



Au plan épidémiologique, compte tenu du phénomène de limitation dans la transmission de l'onchocercose, particulièrement en zone de savane (BAIN, 1971 ; PHILIPPON, 1977), l'élimination du réservoir de microfilaires 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.

## I. - METHODOLOGIE

### Sélection des malades.

Les malades viennent de villages de savane maintenus sous couverture insecticide (programme de lutte contre l'onchocercose dans la région du Bassin de la Volta) situés dans la région sud-ouest de la Haute-Volta.

### Rythme et composition des bilans de contrôle.

Des bilans de contrôle ont été effectués avant traitement (bilans J<sub>0</sub>), immédiatement après (bilans M<sub>0</sub>) et 1, 2, 4, 6, 9 et 12 mois après la fin du traitement (bilans M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>4</sub>, M<sub>6</sub>, M<sub>9</sub> et M<sub>12</sub>).

La composition des bilans fut la suivante :

— bilan parasitologique : recherche des micro-

— durée du traitement : 21 jours ;

— dose standard : 400 mg par jour et par personne, la dose totale étant atteinte progressivement en cinq jours (1<sup>er</sup> jour : 25 mg ; 2<sup>e</sup> jour : 50 mg ; 3<sup>e</sup> jour : 100 mg ; 4<sup>e</sup> jour : 200 mg), soit une dose totale de 7,175 g.

*Protocole d'essai du lévamisole* (comprimés dosés à 30 mg de chlorhydrate) :

— durée du traitement : 21 jours ;

— dose standard : 120 mg par jour et par personne, la dose totale étant atteinte progressivement en quatre jours (1<sup>er</sup> jour : 30 mg ; 2<sup>e</sup> jour : 60 mg ; 3<sup>e</sup> jour : 90 mg), soit une dose totale de 2,34 g.

*Protocole d'essai de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole :*

— durée du traitement : 21 jours ;

— dose standard : 200 mg de diéthylcarbamazine, la dose totale étant atteinte progressivement en quatre jours (1<sup>er</sup> jour : 25 mg ; 2<sup>e</sup> jour : 50 mg ; 3<sup>e</sup> jour : 100 mg) et 60 mg de lévamisole (la dose totale étant atteinte en deux jours (1<sup>er</sup> jour : 30 mg) par jour et par personne soit des doses totales de 3,775 g de diéthylcarbamazine et 1,23 g de lévamisole.

Moyenne de Williams (MW) =

$$\text{antilog} \left[ \frac{\sum \log (D \text{ mf } i + 1)}{N} \right]$$

Les variations du bilan sérologique sont appréciées par l'évolution des moyennes géométriques des titres d'anticorps et taux d'immunoglobulines.

Nous n'avons pas constitué de groupe témoin : "en effet, en chimiothérapie parasitaire, la question des témoins n'est pas primordiale car, pour bon nombre de maladies parasitaires, il existe une connaissance rétrospective de base sur l'histoire naturelle du parasite chez l'homme permettant de comparer les variations sans traitement à celles provoquées par l'interférence expérimentale et on a recours, pour évaluer l'effet du médicament sur les parasites, à des méthodes objectives de mesure et de numération et non à une évaluation subjective de modifications symptomatiques" (*in* : O.M.S., 1972).

## II. - PROTOCOLE D'ESSAI DE LA DIETHYLCARBAMAZINE

### Sélection des malades.

Nous avons sélectionné 23 onchocerquiens adultes (13 hommes et 10 femmes).

Les densités microfilariennes individuelles avant traitement varient de 15 à 245 et leur moyenne de Williams est égale à 70,3.

### Complications

Les effets secondaires, observés dans les premiers jours du traitement, ont nécessité l'arrêt de celui-ci pendant vingt-quatre heures chez un sujet et l'arrêt du travail pendant cinq jours pratiquement chez tous les sujets traités.

Les complications (prurit chez dix sujets, accès fébriles chez trois sujets, arthralgies chez quatre sujets, syndrome ganglionnaire chez quatre sujets et altération de l'état général) ont été constatées principalement chez les sujets présentant de fortes densités microfilariennes ; elles ont cédé à l'administration d'aspirine, d'antihistaminique (prométhazine) et de corticoïdes.

### Résultats des bilans.

#### Bilan parasitologique

La moyenne de Williams (MW) des Dmfi chute brusquement de 70,3 à 3,5 microfilaires dès la fin du traitement (M<sub>0</sub>) (tableau I). La moyenne se maintient très bas, jusqu'à M<sub>9</sub> mais remonte nettement à 23,7 mf au contrôle M<sub>12</sub> soit un an après la fin du traitement.

