

THERAPEUTIQUE

Ivermectine et dermatoses tropicales.

E. Caumes

Service de maladies infectieuses et tropicales (Pr François Bricaire). Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13.
Manuscrit n°1775. « Thérapeutique ». Accepté le 4 septembre 1996.

Summary: Ivermectine and tropical dermatoses.

Among tropical dermatoses, the main indications of ivermectine are tropical parasitoses such as filariasis and cosmopolitan diseases due to ectoparasites such as scabies. The efficacy and tolerance of ivermectine in filariasis (onchocerciasis, lymphatic filariasis, loiasis) have been the topic of numerous articles and reviews. More recent studies showed that ivermectin was also efficient in the therapy of scabies, cutaneous larva migrans and larva currens.

Key-words: Scabie - Ectoparasites - Ivermectin - Larva migrans

Mots-clés : Gale - Ectoparasites - Ivermectine - Larva migrans

En dermatologie tropicale, les principales indications de l'ivermectine sont des parasitoses exclusivement tropicales comme les filarioses et des ectoparasitoses plus cosmopolites comme la gale. L'intérêt de l'ivermectine dans les filarioses (onchocercose, filariose lymphatique, loase) a fait l'objet de nombreux articles et mises au point, si bien que nous ne reviendrons pas sur cette indication (16). Plus récemment, l'ivermectine s'est révélée être aussi un traitement efficace de la gale, de la *larva migrans* cutanée ankylostomienne et de la *larva currens*.

Gale

Dans la gale, l'intérêt de l'ivermectine a été récemment souligné par T. MEINKING et coll. chez 22 patients (14). Ceux-ci recevaient une dose unique de 200 µg/kg sans traitement local. Le traitement annexe du linge n'est pas précisé. Les sujets contacts les plus proches étaient traités par une application locale de perméthrine, traitement local de première intention dans les pays anglo-saxons. Treize patients immunocompétents ont été traités mais 2 ne sont pas évaluables selon les auteurs ; il s'agit d'un patient perdu de vue et d'un autre, paraplégique, avec une gale croûteuse, chez lequel le traitement s'est avéré un échec. Parmi les 11 patients évaluables, 5 (45 %) sont guéris 2 semaines après le traitement et 11 (100 %) sont guéris à la 4e semaine. Onze patients immunodéprimés, du fait d'une immunodépression induite par le VIH, ont également été traités par ivermectine à la même dose. Les 11 patients sont évaluables: 6 (55 %) sont guéris à la 2e semaine et 8 (73 %) sont guéris à la 4e semaine. Les 3 autres patients (dont au moins 1 avec gale croûteuse) ont finalement guéri après 2 doses d'ivermectine pour 2 d'entre eux et, après 3 doses en plus d'un traitement local, pour le dernier. A plus long terme, une rechute (ou une réinfestation) est observée à 2 mois, 3 à 3 mois et une à 9 mois. Sans tenir compte de ces rechutes, à la 4e semaine, le traitement par une seule dose d'ivermectine (200 µg/kg) n'a donc pas guéri 3 patients parmi les 11 immunodéprimés et 1 parmi les 12 immunocompétents (si l'on tient compte des patients réellement évaluables), car un échec thérapeutique doit être pris en compte dans l'évaluation des résultats.

Les résultats obtenus dans cette étude concordent avec ceux des deux seules études comparatives et randomisées publiées jusqu'à maintenant (10, 12). En Polynésie française, une dose d'ivermectine (100 µg/kg) guérit, à 1 mois, 16 sur 23 (70 %) des patients contre 10 sur 21 (48 %) de ceux traités par deux badigeons de benzoate de benzyle (10). Les patients n'ont pas reçu de traitement local en complément du traitement par ivermectine ; en revanche les vêtements ont été désinfectés et les sujets contacts étaient traités par un badigeon de benzoate de benzyle. Même si le taux de guérison obtenu à la 4e semaine

