

ESSAI DE CONTROLE DE LA BILHARZIOSE URINAIRE PAR 3 CURES ANNUELLES DE METRIFONATE

par

P. DRUILHE¹, F. BOURDILLON¹, A. FROMENT¹ & J. M. KYELEM²

¹Laboratoire Central de Parasitologie, C.H.U. Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

²Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales, Ouagadougou, Haute-Volta

Résumé — 323 sujets âgés de 4 à 18 ans, appartenant à un village de Haute-Volta ont été traités par trois cures annuelles de Métrifonate (Bilarcil®), chaque cure comprenant deux doses de 7,5 mg/kg administrées à 15 jours d'intervalle :

Ce médicament est d'usage facile car bien accepté et bien toléré par la population; un seul cas d'intolérance passagère a été observé sur un total de près de 1 400 prises médicamenteuses.

L'application de ce protocole a coûté, en médicament, 1,20 FF en moyenne par an et par enfant.

Après un an, le taux de guérison est de 92 p. cent chez les sujets ayant reçu les trois cures, de 85 p. cent si l'on inclut les absentéistes. L'ovurie des sujets encore positifs est sept fois plus faible qu'avant traitement.

Le nombre de nouveaux contaminés est identique dans le groupe des négatifs traités et dans celui des négatifs sous placebo. Toutefois cette constatation ne porte que sur 16 nouveaux cas.

L'effet curatif de ce protocole de traitement semble bien établi et satisfaisant par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Le faible coût du produit et sa tolérance permettent d'envisager de le généraliser. Sur le plan préventif il est sans doute nécessaire de juger de l'effet sur un plus grand nombre de nouvelles infestations avant de se prononcer.

KEYWORDS : Schistosomiasis, Drug Therapy; *Schistosoma haematobium*; Metrifonate; Upper Volta.

Au cours d'une première enquête effectuée au Sénégal, nous avons été frappés par la *bonne tolérance clinique* d'un *antibilharzien peu coûteux* mais relativement moins efficace que d'autres produits, le Métrifonate (Diallo et Druilhe, 1973). Nous avons également remarqué que si le taux de guérison obtenu avec ce produit était assez faible, par contre, chez les sujets « non guéris », après traitement, l'élimination des œufs était considérablement réduite.

Nous rapportons ici le bilan préliminaire d'une nouvelle étude de 3 ans réalisée en Haute-Volta, utilisant un schéma thérapeutique original et destinée à préciser :

- d'une part la valeur thérapeutique du Métrifonate administré à dose faible, répétée dans l'année,
- d'autre part, l'éventuel effet prophylactique de ce protocole.

Principe de l'enquête

Notre but n'est pas de vérifier à nouveau l'effet curatif qui a été démontré par de nombreux auteurs. D'après les différents travaux (Cerf *et al.*, 1962; Plestina *et al.*, 1972; Diallo et Druilhe, 1973; Gentilini *et al.*, 1973; Reddy *et al.*, 1975), notamment ceux de Davis et Bailey (1969), il apparaît

30 JAN. 1996 99

O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire

N° : 43800

Cpte : B ex 1

que l'administration d'une dose unique de 7,5 mg/kg est insuffisante. Après deux doses, à 15 jours d'intervalle, le pourcentage de guérison s'améliore très nettement. Trois doses augmentent encore les chances de succès, par contre, il n'y a pas d'intérêt à faire une 4^e dose. Le meilleur intervalle à respecter entre les doses est de quinze jours. Avec trois doses, les taux de guérison varient de 40 à 60 p. cent, voire même 80 p. cent, selon les auteurs.

Toutefois, il nous a paru intéressant de reconsidérer l'utilisation de ce médicament en raison de sa bonne tolérance, unanimement signalée et que nous avons constatée, de son prix de revient, le plus faible de la gamme des antibilharziens, et de sa facilité d'administration par voie buccale; il s'agit là d'arguments essentiels lorsqu'il s'agit de santé publique et de mesures applicables à l'ensemble d'une population; il est en effet nécessaire de différencier la « guérison totale » parasitologique qui est un objectif de médecine individuelle et la réduction de la morbidité qui est un objectif de Santé publique. Dans le cas du Métrifonate, les taux de guérison individuelle sont faibles, mais la réduction de la charge parasitaire chez les non guéris interfère à terme avec la survenue de complications, et favorise la persistance d'une immunité concomitante antibilharzienne.

Le principe de l'enquête que nous rapportons a été de répéter dans le temps les cures thérapeutiques pour essayer d'augmenter le taux de guérison chez les positifs, de diminuer la fréquence de survenue de l'infection chez les négatifs. Il ne s'agit pas, bien sûr, d'une véritable prévention, mais par analogie à la « chimioprophylaxie antipaludéenne » par la chloroquine ou anticholérique par le Fanasil, de réaliser un traitement en continu de la maladie à la posologie efficace la plus faible. Dans ces conditions, la posologie retenue ne peut être qu'un compromis entre un maximum d'efficacité thérapeutique et un minimum de contraintes financières et techniques.

Une étude réalisée précédemment en Rhodésie par Jewsbury *et al.* (1976, 1977), comportait une administration mensuelle pendant un an d'une dose de 7,5 mg/kg. Nous avons choisi un rythme d'administration très différent pour plusieurs raisons :

- a) Un rythme d'administration trop rapproché est financièrement et psychologiquement peu réaliste dans des conditions de terrain; de plus il accroît les risques liés à la toxicité du produit bien que celle-ci soit réduite.
- b) Le cycle du parasite nous montre qu'il existe un délai d'environ 2 1/2 à 3 mois entre l'infestation et le moment où commence la ponte; or, en matière de bilharziose, seuls les œufs sont pathogènes. Il nous paraît donc inutile de traiter à intervalles inférieurs à 3 mois.
- c) Les complications qui font la gravité de la maladie, c'est-à-dire les lésions tissulaires, dépendent du nombre d'œufs présents chez un individu et du temps pendant lequel cet individu les héberge; l'essentiel est donc de réduire la charge parasitaire de façon durable.

