

# CHIMIOThERAPIE DE L'ONCHOCERCOSE

## I. ESSAIS DE TRAITEMENT DE MASSE PAR LA DIETHYLCARBAMAZINE, LE LEVAMISOLE ET L'ASSOCIATION DIETHYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE \*

par

J. PROD'HON (1), J.-P. MOREAU (2) et C. MONGIN (3)

### SUMMARY

#### ONCHOCERCIASIS CHEMOTHERAPY

#### I. EVALUATION OF MASS TREATMENT BY DIETHYLCARBAMAZINE, LEVAMISOLE AND THEIR ASSOCIATION.

The effect of three therapeutic schemes on dermal microfilarian density of *Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) has been studied. The three schemes are :

A - Diethylcarbamazine : 400 mg per day per patient during 21 days on a group of 23 subjects.

B - Levamisole : 120 mg per day per patient during 21 days on a group of 29 subjects.

C - Diethylcarbamazine : 200 mg + levamisole 60 mg per day per patient during 21 days on a group of 29 subjects.

The following observations can be reported :

- quick, potent and lasting (nine months after ending treatment) effect of diethylcarbamazine ;
- unnoticeable effect of levamisole ;
- quick, potent and lasting (from four to six months after ending treatment) effect of the combination C above.

In conclusion :

— The side effect observed at the beginning with diethylcarbamazine prohibits the application of scheme A for mass treatment.

— The association diethylcarbamazine + levamisole gave interesting results, more especially as side effect was slight at the beginning of the treatment. The assumption of possible correlated action on the part of these two drugs must be confirmed by further study of the particular action of diethylcarbamazine.

— Some different posologies of the association diethylcarbamazine + levamisole are under study to determine the optimum regimen for mass treatment.

### INTRODUCTION

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.

Parmi les médicaments efficaces disponibles, seule la diéthylcarbamazine microfilaricide *per os*, peut répondre aux exigences d'un traitement de masse bien que l'importance de certains de ses effets secondaires doive en faire conseiller l'utilisation avec prudence, particulièrement en cas de densité microfilarienne dermique élevée.

Bien que l'on estime que le lévamisole, anti-helminthique efficace vis-à-vis de nombreux hématoles, utilisé seul n'aura probablement pas de rôle à jouer dans le traitement de l'onchocercose, l'étude de son association avec la diéthylcarbamazine (ou d'autres filaricides) a été recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (O.M.S.) (1975).

Nous avons donc étudié, chez des onchocerciens provenant de villages de savane sous couverture insecticide, les effets de protocoles thérapeutiques utilisant la diéthylcarbamazine, le lévamisole et l'association diéthylcarbamazine + lévamisole en vue de déterminer une chimiothérapie de masse visant essentiellement à abaisser la densité microfilarienne dermique d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) à un niveau tolérable pour la santé de l'individu, c'est-à-dire à un niveau permettant d'éviter les complications oculaires.

(1) Parasitologue de l'O.R.S.T.O.M., section parasitologie du Centre MURAZ - B.P. 153, Bobo-Dioulasso, Haute-Volta.

(2) Médecin en chef, biologiste des hôpitaux des Armées, directeur du Centre MURAZ.

(3) Médecin adjoint de la section parasitologie du Centre MURAZ.

(\*) Ces recherches ont bénéficié d'une subvention de l'Organisation mondiale de la Santé.

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 microfilaires d'*O. volvulus* par biopsie cutanée exsangue quantitative ("snip Q") à l'omoplate, aux deux crêtes iliaques et au mollet avec une pince à sclérectomie type WALZER ; les lectures ont été effectuées en eau distillée 30 minutes et, pour les lames négatives, 60 minutes après le prélèvement ; les résultats sont exprimés par la densité microfilarienne individuelle (Dmfi) qui représente la somme des microfilaires des quatre biopsies cutanées ;

— bilan ophtalmologique\* ;

— bilan sérologique : dosage des anticorps par la méthode d'immunofluorescence indirecte (antigène : broyat lyophilisé de *Setaria labiatopapillosa* (Perroncito, 1882), filaire de bovidé (PLOUVIER et LEROY, 1975) et des immunoglobulines IgM, IgA et IgG.

### Produits utilisés et protocoles thérapeutiques.

*Protocole d'essai de la diéthylcarbamazine* (comprimés dosés à 50 mg de citrate) :

— 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.

