

CONTRIBUTION DE L'O.C.C.G.E. (CENTRE MURAZ)/O.R.S.T.O.M. AUX
RECHERCHES THÉRAPEUTIQUES SUR L'ONCHOCERCOSE DANS LE CADRE
DU PROGRAMME DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE O.M.S./O.C.P.

Par J. PROD'HON ¹

N° 8 528 /84/Doc.Tech.OCCGE

La détermination d'un traitement de masse de l'onchocercose chez l'homme, capable de compléter l'action de la campagne antivectorielle du Programme de Lutte contre l'Onchocercose dans la région du bassin de la Volta, est apparue nécessaire depuis le début des opérations entomologiques.

En effet il apparaît souhaitable que la lutte chimiothérapeutique vienne compléter l'action entomologique pour trois raisons principales :

- stopper dans les villages d'hyperendémie l'évolution des lésions oculaires onchocerquiennes ;
- raccourcir la durée de la campagne antivectorielle en s'attaquant simultanément à deux maillons de la chaîne épidémiologique ;
- enfin pallier à d'éventuelles défaillances de la lutte entomologique.

Parmi les médicaments efficaces disponibles, seules la suramine (macrofilaricide) et la diéthylcarbazine (microfilaricide) ont pu répondre aux exigences d'un traitement de masse bien que l'importance de certains de leurs effets secondaires doive en faire conseiller l'utilisation avec prudence, particulièrement en cas de densité microfilarienne élevée.

Bien que l'on estime que le lévamisole, antihelminthique efficace vis-à-vis de nombreux nématodes, utilisé seul n'aura probablement pas de rôle à jouer dans le traitement de l'onchocercose, l'étude de son utilisation avec la diéthylcarbazine (ou d'autres filaricides) a été recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1975) et différentes expérimentations associant ou non ces deux composés ont été effectuées par les équipes OCCGE/ORSTOM (Prod'Hon *et al.*, 1979 a et b et Philippon *et al.*, 1981).

¹ - IRTO/OCCGE (Institut de Recherches sur la Trypanosomose et l'Onchocercose)
BP 1500 - Bouaké - Côte d'Ivoire

En 1973, Picq et Roux étudiant la fréquence de la microfilarurie dans les urines d'onchocerciens avaient noté que l'administration de diéthylcarbamazine, même à faible dose, déclenche chez les sujets onchocerciens l'apparition d'une microfilarurie dans un nombre important de cas (examens pratiqués le premier jour du traitement). Une autre expérimentation avait mis en évidence la présence de microfilaires d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) dans les urines jusqu'à négativation des numérations microfilarieuses cutanées après une cure de diéthylcarbamazine à des doses croissantes (Picq et Roux, 1973).

Des études ont été effectuées avec la suramine et la diéthylcarbamazine et l'association de ces deux médicaments au niveau de la consultation (Claveau *et al.*, 1974). Les auteurs avaient conclu que la proportion de stabilisations ou même d'améliorations de l'acuité visuelle paraît justifier le traitement de tous les malades.

Au niveau opérationnel Picq et Roux (1974) avaient traité à la suramine des sujets onchocerciens (avec groupe témoin sans traitement) d'un village sous couverture insecticide. Les auteurs avaient recommandé la poursuite de ce type d'expérimentation thérapeutique considérant les résultats encourageants de ce premier essai : action thérapeutique efficace et faible taux d'albuminurie n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement.

Dans les années suivantes, dans l'attente de nouveaux composés efficaces et utilisables en campagne de masse, ont été essayés divers protocoles thérapeutiques "per os" (ce mode d'administration répond mieux aux exigences d'une campagne de masse) utilisant un microfilaricide efficace (la diéthylcarbamazine) seul ou en association avec un antihelminthique, le lévamisole, déjà utilisé contre de nombreux nématodes. Ces essais effectués dans un village de savane sous couverture insecticide dans la région sud-ouest de la Haute-Volta, ont mis en évidence les points suivants (Prod'Hon *et al.*, 1978 a et b; Philippon *et al.*, 1981) :