Le taux de réduction initial est très fort (95 p. 100). Il se maintient entre 86 et 95 p. 100 jusqu'à M<sub>9</sub>. Il ne diminue réellement qu'à partir de M<sub>12</sub> où il descend à 60 p. 100 (tableau I et figure 1).

Le taux de participation a toujours été élevé, supérieur à 70 p. 100, sauf au contrôle M<sub>6</sub> qui correspondait à la période des récoltes.

#### Bilan sérologique

Nous donnons (tableau II) l'évolution des moyennes géométriques des titres d'anticorps immunofluorescents (MGT ou GRMT des auteurs anglo-saxons) et des taux d'immunoglobulines IgA, IgM et IgG au cours des différents bilans.

Les titres d'anticorps immunofluorescents s'élèvent immédiatement après traitement et reviennent ensuite à des valeurs proches du niveau initial (figure 2).

L'augmentation des taux d'immunoglobulines est peu sensible au niveau des IgA et IgG. Un an après le traitement, ces taux sont proches de ceux constatés initialement, sauf en ce qui concerne les IgA qui restent à un taux sensiblement plus élevé.

TABLEAU I  
Résultat du protocole diéthylcarbamazine.

	J <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>9</sub>	M <sub>12</sub>
Moyennes de Williams des densités microfilariennes individuelles	70,3	3,5	5,2	3,2	11,8	13,2	7,1	23,7
Taux de réduction calculés sur les MW (en pourcentage)		95	93	95	83	81	90	66
Taux de participation (en pourcentage)	100	78	91	83	74	65	74	78

TABLEAU II

Protocole d'essai : diéthylcarbamazine.

Evolution des moyennes géométriques des titres d'anticorps immunofluorescents (MGT/IF) et des taux d'immunoglobulines IgA, IgM et IgG au cours de différents bilans.

	J <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>9</sub>	M <sub>12</sub>
MGT/IF	131,25	207,49	183,79	128,84	115,47	144,92	102,17	122,19
IgA (1)	179,04	277,58	276,17	303,28	277,28	Prélèvements effectués	459,15	276,22
IgM (1)	180,50	208,72	211,84	218,92	209,59	non effectués	241,03	170,07
IgG (1)	2019,60	2938,79	2975,87	3230,73	2810,70		3113,24	1951,82

(1) mg/100 ml.

FIG. 1 — EVOLUTION DES MOYENNES DE WILLIAMS DES D. MF. I. GROUPES PLACEBO ET TRAITES

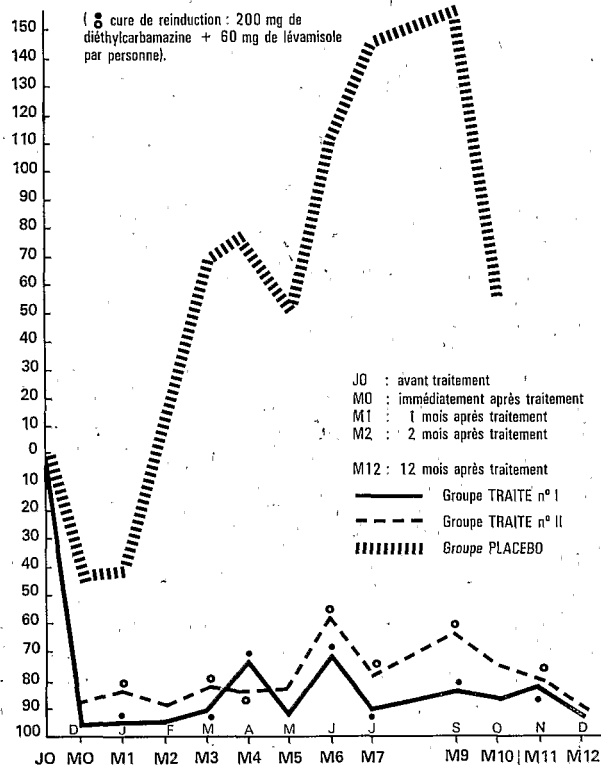
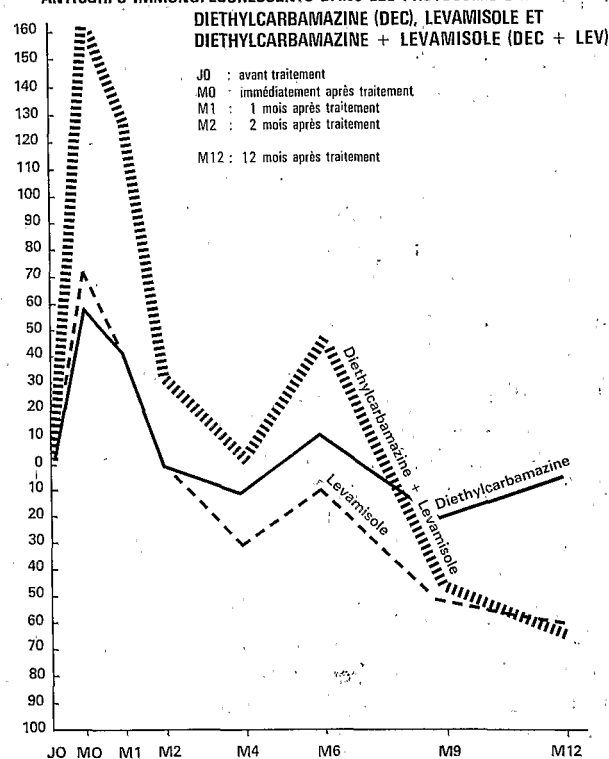


