

CHIMIOThERAPIE DE L'ONCHOCERCOSE

II. EVALUATION DE L'ACTIVITE DE DEUX SCHEMAS THERAPEUTIQUES ASSOCIANT DIETHYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE SUR LA DENSITE MICROFILARIENNE D'ONCHOCERCA VOLVULUS (LEUCKART, 1893)*

par

J. PROD'HON (1), F. FLYE SAINTE-MARIE (2), J.-P. MOREAU (3) et M. DESFONTAINE (4)

SUMMARY

ONCHOCERCIASIS CHEMOTHERAPY

II. EVALUATION OF TWO THERAPEUTIC SCHEMES ON MICROFILARIAL DENSITY, UTILISING THE ASSOCIATION DIETHYLCARBAMAZINE AND LEVAMISOLE.

As the study of the association diethylcarbamazine-levamisole gave encouraging results on the dermal microfilarial density of *Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893), the authors followed it up in order to determine the optimum regimen for mass treatment.

Two therapeutic schemes have been tested :

A - Initial treatment : 14 days with the daily dosis of respectively 200 mg of diethylcarbamazine and 120 mg of levamisole progressively reached in four days.

After one year : a single daily dosis of respectively 200 mg and 60 mg for five days.

B - Initial treatment : 7 days with the same dosis as above.

After one year : daily dosis of respectively 200 mg and 60 mg for seven days.

It appears that scheme A may be considered as the best baseline to achieve the optimum regimen for the mass treatment of onchocerciasis. The aim of such a treatment is to decrease the dermal microfilarial density to a level compatible with the patient good condition.

INTRODUCTION

L'association des deux médicaments diethylcarbamazine et levamisole ayant donné des résultats intéressants sur la diminution des densités microfilarienes dermiques d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) (PROD'HON et coll., 1979), nous en avons poursuivi l'étude pour en déterminer la modulation optimale dans un traitement de masse de l'onchocercose.

Rappelons qu'une cure unique de 21 jours de cette association (respectivement 200 et 60 mg par jour et par personne) avait provoqué une réduction importante de la charge microfilarienne immédiatement après le traitement. Cette réduction restait encore appréciable six mois après la prise du traitement et avait été obtenue en l'absence de toute complication thérapeutique majeure.

La présente étude vise essentiellement à déterminer une chimiothérapie de masse, abaissant la densité microfilarienne dermique à un niveau tolérable pour la santé de l'individu. Compte tenu du phénomène de limitation intervenant dans la transmission de l'onchocercose, particulièrement en zone de savane (BAIN, 1971 ; PHILIPPON, 1977), une action efficace sur le plan épidémiologique ne pourrait être obtenue que par la négativation des sujets porteurs de microfilaries, ce qui, en l'état actuel de nos connaissances, est peu compatible avec les exigences d'une chimiothérapie de masse et de l'éthique médicale.

(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, section parasitologie du Centre MURAZ.

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

(4) Médecin principal, assistant des "Grandes endémies", Centre de documentation et de statistique, O.C.C.G.E., B.P. 153, Bobo-Dioulasso, Haute-Volta.

(*) Ces recherches ont bénéficié de subventions de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (France) et de l'Organisation mondiale de la Santé.

I. - METHODOLOGIE

La méthodologie est identique à celle employée lors de l'étude des précédents protocoles thérapeutiques (PROD'HON et coll., 1979) : mise en évidence des microfilaries d'*O. volvulus* par biopsie cutanée exsanguine (4 biopsies : omoplate, crêtes iliaques droite et gauche, mollet) effectuée avec une pince à sclérectomie de type Holth, la lecture se faisant en eau distillée trente minutes après le prélèvement (soixante minutes pour les lames négatives). Nous n'avons pas recherché les microfilaries d'*O. volvulus* dans d'autres milieux que le derme.

L'efficacité du traitement a été appréciée par le taux de réduction des moyennes de Williams des densités microfilarieuses individuelles, la densité microfilarienne individuelle D_{mfi} étant la somme des valeurs des quatre biopsies.

