermectine possède une grande efficacité contre de nombreux ectoparasites et endoparasites animaux (tableau n°2).

II.4 DECOUVERTE DE L'ACTIVITE FILARICIDE

Pendant que l'ivermectine se développait pour l'utilisation vétérinaire , on découvrait que le médicament était hautement efficace contre les microfilaires d'Onchocerca cervicalis chez le cheval

ESPECE	DENOMINATION COMMUNE	CLASSIFICATION	CULTURES ATTAQUEES
Tetranychus urticae Liriomyza trifolii Espèces de thrips		Acariens Dipteres Thysanopteres	PLANTES ORNEMENTALES
Aphis gossypii Heliothis Zea Spodoptera eridania Tetranychus - Urticae - Pacificus - Cinnabarinus - Turkestani	Puceron du coton	Homopteres Larves de lepidopteres Acariens	COTON
Solenopsis invicta	Fourmi rouge	Hymenopteres	SOJA
Phyllocoptructa oleivora Panonychus citri	Acarien roux du citrus Acarien rouge du citrus	Acariens Famille : Tetranychides Acariens Famille : Tetranychides	AGRUMES
Liriomyza trifolii Tetranychus urticae	Mineuse serpentine americaine	Dipteres Acariens	TOMATES
Psylla pyricola Panonychus ulmi	Psylle du poirier Acarien rouge	Homopteres Acariens	POIRES

Tableau n 1 : Principaux arthropodes contrôlés par l'application de l'Avermectine Bia
(d'après DYBAS in CAMPBELL , 1989 ; RIBA et SILLYY , 1989) modifiés

	ESPECE	CLASSIFICATION
OVINS		
Strongles gastro-intestinaux	<i>Haemonchus contortus</i> <i>Ostertagia circumcincta</i> <i>Ostertagia trifurcata</i> <i>Trichostrongylus axei</i> (adultes) <i>Trichostrongylus colubriformis</i> <i>Trichostrongylus vitrinus</i> (adultes) <i>Nematodirus filicollis</i> <i>Cooperia curticei</i> <i>Oesophagostomum columbianum</i> <i>Oesophagostomum venulosum</i> (adultes) <i>Chabertia ovina</i> <i>Trichuris ovis</i> (adultes)	<p>Trichostrongylidae (Nematodes)</p> <p>Trichonematidae (Nematodes)</p> <p>Trichuridae (Nematodes)</p>
Strongles pulmonaires	<i>Dictyocaulus filaria</i>	Dictyocaulidae (Nematodes)
Oestres	<i>Oestrus ovis</i>	Oestridae (Insectes)
Agents des gales sarcoptique et psoroptique	<i>Sarcoptes scabiei</i> <i>Psoroptes communis</i> var <i>ovis</i>	Sarcoptidae Psoroptidae (Acariens)
CHEVAUX		
Strongles digestifs Grands strongles Petits strongles Strongle pulmonaire Oxyures Onchocercques Habronemes Ascaris Gastrophiles	<i>Trichostrongylus axei</i> <i>Strongyloides westeri</i> <i>Triodontophorus</i> spp <i>Strongylus</i> spp <i>Cyathostomum</i> spp <i>Dictyocaulus arnfieldi</i> <i>Oxyuris equi</i> <i>Onchocerca</i> spp <i>Habronema</i> spp <i>Parascaris equorum</i> <i>Gastrophilus</i> spp	<p>Trichostrongylidae</p> <p>Strongyloididae</p> <p>Strongylidae</p> <p>Dictyocaulidae</p> <p>Oxyuridae</p> <p>Onchocercidae</p> <p>Spiruridae</p> <p>Ascarididae (Nematodes)</p> <p>Gasterophilidae (Insecte)</p>

Tableau n 2 : Ectoparasites et endoparasites animaux controlés par l'ivermectine
(d'après CAMPBELL et al , 1983 in CAMPBELL , 1989) modifiées

	ESPECE	CLASSIFICATION
BOVINS		
Strongles gastro-intestinaux	<i>Haemonchus placei</i> <i>Ostertagia ostertagi</i> <i>Trichostrongylus axei</i> <i>Trichostrongylus colubriformis</i> <i>Cooperia</i> spp <i>Cooperia onchophora</i> <i>Cooperia punctata</i> <i>Oesophagostomum radiatum</i> <i>Oesophagostomum venulosum</i> <i>Nematodirus</i> spp <i>Trichuris ovis</i> (adultes) <i>Strongyloides papillosus</i>	<p>Trichostrongylidae</p> <p>Trichonematidae</p> <p>Trichostrongylidae</p> <p>Trichuridae</p> <p>Strongyloididae (Nematodes)</p>
Strongles pulmonaires	<i>Dictyocaulus viviparus</i>	Dictyocaulidae (Nematodes)
Hypodermes (larves)	<i>Hypoderma bovis</i> <i>Hypoderma lineatum</i> <i>Dermatobia hominis</i>	<p>Oestridae (Insectes)</p> <p>Cuterbridae (Insectes)</p>

Tableau n 2 (suite) : Ectoparasites et endoparasites animaux contrôlés par l'ivermectine (d'après CAMPBELL et al , 1983 in CAMPBELL , 1989) modifiés

à des doses de 100 mcg par kilogrammes (kg) en injection sous-cutanée et contre les microfilaires cutanées chez les bovins infectés par Onchocerca gibsoni et Onchocerca gutturosa (AZIZ et al , 1982).

Ces résultats ont conduit les laboratoires Merck Dohme à envisager l'étude de l'efficacité de ce produit dans l'onchocercose humaine.

La première étude fut menée au Sénégal (DIALLO et al , 1984). Une trentaine d'onchocerquiens parasités par Onchocerca volvulus reçurent une dose orale de 5 , 10 , 30 ou 50 mcg par kg d'ivermectine.

La réduction des microfilaires dermiques décelable à la posologie de 30 mcg/kg fut beaucoup plus évidente à la dose supérieure (50 mcg/kg).

Devant ces résultats encourageants , sans réactions secondaires notables , d'autres études ont été menées dans plusieurs pays africains.

II.5 EFFICACITE CLINIQUE DE L'IVERMECTINE

L'efficacité de l'ivermectine dans le traitement de l'onchocercose a été étudiée au cours de quatre programmes cliniques majeurs. Trois de ces programmes comparent l'efficacité de l'ivermectine à celle de la diéthylcarbamazine , ou du placebo.

II.5.1. détermination de la dose

Les différentes études évaluent les effets de l'ivermectine chez les malades onchocerquiens qui prennent des doses orales uniques allant de 5 à 200 mcg/kg.

Les toutes premières études (AZIZ et al , 1982) qui portent sur des onchocerquiens peu infectés , montrent que le nombre de microfilaries ne diminue pas avec des doses de 5 ou 10 mcg/kg d'ivermectine , mais que des doses de 30 à 50 mcg/kg réduisent la charge microfilarienne.

Des études ultérieures (AZIZ et al , 1984) ont démontré qu'une dose orale de 50 à 200 mcg/kg d'ivermectine réduit la densité des microfilaries cutanées à zéro huit jours après le traitement , et que cette réduction significative se maintient jusqu'à un an après le traitement (pour des doses de 150 ou 200 mcg/kg : tableau n° 3).

II.5.2 études comparatives DEC/ IVERMECTINE / PLACEBO.

Un programme d'étude en double insu a comparé l'efficacité de l'ivermectine à celle de la DEC et d'un placebo.(tableau n° 4). Les malades intégrés dans ces études présentent une onchocercose modérée à sévère avec atteinte oculaire.

Day	Skin microfilaria density (no/mg) in patient											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Before study:</i>												
1	50	30	28	35	22	27	30	48	33	79	4.4	0.6
2	23	20	26	15	44	22	11	17	62	78	6.9	0.4
<i>Study day:</i>												
2-3	0	0.5	0	0.3	0	0.5	2.1	0	0.3	4	0.1	...
4-6	0	0	0	0	0	0	1.3	0	...	1.5	...	0
7-9	0	0.17	0.17	0	0	0.17	0.3	...	0.17	0.17	0	0
13-16	0	0	0	0.17	0	0.17	0	0	0	0.17	0.17	0
22-35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36-124	0	0.17	0	0	0	0	...	0	0	0	0	0
125-209	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
210-299	0	0	0	0	0	...	0
300-364	...	0	...	0	0	0	0	0	...	0

Tableau n°3 : densités microfilariennes dermiques avant et après une dose unique d'ivermectine (AZIZ et al , 1984)

	IVM	DEC	Placébo
Lariviere . M , Diallo . S , 1986	10	10	10
Lariviere . M et al , 1985	10	10	10
Awadzi . K et al , 1986	20	20	19
Greene . B et al 1985	10	10	10

Tableau n° 4 : Etudes comparatives de l'ivermectine (IVM) , de la DEC et du placébo dans le traitement de l'onchocercose.

- Le traitement par L'ivermectine consiste en une prise unique de 12 mg.

- la DEC est administrée quotidiennement à la dose de 50 mg les jours 1 et 2 , à la dose de 200 mg du jour 3 au jour 8 ; soit au total 1300 mg.

- Le placebo est administré des jours 1 à 8.

Des biopsies cutanées exsangues sont pratiquées avant le traitement et pendant 12 mois après le traitement.