### Expression des résultats.

L'efficacité du traitement est appréciée par le taux de réduction\*\* des moyennes de Williams des densités microfilarieuses individuelles (Dmfi). Cette Dmfi est la somme des valeurs des quatre biopsies cutanées exsangues.

MARSHALL et coll. (1974) ont montré la nécessité d'utiliser une échelle logarithmique compte tenu de la distribution log-normale des densités microfilarieuses, ce qui conduit à utiliser la moyenne géométrique comme valeur caractéristique.

Lorsque comme dans notre expérimentation, nous utilisons des traitements susceptibles de réduire à 0 les densités microfilarieuses, il est plus facile d'utiliser la moyenne géométrique : chaque valeur de densité microfilarienne individuelle est systématiquement augmentée de 1 ce qui permet de supprimer l'inconvénient représenté par les valeurs nulles.

(\*) Bilan effectué par l'équipe ophtalmologique du programme régional de lutte contre l'onchocercose dans le Bassin de la Volta et dont les résultats paraîtront ultérieurement.

(\*\*) Le taux de réduction est calculé d'après la formule suivante :

$$TR = \frac{100 - (N_2 \times 100)}{N_1}, \quad N_1 \text{ et } N_2 \text{ étant respectivement les valeurs des densités microfilarieuses individuelles avant et après traitement.}$$

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

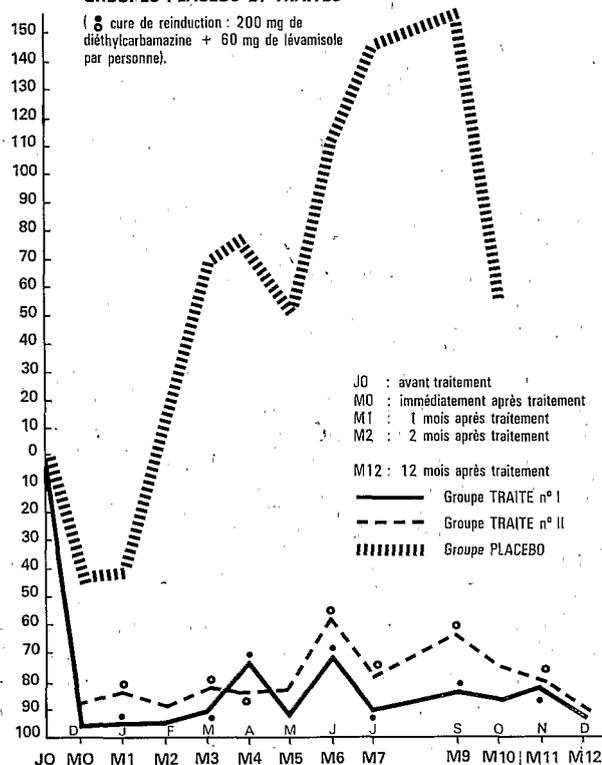
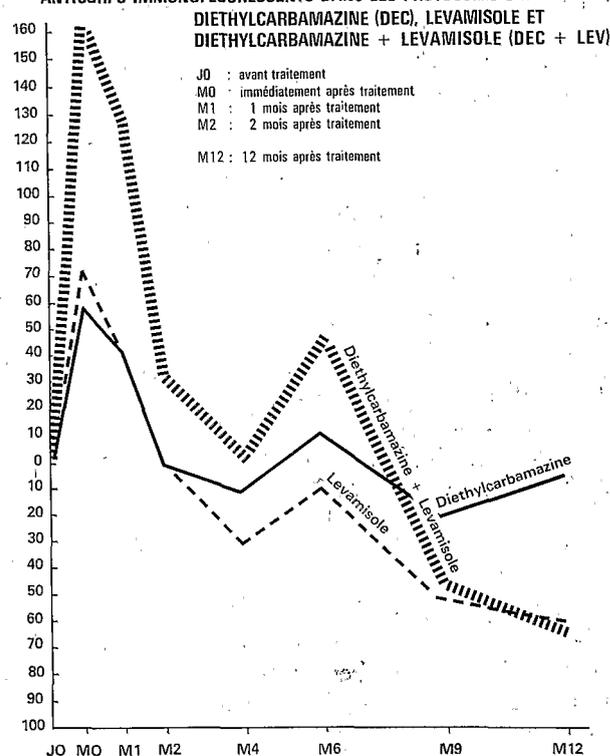