Sélection des malades

Au cours d'un dépistage systématique de l'onchocercose à Kolokolo (village sous couverture insecticide, situé en zone de savane dans la sous-préfecture de Banfora, Haute-Volta), nous avons examiné 235 sujets et nous avons retenu 84 sujets âgés de 15 ans et plus, présentant une densité microfilarienne individuelle supérieure à 5 microfilaries.

Nous avons constitué trois groupes de 28 sujets : deux groupes de malades à traiter (N° I et N° II : respectivement 11 hommes et 17 femmes et 12 hommes et 16 femmes) et un groupe témoin (12 hommes et 16 femmes), soumis à un traitement placebo et qui sera désigné sous le terme de groupe "placebo".

Nous donnons (tableau I) la répartition par tranches d'âge de ces trois groupes.

Description des schémas thérapeutiques

— *Schéma thérapeutique "N° I"* : Cure de 14 jours de l'association diéthylcarbamazine (comprimés à 50 mg de citrate) et lévamisole (comprimés à 30 mg de chlorhydrate) aux doses respectives de 200 mg et 120 mg par jour et par personne, la dose totale étant atteinte progressivement au quatrième jour (respectivement 25, 50, 100 et 30, 60, 90 mg). La dose totale absorbée par sujet pendant cette cure initiale a été de 2375 mg de diéthylcarbamazine et 1500 mg de lévamisole.

— *Schéma thérapeutique "N° II"* : Cure de 7 jours de la même association et à la même posologie quotidienne, la dose totale étant également atteinte progressivement au quatrième jour. La dose totale absorbée par sujet pendant cette cure initiale a été de 975 mg de diéthylcarbamazine et 660 mg de lévamisole.

Dans les deux schémas, un traitement de réinduction en prise unique (200 mg de diéthylcarbamazine et 60 mg de lévamisole) a été institué un mois après la fin du traitement puis en cas de remontée trop importante des densités microfilarieuses (taux de réduction inférieur à 85 p. 100).

— *Groupe "placebo"* : ce groupe a été soumis à un traitement placebo par polyvitaminothérapie orale.

Des bilans parasitologiques de contrôle effectués avant et immédiatement après traitement et chaque mois pendant une année (bilans J_0 , M_0 et M_1 à M_{12}) ont permis d'apprécier l'activité thérapeutique. En raison de la période des cultures, facteur non négligeable d'absentéisme, nous n'avons pu effectuer de contrôle au huitième mois (août, bilan M_8).

Un bilan ophtalmologique* a été effectué à différents contrôles.

La surveillance du groupe placebo a duré dix mois (M_0 à M_{10}) avant que ces sujets ne soient traités (diéthylcarbamazine).

TABLEAU I

Répartition par tranches d'âge des sujets du groupe placebo et des groupes traités.

Tranches d'âges	15 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	75 et +	Total
Groupe placebo	3	6	3	9	5	2	0	28
Groupe N° I	0	2	5	8	10	3	0	28
Groupe N° II	0	1	5	10	7	4	1	28
TOTAL	3	9	13	27	22	9	1	84

(*) Le bilan ophtalmologique a été effectué par l'équipe ophtalmologique du programme de lutte contre l'onchocercose dans la région du Bassin de la Volta et les résultats seront communiqués ultérieurement.

II. - RESULTATS

Participation

Pour l'ensemble des contrôles, la participation est importante. Nous notons dans le groupe placebo un taux de participation de 88,2 p. 100 (247 présences pratiques sur 280 présences théoriques au cours des dix mois de contrôle) et des taux de participation de 93,75 p. 100 (315 présences pratiques sur 336 présences théoriques) et 92 p. 100 (309 présences pratiques sur 336 présences théoriques) respectivement pour les groupes numéros I et II. La mortalité a touché deux sujets du groupe placebo.

Complications

Nous n'avons pas observé d'effets secondaires objectifs et subjectifs ayant nécessité l'interruption du traitement, l'administration d'antihistaminiques de synthèse, de corticoïdes et d'aspirine ou l'arrêt des activités des sujets traités, ni avec le traitement initial ni avec les prises de réinduction.

