

► Le choix du jury du prix Nobel de médecine 2015 est une forte incitation donnée aux chercheurs et aux acteurs de santé publique de se préoccuper davantage des maladies des pays tropicaux. Le jury du Nobel n'avait pas honoré de chercheurs ayant travaillé sur des parasitoses tropicales depuis 1907 (Alphonse Laveran, hématozoaire du paludisme). Les deux chercheurs, Satoshi Ōmura (Japon) et William Campbell (Irlande), qui partagent le prix 2015 avec Youyou Tu (Chine), initiatrice de la découverte d'un antipaludique majeur, l'artémisinine, sont honorés pour leur « découverte d'une nouvelle thérapie des vers ronds parasites ». Le médicament qu'ils ont identifié, l'ivermectine, est actif sur des filaires sous-cutanées ou lymphatiques, sur des vers intestinaux, mais aussi sur des arthropodes comme le sarcopte de la gale et les poux. ►

## La recherche d'un antiparasitaire



### Satoshi Ōmura

Satoshi Ōmura, microbiologiste travaillant dans un centre universitaire de recherche à Tokyo (*Kitasato Institute*, dont il dépend toujours), s'intéresse dès le début des années 1970 aux propriétés des substances produites par des bactéries filamenteuses du genre *Streptomyces*, saprophytes du sol. Il cherche à isoler des antibiotiques et commence à identifier, dans les produits de fermentation de bouillons de culture de ces bactéries, des molécules de la famille des lactones macrocycliques. Afin d'assurer un éventuel développement de ces produits, il engage dès 1973 un accord de collaboration avec le centre de recherche thérapeutique du laboratoire Merck Sharp & Dohme (MSD) à Rahway, aux États-Unis, centre que dirige William Campbell. Satoshi Ōmura adresse à MSD de nombreuses souches de *Streptomyces*, et les composés isolés sont criblés dans des modèles animaux à la recherche d'activité anti-infectieuse/antiparasitaire. En 1979, trois publications dans un numéro d'*Antimicrobial*

## Prix Nobel de Médecine 2015

William C. Campbell, Satoshi Ōmura et Youyou Tu

# Le prix Nobel de Médecine 2015 au service des pays tropicaux

## L'ivermectine, antiparasitaire incontournable contre les filarioses

Martin Danis<sup>1</sup>, Dominique Richard-Lenoble<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Centre d'immunologie et des maladies infectieuses, U 1135 Inserm/université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Paris ; Centre national de référence du paludisme, site Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris, France.

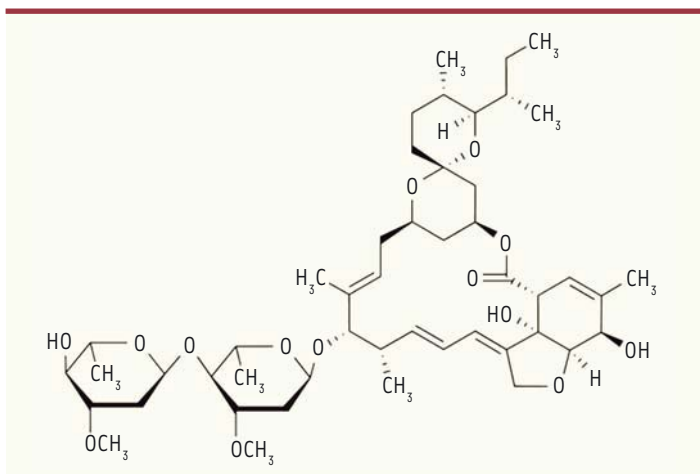
<sup>2</sup> Médecine tropicale, faculté de médecine, université François-Rabelais, Tours, France. [martindanis21@gmail.com](mailto:martindanis21@gmail.com) [driehardlenoble@aol.com](mailto:driehardlenoble@aol.com)

*Agents and Chemotherapy* [1-3] font le point sur l'identification de l'avermectine B1 isolée de l'une des espèces de *Streptomyces* transmise à MSD, *S. avermitilis*, et son activité antiparasitaire sur plusieurs nématodes du mouton, de bovins et du chien. Dans l'année qui suit, la préparation d'un 22,23-dihydroavermectin B1, qui sera nommé ivermectine (*Figure 1*), est obtenue. Il s'avèrera plus efficace sur les nématodes et les arthropodes parasites du bétail et possède une excellente marge de tolérance. Son mode d'action est identifié [4] : il présente une affinité importante pour les canaux chlorure glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Sa fixation sur ces canaux favorise une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorure entraînant une hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire par le neuromédiateur acide  $\gamma$ -amino-butérique (GABA), résultant en une paralysie neuromusculaire. L'ivermectine obtient une autorisation de mise sur le marché en médecine vétérinaire en 1981.