C'est pour ces motifs qu'il nous est apparu intéressant de tenter un essai avec 3 cures annuelles (fig. 1) de Métrifonate comportant chacune deux doses de 7,5 mg/kg données à 15 jours d'intervalle, protocole qui allie la dose minima requise pour de « bons » résultats thérapeutiques et l'es-

est insuffisante. Après la guérison s'améliore les chances de succès. Le meilleur intervalle avec trois doses, les guérissements sont de l'ordre de 80 p. cent, selon

l'utilisation de ce médicament est signalée et que la prévalence est faible de la gamme de la maladie par voie buccale; la santé publique et de la prévention est en effet nécessaire qui est un objectif principal qui est un objectif principal de guérison individuelle de guérison individuelle parasitaire chez les enfants, et favorise la santé publique.

Il est de répéter dans le but de maintenir le taux de guérison. L'absence de la maladie est la conséquence de la prévention, mais par la chloroquine ou par la métrifonate en continu de la prévention. Dans ces conditions, la prévention est un maximum d'efficacité financière et technique.

par Jewsbury *et al.* pendant un an d'une administration très

efficacement et psychologiquement de terrain; de plus en plus que celle-ci soit

délai d'environ 2 1/2 semaines la ponte; or, les enfants. Il nous paraît

évident, c'est-à-dire les enfants présents chez un hôte; l'essentiel est durable.

Essant de tenter un protocole important chacune, protocole qui allie thérapeutiques et l'es-

placement maximum (3 mois 1/2) entre les cures pour éviter ou limiter de nouvelles contaminations, tout en restant facilement réalisable sur le plan pratique et bon marché.

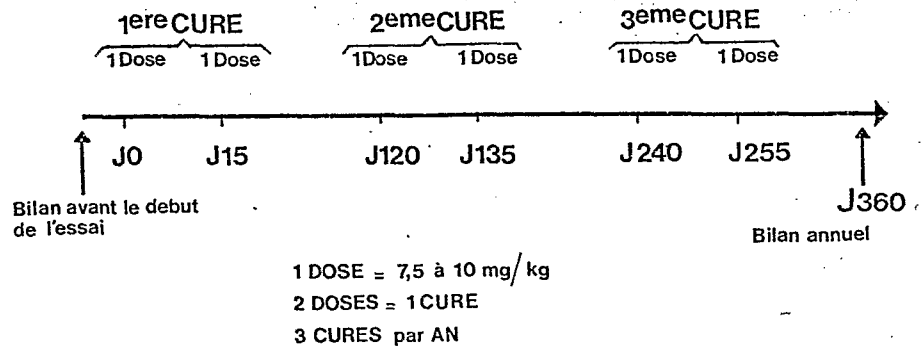


Figure 1.
Trois cures annuelles de métrifonate.

Deux villages de moyenne importance ont été choisis en République de Haute-Volta pour réaliser cet essai pendant une période s'étendant sur trois ans; deux années de chimiothérapie par 3 cures annuelles de Métrifonate et une année d'observation pour étudier un éventuel phénomène de rebond post-thérapeutique.

Nous rapportons ici le bilan réalisé après la première année (avril 78 à avril 79) d'application de ce protocole dans le premier village.

Matériels et méthodes

Le village de Garitenga est situé à 70 km au nord de Ouagadougou en zone de savane arborée. Il n'existe pas de mare permanente mais de nombreux marigots répartis dans le village qui se remplissent d'eau à chaque saison des pluies et persistent quelques mois.

La population du village étant apparue trop importante pour pouvoir appliquer le protocole Métrifonate à tout le monde, et en raison de la prévalence de la bilharziose chez les enfants, seule la population de 4 à 18 ans a été retenue. La limite supérieure a été abaissée à 13 ans pour les filles car les risques tératogènes du Métrifonate sont mal connus. Au total, le nombre d'enfants concernés par l'enquête est de 323 dont 165 filles et 158 garçons.

a) Bilan avant le début de l'essai

Chaque famille a reçu un numéro et a été photographiée. Un bilan global de santé a été pratiqué comprenant : examen clinique, poids, taille, prélèvement sanguin pour recherche d'hématozoaires et diverses sérologies (*), et deux examens d'urine. Les urines ont été recueillies à dix reprises pour chaque sujet, entre 10 h et 15 h (moment d'ovurie maximale), dans des

(*) Les résultats obtenus en Hémagglutination bilharziose et Vogel-Mining seront présentés ultérieurement.

pots de 50 cc étiquetés. Après centrifugation à 2.000 tours/mn, pendant 5 minutes, le culot est examiné en totalité au microscope à faible grossissement. Le nombre d'œufs de schistosome compté sur 50 ml est ensuite exprimé pour 10 ml d'urines et la viabilité des œufs est notée après avoir vérifié la mobilité des miracidia. Une ovurie moyenne est calculée sur les deux prélèvements subis par chaque sujet. Les hématuries microscopiques sont également notées et un labstix est pratiqué à la recherche d'une protéinurie. Les examens de selles pratiqués, chez les mêmes sujets, n'ont permis de mettre en évidence aucun œuf de *Schistosoma mansoni*.