FIG. 2 EVOLUTION DU TAUX DE VARIATION DES MOYENNES GEOMETRIQUES DES ANTICORPS IMMUNOFLUORESCENTS DANS LES PROTOCOLES D'ESSAIS.

**Discussion.**

Le principe d'une cure unique pendant un certain laps de temps avec des doses assez élevées de diéthylcarbamazine a déjà été proposé par certains auteurs : MAZZOTTI (1948), second Comité O.M.S. d'experts (1966), RICHET (1967).

La plupart des résultats sont concordants en ce

action persistante aussi longue (9 mois) que celle que nous avons obtenue : MAZZOTTI (1949) et BURCH (1949 et 1950) ont observé une telle action chez un petit nombre de malades (biopsies toujours négatives 6 à 14 mois après traitement). Par contre, WANSON (1950) et DUKE (1957) observent une action beaucoup moins prolongée. En particulier, DUKE, après une cure comparable à la nôtre (7 et 7,7 g en cure



rescents (MGT/IF) et des taux d'immunoglobulines IgA, IgM et IgG au cours des différents bilans.

Les titres d'anticorps immunofluorescents s'élèvent immédiatement après traitement et redescendent rapidement pour être, une année après le traitement, à des valeurs inférieures à celles observées avant traitement (figure 2). L'augmentation des immunoglobulines n'est appréciable que deux à six mois après le traitement, particulièrement en ce qui concerne les IgA.

### Discussion

Le lévamisole est un produit actif vis-à-vis de nombreux nématodes, en particulier sur leur phase larvaire. Son activité a été testée sur certaines filaires : *Brugia malayi* (JOON-WAH et coll., 1974 ; O'HOLAHAN et ZAMAN, 1974), *W. bancrofti* (GENTILINI et coll., 1970 ; ZAMAN et MOTI-LAL, 1973 ; CHOWDHURY, 1975 ; MOREAU et coll., 1975 ; MERLIN et coll., 1976).

Dans l'onchocercose, certains auteurs (DUKE, 1974 et 1975 ; O.M.S., 1975) estiment que le lévamisole n'a pas de rôle à jouer, n'étant efficace qu'à une posologie beaucoup trop élevée.

L'action du lévamisole, aux doses où nous l'avons employé, est comparable aux résultats de ces auteurs : un certain effet du médicament est sensible un à deux mois après traitement, mais il décroît rapidement ensuite.

La différence d'action du produit sur les microfilières d'*O. volvulus* constatée par GENTILINI et coll. (1970), peut être expliquée par la différence du schéma thérapeutique.

La remontée des densité microfiliariennes neuf mois après traitement correspond aux variations normales des densités microfiliariennes en dehors de tout traitement (FUGLSANG et coll., 1976).

Le lévamisole agit également sur les fonctions immunitaires déficientes et le résultat obtenu est une normalisation de ces fonctions qui n'excède pas les valeurs habituelles.

## IV. - PROTOCOLE D'ESSAI DE L'ASSOCIATION

### DIETHYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE

#### Sélection des malades

Nous avons sélectionné 29 onchocerciens adultes (18 hommes et 11 femmes).

Les densités microfiliariennes individuelles avant traitement varient de 4 à 356 et leur moyenne de Williams est égale à 78,6.

#### Complications

Les effets secondaires observés ont été mineurs (7 cas de prurit dont 4 avec petits accès fébriles, un cas d'hypertrophie ganglionnaire). Ils ont cédé rapidement à l'administration de prométhazine, aspirine et corticoïdes et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

#### Résultats des bilans

##### Bilan parasitologique

La moyenne (MW) des Dmfi avant traitement est de 78,6 microfilières (tableau V). Cette moyenne chute à 2,8 dès la fin du traitement ( $M_0$ ) et se maintient à un niveau très bas jusqu'à  $M_4$  avant de remonter à  $M_6$  pour dépasser ou avoisiner la moyenne initiale à  $M_9$  et  $M_{12}$ .