avec l'ivermectine (70 % ; IC 95 % : 51-87 %) se compare favorablement avec celui obtenu avec le benzoate de benzyle (48 % ; IC 95 % : 29-70 %), ces résultats doivent être interprétés avec prudence car le taux de guérison obtenu avec deux badigeons de benzoate de benzyle apparaît faible quand on le compare aux données de la littérature (8). Au Mexique, une dose d'ivermectine (200 µg/kg) guérit, en une semaine, 23 sur 29 (79 %) patients contre 4 sur 26 (15 %) de ceux traités par le placebo (12). Aucun détail n'était donné quant à l'utilisation d'un traitement local, la désinfection des vêtements et le traitement des sujets contacts. Même si les échecs observés dans ces deux études peuvent être mis sur le compte respectivement d'une trop faible dose d'ivermectine (100 mg/kg) en Polynésie française ou d'une durée d'évaluation insuffisante (1 semaine) au Mexique, l'ivermectine est loin de guérir 100 % des patients. De plus, aucune étude comparative randomisée avec le traitement de référence (badigeon de benzoate de benzyle en France, perméthrine aux États-Unis) et incluant un grand nombre de patients n'a été publiée, et la place exacte du traitement local (des patients comme des sujets contacts) et de la désinfection du linge n'a pas été évaluée.

Toutefois, ces réserves ne doivent pas faire oublier les autres avantages de l'ivermectine dans le traitement de la gale. Chez les patients infectés par le VIH, le traitement de la gale est difficile et l'ivermectine, en une dose unique (200 µg/kg), permet de guérir 8 sur 11 (73 %) des patients à la 4e semaine ; en cas d'échec, le renouvellement des doses d'ivermectine permet d'observer la guérison (14). Dans le traitement de la gale croûteuse (également appelée par certains « gale norvégienne »), l'ivermectine peut utilement compléter le traitement local kératolytique dans ses formes de gale particulièrement difficiles à traiter. Ainsi, une dose unique d'ivermectine (12 mg) a permis de guérir 2 patients en complément du traitement local kératolytique (1). Enfin, le grand intérêt de l'ivermectine dans le traitement de la gale est certainement illustré par la prise en charge des épidémies de gale dans des institutions ou des centres de moyen séjour ou long séjour. Ainsi, dans une épidémie ayant touché 53 personnes âgées dans le Midi de la France, un traitement répété par deux doses d'ivermectine (12 mg) à une semaine d'intervalle a permis de guérir les 53 patients à la 4e semaine (taux de guérison : 100 %) (13). Mais dans les communautés villageoises d'Afrique, particulièrement défavorisées, une seule dose d'ivermectine n'a pas d'effet significatif sur la gale comme le suggère l'expérience de DUNNE et al., au Sierra Leone (7). Un autre avantage de l'ivermectine est son excellente tolérance en dehors du traitement des filarioses (16). A la lumière de ces résultats, l'ivermectine semble actuellement pouvoir être proposée dans les traitements de la gale croûteuse, de la gale au cours du sida et lors d'épidémie

en institution. La dose exacte (1 prise unique ou 2 prises à 1 semaine d'intervalle), la place du traitement local (chez les patients et les sujets contacts) et l'intérêt de la désinfection du linge restent à préciser. Il est probable que l'ivermectine, utilisée seule, même à doses répétées, ne permet pas de contrôler la gale dans certaines communautés particulièrement défavorisées où la maladie est endémique. Il apparaît aussi prématuré de proposer l'ivermectine dans le traitement de la gale commune et, *a fortiori*, d'en faire un test thérapeutique de tout prurit généralisé inexplicé.

L'ivermectine en application locale (forme topique d'ivermectine à 0,8 %) pourrait également être efficace puisque, dans une étude, 50 patients avec une gale ont guéri après une ou deux applications locales (17).