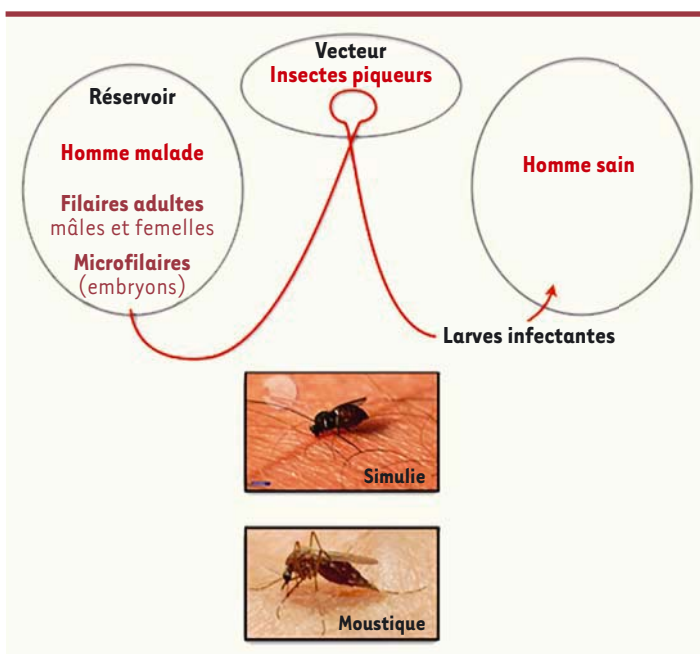


### William C. Campbell

William Campbell *et al.* font le point en 1983 dans *Science* [6] sur les qualités de ce nouveau traitement antiparasitaire polyvalent et indiquent que des études précliniques sont en cours pour son utilisation chez l'homme. Les deux Nobel développeront chacun leur parcours dans deux publications de synthèse [11, 12].