b) *Contrôle au bout d'un an*

En avril 1979, tous les enfants subissent un nouveau bilan comprenant 2 prélèvements urinaires de 50 cc et 1 prélèvement sanguin dans les mêmes conditions qu'en avril 1978. Nous n'avons pas pratiqué de contrôle intermédiaire pour ne pas risquer de réduire l'assiduité après un an.

c) *Groupes thérapeutiques (fig. 2)*

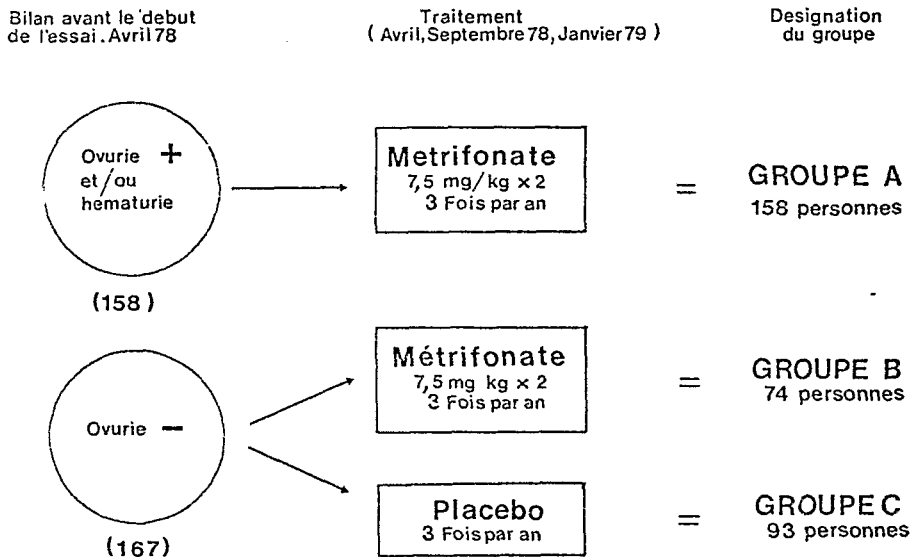


Figure 2. Groupes thérapeutiques.

Après la lecture des examens d'urines initiaux, trois groupes ont été constitués :

- Le *groupe A* est formé de tous les sujets présentant une ovurie et/ou une hématurie à l'examen direct. Tous ces sujets ont été considérés comme atteints de bilharziose, y compris ceux présentant seulement une hématurie car les causes non bilharziennes d'hématurie en zone endémique nous ont paru suffisamment rares pour pouvoir être négligées dans une enquête comme celle-ci. Les 156 sujets bilharziens qui forment le *groupe A* ont tous été soumis aux 3 cures annuelles de Métrifonate,

composées chacun d'intervalle.

Pour des raisons de sécurité, seuls les sujets positifs. Un bilan bilharzienne du pré-traitement. L'effet curatif du traitement est évalué dans le *groupe A*.

- Le *groupe B* est constitué de tous les sujets qui, comme non bilharziens, ont une ovurie et/ou une hématurie. Les sujets du *groupe B* ont subi 3 cures annuelles de Métrifonate à la dose de 7,5 mg/kg, administrées à 4 semaines d'intervalle.
- Le *groupe C*, constitué de tous les sujets donc considérés comme non atteints de bilharziose pour juger de l'efficacité du traitement recevront des doses de placebo. Le nombre de nouveaux cas permet d'évaluer l'incidence pendant la période de traitement.

Les *groupes A* et *B* ont subi 3 cures annuelles de Métrifonate les 10-25 avril 1978. Les mêmes dates, le *groupe C* et les enfants sont pesés et les effets secondaires administrés sont notés. Les absences éventuelles de traitement, les effets secondaires.

Bilan préliminaire (avril 1978) : les prélèvements d'urines étaient effectués avec un maximum d'infirmités. La moyenne de l'ensemble des résultats témoigne d'une charge parasitaire élevée.

Sur ces 323 sujets, 144 p. cent des filles sont donc une légère prédominance de la bilharziose.

Bilan annuel (avril 1979) : les prélèvements peuvent être recueillis et examinés.

1) *l'incidence* : est évaluée sur le *groupe C* placebo. Sur 93 sujets examinés en avril 1979, parmi lesquels 9 nouveaux cas, soit 10 p. cent.

Ces 9 nouveaux cas de bilharziose sont donc une moyenne de leurs ovuries et hématuries du village avant le début du traitement. La prédominance de nouvelles cas de bilharziose.

tours/mn, pendant à faible grossisse- 50 ml est ensuite notée après avoir st calculée sur les es microscopiques a recherche d'une mâmes sujets, n'ont *ma mansonii*.

bilan comprenant lin dans les mêmes de contrôle inter- ès un an.

Designation du groupe

= GROUPE A
158 personnes

= GROUPE B
74 personnes

= GROUPE C
93 personnes

is groupes ont été

nt une ovurie et/ou ont été considérés èsésentant seulement hématurie en zone uvoir être négligées arziens qui forment lles de Métrifonate,

composées chacune de deux doses de 7,5 mg/kg administrées à 15 jours d'intervalle.

Pour des raisons d'éthique médicale on a préféré traiter tous les sujets positifs. Un groupe placebo nous paraissait inutile, l'activité anti-bilharzienne du produit ayant été déjà démontrée.

L'effet curatif du Métrifonate sera chiffré d'après les résultats obtenus dans le groupe A.

- Le *groupe B* est constitué de 74 sujets ne présentant ni ovurie, ni hématurie aux deux examens successifs et qui ont donc été considérés comme non bilharziens.