Résultats des bilans parasitologiques

Chez les sujets du groupe placebo, les variations individuelles des densités microfiliariennes sont impré-

visibles d'un sujet à l'autre et d'un bilan à l'autre. Cependant, la tendance générale au cours des différents bilans est celle d'une augmentation constante avec deux pics, quatre et neuf mois après le premier contrôle (taux de variation* respectifs + 77,2 p. 100 et + 156 p. 100) (tableau II et figure 1).

L'efficacité du traitement est importante chez les deux groupes de sujets traités (tableau II et figure 1). La réduction est plus importante après un traitement initial long : taux de réduction à M_0 et M_1 respectivement de 97 et 95 p. 100 contre 89 et 84 p. 100 après un traitement initial court. Les deux traitements ont été suivis d'une cure de réinduction un mois plus tard. L'efficacité de cette cure de réinduction, appréciée un mois après sa prise (bilan M_2), est plus sensible chez les sujets ayant été soumis à un traitement initial court : taux de réduction à M_2 de 95 p. 100 pour le groupe "N° I" (95 p. 100 à M_1) et de 89 p. 100 pour le groupe "N° II" (84 p. 100 à M_1).

Au bout de douze mois, la réduction, toujours très élevée dans les deux groupes, a été obtenue après un traitement long suivi de cinq cures de réinduction et un traitement court suivi de sept cures de réinduction (taux de réduction à M_{12} respectivement de 93 et 90 p. 100).

TABLEAU II

Moyenne de Williams et variations des densités microfiliariennes individuelles au cours des différents bilans (* cures de réinduction).

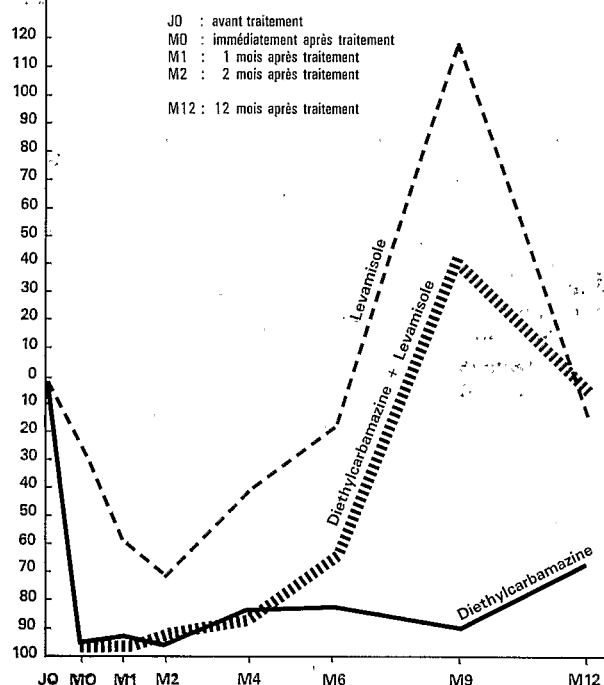
G R O U P E S						
PLACEBO			TRAITE "N° I"		TRAITE "N° II"	
	Moyennes de Williams des Dmfi	Taux de variation en pourcentage	Moyennes de Williams des Dmfi	Taux de réduction en pourcentage	Moyennes de Williams des Dmfi	Taux de réduction en pourcentage
J_0	23,54		30,25		23,34	
M_0	12,64	— 46	1,05	97	2,57	89
M_1	13,28	— 44	1,40	* 95	3,62	* 84
M_2	27,68	+ 18	1,52	95	2,53	89
M_3	39,25	+ 67	2,64	91	3,83	* 84
M_4	41,72	+ 77	7,93	* 74	3,56	* 85
M_5	36,17	+ 54	2,44	92	3,76	84
M_6	49,9	+ 112	8,51	* 72	9,92	* 57
M_7	57,6	+ 145	2,94	90	4,83	* 79
M_8	60,26	+ 156	5,09	* 83	8,47	* 64
M_{10}	39,98	+ 57	3,86	87	5,84	75
M_{11}			5,51	* 82	4,68	* 80
M_{12}			2,18	93	2,41	90

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

$$(N_2 \times 100)$$

Le taux de variation = $100 \frac{N_2 - N_1}{N_1}$, N_1 étant la valeur initiale et N_2 la valeur au bilan considéré.