**Figure 1.** Structure de l'ivermectine, obtenue par modification du composé B1 de l'avermectine [6].



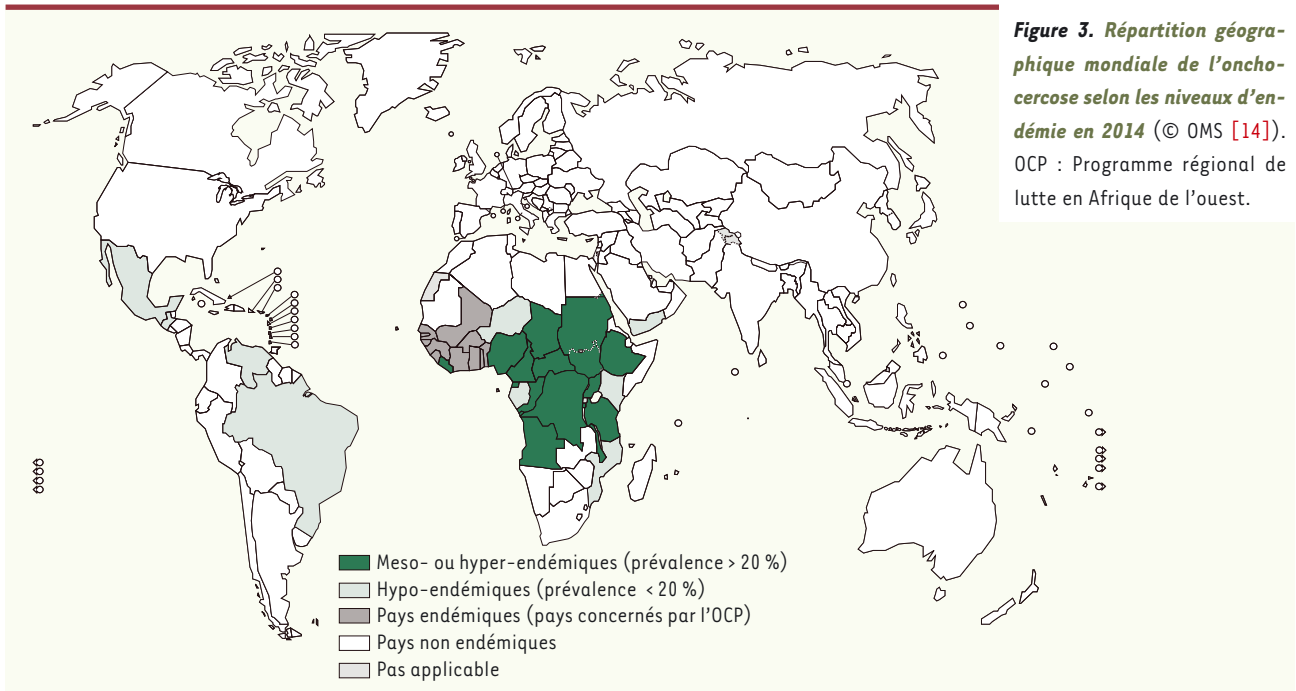
**Figure 2.** Cycle évolutif des filarioses. L'homme malade, réservoir de parasite, héberge des filaires adultes, dans le derme (*Onchocerca*) ou dans le système lymphatique (*Wuchereria*) ; les femelles adultes émettent des microfilaries, mobiles dans le derme ou dans le sang ; l'insecte hôte intermédiaire/vecteur (simulie, moustique) prélève des microfilaries lors de son repas sanguin, les transforme en larves infectantes, qui pénétreront chez un homme sain à l'occasion d'un nouveau repas sanguin (d'après D. Richard-Lenoble, © Anofel).

### L'onchocercose et l'ivermectine

Les études d'efficacité et de tolérance de l'ivermectine dans l'onchocercose humaine sont entreprises et publiées de 1982 à 1985 [5, 7, 8]. L'onchocercose est une filariose due à un ver rond parasite spécifique de l'homme, *Onchocerca volvulus*, vivant dans le derme. Les femelles

de 50 cm de long, libres ou groupées en nodules fibreux palpables, vivent 10 à 15 ans et émettent des embryons, ou microfilaries (~ 300 µm), mobiles dans le derme, déterminant un prurit. L'hôte intermédiaire/vecteur est un petit moucheron du genre *Simulium* dont les larves aquatiques se développent dans les rivières à courant rapide. Les femelles de simulie, hématophages, piquant un patient atteint d'onchocercose, ingèrent des microfilaries qui, environ 7 jours plus tard, pourront contaminer un sujet sain (Figure 2). La répartition de l'onchocercose, suivant le réseau des rivières en zone de savane, plus disséminée en forêt, touche toute l'Afrique intertropicale et équatoriale de l'Ouest (31 pays, 99 % des cas), ainsi que le Yémen et, en foyers limités aux régions côtières atlantiques, l'Amérique Latine (Brésil, Guatemala, Mexique, Venezuela) (Figure 3). Après des infections répétées, les microfilaries sont responsables d'un prurit intense provoquant des lésions cutanées, et de troubles oculaires (kératite, chorioretinite, etc.) aboutissant à la cécité, d'où le nom de «cécité des rivières» attribué à cette parasitose. En 1974, pour trois pays hyperendémiques – Ghana, Côte d'Ivoire et Burkina Faso – ayant environ 4 millions d'habitants, on comptait 400 000 patients atteints dont 40 000 aveugles (Figure 4). La prise de conscience par les instances internationales (Organisation mondiale de la santé [OMS], Programme des Nations Unies pour le développement [PNUD], Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture [FAO], etc.) de ce problème majeur de santé avait abouti, en 1974, à la mise en œuvre d'un programme régional de lutte en Afrique de l'ouest (OCP), basé sur la pulvérisation dans les rivières des zones d'endémie de 7 pays, par avion ou hélicoptère, d'insecticides actifs sur les larves de simulies. Ce programme OCP de lutte antivectorielle obtint en quelques années des résultats importants dans les zones concernées : diminution majeure de la pullulation des simulies, baisse de l'incidence de l'onchocercose, permettant la réappropriation par la population de terres arables, auparavant désertées. Son extension à d'autres pays d'endémie en Afrique centrale a été programmée.