Les résultats des quatre expériences de ce programme sont sensiblement identiques.

L'action sur les microfilaires cutanées.

La figure n° 4 (LARIVIERE et al , 1985) donne les densités moyennes des microfilaires cutanées après traitement.

- dans le groupe DEC :

On observe dès le deuxième jour après le traitement une forte décroissance des microfilaires dermiques. Mais leur nombre croît à nouveau dès J 28 , et revient au bout d'un an à un niveau élevé (45 % du taux initial).

- dans le groupe ivermectine:

La décroissance des microfilaires dermiques est ici , aussi , très spectaculaire et du même ordre qu'avec la DEC , les premiers jours .

Par contre le nombre de microfilaires reste très bas au bout de 6 mois , et remonte peu à un an (9 % du taux initial).

- dans le groupe placebo .

Le nombre moyen de microfilaires dermiques a baissé progressivement jusqu'au sixième mois , pour atteindre , un an plus tard , le niveau initial.

L'ivermectine possède une activité aussi rapide que la DEC , mais surtout bien plus prolongée (supérieure à 6 mois) sur les microfilaires.

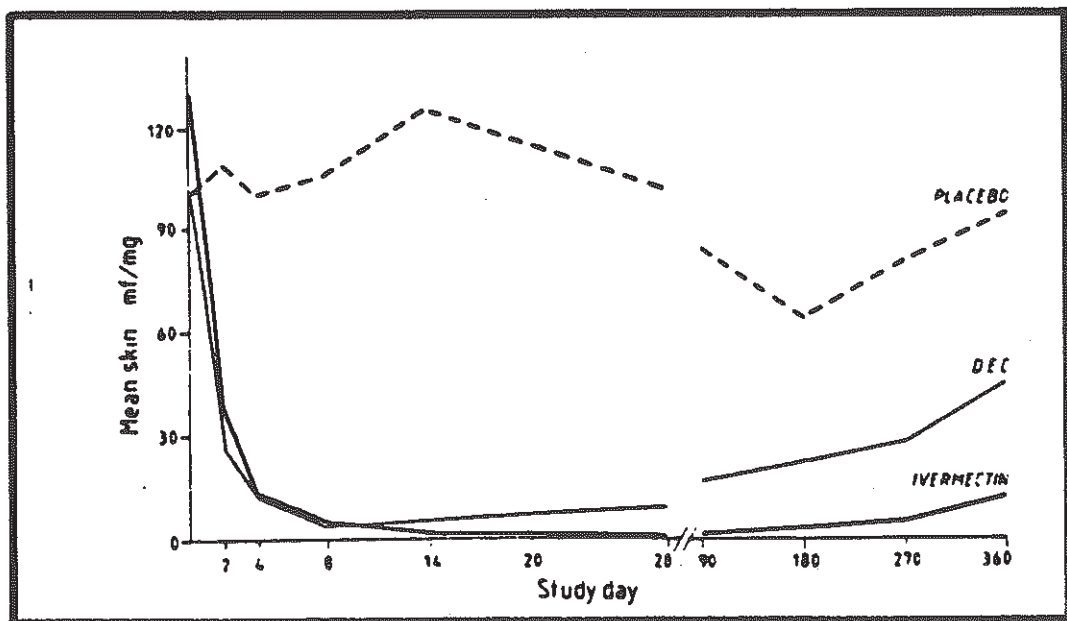


Figure n°4 : densités moyennes des microfilaries cutanées après traitement (LARIVIERE et al , 1985)

II.5.3 Comparaison ivermectine / placebo.

Une deuxième série d'expériences , menées en double aveugle , a pour but d'évaluer l'efficacité des trois dosages 100 , 150 , 200 mcg/kg. Six études sont entreprises au Ghana , Libéria , Mali , Côte d'Ivoire , Togo , Guatemala (TAYLOR et al , 1989).

Cette étude comparative confirme l'efficacité d'une dose orale unique d'ivermectine , en diminuant la charge microfilarienne cutanée à moins de 5 microfilaries par mg de peau , 3 et 6 mois après traitement.

La figure n° 5 montre les densités microfilariennes moyennes à chaque visite de l'étude pour les différentes doses d'ivermectine comparées au placebo :

Pour les trois dosages d'ivermectine , on observe une diminution rapide de la microfilarodermie au troisième jour.

Les densités microfilariennes continuent à diminuer jusqu'à l'élimination presque complète au troisième mois. Ce faible taux d'infestation (1,2 mf/mg) s'est maintenu jusqu'au sixième mois du contrôle.

La différence qui existe entre les trois posologies est étroite. Cependant l'action d'une dose unique de 200mcg/kg d'ivermectine est plus rapide que celle d'une dose de 100 mcg/kg d'ivermectine après trois jours ; et la diminution de la charge microfilarienne est plus importante après 3 et 6 mois.

Au contraire , on observe très peu de différence entre les doses 150 et 200 mcg/kg , en terme d'efficacité microfilaricide. (TAYLOR et al , 1989).

Il faut souligner , ici , le caractère délicat de l'interprétation de ces essais : les études sont réalisées dans des régions différentes , à des saisons différentes , avec des méthodes non similaires.

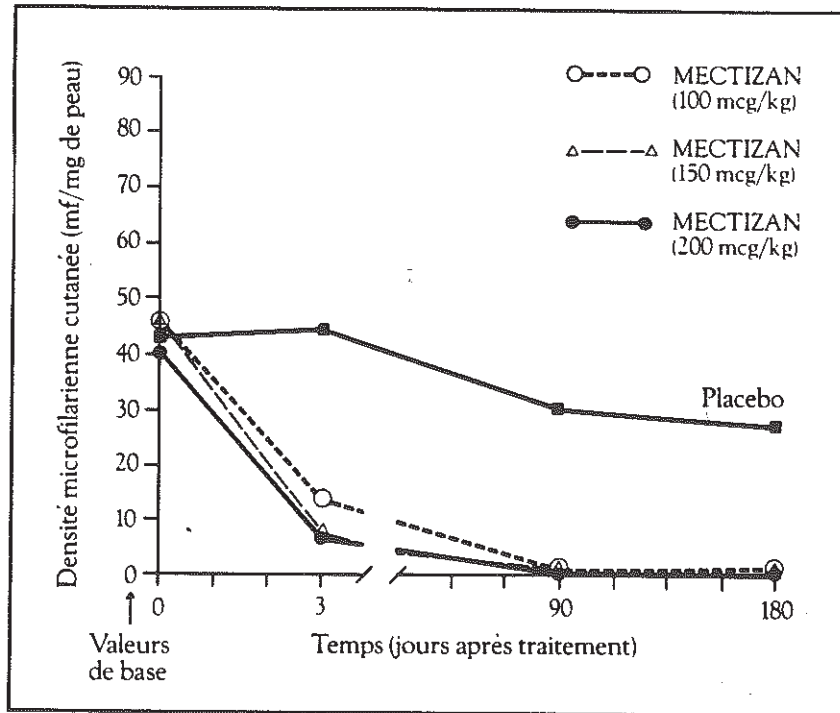


Figure n° 5 : densités microfariennes moyennes après des essais en double-insu comparant 3 doses différentes d'ivermectine à un placebo (données d'archives MERCK , SCHARP et DOHME Research laboratories)

II.5.4 Résultats ophtalmologiques post - thérapeutiques.

Au cours de ces études , des examens ophtalmologiques sont effectués avant le traitement et après , périodiquement , pendant , tous les essais de l'ivermectine.

Ces études ont pour but :

- d'évaluer la présence des microfilaires avant le traitement , et après au niveau :
 - . de la cornée
 - . de la chambre antérieure de l'oeil
- d'apprécier la fréquence des anomalies oculaires après le traitement.

II.5.4.1 Présence des microfilaires au niveau de la chambre antérieure de l'oeil et de la cornée.

Le rôle protecteur de l'ivermectine sur la chambre antérieure de l'oeil et la cornée contre l'invasion microfilarienne est mis en évidence par LARIVIERE et al (1989).

Au bout d'un an , le pourcentage de sujets portant des microfilaires dans la cornée varie de 4 à 14 % selon les doses , alors qu'il était initialement de 26 à 33 % , et dans la chambre antérieure de 22 à 16 % au lieu de 62 à 87 % .

A ce niveau , l'ivermectine présente une différence avec la DEC. La DEC provoque une diminution plus rapide du nombre de microfilaires dans la chambre antérieure de l'oeil , mais elles réapparaissent 6 mois après la fin du traitement (LARIVIERE et al , 1985).

La DEC mobilise un plus grand nombre de microfilaires au niveau de la cornée . Ce sont ces microfilaires mortes qui vont être responsables de changements oculaires.

Par contre il n'est pas apparu de différence significative entre les

les trois dosages d'ivermectine habituellement utilisés.(LARIVIERE et al , 1989).

II.5.4.2 Anomalies oculaires après traitement

Les anomalies ophtalmologiques observées chez les malades après traitement par l'ivermectine sont rares.

Le champ et l'acuité visuelle ne sont pas altérés chez des patients (avec une atteinte oculaire) traités par des doses de 200 mcg /kg d'ivermectine au cours d'un suivi de trois ans.(TAYLOR et al 1989).