Les sujets du groupe B sont tous soumis à titre préventif aux trois cures annuelles de Métrifonate comportant chacune deux doses de 7,5 mg/kg, administrées à 15 jours d'intervalle.

- Le *groupe C*, constitué de 93 sujets ne présentant ni ovurie, ni hématurie, donc considérés comme non bilharziens, servira de groupe témoin pour juger de l'efficacité préventive du Métrifonate, car ces sujets recevront des doses de placebo au même rythme que ceux du groupe B. Le nombre de nouveaux contaminés dans ce groupe permettra également d'évaluer l'incidence de la bilharziose dans le village pendant la période de traitement.

d) Application du protocole

Les groupes A et B sont soumis à trois cures de Métrifonate aux dates suivantes : 10-25 avril 1978, 4-20 septembre 1978, 16-30 janvier 1979; à ces mêmes dates, le groupe C reçoit un placebo; à chaque passage, les enfants sont pesés et les doses ajustées en fonction du poids; les doses administrées sont notées sur les fiches de traitement, de même que les absences éventuelles des participants; après chaque distribution de médicament, les effets secondaires et les signes d'intolérance sont recherchés.

Résultats

Bilan préliminaire (avril 1978) : à l'examen direct, 156 sur les 323 prélèvements d'urines étaient positifs, soit une *prévalence globale de 48 p. cent* avec un maximum d'infestation chez les enfants de 13 ans (fig. 3). L'ovurie moyenne de l'ensemble du village est égale à *22 œufs/10 ml*, chiffre qui témoigne d'une charge parasitaire modérée.

Sur ces 323 sujets, 165 sont de sexe féminin et 158 de sexe masculin, 44 p. cent des filles sont positives contre 49 p. cent des garçons. On trouve donc une légère prédominance masculine.

Bilan annuel (avril 1979) : en avril 1979, 275 prélèvements d'urines ont pu être recueillis et exploités, soit 85 p. cent de l'effectif initial :

1) *l'incidence* : est évaluée sur le groupe des négatifs ayant reçu du placebo. Sur 93 sujets constituant le groupe C, 85 sont examinés en avril 1979, parmi lesquels 9 se sont positivés, soit une incidence annuelle de 10 p. cent.

Ces 9 nouveaux cas sont survenus chez des sujets de 6 à 17 ans; la moyenne de leurs ovuries, *24 œufs/10 ml* est comparable à la moyenne du village avant le début de l'enquête. A nouveau on retrouve une nette *prédominance de nouveaux cas chez les garçons (7 cas)* par rapport aux

...ors que le groupe était déséquilibré en faveur des filles (35 filles et 35 garçons).

% de positifs à l'examen direct

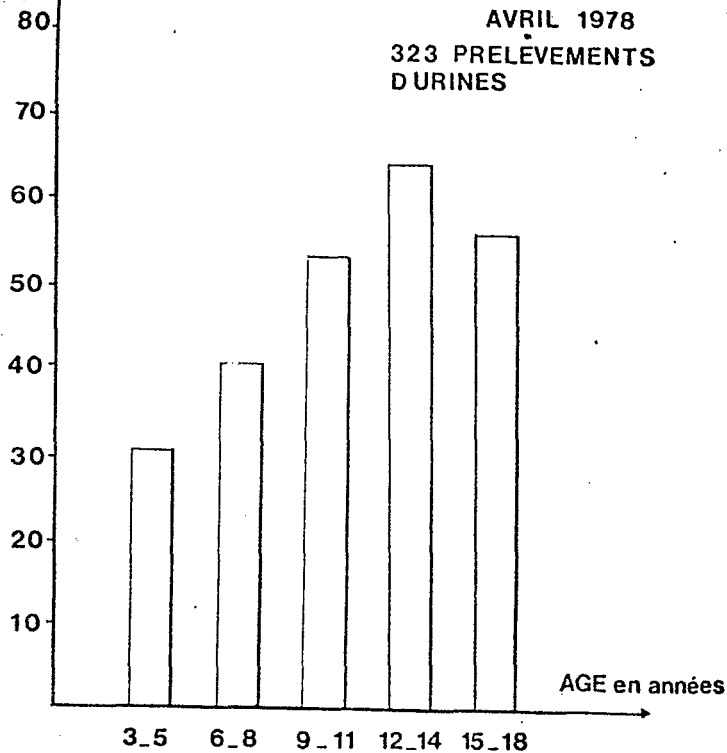


Figure 3.
Répartition des positivités à l'examen direct en fonction de l'âge.

2) *Tolérance* : soulignons la très bonne tolérance du médicament par la population : en effet, sur toute la durée de l'enquête, soit 1.392 doses administrées, un seul cas d'intolérance passagère a été rapporté après la prise de Métrifonate. Il s'agissait d'une sensation de malaise, avec douleurs abdominales et diarrhée ayant régressé spontanément.

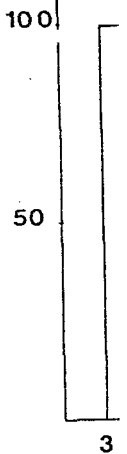
3) *Coût* : le traitement des 323 enfants du village est revenu en moyenne à 1,20 francs français par enfant et par an pour l'achat du produit (non comptés les frais de distribution).

4) *Efficacité* : l'effet curatif est mesuré sur le groupe A des sujets positifs traités : 121 sujets (61 filles et 60 garçons) ont été contrôlés en avril 1979 parmi lesquels 18 sujets présentaient un examen parasitologique direct positif, soit un *pourcentage global de guérison de 85 p. cent*.