Simultanément, la première étude de phase 2 de l'ivermectine dans l'onchocercose, associant des chercheurs de la faculté de médecine de Dakar, d'un service de parasitologie parisien et de MSD États-Unis et France, réalisée au Sénégal, est publiée dans le *Lancet* en 1982 [5]. Elle étudie chez 32 hommes, porteurs de microfilaries dans la peau, sans lésion oculaire, l'activité sur la microfilarodermie de doses uniques croissantes (5, 10, 30 et 50 µg/kg) d'ivermectine contre placebo, en *cross over*, et observe une efficacité presque complète à 50 µg/kg, avec une bonne tolérance. Des études com-



parant l'ivermectine à la diéthylcarbamazine (DEC), ancien antimicro-filarien de référence, mal toléré et inefficace à moyen terme, vont être réalisées de 1983 à 1985 [7, 8], y compris chez des sujets porteurs de lésions oculaires. Elles montreront sans équivoque la supériorité de l'ivermectine en prise unique à 150 ou 200 µg/kg, avec une tolérance meilleure et une persistance de la disparition des microfilaries de la peau beaucoup plus longue que celle induite par la DEC. Cette persistance de l'absence de microfilaries pendant plusieurs mois, alors que les filaires adultes sont toujours vivantes, est attribuée à un effet embryostatique de l'ivermectine dans l'utérus des femelles d'*Onchocerca*. Les lésions oculaires ne sont pas aggravées par l'ivermectine, contrairement à ce qui est observé sous DEC : elles s'atténuent voire disparaissent pour la kératite ponctuée.

L'ivermectine est également efficace à 150-200 µg/kg sur les microfilaries sanguicoles d'une filariose à *Loa loa* sévissant en Afrique équatoriale de l'Ouest, moins rapidement et moins longtemps que dans l'onchocercose [9]. Une réserve sur la tolérance doit être cependant signalée dans les pays où coexistent onchocercose et filariose à *Loa loa* avec forte microfilarémie : des réactions graves dues à la lyse des microfilaries de loa (encéphalite, coma, etc.) peuvent survenir [10].

Ces résultats ont permis à MSD d'obtenir en 1987 une autorisation de traitement de l'onchocercose humaine et de mettre à disposition l'ivermectine sous le nom de Mectizan® en comprimés dosés à 3 mg. Les responsables du programme OCP décident d'ajouter à la lutte antivectorielle l'administration annuelle ou semestrielle à toute la population d'une dose de 150 à 200 µg/kg d'ivermectine pendant 10 à 15 ans. Ce traitement de masse (*mass drug administration* [MDA]) commence en 1989 et le laboratoire MSD décide de faire une donation du médicament à ce nouveau programme sous le contrôle d'un comité indépendant (par exemple, en 2012, le Programme de donation

du Mectizan® (MDP) a expédié un total de 581 737 000 comprimés d'ivermectine à 26 pays [13]). « Le Programme OCP modifié a permis de soigner l'infection chez 40 millions de personnes, dont 600 000 ont ainsi pu être sauvées de la cécité, et de faire en sorte que 18 millions d'enfants naissent sans que pèse sur eux la menace de la maladie et de la cécité. En outre, 25 millions d'hectares de terres arables abandonnées ont été récupérés pour la construction de logements et la



**Figure 4. Patient atteint d'onchocercose aveugle guidé par un enfant en Afrique de l'Ouest** (© OMS/APOC [13]).



production agricole, ce qui permet de nourrir 17 millions de personnes par an » [14].