Les autres manifestations oculaires du segment antérieur sont :

- **les limbites** :

Elles sont moins fréquentes chez les patients traités avec l'ivermectine. Dans l'étude menée au Ghana (AWADZI et al , 1986) , sur 19 patients traités par la DEC , 12 présentent une limbite , contre 3 dans le groupe ivermectine.

- **les kératites ponctuées** :

Elles sont la conséquence de la présence des microfilaires dans la cornée. Elles apparaissent plus fréquemment avec la DEC (15 à 26 %) qu'avec l'ivermectine (4 à 9 %) ou chez les malades traités avec un placebo (0 à 3 %) durant les 14 premiers jours de traitement.(GRENE et al , 1985).

Les changements au niveau du segment postérieur :

Il n'est pas apparu de chorioretinite. Aucun cas de névrite optique , ni d'atrophie optique ne s'est développé chez les patients traités par l'ivermectine.

II.5.5 L'activité macrofilaricide.

Actuellement , aucun effet macrofilaricide n'a été observé sur Onchocerca volvulus

Les nodules excisés après traitement sont normaux , et même plusieurs mois après traitement il n'y a pas de modification de la morphologie des adultes .(GAYRAL et al , 1989) .

Par contre il fut observé un effet sur les microfilaires utérines: deux mois après traitement par l'ivermectine , on assiste à une cessation de la production de microfilaires , avec un grand nombre de microfilaires dégénérées dans l'utérus de la femelle adulte.(ALBIEZ et al , 1988).

BENNETT et al (1988) , examinèrent des femelles d'Onchocerca volvulus extirpées de patients traités 6 mois auparavant avec l'ivermectine : ils observèrent une augmentation significative du nombre de microfilaires dégénérées dans l'utérus , par rapport aux microfilaires isolées d'Onchocerca volvulus provenant de patients traités par placebo.

Cette action sur les microfilaires utérines n'a pas encore trouvé de véritable explication.

II.5.6 TOXICOLOGIE SECURITE D'EMPLOI (DIALLO et al , 1984)

Les travaux expérimentaux de CAMPBELL et BLAIR (1981) ont permis de préciser la DL50 chez la souris : 87 mg/kg pour la 22 , 23 dihydroavermectine B1b (composant mineur).

Chez le chien Beagle , les premières études comportant l'administration de doses uniques orales de 2,5 ; 5 ; 10 mg/kg n'ont entraîné aucun décès.

Dans le groupe de chiens recevant 2,5 mg/kg on a noté chez deux d'entre eux une mydriase et une absence de réponse pupillaire à la lumière . Tous les chiens recevant 5 mg/kg présentaient une mydriase et deux d'entre eux un tremblement.

Dans le groupe à 10 mg/kg on observa une mydriase chez deux chiens , et un autre présenta une ataxie , une sudation et une sialorrhée.

Enfin l'administration de multiples doses quotidiennes de 0,5 mg/kg à des chiens Beagle ne montra aucune modification significative des constantes hématologiques et biochimiques.

CHAPITRE III
PRESENTATION DE
L'IVERMECTINE (MECTIZAN*)

III.1 CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES

III.1.1 Structure chimique

La production industrielle de l'ivermectine utilise la souche MA5192 de Sreptomycetes avermitilis.

L'ivermectine est obtenue par l'hydrogénation sélective du composé B1.

L'ivermectine est un mélange de deux composés proches :

- la dihydroavermectine B1a (80 %).

- la dihydroavermectine B1b (20 %).

Ces composés ne diffèrent en structure que dans la chaîne latérale alkyl R comme le montre la figure n°6.

R = C₂ H₅ : dihydroavermectine B1a.

R = CH₃ : dihydroavermectine B1b.

III.1.2 Propriétés physiques.

L'ivermectine se présente sous la forme d'une poudre blanche ou jaunâtre, cristalline non hygroscopique.

Elle possède un point de fusion mal défini autour de 155 °c.

Elle est très soluble à température ambiante dans les solvants suivants:

Dihydroavermectine B_{1a}
(R = C₂H₅)

Formule brute:



Poids moléculaire:

875,10

Dénomination chimique:

5-O-déméthyl-22,23-
dihydroavermectine A_{1a}

Dihydroavermectine B_{1b}
(R = CH₃)

Formule brute:



Poids moléculaire:

861,07

Dénomination chimique:

5-O-déméthyl-25-de(1-méthylpropyl)
-22,23-dihydro-25-(1-méthyléthyl)
avermectine A_{1a}

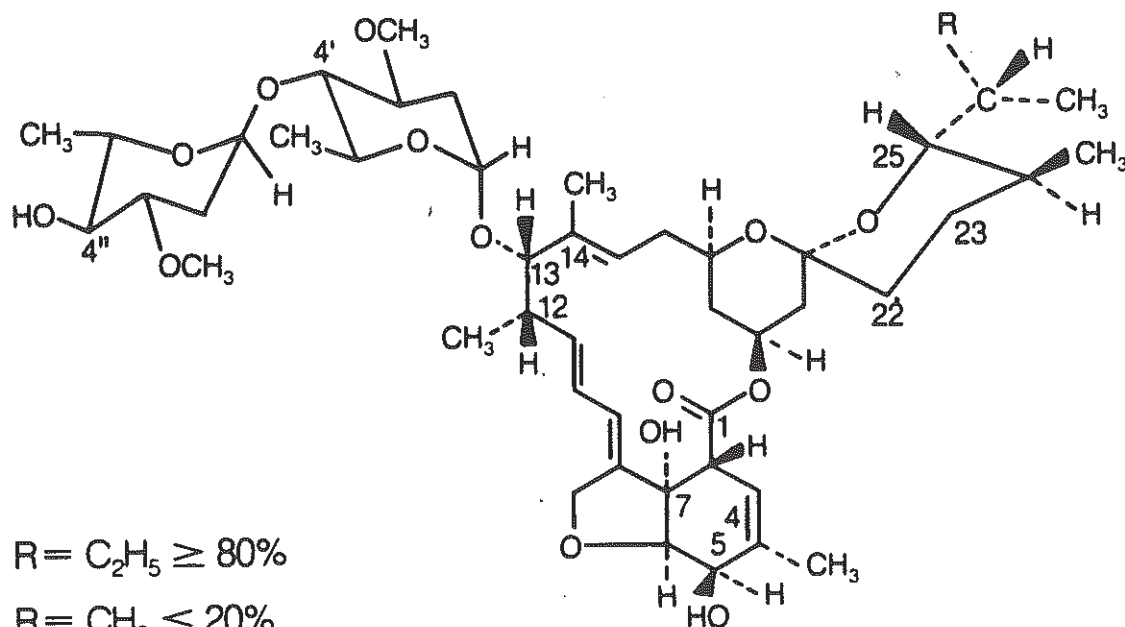


Figure n° 6 : structure chimique du Mectizan * (ivermectine , MSD)

- Le méthanol
- le chloroforme
- le chlorure de méthylène
- le p-dioxane
- le diméthylformamide
- l'acétone
- l'acétate d'éthyle
- le méthyléthylcétone

Elle est également soluble dans l'acétonitrile , l'alcool éthylique à 95° , l'éther officinal , l'isopropanol et le toluène. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau.

III.2 PRESENTATION GALENIQUE

L'ivermectine (MECTIZAN*) , mise sur le marché en 1988 (AMM numéro 329 993.3) , est présentée sous la forme de comprimés sécables , dosés à six milligrammes.

III.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

III.3.1 Pharmacocinétique chez l'adulte sain

La pharmacocinétique de l'ivermectine a été étudiée dans une étude randomisée avec cross- over en trois temps.

Douze hommes ont reçu des doses orales uniques de 6 , 12 , 15 mg d'ivermectine sous forme de comprimés à 6 mg.

Les profils des concentrations moyennes sont représentés dans la figure n° 7 . (FINK et PORRAS , 1987 , in Campbell 1989).

- La concentration plasmatique de l'ivermectine atteint son maximum quatre heures après la prise dans les trois cas.