Les sujets les plus jeunes, c'est-à-dire ceux contaminés depuis peu de temps ont été les plus sensibles au traitement (fig. 4). En effet, les 18 échecs

thérapeutiques sont chez deux enfants garçons que chez les filles alors que

% de sujets positifs à l'examen direct



Evolution dans les différen

Dans le groupe aux distributions c — Le sous-gr fonate (86 individ guérison.

En comparant 7 sujets restés p on peut noter d'un chez des sujets moyenne (65 œuf traitement par le celles-ci passent

— Le sous-gr butions de comp soit un pourcenti que dans le sou moyennes avant e 68 œufs/10 ml er

é en faveur des filles

IL 1978
VEMENTS

AGE en années

de l'âge.

Du médicament par
e, soit 1.392 doses
été rapporté après
malaise, avec dou-
ment.

revenu en moyenne
at du produit (non

upe A des sujets
t été contrôlé; en
en parasitologique
à 85 p. cent.

nés depuis peu de
iffet, les 18 échecs

thérapeutiques sont survenus chez des sujets de plus de 10 ans (sauf 2 chez deux enfants de 8 ans); ils sont 3,5 fois plus fréquents chez les garçons que chez les filles : 14 échecs chez les garçons contre 4 chez les filles alors que le groupe A comporte autant de filles que de garçons.

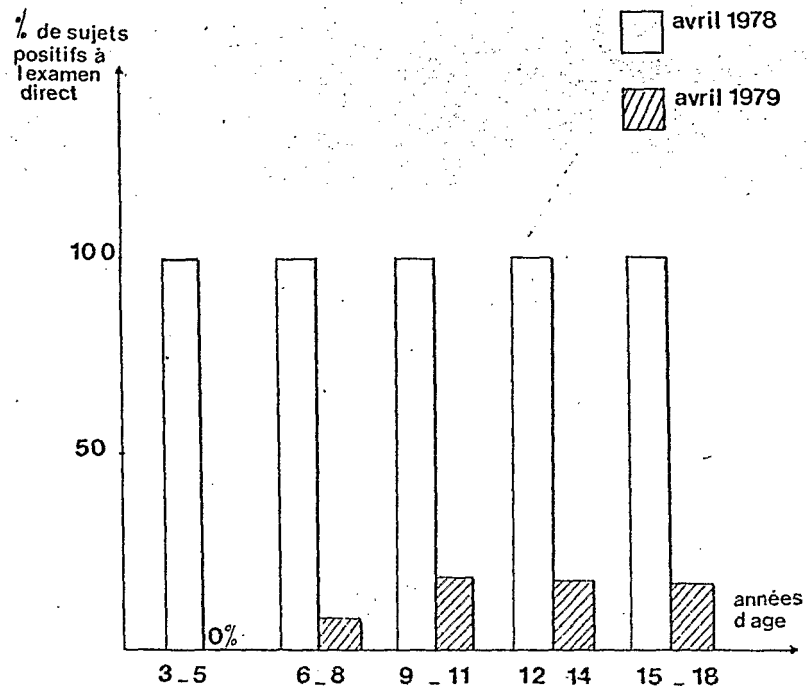


Figure 4.

Evolution du pourcentage de sujets positifs (groupe A) à l'examen direct dans les différentes classes d'âge au début de l'enquête et après un an de traitement.

Dans le groupe A, deux sous-groupes seront distingués selon l'assiduité aux distributions de comprimés :

— Le sous-groupe des sujets présents à chaque distribution de Métrifonate (86 individus); 7 parmi eux sont restés positifs soit 92 p. cent de guérison.

En comparant les ovuries moyennes, en avril 1978 et en avril 1979, des 7 sujets restés positifs, malgré un traitement correct par le Métrifonate, on peut noter d'une part que ces « échecs thérapeutiques » sont survenus chez des sujets ayant une ovurie initiale nettement plus forte que la moyenne (65 œufs/10 ml), d'autre part cet échec est relatif puisque le traitement par le Métrifonate a fait diminuer sensiblement les ovuries : celles-ci passent de 65 œufs/10 ml en 1978 à 12 œufs/10 ml en 1979.

— Le sous-groupe des sujets absents une ou plusieurs fois aux distributions de comprimés (35 individus); parmi eux 11 sont restés positifs, soit un pourcentage de guérison de 69 p. cent sensiblement moins bon que dans le sous-groupe précédent. Mais, la comparaison des ovuries moyennes avant et après traitement révèle également une baisse sensible : 68 œufs/10 ml en moyenne en 1978; 8 œufs/10 ml en 1979; on retrouve

aussi la notion d'échec thérapeutique favorisé par une ovurie de départ plus élevée que la moyenne.

5) Prévention

L'effet préventif sur l'ovurie est évalué sur le groupe B des sujets négatifs ayant reçu les trois cures annuelles. 69 sujets (33 filles et 36 garçons) ont été contrôlés en avril 1979, 7 se sont contaminés malgré le Métrifonate, soit une incidence de la maladie de 10 p. cent sous traitement.

Les nouvelles contaminations ont eu lieu chez les plus âgés du groupe; les 7 sujets contaminés dans l'année 1978-1979 sont des adolescents de 11 à 16 ans (sauf un enfant de 7 ans). La moyenne de leurs ovuries est très faible : 7 œufs/10 ml. Ils sont tous de sexe masculin alors que le groupe B est équilibré entre les deux sexes.

Discussion

A Garitenga, un enfant sur deux est atteint de bilharziose urinaire (49 p. cent des garçons et 44 p. cent des filles); la contamination survient parfois dès l'âge de 3 ans et la prévalence maxima est observée à l'âge de 13 ans; les ovuries moyennes sont peu élevées; l'incidence, c'est-à-dire le pourcentage de nouvelles infestations chez les sujets non traités, a été de 10 p. cent; elle est nettement plus forte chez les garçons que chez les filles.