- Action négligeable du lévamisole utilisé isolément contre les microfilaires d'*O. volvulus*. Sur le plan oculaire (Thylefors, 1977), la surveillance pendant un an des sujets traités a montré une réduction nette de la charge microfilarienne du segment antérieur de l'oeil chez quatre sujets; les réactions secondaires ont été faibles (limbite, réaction uvéale bénigne, kératite ponctuelle); aucune modification positive ou négative n'a été observée dans le segment postérieur;

- Action précoce, intense et persistante de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole; cette action est le fait principalement de la diéthylcarbamazine. Une cure de 14 jours de cette association (dose maximale de diéthylcarbamazine 3,4 g + dose maximale de lévamisole 1500 mg) suivie par 5 cures de réinduction à un mois d'intervalle de la même association à doses plus faibles (200 mg de diéthylcarbamazine + 60 mg de lévamisole) a mis en évidence au plan ophtalmologique les faits suivants (Rolland et Thylefors, 1983) :

. réactions secondaires oculaires habituelles de la diéthylcarbamazine (larmolement, migration microfilarienne ...)

. réduction nette de la charge microfilarienne de la cornée et de la chambre antérieure dans les trois premiers mois avec une recolonisation progressive de la chambre antérieure du sixième au douzième mois;

. absence de modifications du segment postérieur de l'oeil en dehors d'une hyperhémie papillaire d'interprétation difficile ;

. en conclusion les effets observés sur l'appareil oculaire ne sont pas différents de ceux de la diéthylcarbamazine employée seule ;

. le lévamisole seul ou en association avec la diéthylcarbamazine ne paraît pas présenter de grands avantages dans le traitement de l'onchocercose oculaire.

- Modulation optimale d'un schéma thérapeutique utilisant la diéthylcarbamazine : cure d'induction courte : 10 jours avec dose "starter" de 25 mg en une seule prise, une progression géométrique de raison deux de la posologie journalière, une dose journalière maximale de 200 mg; l'excellente efficacité de cette cure d'induction est entretenue ensuite par une prise unique de 200 mg tous les deux mois; la légère diminution du taux de réduction de la charge microfilarienne après un an pourrait inciter au renouvellement de la cure d'induction.

Cette proposition rejoint les conclusions des travaux principaux de Mazzotti et Hawitt (1948) utilisant un protocole de cures répétées de dix jours. Lartigues (1964) avait tenté d'appliquer avec difficulté ce protocole aux campagnes de masse en Afrique. C'est pourquoi les travaux ultérieurs ont recherché la mise au point de protocoles plus adaptés à la thérapeutique collective.

Les effets secondaires constatés avec les expérimentations avec la diéthylcarbamazine ont nécessité parfois l'administration de corticoïdes et d'antihistaminiques, mais n'ont jamais interrompu le traitement (Prod'Hon *et al.*, 1979 a et b; Philippon *et al.*, 1981).

Au plan épidémiologique, compte tenu du phénomène puissant de limitation dans la transmission de l'onchocercose de savane, l'élimination du réservoir de microfilaries par les schémas utilisant la diéthylcarbamazine ne pourrait être obtenue que par la négativation presque totale des sujets traités, peu compatible, en l'état actuel de nos connaissances, avec les exigences d'une chimiothérapie de masse.

En revanche, au plan thérapeutique, l'utilisation de tels schémas en chimiothérapie de masse est bénéfique en abaissant la densité microfilarienne dermique à un niveau tolérable pour la santé de l'individu.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - CLAVEAU A.M., PICQ J.J., ROUX J.- 1974 - A propos de l'onchocercose: suite d'un bilan de 4 années de collaboration entre la Section Parasitologie du Centre Muraz et le Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital de Bobo-Dioulasso. In : Rapport final de la 14ème Conf. Techn. OCCGE, Bobo-Dioulasso, Documents annexes.
- 2 - LARTIGUES J.J. 1964 - Thérapeutique de l'onchocercose en campagne de masse. Méd. Trop., 24, 680-684.