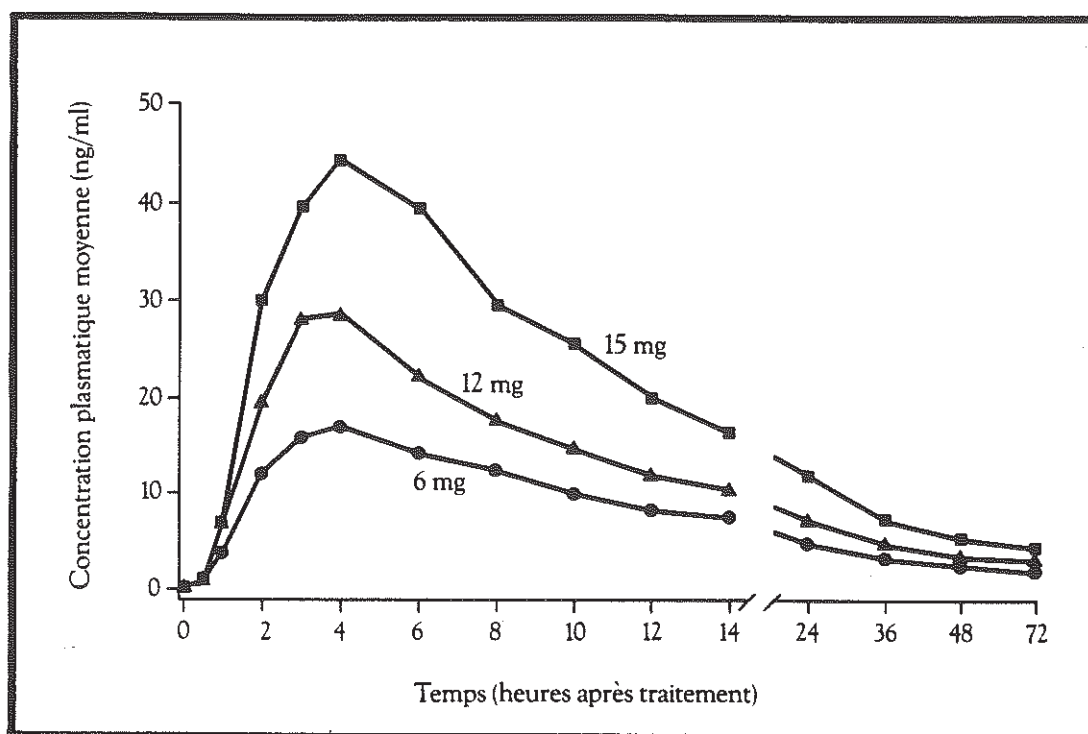


Figure n ° 7 : Concentrations plasmatiques moyennes du composant majeur du Mectizan* après des doses orales uniques de 6 , 12 et 15 mg administrées en comprimés (FINK et PORRAS , 1987 , in CAMPBELL , 1989)

- Les concentrations plasmatiques maximales pour les doses de 6 , 12 , 15 mg sont respectivement 18 , 30 , 48 nanogrammes (ng).
- La valeur de la concentration maximale s'élève significativement avec l'augmentation de la dose.

III.3.2 Etude de la biodisponibilité chez l'homme des différentes formes :

- les comprimés
- les gélules
- la solution

Cette étude porte sur 12 sujets en bonne santé.

Des doses orales uniques de 12 mg d'ivermectine leur ont été administrées :

- en solution dans 20 ml d'éthanol à 40 %.
- en deux gélules de 6 mg.
- en deux comprimés de 6 mg.

Les profils de concentration moyenne pour les 3 traitements différents sont représentés sur la figure n°8.

- La biodisponibilité des deux formes solides est proche:

Gélule : concentration maximale = 57 ng/ml

comprimé : concentration maximale = 47 ng/ml

- La concentration plasmatique moyenne , après administration de l'ivermectine en solution est environ deux fois supérieure aux valeurs observées après administration des formes solides.
- La formulation ne semble pas avoir d'effet sur les délais d'apparition du pic de concentration plasmatique de l'ivermectine.

III.3.3 Le métabolisme de l'ivermectine (FINK et PORRAS , 1987 , in CAMPBELL , 1989).

Le sort de l'ivermectine a été étudié chez quatre volontaires sains ,

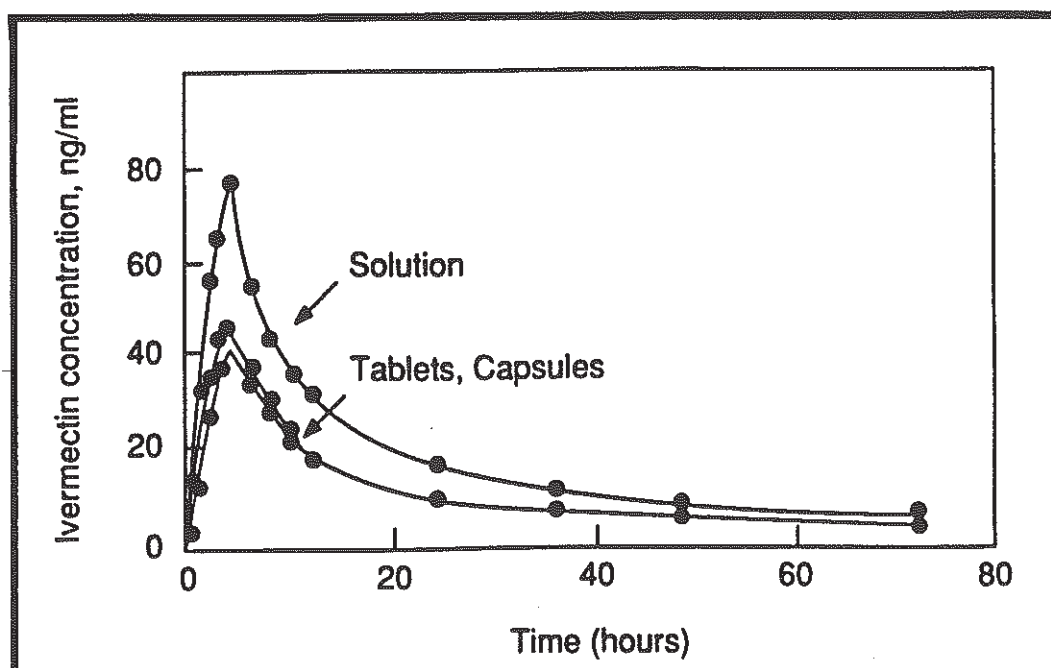


Figure n° 8 : Concentrations plasmatiques moyennes du composant majeur du Mectizan* après absorption de doses orales uniques de 12 mg en comprimés , gélules ou solution. (FINK et PORRAS , 1987 , in CAMPBELL , 1989).

après administration orale de 14 mg d'ivermectine marquée au tritium. Des prélèvements de sang , d'urine et de fécès sont analysés par scintigraphie liquide et/ou chromatographie liquide à haute performance :

- L'ivermectine et ses métabolites semblent être excrétés dans la bile avec une excrétion urinaire minimale (< à 1 % de la dose administrée)

- L'excrétion dans les selles est de 98 %.

- La demi-vie plasmatique de l'ivermectine est de 12 heures.

- La figure n°9 , montre que les concentrations plasmatiques des métabolites radiomarqués sont environ deux fois celles de la molécule originale.

- la demi-vie plasmatique des métabolites est beaucoup plus longue: trois jours.

III.3.4 Distribution dans le lait

Une dose orale unique de 12 mg d'ivermectine est administrée à 12 femmes en période d'allaitement , n'allaitant pas leurs enfants.

Des échantillons de lait et de sang sont prélevés 1 , 4 et 12 heures après le traitement , puis tous les jours suivants pendant 14 jours pour le lait , et pendant 3 jours pour le sang.

Les concentrations moyennes dans le lait et le plasma sont maximales 4 heures après le traitement.

Les concentrations des composants de l'ivermectine dans le lait diminuent rapidement. Cependant , on détecte la présence de l'ivermectine dans le lait de tous les sujets 14 jours après le traitement.

Moins de 2 % de la dose d'ivermectine apparaît dans le lait maternel. La sécurité d 'emploi n'ayant pas été établie chez les enfants nouveaux nés ; l'ivermectine (Mectizan*) ne sera donnée aux mères