Cette différence de répartition par sexe est surprenante, mais se retrouve aussi bien au niveau de la prévalence que de l'incidence dans les deux groupes traités et non traités. Elle peut s'expliquer en partie par les activités différentes menées par les enfants des deux sexes : les garçons passent de longues heures à jouer dans l'eau aux moments les plus chauds de la journée, alors que les filles, qui aident leur mère, vont à l'eau le matin ou le soir, au moment où l'émission cercarienne est minimale, et ne restent que peu de temps les pieds dans l'eau.

La prédominance des échecs chez les garçons peut avoir d'autres causes. On peut invoquer en particulier une prise de médicament défectueuse; plusieurs adolescents rechignaient visiblement à avaler les comprimés. Parmi les 18 échecs observés, 4 correspondent à des sujets d'une même famille ayant refusé le traitement, et surpris dans un cas à recracher les comprimés.

La participation à l'enquête a été très satisfaisante dans ce village puisque 85 p. cent des sujets sont retrouvés au bout d'un an. La facilité d'administration et la très bonne tolérance de ce médicament, sont à notre avis la raison principale de l'assiduité de la population aux distributions de comprimés, ainsi, bien sûr, que la guérison clinique (disparition de l'hématurie, et des signes fonctionnels).

Sur le plan de la tolérance, nos résultats sont égaux ou légèrement supérieurs à ce qui a été décrit antérieurement (Behneyt *et al.*, 1961; Davis *et al.*, 1969; Talaat *et al.*, 1964; Diallo *et al.*, 1973; Gentilini *et al.*, 1973; Reddy *et al.*, 1975; Arap Siengkok *et al.*, 1978); il s'agit de ce point de vue d'un produit particulièrement bien adapté au traitement de masse.

L'effet curatif est très satisfaisant puisque le pourcentage de guérison est de 92 p. cent chez ceux qui ont bien suivi leur traitement et de 69 p. cent chez ceux qui ont été plus irréguliers.

92 p. cent de guérisons par différents auteurs (Lini *et al.*, 1973; Reddy) cure thérapeutique star probable que la répétition du médicament : plus efficaces que plusieurs aussi en conclure que s'agit probablement de résistance du parasite.

En Rhodésie, Jewsbury rison après 3 doses de

En continuant à traiter parviennent à 74 p. cent de traitement.

L'avantage d'un traitement résultats justifient a posteriori. Toutefois les conditions et en particulier les caractéristiques

Le pourcentage global de sujets incomplètement traités il reflète ce qui peut être et les défauts de prise de

Les « échecs thérapeutiques » âgés et chez ceux qui ne répondent pas. Les sujets jeunes répondent contaminés depuis moins d'un an. L'effort sur les jeunes en terme n'auront pas le temps de se ne semble pas avoir été s'accordent à noter l'incidence

L'activité du Métrifonate non guéris); un an après par rapport à leur ovurie obtenue sous l'effet du traitement prise en compte dans l'analyse

L'effet préventif sur l'ovurie être considéré comme satisfaisant n'est pas démontré par comparaison avec le groupe Métrifonate remarquer l'effet du traitement des sujets du groupe B (pour 10 ml) par rapport à ceux (négatifs non protégés). de transmission la plus élevée de l'année, au moment où les mares et les marigots n'étant pas actifs sur les dernières doses de Métrifonate ainsi prouver son effet curatif bilharziose dans le village de

ne ovurie de départ

groupe B des sujets (33 filles et 36 garçons) contaminés malgré le traitement. Les plus âgés du groupe; des adolescents de leur ovurie est asculin alors que le

bilharziose urinaire contamination survient est observée à l'âge incidence, c'est-à-dire ts non traités, a été garçons que chez

prenante, mais se l'incidence dans les ter. en partie par les sexes : les garçons ts les plus chauds ère, vont à l'eau le ne est minimale, et

peut avoir d'autres médicament défect à avaler les com- t à des sujets d'une s un cas à recracher

ite dans ce village d'un an. La facilité ament, sont à notre on aux distributions que (disparition de

jeux ou légèrement t et al., 1961; Davis entilini et al., 1973; de ce point de vue t de masse.

centage de guérison nent et de 69 p. cent

92 p. cent de guérison est un pourcentage plus élevé que ceux retrouvés par différents auteurs (Davis et Bailey, 1969; Diallo et Druilhe, 1973; Gentilini et al., 1973; Reddy et al., 1975; Jewsbury et al., 1976, 1977), après une cure thérapeutique standard de 3 doses (40 à 80 p. cent de guérison). Il est probable que la répétition des cures tous les 4 mois améliore l'efficacité du médicament : plusieurs cures espacées semblent, à cet égard, plus efficaces que plusieurs doses répétées à intervalle de 15 jours. On peut aussi en conclure que lorsque le taux d'échecs est plus important, il ne s'agit probablement pas d'une résistance de l'individu traité, ou d'une résistance du parasite au médicament.

En Rhodésie, Jewsbury et al. (1976, 1977) font état de 60 p. cent de guérison après 3 doses de 7,5 mg/kg à 15 jours d'intervalle.

En continuant à traiter tous les mois les mêmes individus, ces auteurs parviennent à 74 p. cent de guérison (moyenne de 3 ovuries) après 1 an 1/2 de traitement.

L'avantage d'un traitement mensuel ne semble donc pas évident, et les résultats justifient a posteriori notre choix initial de réaliser 3 cures par an. Toutefois les conditions ne sont pas superposables dans les deux enquêtes et en particulier les charges parasitaires étaient plus élevées en Rhodésie.