FIG. 1
EVOLUTION DU TAUX DE REDUCTION DES MOYENNES DE WILLIAMS
DES DENSITES MICROFILARIENNES DANS LES PROTOCOLES D'ESSAIS
DIETHYLCARBAMAZINE (DEG), LEVAMISOLE (LEV) ET
DIETHYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE (DEG + LEV)



Nous avons observé une certaine proportion de biopsies nulles dans les deux groupes de sujets traités. Cette proportion, élevée dans les premiers mois suivant le traitement initial, est beaucoup plus marquée après le traitement long : à M₀, nous observons 26 biopsies nulles (sur 28 sujets présents) dans le groupe "N° I" contre 14 (sur 28 sujets présents) dans le groupe "N° II" et à M₁ et M₂, les chiffres sont respectivement de 18 (25 sujets présents à M₁ et 27 à M₂) et de 11 (27 sujets présents à M₁ et M₁).

III. - DISCUSSION

Comparabilité des groupes

Chaque groupe comporte 28 malades dont la répartition des âges est semblable d'un groupe à l'autre (χ^2 12 d.d.l. = 16,4, non significatif).

Une prédominance des femmes est constatée pour l'ensemble des trois groupes (49 femmes et 35 hommes) mais la répartition des sexes est homogène entre les trois groupes (χ^2 2 d.d.l. = 0,1, non significatif).

La mortalité a touché deux sujets du groupe placebo et aucun des autres groupes. Cependant, compte tenu des effectifs, cette différence n'est pas significative (χ^2 2 d.d.l. = 0,174, non significatif). Il faudrait constater plus de 8 décès dans le groupe placebo en l'absence de décès dans les autres groupes pour mettre en évidence une différence significative.

Comparaison des densités microfariennes

Les tests statistiques (DESFONTAINE, 1979) seront appliqués sur les logarithmes des valeurs des densités microfariennes dermiques puisque, d'une part nous avons apprécié les variations de ces densités au cours des différents bilans par les variations de leurs moyennes de Williams (moyennes géométriques des valeurs individuelles augmentées de 1 pour supprimer l'inconvénient des valeurs nulles) et que, d'autre part il est nécessaire d'utiliser une échelle logarithmique compte tenu de la distribution log-normale des densités microfariennes (MARSHALL et coll., 1974).

L'analyse de variance (rapport F) ne met pas en évidence de différence significative ($F_{81/2} = 1,046$; non significatif pour $\alpha = 0,05$) entre les charges microfariennes initiales des trois groupes.

Analyse longitudinale

— Groupe placebo (figure 1).

Les variations des densités microfariennes observées dans le groupe "placebo" ne sont pas significativement différentes de celles rapportées par d'autres auteurs, tant des villages sous contrôle vectoriel (PROST et PROD'HON, 1978) qu'en l'absence de tout contrôle (FUGLSANG et coll., 1976).

— Groupes traités (figure 1).

L'analyse longitudinale de chaque groupe traité a été effectuée par le test "t".

Les contrôles pratiqués après le traitement permettent de constater des réductions très importantes des densités microfariennes, plus marquées dans le groupe "I". Malgré les remontées de ces densités à certains bilans, les charges restent toujours significativement inférieures aux charges initiales dans les deux groupes traités.

Analyse transversale

La comparaison transversale des trois groupes de sujets (test F) met en évidence les faits suivants :

— les deux schémas thérapeutiques permettent d'obtenir des réductions importantes des densités microfariennes qui restent toujours significativement inférieures à celles du groupe placebo ;

— la réduction initiale (bilans M₀, M₁ et M₂) est nettement plus importante dans le groupe N° I

(différence significative pour $\alpha = 0,001$), mais à partir du bilan M_3 , les différences entre les deux groupes ne sont plus significatives ou même s'inversent (bilan M_4).