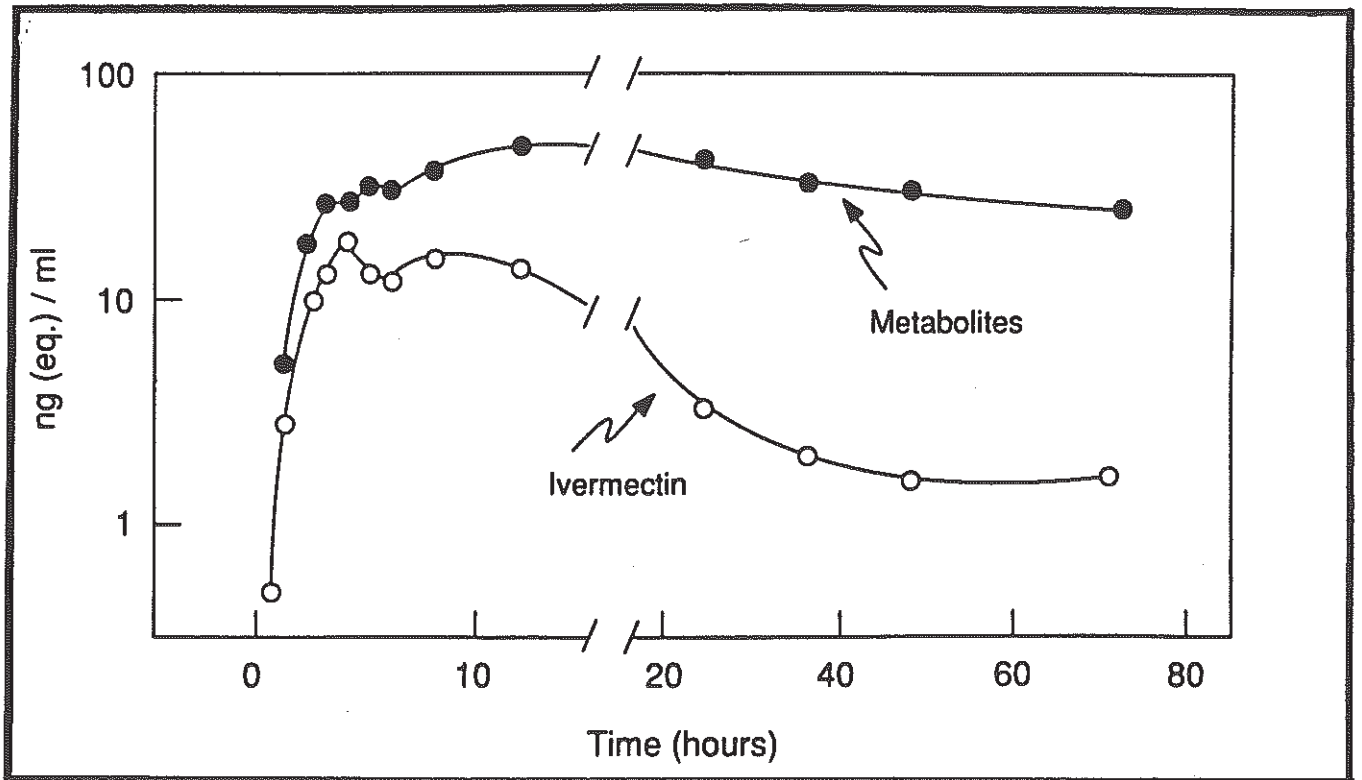


Figure n° 9 : Concentrations moyennes de l'ivermectine et de ses métabolites dans le plasma de l'homme après administration d'une dose de 14 mg radiomarquée (FINK et PORRAS , 1987 , in CAMPBELL , 1989)

allaitantes que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel encouru par le nourrisson.

Le traitement des mères qui ont l'intention de nourrir leur enfant ne sera donné que trois mois après la naissance de l'enfant.

III.4 MECANISME D'ACTION

De nombreuses études sur le mécanisme d'action de l'ivermectine ont été réalisées avec l'avermectine B1. Il est probable que toutes les avermectines partagent un mécanisme d'action commun.

L'action de l'ivermectine est originale et ne se retrouve chez aucun autre antiparasitaire : elle paralyse les parasites par perturbation de la transmission nerveuse due à l'acide gamma-amino-butyrique (CAMPBELL et al , 1983).

- Rappel sur l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) :

L'acide GABA est une substance dérivée de l'acide glutamique. Elle possède un effet inhibiteur au niveau des synapses glutaminergiques du système nerveux central.

Les récepteurs de l'acide GABA situés sur les membranes des cellules post-synaptiques sont couplées aux canaux chlores. L'activation de tels récepteurs accroît la perméabilité membranaire au chlore , ce qui hyperpolarise la membrane et réduit le potentiel post-synaptique excitateur , induisant un effet inhibiteur.

Le mécanisme d'action provoquant cette paralysie a été examiné sur différents systèmes :

- Chez les arthropodes :

L'influx nerveux est interrompu entre la cellule nerveuse et la cellule

musculaire. Ce blocage de la transmission post-synaptique au niveau de la jonction neuromusculaire a été étudié chez le homard (TURNER et SCHAEFFER, 1988, in CAMPBELL, 1989).

- Chez les mammifères :

Etant donné les faibles densités d'acide GABA dans les synapses des crustacés et des helminthes, des études ont été réalisées sur des cerveaux de mammifères, où le système GABA est largement distribué.

Chez le rat, on observe une stimulation de la libération de l'acide GABA à partir des synaptosomes du cerveau. Cependant, l'ivermectine ne pénètre pas facilement dans le système nerveux des mammifères, et n'interfère donc pas avec la neurotransmission gabaergique (CAMPBELL et al, 1989).

Le mécanisme d'action décrit chez les Nématodes a eu pour support Ascaris lumbricoides ; chez qui l'ivermectine bloque la transmission nerveuse entre les interneurons et les motoneurons au niveau de la chaîne nerveuse ventrale (BENNET et al, 1988).

La figure n° 10 résume ce mode d'action : deux hypothèses sont avancées :

- L'ivermectine agirait sur l'interneurone inhibiteur en stimulant la libération présynaptique de l'acide GABA.

- L'acide GABA libéré, élargit l'ouverture des canaux à ions chlore, réduisant ainsi la résistance de la membrane du motoneurone. La membrane du motoneurone est hyperpolarisée, l'influx est inhibé (LARIVIERE et al, 1987).

- L'ivermectine paralyserait les Nématodes en activant directement la conductance membranaire au chlore. C'est à dire qu'elle se

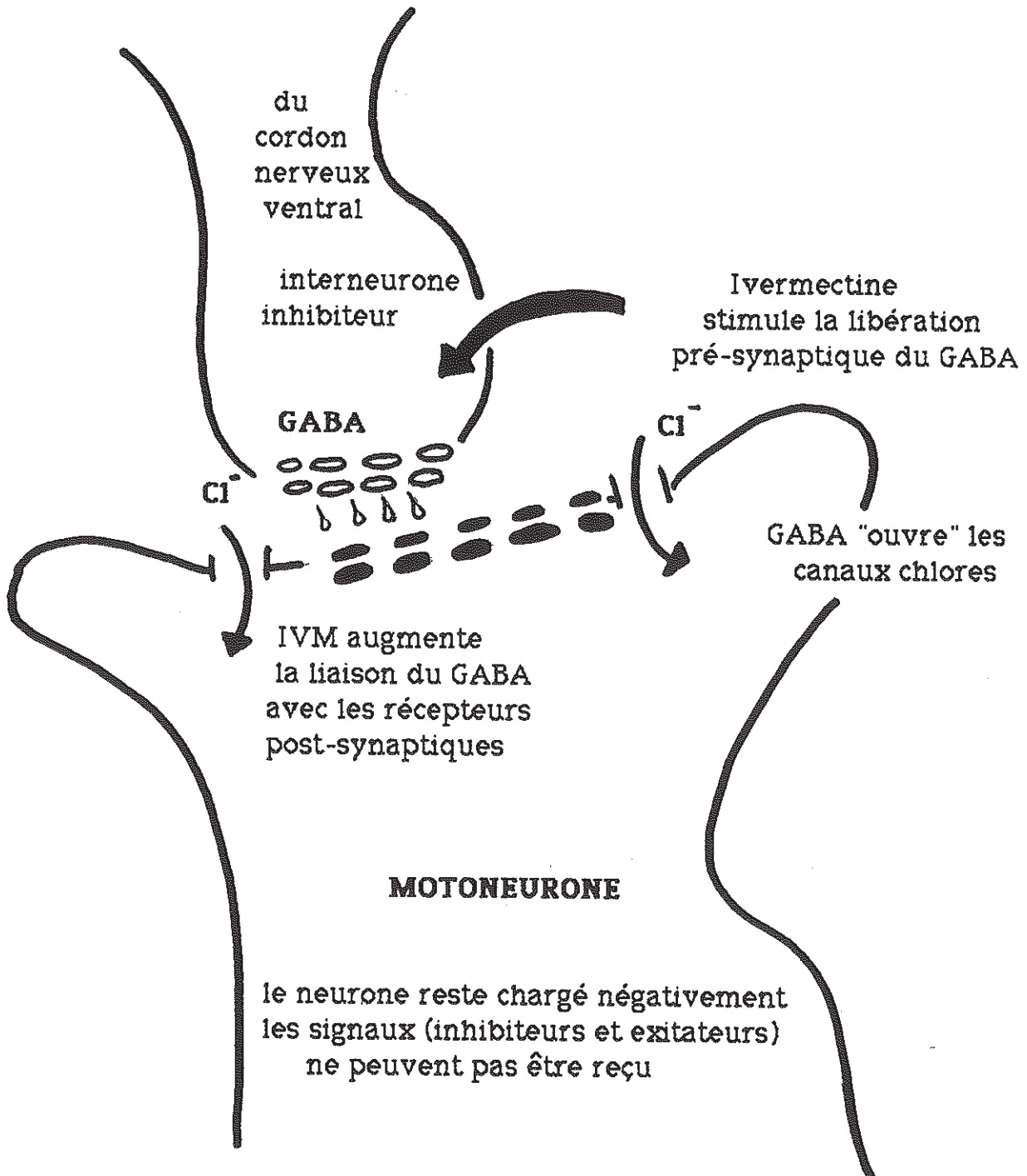


Figure n 10 : Mécanisme d'action de l'ivermectine

comporterait comme un agoniste du GABA (TURNER et SCHAEFFER , 1988 , in CAMPBELL 1989).

III.5 TOLERANCE ET EFFETS INDESIRABLES

La tolérance a été évaluée chez de nombreux patients traités par des doses variées d'ivermectine.

L'étude de la tolérance du médicament prend en compte les signes et les symptômes relatifs à la maladie (réactions systémiques) , les examens ophtalmologiques , les effets indésirables biologiques.

III.5.1 Réactions systémiques

Les agents microfilaricides provoquent des réactions plus ou moins sévères chez les malades atteints d'onchocercose.

Les réactions résultent probablement de réponses allergiques et inflammatoires à la mort des microfilaires.