FIG. 2 EVOLUTION DU TAUX DE VARIATION DES MOYENNES GEOMETRIQUES DES ANTICORPS IMMUNOFLUORESCENTS DANS LES PROTOCOLES D'ESSAIS :



### 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 qui concerne l'action intense et précoce d'une cure prolongée et unique de diéthylcarbamazine à doses élevées, sur les densités microfilarieuses dermiques d'*O. volvulus*. Mais peu d'auteurs ont constaté une

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 unique) observe chez dix malades des taux de réduction à long terme, inférieurs aux nôtres : 51,3 p. 100 sept mois après traitement, et 31,8 p. 100 douze à treize mois après traitement, en faisant remarquer

que les malades étaient exposés à des infections itératives.

Plusieurs hypothèses ont été avancées, pouvant expliquer l'action prolongée de la diéthylcarbamazine employée à dose élevée : action partielle sur les vers adultes (ASHBURN et coll., 1949 ; MAZZOTTI, 1949 ; WANSON, 1950 ; MARTINEZ BAEZ, 1952 et 1953) ou blocage de la reproduction ou de l'émission des microfilaries.

Les effets secondaires importants qui ont suivi l'administration des premières doses de diéthylcarbamazine doivent en faire déconseiller l'utilisation, suivant le schéma étudié, en traitement de masse ; ils peuvent avoir un effet de dissuasion sur la participation des populations à des bilans de contrôle réguliers et sur la poursuite du traitement.

Dans l'ensemble, nos observations sont comparables à celles de HAWKING (1978) et différents auteurs cités par lui.

### III. - PROTOCOLE D'ESSAI DU LEVAMISOLE

#### Sélection des malades

Nous avons sélectionné 29 onchocerquiens adultes (16 hommes et 13 femmes).

Les densités microfilarieuses avant traitement varient de 6 à 358 et leur moyenne de Williams est égale à 93,9.

#### Complications

Les effets secondaires ont été mineurs (trois cas de prurit au deuxième jour de traitement) et ont cédé à l'administration de prométhazine (trois comprimés à 25 mg).

#### Résultats des bilans

##### Bilan parasitologique

La moyenne (MW) des Dmfi avant traitement est de 93,9 microfilaries (tableau III). Cette moyenne baisse lentement jusqu'à une valeur de 26,5 à M2. Elle remonte ensuite rapidement.

Le taux de réduction initial à la fin du traitement est faible (25 p. 100). Il atteint un maximum de 72 p. 100 à M2, mais il devient négligeable puis nul à partir de M6 (tableau III et figure 1).

Le taux de participation aux différents contrôles a toujours été supérieur à 80 p. 100 (tableau III).

##### Bilan sérologique

Nous donnons (tableau IV) l'évolution des moyennes géométriques des titres d'anticorps immunofluo-

TABLEAU III  
Résultats du protocole levamisole.

	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 microfilarieuses individuelles	93,9	70,5	38,7	26,5	54,6	76,9	206,4	83,5
Taux de réduction calculés sur les MW (en pourcentage)		25	59	72	42	18	nul	11
Taux de participation (en pourcentage)	100	100	97	93	86	93	79	79

TABLEAU IV  
Protocole d'essai : 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	132,15	228,99	186,64	130,29	91,90	120,64	62,89	50,91
IgA (1)	225,69	215,88	253,09	261,96	365,71	289,80	229,41	214,71
IgM (1)	269,34	325,56	312,08	363,15	337,82	302,46	234,04	243,70
IgG (1)	2879,41	2905,61	2865,88	3289,13	3384,10	3092,75	2571,50	2392,72

(1) mg/100 ml.

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 densités 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 mois.

### Discussion

La diéthylcarbamazine et le lévamisole étant utilisés à des posologies diminuées de moitié par rapport à celles des deux protocoles employant ces drogues isolément, l'association des deux médicaments a permis de constater une action précoce, importante et persistante (6 mois après traitement) sur les densités dermiques des microfilaries d'*O. volvulus*.

Cette action peut être due principalement à la diéthylcarbamazine ou à l'action des deux médicaments (on peut considérer comme négligeable l'activité du lévamisole à la posologie utilisée).