En 1995, le Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC) est créé afin de lutter contre la maladie dans les derniers pays africains d'endémie. L'OMS est l'organisme d'exécution de l'APOC [14]. La principale stratégie nouvelle est l'administration de l'ivermectine par les agents de santé communautaires (traitement à l'ivermectine sous directives communautaires, TIDC) et, le cas échéant, de la lutte antivectorielle. Depuis 2009, l'APOC est passé de la lutte contre l'onchocercose à l'ambition de son élimination. En 2013, près de 100 millions de traitements ont été distribués dans 24 pays couverts par l'APOC où la stratégie de TIDC a été mise en œuvre, couvrant près de 60 % des besoins. Le contrôle de l'onchocercose est basé sur le traitement annuel ou semestriel des populations à risque à l'ivermectine. Cette stratégie a été efficace pour le contrôle de la maladie en tant que problème de santé publique, mais on ne savait pas si elle pourrait également éliminer l'infection et la transmission au point d'arrêter le traitement en toute sécurité. La preuve de principe a été fournie par une étude dans trois foyers hyperendémiques de l'onchocercose à transmission saisonnière, au Mali et au Sénégal, où le traitement avait été administré pendant 15 à 17 ans. À la suite de ce traitement, les taux d'infection et de transmission étaient tombés partout en-dessous des seuils postulés pour l'élimination. Le traitement a donc été arrêté dans chaque foyer. Des évaluations de suivi allant jusqu'à 5 ans après le dernier traitement n'ont montré aucun signe de recrudescence. Les résultats de cette étude ont conduit à un changement de paradigme, le passage de la lutte à l'élimination étant possible [13].

Un programme d'élimination de l'onchocercose dans les Amériques avait été créé en 1992 dans le but d'éliminer l'onchocercose et de parvenir à enrayer la transmission de la maladie d'ici 2012 grâce à un traitement semestriel d'ivermectine à grande échelle. La Colombie et l'Équateur ont pu arrêter la transmission de la maladie respectivement en 2007 et en 2009. Le Guatemala et le Mexique ont également pu enrayer la transmission en 2011 [14]. Enfin l'efficacité de l'ivermectine sur le sowda, oncodermite yéménite, ayant aussi été affirmée [15], l'OMS soutient depuis 2014 le lancement d'un programme d'élimination au Yémen, en collaboration avec le ministère de la santé, la Banque mondiale et d'autres partenaires internationaux.

### La filariose lymphatique et l'ivermectine

Une autre filariose sévit dans les pays tropicaux du monde entier, la filariose lymphatique, due à plusieurs espèces, *Wuchereria bancrofti*, la plus répandue en Asie du Sud et du Sud-Est, en Afrique, en Amérique du Sud et en Océanie, *Brugia malayi* et *Brugia timori* en Asie du sud-Est. Les filaires adultes femelles, de grande taille (10-15 cm), vivent 5 à 10 ans dans les canaux lymphatiques, et émettent des microfilaries qui circulent dans le sang des sujets infectés. Ces microfilaries sont absorbées par des moustiques de diverses espèces qui transmettront des formes infectantes à un sujet sain (Figure 2). Les filaires adultes dans le système lymphatique déclenchent des réactions inflammatoires, des obstructions, avec

lymphangites<sup>1</sup>, adénites<sup>1</sup>, hydrocèle<sup>1</sup>, un lymphœdème qui se transforme progressivement en éléphantiasis<sup>1</sup> des membres et des organes génitaux masculins, des chyluries<sup>1</sup> dues à des fistules lympho-pyéliques<sup>1</sup>. On évalue à 120 millions le nombre de personnes infectées dont 40 millions sont handicapées par la maladie.