Les réactions communément observées sont :

- Un prurit cutané
- Des éruptions cutanées
- De la fièvre
- Des lymphadénopathies
- Des arthralgies

L'importance et la fréquence de ces réactions systémiques ont été évaluées au cours d'études comparatives en double insu :

- Ivermectine / placebo / DEC
- Ivermectine / placebo

III.5.1.1 Comparaison ivermectine / placebo / DEC

Au cours de ces études , des onchocerquiens présentant des

charges microfilarieuses cutanées élevées et une atteinte oculaire ,
reçoivent soit :

- Une dose de 200 mcg/kg d'ivermectine
- Une dose de 1300 mg de DEC répartie sur 8 jours
- Un placebo

La figure n° 11 représente la moyenne des réactions indésirables pour
chacun des trois traitements (GREENE et al , 1985) :

On note des différences significatives entre les trois groupes :

- Un traitement à la DEC entraîne un nombre plus grand de réactions
indésirables. Celles ci débutent plus tôt et persistent plus longtemps
qu'avec l'ivermectine et le placebo.

Les résultats de l'analyse des réactions individuelles pour
l'ivermectine , la DEC et le placebo sont présentés dans le tableau
n° 5.

Ce tableau décrit les proportions de malades qui ont développé
une réaction , ou éprouvé l'aggravation d'un symptôme préexistant
pendant les 10 premiers jours suivant le traitement .

Les cas de réactions indésirables systémiques sont
significativement plus nombreux chez les malades traités par la DEC ,
que chez ceux traités par l'ivermectine , ou le placebo , pour presque
tous les types de réactions.

	IVM	DEC
- prurit	51 %	89 %
- adénopathie douloureuse	38 %	71 %

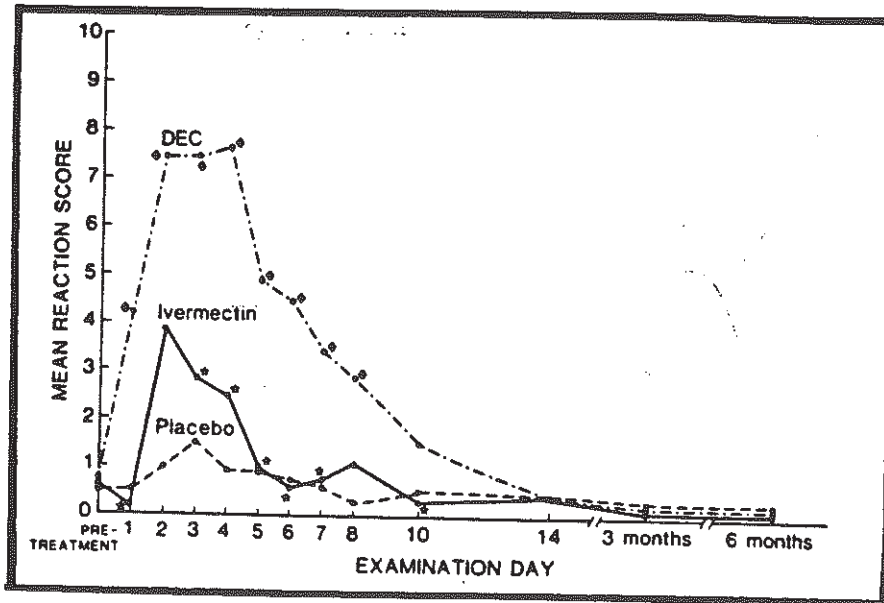


Figure n° 11 : Moyenne des réactions indésirables pour chacun des 3 traitements (GREENE et al , 1985)

Signes/symptômes ^a	MECTIZAN	DEC-C	Placebo
Arthralgie/synovite	8/32 (25%)	15/39 (38%)	7/31 (23%)
Fièvre	11/29 (38%)	25/34 (74%)	1/28 (4%)
Adénopathie	10/28 (36%)	21/32 (66%)	6/28 (21%)
Adénopathie douloureuse	13/34 (38%)	32/45 (71%)	6/29 (21%)
Prurit cutané	19/37 (51%)	42/47 (89%)	21/39 (54%)
Etendue de l'éruption	8/27 (30%)	13/30 (43%)	1/28 (4%)
Type de l'éruption [†]	18/38 (47%)	36/50 (72%)	10/40 (25%)

Tableau n° 5 : Analyse des réactions individuelles : proportion de malades qui ont développé une réaction , ou éprouvé l'aggravation d'un symptôme préexistant pendant les 10 premiers jours suivant le traitement. (Données d'archives MERCK SHARP et DOHME Research laboratories)

	IVM	Placébo
- fièvre	38 %	4 %
- étendue de l'éruption	30 %	4 %

Dans les deux cas précédents les différences sont significatives. Pour la comparaison DEC / placébo : dans tous les cas , la DEC entraîne un plus grand nombre de réactions .

III.5.1.2 Comparaison ivermectine / placébo

Ces études portent sur un grand nombre d'onchocerquiens présentant une charge microfilarienne importante (> 20 mf/mg de peau) et des atteintes oculaires .

Ils ont été répartis en quatre groupes et traités en double insu soit par :

- Un placébo
- Une dose orale unique de 100 , 150 , 200 mcg/kg d'ivermectine

Les résultats : Les réactions systémiques sont plus fréquentes avec l'ivermectine (62 %) qu'avec le placébo (36 %).(LARIVIERE et al , 1989)

Le tableau n° 6 détaille le nombre et le pourcentage de patients ayant présenté des réactions systémiques après le traitement.

Ces réactions surviennent dans les 12 à 24 heures qui suivent le traitement , et sont fréquemment associées :

- Des céphalées chez 25 à 35 % des patients
- Des douleurs (myalgies , arthralgies) évoquées par 15 à 27 % des patients.
- De la fièvre s'observe dans 11 à 13 % des cas.
- Des oedèmes apparaissent dans 8 à 9 % des cas , surtout au niveau des membres.

	<u>Ivermectine</u>			
	Placebos 59	100 mcg/kg 62	150 mcg/kg 62	200 mcg/kg 63
Réactions secondaires	21 (36)	35 (56)	40 (65)	41 (65)
Prurit	6 (10)	16 (26)	10 (16)	11 (17)
Céphalées	9 (15)	15 (24)	22 (35)	19 (30)
Rash	1 (2)	0	3 (5)	1 (2)
Fièvre	1 (2)	7 (11)	7 (11)	8 (13)
Oedème	2 (2)	5 (8)	12 (19)	6 (10)
Gonjions *	4 (7)	7 (11)	13 (21)	11 (17)
Douleurs *	3 (5)	9 (15)	13 (21)	17 (27)

Tableau n° 6 : Nombre et pourcentage de patients ayant présenté des manifestations cliniques après traitement (LARIVIERE et al , 1989)

Toutes ces manifestations cèdent en quelques jours spontanément ou après administration d'aspirine et / ou d'antihistaminiques. Dans quelques cas , pour le seul confort du malade des corticoïdes sont utilisés lors de l'hypertrophie ganglionnaire douloureuse.

III.5.2 Les réactions biologiques indésirables

Un résumé des réactions biologiques indésirables pour toutes les études cliniques est présenté dans le tableau n° 7 .

Aucune réaction biologique indésirable n'a été estimée sérieuse , et n'a été la cause d'une interruption de traitement (Données d'archive MERCK SHARP et DOHME Research laboratories)

Le pourcentage de valeurs biologiques anormales est plus élevé chez les malades traités par la DEC que chez ceux traités par l'ivermectine ou le placebo .

L'augmentation des taux de transaminase est particulièrement importante chez les malades traités par la DEC.

L'éosinophilie est la réaction biologique indésirable la plus souvent signalée chez les patients traités par l'ivermectine (3 % des malades).

La figure n° 12 résume les changements des taux des éosinophiles au cours des traitements par l'ivermectine , la DEC et le placebo.

La réponse éosinophile à la mort des microfilaires est plus rapide dans le groupe traité avec la DEC que dans celui traité avec l'ivermectine. Les taux d'éosinophiles sont significativement plus élevés dans le groupe DEC au septième jour et quatorzième jour , et sont significativement plus bas au vingt huitième jour quand ils sont comparés avec ceux du groupe ivermectine (AWADZI et al , 1986)

L'hyperéosinophilie est la conséquence de l'association de l'infection

Effets indésirables	MECTIZAN		DEC-C		Placebo	
	Nb. de malades	Pourcent.	Nb. de malades	Pourcent.	Nb. de malades	Pourcent.
Augmentation des phosphates alcalines	2/1.206	0,2%	1/50	2,0%	—	—
Augmentation SGOT	4/1.206	0,3%	7/40	17,5%	1/372	0,3%
Augmentation SGPT	2/1.206	0,2%	11/50	22,0%	2/382	0,5%
Eosinophilie	23/756	3,0%	—	—	—	—
Augm. de l'hémoglobine	2/211	1,0%	—	—	—	—
Leucocyturie	1/605	0,2%	—	—	—	—
Hyperleucocytose	—	—	—	—	2/388	0,5%
Polynucléose neutrophile	1/756	0,1%	—	—	—	—
Protéinurie	5/1.077	0,5%	—	—	2/382	0,5%
Augm. de la bilirubinémie	1/1.206	0,1%	—	—	—	—
Augm. de la créatininémie	1/1.206	0,1%	—	—	—	—

Tableau n ° 7 : Réactions biologiques indésirables : nombres et pourcentages de malades. (Données d'archives , MERCK , SHARP et DOHME Research laboratories).