Larva currens

L'intérêt de l'ivermectine dans la *larva currens* est lié à son effet prouvé dans le traitement de l'anguillulose. Dans une étude, 3 patients avec un *larva currens* ont été traités par une dose unique d'ivermectine (12mg) ; une guérison est observée chez 2 patients sur 3, l'échec observé l'étant chez une femme de 86 kg, chez laquelle la guérison était observée après une double dose (24 mg) d'ivermectine (3). Cette efficacité dans le traitement de la *larva currens* est identique à celle observée dans le traitement de l'anguillulose intestinale. Dans une étude de 101 patients traités par ivermectine (50 à 400 µg/kg), le taux de guérison observé à J30 variait de 67% (50µg/kg) à 100 % (400 µg/kg) (15). Cette efficacité de l'ivermectine dans l'anguillulose a été confirmée dans des études randomisées comparant l'ivermectine au traitement de référence, albendazole ou thiabendazole. L'une d'entre elles a comparé l'ivermectine (150 à 200 µg/kg en une prise unique) à l'albendazole (400 mg/jour, pendant 3 jours). Soixante patients ont été inclus. L'efficacité et la tolérance étaient évaluées au 7e, 30e et 90e jour. Le critère de guérison était la négativité de l'examen parasitologique des selles au 3e mois. Cinquante-trois patients étaient évaluables. Une guérison parasitologique était obtenue pour 24 des 29 patients traités par ivermectine (83 %) contre 9 des 24 patients traités par albendazole (38 %) ; l'ivermectine était donc significativement plus efficace que l'albendazole ($p < 0,01$) (6). Néanmoins, la dose d'albendazole utilisée (400 mg/jour, pendant 3 jours) est relativement faible comparativement à ce qui est recommandé dans la littérature (800mg/jour, pendant 3 jours) (5). Une autre étude a comparé l'ivermectine (200 µg/kg en une prise ou 200 µg/kg 2 jours consécutifs) au thiabendazole (50mg/kg/jour en deux prises quotidiennes pendant 3 jours consécutifs). L'évaluation a été faite par l'examen parasitologique des selles au 7e jour, 1er mois, 3e mois, 6e mois, 10e mois, 22e mois après le traitement. Cinquante-trois patients sont évaluables à 3 mois. Un seul échec est observé parmi les 34 patients traités par ivermectine contre 2 échecs parmi les 19 patients traités par thiabendazole. Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne les taux de succès. En revanche, 95 % des patients traités par thiabendazole ont présenté une intolérance à ce médicament (désorientation, fatigue, nausées) contre 18 % de ceux traités par ivermectine (prurit, fatigue, céphalées déclenchées par la lumière) ; cette différence est très significative (9).

Larva migrans cutanée ankylostomienne

Dans la *larva migrans* cutanée ankylostomienne, l'intérêt de l'ivermectine a été souligné dès 1992. Au Cameroun, Louis et coll., ont guéri 8 patients avec une dose (150 µg/kg) d'ivermectine (11). En France, 12 touristes revenant de séjour en pays tropical avec une *larva migrans* cutanée ankylostomienne ont été guéris avec une dose de 12 mg d'ivermectine (4). Depuis, nous avons traité plus d'une cinquantaine de patients par une dose unique d'ivermectine ; les échecs semblent très rares puisque, parmi 57 patients traités avec une dose de 12 mg d'ivermectine, 56 ont guéri (2). Si des rechutes sont possibles avec une seule dose de 12 mg, ces patients guérissent avec une double dose d'ivermectine (12 mg x 2) à 24 heures d'intervalle.

Pédiculose

L'ivermectine en application locale (forme topique) a aussi fait l'objet d'études pour tester son efficacité sur les poux de tête ; ces résultats apparaissent prometteurs puisque les 25 patients avec une pédiculose du cuir chevelu (*P. humanus capitis*) ont guéri avec une application locale de 15 à 26 ml d'une solution à 0,8 % d'ivermectine (17). Cet effet de l'ivermectine dans la pédiculose du cuir chevelu pourrait également s'observer lors de traitements oraux comme le suggèrent les résultats d'une étude conduite en Sierra Leone dans laquelle une dose d'ivermectine (100-200 µg/kg) permet de diminuer significativement la pédiculose du cuir chevelu comparativement à un placebo (66 % de guérison versus 30 % ; $p < 0,05$) (7).

En conclusion, outre son intérêt déjà bien documenté dans les filarioses, l'ivermectine est certainement un traitement efficace du syndrome de *larva migrans* cutanée quand celui-ci est d'origine ankylostomienne (*larva migrans* cutanée ankylostomienne) ou d'origine strongyloïdienne (*larva currens*). Parmi les autres dermatoses tropicales, l'ivermectine a certainement un intérêt majeur dans le traitement de la gale mais celui-ci demande à être confirmé, dans la gale commune de l'adulte, par des études randomisées contre le traitement de référence. Un autre intérêt possible est d'évaluer l'ivermectine dans le traitement des pédiculoses.