Certains auteurs (GENTILINI et coll., 1971 ; MAERTENS et WERY, 1975) ont déjà noté l'action importante de l'association du lévamisole avec un autre antihelminthique (respectivement action de l'association lévamisole et thiabendazole dans l'ankylostomiase et lévamisole et mebendazole sur les microfilaries de *T. perstans*).

### V. - DISCUSSION GENERALE

Les résultats thérapeutiques ont été appréciés sur le taux de réduction des densités microfilariennes. Ce taux de réduction doit être estimé avec prudence considérant la relative imprécision de la méthode de biopsie cutanée et les variations des densités microfilariennes. En dehors de toute thérapeutique antihelminthique, nous avons observé, sur dix mois, des variations importantes de ces densités (de — 46,3

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 sujets examinés à neuf mois d'intervalle (février et novembre 1976) ont présenté des moyennes géométriques de densités microfilariennes respectivement de 48,5 et 69,02 ; à Moulé (Haute-Volta), 33 sujets examinés à différents intervalles (février et novembre 1975, mars 1976 et avril 1977) ont présenté des moyennes respectivement de 104,1, 99,6, 69 et 143,7, la valeur la plus élevée étant observée au dernier contrôle (soit deux ans après la mise en œuvre du programme de lutte antivectorielle) ; à Dan (Haute-Volta), sur 72 sujets examinés à trois ans d'intervalle (1975-1978), la moyenne des densités microfilariennes passe de 69,8 à 82,3.

Des variations saisonnières de ces densités ont également été observées en dehors de toute lutte contre le parasite ou le vecteur (FUGLSANG et coll., 1976).

Pour être vraiment significatifs, les taux de réduction devront donc être supérieurs à un certain niveau. Nous pensons que 50 p. 100 pourraient constituer le seuil limite ; certains auteurs (ROUGEMONT et coll., 1976) ont fixé ce seuil à 40 p. 100.

La définition d'un seuil tolérable de densité microfilarienne dermique pour la santé de l'individu, c'est-à-dire un seuil permettant d'éviter les lésions oculaires graves, est d'appréciation délicate : PROST et coll. (1978), dans une zone comparable à celle de notre étude, ont constaté que le taux de lésions irréversibles est plutôt sous la dépendance de la charge parasitaire et que c'est au-delà d'une densité microfilarienne moyenne supérieure à 10 mf qu'apparaissent dans un échantillon, des taux importants de lésions graves.

Bien qu'ayant montré une action précoce, intense et persistante sur l'abaissement des densités microfilariennes, le protocole utilisant la diéthylcarbamazine

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) peuvent faire de ce protocole un point de départ pour l'étude d'un traitement de masse de l'onchocercose avec les médicaments dont nous disposons actuellement.

## VI. - CONCLUSION

L'étude des trois protocoles thérapeutiques utilisant la diéthylcarbamazine, le lévamisole et l'association diéthylcarbamazine + lévamisole en une cure unique de 21 jours (respectivement : 400 mg/jour/personne ; 120 mg/jour/personne et 200 mg + 60 mg/jour/personne) a permis les constatations suivantes :

— action précoce, intense et persistante (neuf mois après traitement) du schéma utilisant la diéthylcarbamazine ; si les effets secondaires observés après traitement ne peuvent permettre d'utiliser un tel schéma en traitement de masse, son action sur les densités microfilarieuses dermiques d'*O. volvulus* peut le faire considérer comme un traitement microfilaricide de référence ;

— action négligeable du lévamisole à la posologie utilisée ;

— action précoce, intense et persistante (quatre à six mois après traitement) de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole. Les effets secondaires observés sont mineurs. Les résultats obtenus persistent

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 anticorps Ig, M. Y. SECHAN (IRO, Bouaké), pour la réalisation des graphiques, l'équipe de la section parasitologie du Centre Muraz pour sa collaboration technique et la mission catholique de Dissin pour nous avoir hébergés durant nos séjours.

## RÉSUMÉ

L'étude de l'action sur les densités microfilarieuses dermiques d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) des trois protocoles suivants : diéthylcarbamazine (400 mg par jour et par malade pendant 21 jours sur un groupe de 23 sujets), lévamisole (120 mg par jour et par malade pendant 21 jours sur un groupe de 29 sujets) et association diéthylcarbamazine + lévamisole (respectivement 200 et 60 mg par jour et par malade pendant 21 jours sur un groupe de 29 sujets) a permis de mettre en évidence les faits suivants :

— action précoce, intense et persistante (neuf mois après traitement) de la diéthylcarbamazine ;

— action négligeable du lévamisole ;

— action précoce, intense et persistante (quatre à six mois après traitement) de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole.