- 3 - MAZZOTTI R., HEWITT R., 1948 - Tratamiento de la oncocerciasis per el chlorura de l diethyl carmabyl methyl piperazine. Med. Rev. Mex., 28, 39-42
- 4 - O.M.S., 1975 - Groupe Scientifique Consultatif OMS - Rapport du groupe de travail sur la chimiothérapie de l'onchocercose, l'efficacité et la toxicité des médicaments. OCP/SAP, 1975, 1.
- 5 - PHILIPPON G., MOREAU J.P., LE CHAPOIS D., PROD'HON J., FLYE SAINTE-MARIE F. - 1981, Evaluation de protocoles de traitement collectif de l'onchocercose par la diéthylcarbamazine. Méd. Trop., 41, 6, 613-618.
- 6 - PICQ J.J., ROLLAND A., ROUX J., 1974 - Thérapeutique par le Moranyl dans un village d'endémie onchocercienne. Premiers résultats. In: Rapport final de la 14ème Conf. Techn. OCCGE, Bobo-Dioulasso; Documents annexes.
- 7 - PICQ J.J., ROUX J., 1973 - Faits nouveaux dans l'onchocercose : la microfilarurie, sa répartition géographique, ses rapports avec les densités microfilarieuses cutanées, l'albuminurie et la chimiothérapie. Premiers résultats. Méd. Trop., 33, 5, 451-461.
- 8 - PROD'HON G., FLYE SAINTE-MARIE F., MOREAU J.P., DESFONTAINE M. 1979 a. - Chimiothérapie de l'onchocercose. II. Evaluation de l'activité de deux schémas thérapeutiques associant diéthylcarbamazine + lévamisole sur la densité microfilarienne d' *Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) Méd. Trop., 39, 6, 631-635.
- 9 - PROD'HON J., MOREAU J.P., MONGIN C. 1979 - Chimiothérapie de l'onchocercose. I. Essais de traitement de masse par la diéthylcarbamazine, le lévamisole et l'association diéthylcarbamazine + lévamisole - Méd. Trop., 39, 6, 619-628.
- 10 - ROLLAND A., THYLEFORS B., 1983 - Les bases du traitement et de la prévention de l'onchocercose oculaire. Rapport présenté à l'assemblée générale de la ligue contre le trachome. In : Rapport du LXXXIX Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie, Paris, 10 mai 1983.
- 11 - THYLEFORS B., 1977 - Report on drug trials with Levamisole. Doc. Techn. OCP, Ouagadougou, Haute-Volta, OCP/EPI/77.35.

RELATION ENTRE ONCHOCERCOSE ET NUTRITION

Par G. PARENT¹, P. LE FRANCOIS¹, A.M. NDIAYE²

N° 8 520/ 84/Doc.Tech.OCCGE

INTRODUCTION

La différence observée depuis longtemps entre l'onchocercose de type savane et celle de type forêt, qui concerne essentiellement les lésions oculaires, a donné lieu à diverses hypothèses explicatives parmi lesquelles il pourrait y avoir une influence de facteurs nutritionnels. En effet, l'alimentation diffère entre région de savane et de forêt et ceci a été à l'origine de quelques travaux comparatifs qui ont étudié le rôle éventuel joué par divers nutriments tels que les protéines, les vitamines du groupe B surtout la vitamine A sur la pathogénicité de l'infestation onchocerquienne. En vérité, comme nous le verrons, nos connaissances en ce domaine sont encore réduites.

1.- ONCHOCERCOSE ET NUTRITION PROTEINO-ENERGETIQUE

Très peu de travaux ont été effectués concernant les interactions entre l'état de nutrition protéique et l'onchocercose; de plus les résultats ne sont pas toujours concordants.

Buck et al.(1971) au Tchad ont constaté que les onchocerquiens qui éliminaient des microfilaries dans leurs urines avaient un rapport poids/taille inférieur à celui des témoins; ce rapport était inversement proportionnel au nombre de microfilaries trouvé dans la biopsie cutanée ($r = -0,45$). Ils n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les teneurs en protides totaux et hémoglobine des sujets avec ou sans microfilaries. Seule l'albuminémie moyenne est abaissée chez les hommes porteurs de microfilaries : 28,1 contre 30,4 g/l chez les témoins ($P < 0,05$).

¹ - Nutritionnistes de l'ORSTOM, ORANA - BP 2089, DAKAR Sénégal

² - Directeur de l'ORANA

Ceci n'a pas été retrouvé au nord Cameroun par Joseph et al. (1979) qui n'ont pas observé de variation sensible des teneurs en protides totaux et en albumine avec la charge microfilarienne. Toutefois chez les enfants présentant des microfilaries *O. volvulus* la teneur en phosphatase alcaline s'abaisse quand la charge microfilarienne augmente ($r = -0.50$, $P < 0.001$). Cela peut témoigner d'une modification du métabolisme phospho-calcique, modification minime, puisqu'elle ne s'est traduite par aucune manifestation clinique pathologique.