Dès 1987 au Sénégal, les chercheurs qui avaient étudié les premiers l'efficacité de l'ivermectine dans l'onchocercose, publient dans le *Lancet* un essai, en escalade de doses, chez 16 sujets porteurs de microfilaries de *W. bancrofti* [16]. À 50 et 100 µg/kg, la microfilarémie est supprimée dès le 3<sup>e</sup> jour mais réapparaît au 3<sup>e</sup> mois, avec une plus forte réduction du portage chez ceux qui avaient reçu 100 µg/kg. En 1990, une étude contrôlée en Inde, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, compare la DEC (6 mg/kg/jour, 12 jours) à l'ivermectine en prise unique (22 µg/kg ou 130 µg/kg) chez 40 sujets microfilarémiques [17]. Les effets indésirables observés pendant les 5 premiers jours, modérés, sont semblables dans les 3 groupes et l'efficacité, jugée sur la disparition des microfilaries, est considérée comme favorable (absence à J12, diminution nette à 6 mois) pour l'ivermectine par rapport à la DEC. Ce traitement en prise unique est donc envisageable pour contrôler la bancroftose, à l'exemple de ce qui est en cours depuis 1989 pour l'onchocercose. Deux études, conduites en Polynésie française sur des sujets porteurs de *W. bancrofti* variété *pacifica* [18], confirment l'efficacité de l'ivermectine à des doses supérieures ou égales à 100 µg/kg, mais la microfilarémie réapparaît 9 mois plus tard, en particulier chez les porteurs d'une charge microfilarienne importante. Les auteurs de ce travail concluent que deux administrations par an sont nécessaires dans un premier temps. Plusieurs recherches seront conduites sur des associations de l'ivermectine soit à la DEC [19] soit à l'albendazole, un anthelminthique polyvalent utilisé depuis des années pour les verminoses intestinales, dont le rôle dans le traitement de masse de la filariose lymphatique a été identifié [20, 21]. L'absence d'augmentation ou d'apparition d'effets indésirables de ces associations est affirmée [22]. Au total, la lutte pour l'élimination de la filariose lymphatique fait appel, selon les pays, à l'administration annuelle ou biannuelle d'ivermectine et DEC ou d'ivermectine et albendazole. Certains pensent même récemment, dans une étude en Papouasie-Nouvelle Guinée, qu'une triple association DEC-ivermectine-albendazole, en prise unique annuelle, est bien tolérée et plus efficace sur l'absence de microfilarémie après un an ou même deux ans, que DEC-albendazole [23].

<sup>1</sup> Voir Glossaire, page suivante.

La lutte contre les filarioses lymphatiques est, depuis l'année 2000, sous la conduite d'un programme international de contrôle (*Global programme to eliminate lymphatic filariasis* ou *Global alliance to eliminate LF*) [25]. Ce programme est le plus vaste fondé sur la distribution de médicaments. Issu de propositions du comité Mectizan® de prolonger la donation d'ivermectine, il s'est vu associé en distribution communautaire de base (MDA) à l'albendazole, qui fait lui aussi l'objet d'une donation du laboratoire *Glaxo Smith Kline*. La DEC peut aussi être associée en fonction des pays et de l'absence de risques qu'il existe d'autres filarioses à forte microfilarémie chez un même individu (cas de la filariose à *Loa loa* en Afrique équatoriale). Ce partenariat public-privé entre des industriels du médicament et des organismes internationaux, pour éliminer des maladies endémiques graves dans des pays tropicaux, est exemplaire. En mai 2015, un plaidoyer est publié dans le *Lancet* pour engager la poursuite, au-delà de 2015, du programme APOC et organiser une véritable coordination entre *Global alliance to eliminate LF*, dont le terme est prévu en 2020, et APOC [26].

### L'ivermectine et les parasitoses humaines hors filarioses

L'activité anthelminthique de l'ivermectine, largement décrite et utilisée chez l'animal, est progressivement reconnue chez l'homme. Son action contre les vers intestinaux est rendue visible quand, au cours de campagnes contre l'onchocercose, de nombreux enfants rejettent dans les jours suivants la prise d'ivermectine, des ascaris adultes paralysés et éliminés de façon anormale dans les selles [9]. De nombreuses communications font état de l'efficacité de l'ivermectine en prise orale aux doses utilisées dans les filarioses et de l'effet global sur la santé des populations bénéficiant des programmes de lutte contre les filarioses [27]. L'ivermectine paralyse la plupart des vers ronds intestinaux, surtout l'ascaris et l'anguillule. Elle est systématiquement prescrite, en région tropicale, chez les sujets immunodéprimés pour éviter la diffusion à tout l'organisme de larves responsables d'une anguillulose maligne éventuellement mortelle [28]. L'ivermectine devient le médicament quasi incontournable dans le traitement des *larva migrans* cutanées [29], des gales à sarcoptes, en privilégiant l'administration de 2 doses à 10 jours d'intervalle [30, 31] et, plus récemment, des poux [32].