Les effets secondaires observés au début du traitement par la diéthylcarbamazine ne peuvent permettre de l'utiliser, suivant le schéma expérimenté, dans un traitement de masse de l'onchocercose.

L'action de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole est intéressante et les complications observées au début du traitement ont été mineures.

L'hypothèse d'une action synergique de cette association doit être confirmée par l'étude de l'action propre de la diéthylcarbamazine.

Des schémas thérapeutiques sont en cours d'étude pour déterminer la modulation optimale de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole dans l'établissement d'un traitement de masse de l'onchocercose.

## 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 microfilaries 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 — DUKE B.O.L. — Further trial of levamisole against *Onchocerca volvulus* (correspondance) — *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1975, 69, 2, 287-288.
- 10 — FUGLSANG H., ANDERSON J., MARSHALL T.F. de C., AYONGE S. et FISAY C. — Seasonal variation in the concentration of *Onchocerca volvulus* — *WHO/Oncho.*, 1976, 120.
- 11 — GENTILINI M., DANIS M., DURR J.-M. et GARABIOL B. — Traitement de l'ankylostomiase par l'association thiabendazole-levamisole. A propos de 200 cas — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1971, 64, 6, 891-900.
- 12 — GENTILINI M., ROBINEAU M., DURR J.-M. et DOMART R. — Résultats des essais thérapeutiques dans les helminthiases traitées par le L. tétramisole — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1970, 63, 1, 52-61.
- 13 — HAWKING F. — Diethylcarbamazine. A review of the literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity and use in the therapy of onchocerciasis and other filarial infections — *WHO/Oncho*, 1978, 142.
- 14 — JOON-WAH M., ZAMAN V. et SIVANADAM S. — Antifilarial activity of levamisole hydrochloride against subperiodic *Brugia malayi* infection of domestic cats — *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 1974, 23, 3, 369-374.
- 15 — MARSHALL T.F.C., HAMILTON J.S., FUGLSANG H. et ANDERSON J. — Logarithmic density as a measure of infection of the skin in onchocerciasis — *WHO/Oncho*, 1974, 111.
- 16 — MAERTENS K. et WERY M. — Effect of mebendazole and levamisole on *Onchocerca volvulus* and *Dipetalonema 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 microfilarémie 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.
- 25 — O.M.S. — Consultation sur la chimiothérapie de l'onchocercose — *WHO/Oncho*, 1972, 91.
- 26 — O.M.S. — Groupe scientifique consultatif O.M.S. Rapport du groupe de travail sur la chimiothérapie de l'onchocercose, l'efficacité et la toxicité des médicaments — *OCP/SAP*, 1975, 1.
- 27 — PHILIPPON O. — Etude de la transmission d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) (*Nematoda, Onchocercidae*) par *Simulium damnosum* Théobald, 1903 (*Diptera, Simuliidae*) en Afrique tropicale — *Travaux et Documents de l'ORSTOM* N° 63.
- 28 — PLOUVIER S. et LEROY J.-C. — Intérêt et limites de la méthode sérologique (immunofluorescence indirecte) appliquée à l'étude épidémiologique des filarioses en Afrique de l'Ouest — *WHO/Oncho*, 1975, 116 et *WHO/Fil.*, 1975, 137.
- 29 — PROD'HON J., FLYE SAINTE-MARIE F., MOREAU J.-P. et DESFONTAINE M. — Chimiothérapie de l'onchocercose. II. Evaluation de l'activité de deux schémas thérapeutiques associant diethylcarbamazine-levamisole sur la densité microfilarienne dermique d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) — *Méd. trop.*, 1979, 39, 6 (dans ce numéro).
- 30 — PROST A., HERVOUET J.-P. et THYLEFORS B. — Les niveaux d'endémie dans l'onchocercose — *Bull. Org. mond. Santé*, 1979 (sous presse).
- 31 — PROST A. et PROD'HON J. — Le diagnostic parasitologique de l'onchocercose. Revue critique des méthodes en usage — *Méd. trop.*, 1978, 38, 5, 519-532.

- 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.