2.- ETAT VITAMINIQUE ET ONCHOCERCOSE

A notre connaissance, deux travaux mentionnent le rôle des *vitamines du groupe B*.

Lowenstein (1970) rapporte que les lésions dues à la pellagre et à la carence en riboflavine sont plus fréquentes dans les villages où l'endémicité onchocerquienne est plus forte; ces lésions semblent associées à la sévérité des lésions oculaires.

De même Rodger (1973) a souligné la liaison pouvant exister entre la carence en vitamine B en général et les lésions oculaires de l'onchocercose.

Il faut noter que l'essentiel des études concerne les relations entre *vitamines A* et onchocercose.

Il est en effet frappant de remarquer que la xérophtalmie (lésions oculaires provoquées par la carence en vitamine A) est plus fréquente en zone de savane, où l'incidence des lésions oculaires graves du segment postérieur de l'oeil provoquées par l'onchocercose est élevée. Au contraire, en région forestière la xérophtalmie est inexistante, du fait d'un apport élevé de vitamine A d'origine végétale (sous forme de caroténoïdes) et de même les lésions oculaires de l'onchocercose y sont moins fréquentes et moins sévères.

Existerait-il donc une relation entre onchocercose et vitamine A ?

Depuis que cette hypothèse nutritionnelle a été soulevée par Rodger (1957, 1960, 1962) et par Lowenstein (1970) pour tenter d'expliquer la différence de gravité des lésions oculaires de l'onchocercose entre région de savane et de forêt, les liens de causalité n'ont pas encore été démontrés.

Rodger (1960) avait observé chez dix onchocerquiens que leur vitaminémie A était plus basse ($7,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) que celle des témoins ($24 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) avec une consommation journalière de 4 000 ui. Ceci était d'autant plus significatif qu'en zone forestière où la consommation de vitamine A était nettement plus élevée, (12 000 ui/j) et où sévissait également l'endémie onchocerquienne, il y avait absence de lésions oculaires. L'auteur avait également constaté qu'un apport de vitamine A pouvait dans certains cas améliorer l'acuité visuelle des sujets affectés de lésions oculaires du segment postérieur de l'oeil (Rodger 1957).

Par contre Woodruff et al. (1963) n'ont pas observé de liaison entre les taux de vitamine A et la gravité des signes oculaires de l'onchocercose chez 49 Ougandais. Quelques cas de carence en vitamine A ont été décelés. Mais comme le soulignent les auteurs, il est possible que ces patients aient eu une carence en vitamine A dans le passé, suffisante pour causer des dommages tissulaires alors que le régime actuel s'est amélioré, si bien que les les taux observés étaient normaux.

Une autre étude plus récente de Joseph et al. (1979) au nord Cameroun n'a pas non plus permis de mettre en évidence de liaison entre vitaminémie A et microfilarémie. Paradoxalement la vitaminémie moyenne des adultes porteurs de microfilaires O. volvulus était plus élevée chez les sujets présentant une pathologie oculaire onchocerquienne que chez les sujets sans lésion oculaire. En fait, étant donné les faibles effectifs étudiés, ces résultats ne sont pas apparus suffisamment probants aux auteurs qui avaient observé par ailleurs quelques cas de xérophtalmie dans cette région de savane.

Ky et al. (1979) ont montré au Soudan que les taux sériques de vitamine A sont normaux chez les onchocerquiens comme chez les témoins. Cependant les patients du sud Soudan présentant des lésions oculaires et cutanées de l'onchocercose avaient en moyenne une plus faible teneur sérique en vitamine A.

Dans un village de région forestière de la Côte d'Ivoire, Haller et Lauber (1980) ont constaté que le taux moyen de vitamine A est significativement plus bas chez les enfants porteurs de microfilaires de l'onchocercose que chez les non infestés (16,6 contre 22,6 µg/100 ml). Les taux de carotène restent inchangés. Cette liaison a été trouvée malgré un apport en vitamine A suffisant comme l'a montré l'enquête alimentaire effectuée dans le même village par Nzi et Sylla (1980): les apports de β carotène couvraient plus de six fois le besoin en vitamine A de l'individu moyen.