Le taux de réduction initial est très élevé (97 p. 100). Il diminue à partir de  $M_4$  (86 p. 100) et de  $M_6$  (66 p. 100) pour s'annuler à partir de  $M_9$  (tableau V et figure 1).

Le taux de participation lors des différents contrôles a toujours été supérieur à 75 p. 100 sauf au dernier contrôle ( $M_{12}$ ).

##### Bilan sérologique

Nous donnons (tableau VI) l'évolution des moyennes géométriques des titres d'anticorps immunofluorescents (MGT/IF) et des taux d'immunoglobulines IgA, IgM et IgG au cours des différents bilans.

TABLEAU V

Résultats du protocole diéthylcarbamazine + lévamisole.

	$J_0$	$M_0$	$M_1$	$M_2$	$M_4$	$M_6$	$M_9$	$M_{12}$
Moyennes de Williams des densités microfiliariennes individuelles	78,6	2,8	2,9	6,5	10,5	25,9	107,6	73,8
Taux de réduction calculés sur les MW (en pourcentage)		96	96	91	86	66	nul	nul
Taux de participation (en pourcentage)	100	97	97	97	76	79	83	62

TABLEAU VI

Protocole d'essai : association diéthylcarbamazine + lévamisole.  
Evolution des moyennes géométriques des titres d'anticorps immunofluorescents (MGT/IF)  
et des taux d'immunoglobulines IgA, IgM et IgG au cours des différents bilans.

	J <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>9</sub>	M <sub>12</sub>
MGT/IF	135,35	353,31	312,18	177,30	136,68	197,58	73,08	49,05
IgA (1)	187,24	188,60	222,43	242,8	256,71	223,67	205,17	182,19
IgM (1)	235,02	308,84	323,85	335,57	318,09	279,39	245,54	253,03
IgG (1)	2862,41	3331,30	3109,64	3715,26	3453,99	3266,22	2571,74	2687,11

Les titres d'anticorps immunofluorescents sont élevés immédiatement après le traitement mais redescendent quatre mois après traitement à des valeurs proches de celles observées initialement (figure 2). L'augmentation des taux d'immunoglobulines est variable : en général sensible dès la fin du traitement (IgM et IgG) mais ne persistant pas au-delà de six

p. 100 à + 156 p. 100 par rapport à la moyenne initiale) chez les habitants d'un village sous couverture insecticide (PROD'HON et coll., 1979).

Des variations similaires ont été constatées dans d'autres villages de savane sous couverture insecticide (PROST et PROD'HON, 1978) : à Pérou (Mali), des

ne peut être proposé comme traitement de masse, en raison de l'importance des effets secondaires, mais c'est un traitement microfilaricide de référence quant aux résultats obtenus.

Le lévamisole utilisé isolément a une action négligeable sur les microfilaires d'*O. volvulus*.

Dans l'association diéthylcarbamazine + lévamisole, l'action antihelminthique du lévamisole à la posologie utilisée doit être considérée comme négligeable. L'hypothèse d'une action synergique de ces deux médicaments peut être envisagée mais est à confirmer par la détermination de l'activité propre de la diéthylcarbamazine dans cette association.

Nous avons noté avec l'association diéthylcarbamazine + lévamisole une élévation très importante des anticorps immunofluorescents après traitement, beaucoup plus importante qu'avec les schémas thérapeutiques utilisant ces produits à doses doubles (figure 2).

Les résultats obtenus avec l'association diéthylcarbamazine + lévamisole (action précoce, intense et persistante, complications thérapeutiques mineures)

moins longtemps qu'avec le schéma thérapeutique utilisant la diéthylcarbamazine seule, mais le risque thérapeutique ne peut justifier l'emploi de ce dernier médicament à dose élevée. Par ailleurs, l'activité de cette association pourrait être prolongée par des cures de réinduction.

L'hypothèse d'une action synergique de l'association de ces deux médicaments peut être envisagée, mais reste à confirmer par l'étude d'un schéma thérapeutique utilisant la diéthylcarbamazine isolément à 200 mg/jour/personne, l'action du lévamisole seul étant négligeable aux doses employées dans cette association.

L'étude de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole devra être poursuivie pour en déterminer la modulation optimale dans un éventuel traitement de masse de l'onchocercose.