Le pourcentage global de guérison (sujets traités régulièrement et sujets incomplètement traités) de 85 p. cent est important à connaître car il reflète ce qui peut être obtenu dans la réalité pratique, l'absentéisme et les défauts de prises étant inévitables.

Les « échecs thérapeutiques » sont observés chez les sujets les plus âgés et chez ceux qui avaient les plus fortes charges parasitaires initiales. Les sujets jeunes répondent mieux au traitement peut-être parce qu'ils sont contaminés depuis moins longtemps. Ceci souligne l'intérêt de porter l'effort sur les jeunes enfants, d'autant plus que les complications à long terme n'auront pas le temps de se constituer dans ce cas. La notion d'âge ne semble pas avoir été relevée par d'autres auteurs, par contre, tous s'accordent à noter l'influence de la charge parasitaire initiale.

L'activité du Métrifonate doit être soulignée chez ces sujets (traités et non guéris); un an après traitement, ils éliminent sept fois moins d'œufs par rapport à leur ovurie initiale : la réduction de la charge parasitaire obtenue sous l'effet du Métrifonate est donc très importante et doit être prise en compte dans la prévention des complications à long terme.

L'effet préventif sur les complications découle de l'effet curatif et peut être considéré comme satisfaisant. Par contre l'effet préventif sur l'incidence n'est pas démontré par cette enquête; l'incidence de la maladie étant identique dans le groupe Métrifonate et dans le groupe placebo. Il faut toutefois remarquer l'effet du traitement préventif sur l'ovurie : la charge parasitaire des sujets du groupe B (négatifs traités et contaminés) est faible (7 œufs pour 10 ml) par rapport à celle (24 œufs pour 10 ml) des sujets du groupe C (négatifs non protégés). Plusieurs explications sont possibles : la période de transmission la plus importante dans cette région se situe à la fin de l'année, au moment où les bullins ont eu le temps de proliférer dans les mares et les marigots remplis par la saison des pluies. Le métrifonate n'étant pas actif sur les formes immatures du ver, il est possible que la dernière dose de Métrifonate administrée en janvier 1979 n'ait pas pu ainsi prouver son effet protecteur. D'autre part, l'incidence de la bilharziose dans le village de Garitenga est faible (10 p. cent), le nombre de

nouveaux positifs dans les groupes B et C est réduit, 16 nouveaux cas en tout, et il est difficile de tirer une conclusion sur un si faible contingent de personnes.

Soulignons également que si aucun effet prophylactique sur le nombre de nouveaux cas apparus dans l'année 1978-1979 n'a été démontré, la bonne qualité de l'effet curatif des trois doses annuelles prend une valeur préventive si l'on considère les risques à long terme de la maladie. En effet, la guérison de la majorité des sujets traités et la réduction de la charge parasitaire chez les autres, ont détruit la plupart des œufs hébergés par les sujets contaminés, et ont peut-être limité le processus de la maladie qui aboutit à des lésions de fibrose irréversible au bout de plusieurs années.

Enfin, les résultats obtenus chez les absentéistes, et la réduction de charge parasitaire rapportée récemment (Arap Siongkok *et al.*, 1978) après une prise unique de 10 mg/kg montrent que si l'on recherche surtout une diminution de l'ovurie et donc de la morbidité à long terme, plus que la guérison parasitologique totale, des schémas thérapeutiques plus simples peuvent être envisagés en traitement de masse.

Remerciements — *Nous remercions : Les habitants du village de Garitenga pour leur participation; M. Salif Ilboudo, le Dr. Evelyne Lenoble-Bourdillon, le Dr. Claude Chastang pour leur compétence; la firme Bayer qui a fourni le métrifonate.*

Field trial of 3 annual courses of metrifonate in the control of urinary schistosomiasis.

Summary — 323 individuals aged 4 to 18 years from a village of Upper Volta received three annual courses of treatment with metrifonate (Bilarcil®). Each course consisted of 2 doses of 7.5 mg/kg administered at 15 days interval.

The drug is easy to use because it is well received and well tolerated by the population. One case of transient intolerance was noted out of nearly 1 400 drug intakes.

The cost of this treatment regimen was about US \$ 0.25 a year per child.

One year later the cure rate was 92 per cent in the patients who received the full course of treatment, and 85 per cent if missing individuals are included. The egg output was reduced 7 times in uncured cases. The number of new infestations was identical in treated and untreated patients. However, this applies to only 16 new cases in all.

The curative effect of the drug seems to be well established and compares favourably to other available drugs. Its low cost and its tolerance allow to consider more general use. Its preventive effect remains to be assessed upon a larger number of newly infested patients.

Evaluatie van 3 jaarlijkse behandelingen met metrifonaat voor de controle van blaas-schistosomiasis.

Samenvatting — 322 inwoners, leeftijd 4 tot 17 jaar, van een dorp in Opper Volta ontvingen drie jaarlijkse behandelingen met metrifonaat (Bilarcil®). Elke behandeling bestond uit 2 dosissen van 7,5 mg/kg toegediend met 15 dagen tussentijd.

Het middel is makkelijk in het gebruik daar het door de bevolking goed wordt ontvangen en goed verdragen. Slechts één geval van voorbijgaande intolerantie werd genoteerd op bijna 1 400 toedieningen.

De kostprijs van dit behandelingsregime was ongeveer US 0.25 per jaar per kind.