Au bout de douze mois, la réduction obtenue est comparable pour les deux groupes. Elle a été obtenue grâce à un traitement de quatorze jours suivi de cinq cures de réinduction dans le groupe "N° I" et à un traitement de sept jours suivi de sept cures de réinduction dans le groupe "N° II".

IV. - CONCLUSION

La randomisation initiale était satisfaisante. Le traitement par l'association diéthylcarbamazine + lévamisole suivant les deux schémas thérapeutiques utilisés a permis d'obtenir une réduction importante et durable (un an) des densités microfilarieuses dermiques d'*O. volvulus*, en l'absence de tout effet secondaire majeur.

Le traitement initial long (14 jours) a permis d'obtenir des réductions plus importantes dans les premiers mois après traitement.

Le maintien d'une réduction appréciable des densités microfilarieuses a nécessité cinq cures de réinduction après le traitement long et sept après le traitement court. Bien que les deux schémas thérapeutiques, cures de 14 et 7 jours de l'association diéthylcarbamazine (200 mg) + lévamisole (120 mg) suivies respectivement de 5 et 7 cures de réinduction en prise unique (200 mg de diéthylcarbamazine + 60 mg de lévamisole), aient donné des résultats comparables sur la réduction des densités microfilarieuses dermiques d'*O. volvulus*, le schéma avec un traitement initial long nous semble préférable comme point de départ pour l'établissement d'un

protocole de traitement de masse optimal de l'onchocercose : réinduction initiale plus importante et cures de réinduction moins nombreuses.

Si l'hypothèse de l'action synergique des deux médicaments, diéthylcarbamazine et lévamisole est confirmée, de nouvelles études devraient être entreprises pour définir la modulation optimale de cette association dans un traitement de masse de l'onchocercose. En particulier, la détermination du dosage efficace minimal de la diéthylcarbamazine dans cette association présente un grand intérêt compte tenu des effets secondaires importants dus à ce médicament principalement en cas de densités microfilarieuses importantes.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier M. Yves SECHAN (IRO, Bouaké) pour la réalisation des graphiques et l'équipe de la section parasitologie du Centre Muraz pour sa collaboration technique au cours des différents bilans de contrôle.

RÉSUMÉ

L'étude de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole sur les densités microfilarieuses dermiques d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) ayant donné des résultats intéressants, nous avons poursuivi l'expérimentation pour en déterminer la modulation optimale. Deux schémas thérapeutiques (cures initiales de 14 et 7 jours à raison de 200 mg de diéthylcarbamazine et 120 g de lévamisole par jour et par personne, suivies respectivement de 5 et 7 cures de réinduction sur un an, cures en prise unique de 200 mg de diéthylcarbamazine et 60 mg de lévamisole) ont permis d'obtenir une réduction importante des densités microfilarieuses sur un an.

Le schéma thérapeutique comprenant une cure initiale longue, suivie de cinq cures de réinduction sur un an, semble préférable comme point de départ pour l'établissement d'un traitement de masse optimal de l'onchocercose qui ne viderait qu'à l'abaissement des densités microfilarieuses à un niveau tolérable pour la santé de l'individu.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 — 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.
- 2 — DESFONTAINE M. — Premiers résultats de l'analyse statistique des essais thérapeutiques de l'onchocercose par l'association diéthylcarbamazine + lévamisole — *Doc. Techn. OCCGE*, 1979, N° 6926.
- 3 — FUGLSANG H., ANDERSON J., MARSHALL T.F. de C., AYONGE S. et FISAY C. — Seasonal variation in the concentration of *Onchocerca volvulus* microfilariae in the skin — *WHO/Oncho.*, 1976, 120.
- 4 — 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.
- 5 — PHILIPPON B. — 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*, 1977, N° 63.
- 6 — PROD'HON J., MOREAU J.-P. et MONGIN C. — Chimiothérapie de l'onchocercose. I. Essais de traitement de masse par la diéthylcarbamazine, le lévamisole et l'association diéthylcarbamazine + lévamisole — *Méd. trop.*, 1979, 39, 6, (dans ce numéro).
- 7 — 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.