### Conclusion

L'arrivée d'une nouvelle arme thérapeutique pour les programmes internationaux de lutte contre les endémies tropicales sévissant dans des populations défavorisées, justifie pleinement le fait que Satoshi Omura et William Campbell reçoivent le prix Nobel de médecine 2015. Leur contribution à la découverte et au développement de l'ivermectine, antiparasitaire polyvalent, constitue une avancée considérable dans la prise en charge et sans doute l'élimination de deux filarioses tropicales. La mise à disposition de l'ivermectine et sa distribution ont mobilisé les organismes internationaux, les personnels de santé et les industriels du médicament pour la construction de programmes de lutte efficace, facteur de développement [33]. ♦

### GLOSSAIRE

**Éléphantiasis** : la filariose lymphatique, communément appelée éléphantiasis, est une infection parasitaire qui peut entraîner des lésions du système lymphatique et une augmentation anormale de volume de certaines parties du corps, à l'origine de douleurs, d'incapacité sévère et de stigmatisation sociale

**Chylurie** : présence dans les urines de chyle, un liquide blanchâtre d'aspect laiteux (en rapport avec la présence de lymphes riches en lipides) présent dans les vaisseaux lymphatiques de l'intestin grêle lors de la digestion

**Fistule lympho-pyélique** : formation d'une connexion anormale entre le système lymphatique et le bassinet (partie du rein où sont collectées les urines)

**Lymphangite** : inflammation des vaisseaux lymphatiques

**Adénite** : inflammation d'un ou plusieurs ganglions

**Hydrocèle** : épanchement liquidien entre les deux feuillets de la tunique vaginale enveloppant le testicule

### A Nobel Prize in Medicine 2015 for tropical countries: ivermectin an antiparasitic drug undeniable against filariasis

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

- Burg RW, Miller BM, Baker EE, et al. Omura S. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob Agents Chemother* 1979 ; 15 : 361-7.
- Miller TW, Chaiet L, Cole DJ, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: isolation and chromatographic properties. *Antimicrob Agents Chemother* 1979 ; 15 : 368-71.
- Egerton JR, Ostlind DA, Blair LS, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B1a component. *Antimicrob Agents Chemother* 1979 ; 15 : 372-8.
- Kass IS, Wang CC, Walrond JP, Stretton AO. Avermectin B1a, a paralyzing anthelmintic that affects interneurons and inhibitory motoneurons in *Ascaris*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980 ; 77 : 6211-5.
- Aziz MA, Diallo S, Diop IM, et al. Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet*. 1982 ; 2 : 171-3.
- Campbell WC, Fisher MH, Stapley EO, et al. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science* 1983 ; 221 : 823-8.
- Larivière M, Vingtain P, Aziz M, et al. Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in African onchocerciasis patients with ocular involvement. *Lancet* 1985 27 ; 2 : 174-7.
- Greene BM, Taylor HR, Cupp EW et al. Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 133-8.
- Richard-Lenoble D, Kombila M, Rupp EA et al. Ivermectin in loiasis and concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infections. *Am J Trop Med Hyg* 1988 ; 39 : 480-3.
- Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangué, et al. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet* 1997 ; 350 : 18-22.
- Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin: a success story. *Nat Rev Microbiol* 2004 ; 2 : 984-9.