DISCUSSION

Pour tenter d'expliquer les différences entre les prévalences des lésions oculaires onchocerquiennes en zone de forêt et en zone de savane, les hypothèses les plus fréquemment soulevées concernent le parasite lui-même (souche différente d'O. volvulus, charge filarienne plus forte en savane); cependant la participation de facteurs nutritionnels peut être aussi retenue.

Les interactions entre l'état nutritionnel et les infections ont fait l'objet de nombreux travaux, Scrimshaw et al. (1971) qui en on fait la revue ont observé que le plus souvent il s'agissait d'un effet synergique, la malnutrition aggravant l'infection et inversement.

Concernant l'onchocercose, cette revue bibliographique démontre à la fois la pauvreté de nos connaissances en ce domaine et la discordance entre les résultats observés.

Il serait donc souhaitable dans un premier temps que des études épidémiologiques plus approfondies recherchent les liens éventuels entre la maladie onchocerquienne d'une part et la carence ou l'excès de tel ou tel nutriment d'autre part.

Etant donné la pathogénie de l'onchocercose, des observations longitudinales sur plusieurs années seraient nécessaires pour résoudre ce problème, car, comme le faisait remarquer Woodruff, il faudrait connaître l'état nutritionnel du sujet infesté avant que les dommages tissulaires apparaissent.

Une enquête transversale pourrait cependant répondre à la question suivante : la xérophtalmie est-elle un problème de santé publique dans les régions à endémie onchocercienne ?

A court terme il serait également intéressant d'observer s'il existe des variations annuelles dans les manifestations pathologiques de l'onchocercose (prurit, nodules sous-cutanés, lésions oculaires) qui traduisent des réactions de l'organisme vis-à-vis du parasite; en effet la couverture des besoins alimentaires varie et la classique "période de soudure" est connue; peut-être s'accompagne-t-elle d'une modification de la maladie onchocercienne ?

Ces études épidémiologiques devraient se prolonger dans un second temps par des recherches plus fondamentales afin de déterminer à quel niveau peut agir tel ou tel nutriment : s'agit-il d'une action au niveau de la réaction inflammatoire, ou de la réponse immune humorale ou cellulaire ?

Sans vouloir nier le rôle prépondérant du parasite dans la pathogénie de l'onchocercose il n'est pas moins probable que la capacité de résistance de l'hôte ait une part d'influence sur la conséquence la plus grave de la maladie, à savoir les besoins oculaires, il est connu que cette capacité est sous la dépendance partielle de l'état nutritionnel.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - BUCK A.A., ANDERSON R.I., COLSTON J.A.C., WALLACE C.K., CONNOR D.H., HARMAN L.E., DONNER M.W., GANLEY J.P. - Microfilaruria in onchocerciasis. Bull. WHO, 1971, 45, 353-369
- 2 - HALLER L., LAUBER E., - Etude des interactions entre les taux sériques de vitamines et les parasitoses communément répandus en zone tropicale. Acta Tropica 1980, 37, suppl. 11, 110-119
- 3 - JOSEPH A., LE FRANCOIS P., GALLON G., CORNU A., DELPEUCH F., CHEVALIER P. - Quelques résultats biochimiques obtenus dans le foyer d'onchocercose de Touboro (Cameroun)
- 4 - KY M., TURUNEN U., KA G. - Serum vitamin A levels of patients with onchocerciasis from two areas of the Sudan. J. Trop. Med. Hyg., 1979, 82, 6, 122-127
- 5 - LOWENSTEIN F.W. - Nutrition and infection in Africa - Nutrition Abstracts and Reviews 1970, 40, 2, 373-393
- 6 - NZI G., SYLLA B.S. - Enquête de consommation alimentaire. Acta Tropica 1980, 37, suppl. 11, 34-40

ORGANISATION DE COORDINATION ET DE COOPERATION
POUR LA LUTTE CONTRE LES GRANDES ENDEMIES

O . C . C . G . E

BP. N° 153 BOBO DIULASSO (Burkina Faso)

Tél : 99 - 11 - 79 - 99 - 11 - 91

L' O . C . C . G . E
ET
L' ONCHOCERCOSE