Références bibliographiques

1. AUBIN (F.) & HUMBERT (P.). — Ivermectine for crusted (Norwegian) scabies. *N. Engl. J. Med.*, 1995, **332**, 612.
2. CAUMES (E.), CARRIÈRE (J.), DATRY (A.), BRICAIRE (F.), DANIS (M.) & GENTILINI (M.). — Efficacy of ivermectin in the therapy of cutaneous *Larva migrans*: 57 cases (Abstract K52). *European conference on tropical medicine*, Hamburg, Germany, 22-26 october 1995.
3. CAUMES (E.), DATRY (A.), MAYORGA (R.), GAXOTTE (P.), DANIS (M.) & GENTILINI (M.). — Efficacy of ivermectin in the therapy of *larva currens*. *Arch. Dermatol.*, 1994, **130**, 932.
4. CAUMES (E.), DATRY (A.), PARIS (L.), DANIS (M.), GENTILINI (M.) & GAXOTTE (P.). — Efficacy of ivermectin in the therapy of cutaneous *larva migrans*. *Arch. Dermatol.*, 1992, **128**, 994-995.
5. COULAUD (J. P.). — Le traitement de l'anguillulose en 1990. *Méd. Afrique Noire*, 1990, **37**, 600-604.
6. DATRY (A.), HILMARSDDOTTIR (I.), MAYORGA (R.) *et al.* — Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1994, **88**, 344-345.
7. DUNNE (C. L.), MALONE (C. J.) & WHITWORTH (J. A. G.). — A field study of the effects of ivermectin on ectoparasites of man. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1991, **85**, 550-551.
8. FONTAN (I.), TAÏEB (A.), KLENE (C.) & MALLEVILLE (J.). — Revue critique des traitements de la gale. *Ann. Dermatol. Venerol.*, 1986, **113**, 593-596.
9. GANN (P. H.), NEVA (F. A.) & GAM (A. A.). — A randomized trial of single and two doses ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. *J. Infect. Dis.*, 1994, **169**, 1076-1079.
10. GLAZIOU (P.), CARTEL (J. L.), ALZIEU (P.), BRIOT (C.), MOULIAPÉLAT (J. P.) & MARTIN (P. M. V.). — Comparison of ivermectin and benzyl benzoate for treatment of scabies. *Trop. Med. Parasitol.*, 1993, **44**, 331-332.
11. LOUIS (J. F.), DE QUINCENET (G.) & LOUIS (J. P.). — Intérêt de l'ivermectine en prise unique dans le traitement du syndrome de *larva migrans* cutanée. *Presse Méd.*, 1992, **21**, 1483.
12. MACOTELA-RUIZ (E.) & PENA-GONZALEZ (G.). — Tratamiento de la escabias con ivermectina por vía oral. *Gaceta Médica de México*, 1993, **129**, 201-205.
13. MARTY (P.), GARI-TOUSSAINT (M.), LE FICHOUX (Y.) & GAXOTTE (P.). — Efficacy of ivermectin in the treatment of an epidemic of sarcoptic scabies. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1994, **88**, 453.
14. MEINKING (T. L.), TAPLIN (D.), HERMIDA (J. L.), PARDO (R.) & KERDEL (F. A.). — The treatment of scabies with ivermectin. *N. Engl. J. Med.*, 1995, **333**, 26-30.
15. NAQUIRA (C.), JIMENEZ (G.), GUERRA (J. G.) *et al.* — Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1989, **40**, 304-309.
16. OTTENSEN (E. A.) & CAMPBELL (W. C.). — Ivermectin in human medicine. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1994, **34**, 195-203.
17. YOUSSEF (M. Y. M.), SADAKA (H. A. H.), EISSA (M. M.) & EL-ARINY (A. F.). — Topical application of ivermectin for human ectoparasites. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1995, **53**, 652-653.