## RÉFÉRENCES

12. Campbell WC. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Curr Pharm Biotechnol* 2012 ; 13 : 853-65.
13. Organisation mondiale de la santé/ Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC). Rapport d'activité 2013. [www.who.int/entity/apoc/publications/2013\\_progressreport/fr/](http://www.who.int/entity/apoc/publications/2013_progressreport/fr/)
14. Organisation mondiale de la santé. Onchocercose. Aide-mémoire n°374, mars 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs374/fr/>
15. Al Qubati Y, Reynouard F, Kumar F, et al. Onchodermatite (Sowda) au Yémen : évolution clinique et histologique après traitement par l'ivermectine. *Santé* 1997 ; 7 : 391-5.
16. Diallo S, Aziz MA, Ndir O, Badiane S, Bah IB, Gaye O. Dose-ranging study of ivermectin in treatment of filariasis due to *Wuchereria bancrofti*. *Lancet* 1987 ; 1 : 1030.
17. Organisation mondiale de la santé. Filariose lymphatique. Aide-mémoire n° 102, mai 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/fr/>
18. Ottesen EA, Vijayasekaran V, Kumaraswami V et al. A controlled trial of ivermectin and diethylcarbamazine in lymphatic filariasis. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1113-7.
19. Cartel JL, Celerier P, Spiegel A, et al. Effect of two successive annual treatments with single doses of ivermectin on microfilaraemia due to *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 ; 84 : 837-9.
20. Bockarie MJ, Alexander ND, Hyun P et al. Randomised community-based trial of annual single-dose diethylcarbamazine with or without ivermectin against *Wuchereria bancrofti* infection in human beings and mosquitoes. *Lancet* 1998 ; 351 : 162-8.
21. Addiss DG, Beach MJ, Streit TG et al. Randomised placebo-controlled comparison of ivermectin and albendazole alone and in combination for *Wuchereria bancrofti* microfilaraemia in Haitian children. *Lancet* 1997 ; 350 : 480-4.
22. Ottesen EA, Ismail MM, Horton J. The role of albendazole in programmes to eliminate lymphatic filariasis. *Parasitol Today* 1999 ; 15 : 382-6.
23. Horton J, Witt C, Ottesen EA et al. An analysis of the safety of the single dose, two drug regimens used in programmes to eliminate lymphatic filariasis. *Parasitology* 2000 ; 121 (suppl) : S147-60.
24. Thomsen EK, Sanuku N, Baea M et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of coadministered diethylcarbamazine, albendazole, and ivermectin for treatment of Bancroftian filariasis. *Clin Infect Dis* 2015 ; pii : civ882.
25. Ottesen EA. The global programme to eliminate lymphatic filariasis. *Trop Med Int Health* 2000 ; 5 : 591-4.
26. Evans DS, Unnasch TR, Richards FO. Onchocerciasis and lymphatic filariasis elimination in Africa: it's about time. *Lancet* 2015 ; 385 : 2151-2.
27. Krotneva SP, Coffeng LE, Noma M, et al. African program for onchocerciasis control 1995-2010: impact of annual ivermectin mass treatment on off-target infectious diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2015 ; 9 : e0004051.
28. Nozais JP, Thellier M, Datry A, Danis M. Anguillulose disséminée. *Presse Med* 2001 ; 30 : 813-8.
29. Caumes E, Carriere J, Datry A, et al. A randomized trial of ivermectin versus albendazole for the treatment of cutaneous larva migrans. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 49 : 641-4.
30. Ly F, Caumes E, Ndaw CA, et al. Ivermectin versus benzyl benzoate applied once or twice to treat human scabies in Dakar, Senegal: a randomized controlled trial. *Bull World Health Organ* 2009 ; 87 : 424-30.
31. Currie BJ, McCarthy JS. Permethrin and ivermectin for scabies. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 717-25.
32. Chosidow O, Giraudeau B, Cottrell J et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 896-905.
33. Gentilini M, Richard-Lenoble D. Filarioses. In : Gentilini M, Caumes E, Danis M, Richard-Lenoble D, Bégué P, Touze JE, Kerouédan D, eds. *Médecine tropicale*. Paris : Lavoisier, 2012 : 322-49.

**TIRÉS À PART**  
M. Danis

### Bon de commande

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex  
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : [edk@edk.fr](mailto:edk@edk.fr)

NOM : ..... Prénom : .....  
Adresse : .....  
Code postal : ..... Ville : .....  
Pays : .....  
Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

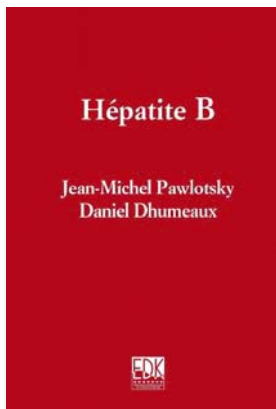
Par chèque, à l'ordre de **EDK**  
 Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

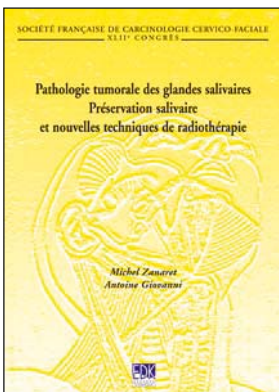
Signature : .....

Date d'expiration : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |



ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages



**Bon de commande à retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex**  
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : [edk@edk.fr](mailto:edk@edk.fr)

NOM : ..... Prénom : .....  
Adresse : .....  
Code postal : ..... Ville : .....  
Pays : .....  
Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Pathologie tumorale des glandes salivaires** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**  
 Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature : .....

Date d'expiration : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