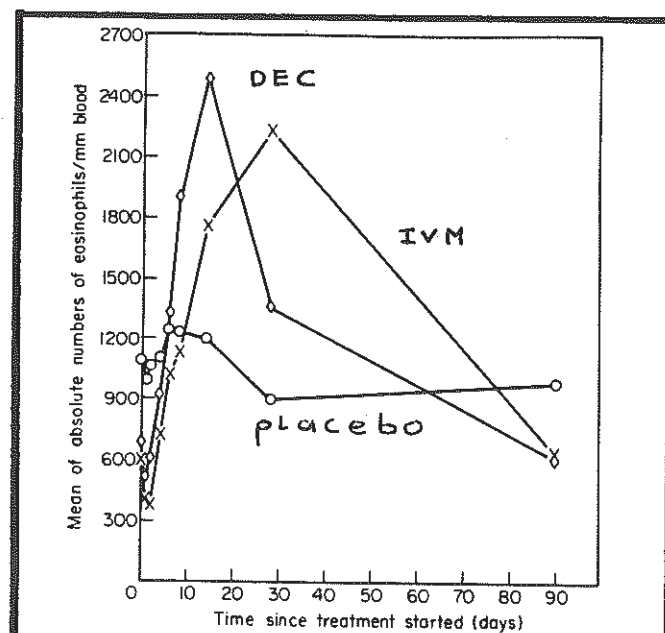


Figure n ° 12 : Changements des taux d'eosinophiles au cours des traitements par l'IVM , la DEC , le placebo . (AWADZI et al , 1986)

onchocerquienne et de la réponse de l'organisme au traitement de cette maladie.

Une hyperéosinophilie à la suite d'un traitement par l'ivermectine est vraisemblablement due à l'activité microfilaricide du médicament .

Une hyperéosinophilie sanguine se manifestera probablement aussi longtemps que la stimulation antigénique due à la destruction des microfilaires , sera présente dans le système immunitaire.

III.6 MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE

Le traitement consiste en une dose orale unique administrée à jeun , avec de l'eau , l'influence de l'alimentation sur l'absorption n'étant pas connue.

La dose peut être prise au lever , ou à un autre moment , mais il ne faut pas prendre de nourriture pendant les deux heures qui précèdent ou qui suivent la dose.

L'importance de la dose est déterminée par le poids du malade , comme l'indique le tableau n° 8.

Poids corporel en kg	dose (nombre de comprimés)
15 - 25	1/2
26 - 44	1
45 - 64	1,5
65 - 84	2

Tableau n° 8 : Posologie

III.7 PRECAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'hypersensibilité au produit , le renouvellement de la cure est contre indiqué.

Grossesse

Chez la femme enceinte la prescription d'ivermectine n'est pas recommandée.

- L'administration d'ivermectine en prises répétées , à des doses proches des doses materno-toxiques ou égales à celles ci , entraîne des malformations foetales chez plusieurs espèces d'animaux de laboratoire (LARIVIERE et al , 1984)
- Il est donc difficile d'apprécier à partir de ces études le risque d'une prise unique d'une faible dose.

Utilisation en pédiatrie

Une étude réalisée en Côte d'Ivoire (LARIVIERE et al 1989) étudie la tolérance et l'efficacité d'une dose unique orale de 150 mcg/kg chez les enfants (âgés de 6 à 12 ans).

Les résultats obtenus sur la charge en microfilaires dermiques sont excellents (12 mois après le traitement, la microfilarodermie ne représente que 5 % du taux de départ). Les effets sur l'oeil sont similaires à ceux observés chez les adultes ; les manifestations cliniques indésirables sont aussi fréquentes.

Ainsi le bénéfice établi chez l'adulte de l'administration d'ivermectine dans le traitement de l'onchocercose, peut être étendu aux enfants à partir de l'âge de 5 ans à la posologie de 150 mcg/kg en dose unique orale.

III.8 SURDOSAGE

On a rapporté des surdosages accidentels d'ivermectine, mais aucun décès n'a pu leur être attribué.

Dans une intoxication accidentelle importante lors de l'utilisation de doses inconnues (forme vétérinaire), les symptômes ressemblaient à ceux que l'on a observés lors des études de toxicologie animale : principalement une mydriase, une somnolance, une activité motrice ralentie, des tremblements et une ataxie.

En cas d'intoxication accidentelle, une thérapeutique symptomatique, si elle est indiquée, doit comprendre l'administration parentérale de liquides et d'électrolytes, une assistance respiratoire

et des agents presseurs en cas d'hypotension marquée. Bien qu'il n'y ait pas de résultat disponible chez l'homme , il parait souhaitable d'éviter les médicaments GABA agonistes dans le traitement des intoxications accidentelles dues à l'ivermectine.

CONCLUSION

L'ivermectine apparait dans l'onchocercose humaine comme le microfilaricide le plus efficace et le mieux toléré.

Elle est supérieure à la DEC , sur laquelle elle présente en outre , l'avantage de l'administration en dose unique.

Actuellement :

- L'utilisation de l'ivermectine chez les onchocerquiens se fait par traitement annuel ou semestriel à une posologie de l'ordre de 100 à 200 mcg/kg. La microfilarodermie chute rapidement et se maintient ensuite à un niveau assez bas par rapport aux valeurs de départ.

Les réactions indésirables ne sont pas négligeables bien qu'elles soient moins prononcées qu'avec la DEC.

- L'effet sur les filaires adultes :

Aucun effet macrofilaricide n'a été observé sur Onchocerca volvulus. Cependant les microfilaires présentes dans l'utérus des filaires sont atteintes lors du traitement . Aucun effet pharmacologique de l'ivermectine n'a été mis en évidence sur la partie musculaire de l'utérus qui entraînerait un blocage ou une paralysie.

Les microfilaires atteintes sont libérées dans l'hôte puis vraisemblablement détruites par un mécanisme immunitaire.

- L'ivermectine : agent prophylactique ?

_ L'activité sur les stades immatures de filaires pouvait laisser espérer une action dans ce domaine.

Une étude expérimentale a été entreprise chez des chimpanzés infectés par des larves contagieuses : Les animaux reçurent 200 mcg/kg d'ivermectine le jour de l'innoculation , 28 jours plus tard (temps qui coïncide avec la présence de larves à l'état L4 et L3).

L'ivermectine n'a pas d'effet sur le stade L4 et les larves infectantes et seulement une action limitée sur le stade L3 (TAYLOR et al , 1989).

_ La modification de l'infectivité des simules

Des études au Liberia et au Mali ont montré une réduction de la capacité d'une personne infectée , à contribuer à la transmission , suivant un traitement par l'ivermectine (PROD'HON et al , 1987).

Il existe une réduction importante dans le nombre de microfilaires transmises lors de la piqûre.

Il fut suggéré que le traitement de base avec l'ivermectine pouvait réduire la transmission de nouvelles infections.

- Résistance à l'ivermectine ?

L'utilisation au long cours de toute chimiothérapie risque de voir se développer des résistances. Avec l'ivermectine de telles résistances ont déjà été signalées avec un Nématode Haemonchus contortus , en Afrique du sud.

On ne peut donc éliminer cette éventualité bien que le rythme actuel du traitement en limite l'importance (BENNETT et al , 1988)

- Action sur les autres parasites :

_ LARIVIERE et al , lors d'études menées en Côte d'Ivoire , observèrent l'inefficacité de l'ivermectine sur :

- Plasmodium falciparum
- Necator americanus
- Trichuris trichura
- Schistosoma mansoni

Seul un patient atteint par Ascaris lumbricoides ne présenta plus d'oeufs lors du contrôle effectué 3 mois après le traitement (LARIVIERE et al , 1989).

_ DIALLO et al (1987) ont traité au Senegal des sujets porteurs de Wuchereria bancrofti avec une dose orale de 100 mcg/kg d'ivermectine.

Les microfilaires ont disparu du sang dans les 3 jours , mais réapparaissent en 3 mois .

_ Des sujets multiinfestés (Loa-loa , Onchocerca volvulus , Mansonella perstans) ont été traités de façon satisfaisante par l'ivermectine (LENOBLE et al , 1982).

L'ivermectine est donc , dans l'onchocercose humaine un bon microfilaricide.

Cependant , l'arrêt du programme de lutte insecticide contre l'onchocercose prévu en 1997 , implique que l'on disposera d'un filaricide capable de traiter les nouveaux cas d'onchocercose humaine et d'empêcher la réinvasion des foyers actuels où le contrôle insecticide n'a pas été mis en oeuvre .

Aucun microfilaricide actuel n'étant capable d'atteindre cet objectif , la recherche d'un macrofilaricide est un objectif prioritaire du programme de lutte contre l'onchocercose.

Mais il ne faut pas oublier que l'ivermectine est un produit très cher : les pays atteints par ce fléau ne disposent pas des moyens financiers nécessaires à l'obtention de ce médicament.

De ce fait , l'ivermectine est avant tout un antiparasitaire utilisé en médecine vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

ALBIEZ E.J. , WALTER G. , KAISER A. , RANQUE P. , NEWLAND H.S. ,
WHITE A. T. , GREENE B.M. , TAYLOR H.R. , BUTTNER D.W. 1988

Histological examination of onchocercomata after therapy with
ivermectin.