Eén jaar later waren 92 ten honderd van de patiënten die de volledige behandeling volgden negatief, en 85 ten honderd indien ook zoekgeraakte patiënten worden bijgerekend. Het aantal nieuwe besmettingen was gelijk bij behandelde en onbehandelde patiënten. Zulks betrof evenwel slechts een totaal van 16 nieuwe gevallen.

Het curatieve effect van het geneesmiddel lijkt vast te staan en is bevredigend in vergelijking met andere beschikbare middelen. Zijn lage kostprijs en zijn goede tolerantie kunnen een meer veralgemeend gebruik verantwoorden. Zijn preventief effect moet op een groter aantal vers besmette patiënten worden bestudeerd.

Reçu pour publication le 6 janvier 1981.

REFERENCES

- Arap Siongkok, T. K., Ouma, J. H., Houser, H. B. & Warren, K. S. (1978) : Quantification of infection with *Schistosoma haematobium* in relation to epidemiology and selective population chemotherapy. II. Mass treatment with a single oral dose of metrifonate. *J. Infect. Dis.*, 138, 856-859.

- Beheyt, J., Lebrun, A., Cerf, J., pour l'homme d'un insecticide organophosphoré.
Cerf, J., Lebrun, A. & Dierckx, J. (1969) : The use of an organophosphorus insecticide for the prevention of urinary schistosomiasis. *Org. Mond. Santé*, 41, 209-214.
Diallo, S. & Druilhe, P. (1977) : The use of metrifonate for the prevention of urinary schistosomiasis. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 66, 299-301.
Gentilini, M., Danis, M., Hosten, J. & Bouchard, J. (1969) : The use of metrifonate for the prevention of urinary schistosomiasis. *Soc. Path. Exot.*, 66, 299-301.
Jewsbury, J. M. & Cooke, M. J. (1964) : The use of metrifonate for the prevention of urinary schistosomiasis. *Soc. Path. Exot.*, 61, 299-301.
Jewsbury, J. M., Cooke, M. J. & Bouchard, J. (1969) : The use of metrifonate for the prevention of urinary schistosomiasis. *Soc. Path. Exot.*, 66, 299-301.
Plestina, R., Davis, A. & Bailly, J. (1964) : The use of metrifonate for the prevention of urinary schistosomiasis. *Soc. Path. Exot.*, 61, 299-301.
Reddy, S., Oomen, J. M. V. & Bouchard, J. (1964) : The use of metrifonate for the prevention of urinary schistosomiasis. *Soc. Path. Exot.*, 61, 299-301.
Talaat, S. M. (1964) : A furtt using 10 mg/kg body weight of metrifonate for the prevention of urinary schistosomiasis. *Soc. Path. Exot.*, 61, 299-301.

nouveaux cas en
faible contingent

que sur le nombre
été démontré, la
prend une valeur
de la maladie. En
a réduction de la
les œufs hébergés
sus de la maladie
plusieurs années.
et la réduction de
et al., 1978) après
cherche surtout une
forme, plus que la
ques plus simples

Garitenga pour leur
Dr. Claude Chastang

urinary schistosomiasis.

Upper Volta received
a course consisted of

ated by the population.
g intakes.
per child.
who received the full
cluded. The egg output
tions was identical in
w cases in all.
d compares favourably
ider more general use.
ewly infested patients.

e controle van blaas-

p in Opper Volta ont-
e behandeling bestond

goed wordt ontvangen
ie werd genoteerd op

er jaar per kind.
dige behandeling volg-
orden bijgerekend. Het
delde patiënten. Zulks

is bevredigend in ver-
zijn goede tolerantie
ef effect moet op een

978): Quantification of
gy and selective popu-
f metrifonate. J. Infect.

Beheyt, J., Lebrun, A., Cerf, J., Dierickx, J. & Degrootte, V. (1961): Etude de la toxicité pour l'homme d'un insecticide organophosphoré. Bull. Org. Mond. Santé, 24, 465-473.

Cerf, J., Lebrun, A. & Dierickx, J. (1962): A new approach to helminthiasis control: the use of an organophosphorous compound. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 11, 514-517.

Davis, A. & Bailey, D. R. (1969): Le métrifonate dans la bilharziose des voies urinaires. Bull. Org. Mond. Santé, 41, 209-224.

Diallo, S. & Druilhe, P. (1973): Activité du métrifonate sur les souches sénégalaises de *S. haematobium*. Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Franç., 1973, 18, 574-580.

Gentillini, M., Danis, M., Houenassou, P. & Arnaud, J. P. (1973): Résultats de l'activité schistosomicide d'un organophosphoré, le métrifonate, dans la bilharziose urinaire. Bull. Soc. Path. Exot., 66, 299-306.

Jewsbury, J. M. & Cooke, M. J. (1976): Prophylaxis of schistosomiasis. Field trial of metrifonate for the prevention of human infection. Ann. Trop. Med. Parasit., 70, 361-363.

Jewsbury, J. M., Cooke, M. J. & Weber, M. C. (1977): Field trial of metrifonate in the treatment and prevention of schistosomiasis in man. Ann. Trop. Med. Parasit., 70, 361-363.

Plestina, R., Davis, A. & Bailey, D. R. (1972): Effect of metrifonate on blood cholinesterases in children during treatment of schistosomiasis. Bull. Org. Mond. Santé, 46, 747-759.

Reddy, S., Oomen, J. M. V. & Bell, D. R. (1975): Metrifonate in urinary schistosomiasis. A field trial in northern Nigeria. Ann. Trop. Med. Parasit., 69, 73-76.

Talaat, S. M. (1964): A further report on the treatment of schistosomiasis with Dipterex using 10 mg/kg body weight for six doses. J. Egypt. Med. Ass., 47, 312-315.