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions MM. GEORGES et MANGENOT, chefs de la section pharmacie du Centre Muraz pour le dosage des anti-



## BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ASHBURN L.L., BURCH T.A. et BRADY F.J. — Pathologic effects of Suramin, Hetrazan and Arsenamide on adult *Onchocerca volvulus* — *Bol. Oficina Sanitaria Panamericana*, 1949, 28, 11, 1107-1117.
- 2 — BAIN O. — Transmission des filarioses. Limitation des passages des microfilaïres ingérées vers l'hémocèle du vecteur. Interprétation — *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1971, 46, 5, 613-631.
- 3 — BURCH T.A. — Experimental therapy of onchocerciasis with Suramin and Hetrazan — *Bol. Oficina Sanitaria Panamericana*, 1949, 28, 3, 233-248.
- 4 — BURCH T.A. — Observaciones referentes al tratamiento de la oncocercosis con Suramin y Hetrazan — *Rev. Salubridad y Asistencia* (Guatemala), 1950, 3, 4.
- 5 — CHOWDHURY A.B. — Report on clinical evaluation of levamisole (R 12 564) in filariasis — *Status report, Etnor India*, December 1975.
- 6 — DUKE B.O.L. — The reappearance rate of increase and distribution of the microfilariae of *Onchocerca volvulus* following treatment with diethylcarbamazine — *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1957, 51, 1, 37-44.
- 7 — DUKE B.O.L. — The effects of drugs on *Onchocerca volvulus*. 1. Methods of assessment, population dynamics of the parasite and the effects of diethylcarbamazine — *Bull. Org. mond. Santé*, 1968, 39, 137-146.
- 8 — DUKE B.O.L. — The effects of levamisole on *Onchocerca volvulus* (correspondance) — *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1974, 68, 1, 71.
- 9 — *Onchocerca perstans* — *Tarns. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1975, 69, 3, 359-360.
- 17 — MARTINEZ BAEZ M. — Accion del hetrazan sobre *Onchocerca volvulus* al estado adulto — *Medicina*, Mexico, 1952, 32, 664, 521-523.
- 18 — MARTINEZ BAEZ M. — Nuevos datos acerca de la accion del hetrazan sobre *Onchocerca volvulus* al estado adulto — *Rev. Inst. Salubridad y Enfermedades trop.*, Mexico, 1953, 13, 1, 71-75.
- 19 — MAZZOTTI L. — Onchocerciasis in Mexico — *Proc. 4th Intern. Congr. on trop. Med. and Malaria* (Session I of section IV) Washington D.C., 1948, pp. 3-8.
- 20 — MAZZOTTI L. — Estudio acerca del tratamiento de la oncocercosis — *Medicina*, Mexico, 1949, 29, 571, 1-5.
- 21 — MERLIN M., CARME B., KAEUFFER H. et LAIGRET J. — Activité du lévamisole (Solaskil) dans la filariose lymphatique à *Wuchereria bancrofti* variété *pacifica* — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1975, 69, 3, 257.
- 22 — MOREAU J.-P., RADANIELINA R. et BARBIER P. — Activité du lévamisole dans la filariose de Bancroft. Evolution de la microfilariémie au cours d'une cure de 12 jours et après un recul de 45 jours — *Méd. trop.*, 1975, 35, 6, 451-455.
- 23 — O'HOLOHAN R. et ZAMAN V. — Treatment of *Brugia malayi* infection with levamisole — *J. trop. Med. Hyg.*, 1974, 77, 5, 112-115.
- 24 — O.M.S. — Comité O.M.S. d'experts de l'onchocercose. 2<sup>e</sup> rapport — *Org. mond. Santé, Série Rap. techn.*, 1966, 335, 101 pages.

- 32 — RICHET P. — La thérapeutique de l'onchocercose dans les Etats africains membres de l'OCCGE — *In* : *Rap. final de la 7<sup>e</sup> Conférence technique de l'OCCGE, Bobo-Dioulasso* (18-24 mars 1967), pp. 215-236.
- 33 — ROUGEMONT A., BOISSON M.-E., BORGES DA SILVA G. et ZANDER N. — Un essai de traitement collectif par la diéthylcarbamazine dans un village d'hyperendémie onchocerquienne de la région de Bamako (Mali) — *Bull. Org. mond. Santé*, 1976, 54, pp. 403-410.
- 34 — WANSON M. — Contribution à l'étude de l'onchocercose africaine humaine (problème de prophylaxie à Léopoldville) — *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1976, 30, 671-863.
- 35 — ZAMAN V. et MOTI LAL — Treatment of *Wuchereria bancrofti* with levamisole — *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1973, 67, 4, 610.