Trop . Med . Parasitol . **39** 93 - 99

AWADZI K. , DADZIE K.Y. , SCHULZ-KEY H. , GILLES H.M. , FULFORD A. J. ,
AZIZ M.A. 1986

The chemotherapy of onchocerciasis XI : a double-blind comparative
study of ivermectin , diethylcarbazine and placebo in human
onchocerciasis in Northern Ghana.

Ann . Trop . Med . Parasitol . **80** 433 - 442

AZIZ M.A. , COULAUD J.P. , LARIVIERE M. , GERVAIS M.C. , GAXOTTE P. ,
DELUOL A.M. , CENAC J. 1984

Ivermectin in onchocerciasis.

Lancet **1** 526 - 527

AZIZ M.A. , DIALLO S. , LARIVIERE M. , DIOP I.M. , PORTA M. , 1982

Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis.

Lancet **8291** 171 - 173

BENNET J.L. , WILLIAMS J.F. , DAVE V. 1988

Pharmacology of ivermectin

Parasitol . Today **4** 226 - 228

BERENGIER J. 1990

Abamectin : un insecticide - acaricide original produit par voie biologique. Son intérêt pour la lutte contre les ravageurs du poirier et de la tomate.

Deuxième conférence internationale sur les ravageurs en agriculture. 9 pages.

BOUREE P. 1983

Aide mémoire de parasitologie.

Flammarion médecine - sciences 1er ed Paris. 289 pages.

CAMPBELL W.C. 1989

Ivermectin and abamectin.

By Springer - Verlag New York Inc. 363 pages.

CAMPBELL W.C. , FISHER M.H. , STAPLEY E.O. , ALBERS-SCHONBERG G. , JACOB T.A. 1983

Ivermectin : a potent new antiparasitic agent.

Science 221 823 - 828

DIALLO S. , AZIZ M.A. , LARIVIERE M. , DIALLO J.S. , DIOP-MAR I. , N'DIR O. , BADIANE S. , PY D. , SCHULZ-KEY H. , GAXOTTE P. , VICTORIUS A. 1986

A double-blind comparaison of the efficacy and placebo controlled study of Senegalese patients with onchocerciasis.

Trans . Roy . Soc . Trop . Med . Hyg . 80 927 - 934

DIALLO S. , LARIVIERE M. , DIOP I.M. , N'DIR O. , N'DIAYE R. , BADIANE S. , PORTA M. , AZIZ M.A. 1984

Conduite au Senegal des premières études d'efficacité et de tolérance de l'ivermectine (MK 933) dans l'onchocercose humaine.

Bull . Soc . Path . Ex . 77 196 - 205

GAYRAL P. , BORIES C. , LOISEAU P. 1989

Après l'ivermectine , faut-il encore chercher un macrofilaricide ?

Bull . Soc . Path . Ex . 82 82 - 87

GENTILINI M. , DUFLO B. 1990

Médecine tropicale.

Flammarion médecine - sciences 4ème ed . Paris. 839 pages.

GREENE B.M. , TAYLOR H.R. , CUPP E.W. , MURPHY R.P. , WHITE A.T. , AZIZ M.A. , SCHULZ-KEY H. , D'ANNA S.A. , NEWLAND H.S. , GOLDSCHIMDT L.P. , AVER C. , MANSON P.A. , FREEMAN S.V. , REBER E.W. , WILLIAMS P.N. 1985

Comparaison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis.

New . Eng . Med . 313 133 - 138

LARIVIERE M. , AZIZ M.A. , WEIMAN D. , GINOUX J. , GAXOTTE P. , VINGTAIN P. , BEAUVAIS B. , DEROUIN F. , SCHULZ-KEY H. , BASSET D. , SARFATI C. 1985

Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in african onchocerciasis patients with ocular involvement.

Lancet 8448 174 - 177

LARIVIERE M. , BEAUVAIS B. , AZIZ M.A. , GARIN J. F. , ABELOOS J. ,
DEROUIN F. , BAMBA F. , BOSSEBOEUF C. , FERLY-THERIZOL M. ,
SARFATI C. , BASSET D. , BASSET A. , TOURE Y. , SONG D. , GAXOTTE P.
1989.

Etude en Côte d'Ivoire (1985 - 1987) de l'efficacité et de la tolérance
de l'ivermectine (Mectizan*) dans l'onchocercose humaine : I Etude
comparative en double-insu de 220 sujets onchocerquiens traités par
dose unique orale de 100 , 150 , 200 mcg/kg.

Bull . Soc . Path . Ex . 82 35 - 47

LARIVIERE M. , BEAUVAIS B. , AZIZ M.A. , GARIN J.F. , ABELOOS J.
DEROUIN F. , BAMBA M. , FERLY-THERIZOL M. , SARFATI C. , BASSET D.
, BASSET A. , TOURE Y. , SONG D. , GAXOTTE P. 1989.

Etude en Côte d'Ivoire (1985-1987) de l'efficacité et de la tolérance de
l'ivermectine (Mectizan*) dans l'onchocercose humaine : II Evaluation
en vue de campagnes de masse des effets de l'administration annuelle
ou semestrielle des doses uniques orales de 100 , 150 , 200 mcg/kg.

Bull . Soc . Path . Ex . 82 48 - 57

LARIVIERE M. , BEAUVAIS B. , AZIZ M.A. , GARIN G.F. , PEIGNOT C. ,
ABELOOS J. , KOUAKOU P. , FERLY-THERIZOL M. , DEROUIN F. , SARFATI
C. , TOURE Y. , SONG D. , COUMBARAS A. , BEAUVAIS A. , GAXOTTE P.
1989.

Etude en Côte d'Ivoire (1985 - 1987) de l'efficacité et de la tolérance
de l'ivermectine (Mectizan*) dans l'onchocercose humaine : III
Tolérance et efficacité d'une dose unique orale de 150 mcg/kg chez les
enfants .

Bull . Soc . Path . Ex . 82 58 - 64

LARIVIERE M. , BEAUVAIS B. , DEROUIN F. , BASSET D. , BASSET A. ,
SARFATI C. 1987

L'ivermectine dans le traitement et la prophylaxie de l'onchocercose
humaine.

Ann . Med . Interne . 138 49 - 51

LEVEQUE C. 1990

Impact de la lutte antivectorielle sur l'environnement aquatique .

Ann . Parasitol . Hum . Comp . 65 119 - 124

PRO'HON J. , LARDEUX F. , BAINO , HEBRARD G. , PRUD'HOM J.M. 1987

Ivermectine et modalités de la réduction de l'infection des simulies
dans un foyer forestier d'onchocercose humaine.

Ann . Parasitol . Hum . Comp . 62 590 - 598

RIBA G. , SILVY C. 1989

Combattre les ravageurs des cultures : enjeux et perspectives .

Institut national de recherche agronomique (INRA) . Ed . Paris. 230
pages.

RICHARD-LENOBLE D. , KOMBILA M. , CHANDENIER J. , GAXOTTE P.
1989

Efficacité et tolérance de l'ivermectine (Mectizan*) prescrit chez le
sujet multifilarien (Loa-loa , Onchocercose et/ou M.perstans)

Bull . Soc . Path . Ex . 82 65 - 71

TAYLOR H.R. , GREENE B.M. 1989

The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis .

Am . J . Trop . Med . Hyg . 41 460 - 466

TAYLOR H.R , SEMBA R.D. , NEWLAND H.S. , KEYVAN-LARIJANIE E. ,

WHITE A. , DUKULY Z. , GREENE B. M. 1989

Iivermectin treatment of patients with severe ocular onchocerciasis .

Am . J . Trop . Med . Hyg . 40 495 - 500

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE III : PRESENTATION DE L'IVERMECTINE (MECTIZAN*)	45
III.1 Caractéristiques physicochimiques	45
III.1.1 Structure chimique	45
III.1.2 Propriétés physiques	45
III.2 Présentation galénique	47
III.3 Pharmacologie clinique et pharmacocinétique	47
III.3.1 Pharmacocinétique chez l'adulte sain	47
III.3.2 Etude de la biodisponibilité chez l'homme des différentes formes	49
III.3.3 Métabolisme de l'ivermectine	49
III.3.4 Distribution dans le lait	51
III.4 Mécanisme d'action	53
III.5 Tolérance et effets indésirables	56
III.5.1 Réactions systémiques	56
III.5.1.1 Comparaison IVM / DEC / placebo	56
III.5.1.2 Comparaison IVM / placebo	59
III.5.2 Réactions biologiques indésirables	61
III.6 Mode d'emploi et posologie	64
III.7 Précaution d'emploi	64
III.8 Surdosage	65

CONCLUSION

68

BIBLIOGRAPHIE

73

**L'IVERMECTINE : UTILISATION THÉRAPEUTIQUE
DANS L'ONCHOCERCOSE HUMAINE**

Résumé :

L'ivermectine est un antibiotique issu d'une nouvelle famille d'antiparasitaires : les avermectines.

Elle est largement utilisée comme pesticide et en médecine vétérinaire.

Elle constitue à l'heure actuelle un progrès dans la lutte contre l'onchocercose, l'une des filarioses les plus graves pour l'homme.

Elle est efficace à dose unique, par voie orale, sur les microfilaires dermiques. Dénuée d'effets secondaires notables, elle est utilisable en traitement de masse.

Mots clés :

- Ivermectine
- Onchocercose
- Mectizan*