

XVII^e Conférence Technique de l'OCCGE
BOBO-DIOULASSO, du 11 au 15 Avril 1977

N° 6.431/77/Doc.Tech.

PROGRAMME DE RECHERCHE CHIMIOThERAPEUTIQUE
SUR L'ONCHOCERCOSE MENE PAR LE CENTRE MURAZ
(SECTION PARASITOLOGIE)

par

J. PROD'HON & J. P. MOREAU

30 NOV. 1977

O. R. S. T. O. M.

Collection de Référence

n° ^B8925 Ent. Fed.

PROGRAMME DE RECHERCHE CHIMIOThERAPEUTIQUE
SUR L'ONCHOCERCOSE MENE PAR LE CENTRE MURAZ
(SECTION PARASITOLOGIE)

J. PROD'HON & J.P. MOREAU

I. - INTRODUCTION.

Un programme de recherche chimiothérapeutique sur l'onchocercose, financé par l'Organisation mondiale de la santé est en cours d'étude au Centre MURAZ. Ce programme a principalement pour but de renforcer la campagne anti-vectorielle contre Simulium damnosum s.l., actuellement seule méthode de lutte efficace contre l'onchocercose et de déterminer une chimiothérapie de masse peu ou pas toxique en abaissant la densité microfilarienne à un niveau supportable pour la santé de l'individu, en évitant essentiellement les lésions oculaires.

L'élimination du réservoir de virus, compte tenu du phénomène de limitation intervenant dans la transmission de l'onchocercose, ne pourrait être obtenu pratiquement que par la stérilisation des sujets porteurs de microfilaires et parait de ce fait, en l'état actuel de nos connaissances, peu compatible avec les exigences d'une chimiothérapie de masse.

L'onchocercose n'étant pas une maladie mortelle, les produits utilisés ne doivent pas provoquer chez les malades des réactions plus nocives que celle qu'entraîne la parasitose (Comité d'Experts de l'Onchocercose, 1966; Déclaration d'Helsinki, 1964, revue à Tokyo, 1975 de l'Assemblée Médicale Mondiale.

1.1. - Essais thérapeutiques.

1.1.1. - Produits utilisés.

- diethylcarbamazine (comprimés dosés à 50 mg de citrate)

- durée du traitement : 21 jours

- dose standard : 400 mg (sel) par adulte, la dose totale étant atteinte progressivement (1^o jour : 25 mg ; 2^o jour : 50 mg ; 3^o jour : 100 mg ; 4^o jour : 200 mg) en cinq jours, soit une dose totale voisine de 7,2 g.

- lévamisole (comprimés dosés à 30 mg de chlorhydrate)

- durée du traitement : 21 jours

- dose standard : 120 mg par adulte, la dose totale étant atteinte progressivement (1^o jour : 30 mg ; 2^o jour : 60 mg ; 3^o jour : 90 mg) en quatre jours, soit une dose totale voisine de 2,35 g.).

- association diethylcarbamazine + lévamisole

- durée du traitement : 21 jours

- dose standard : 200 mg de diethylcarbamazine (la dose totale étant atteinte en cinq jours) + 60 mg de lévamisole (la dose totale étant atteinte en trois jours.

...../

1.1.2 - Détermination des groupes de malades à traiter.

La définition des groupes de malades à traiter par les différents protocoles est la suivante :

- groupe I : malades modérément infectés soit présentant une densité microfilarienne moyenne comprise entre 20 et 50 microfilaires (moyenne arithmétique des 4 biopsies cutanées exsangues) ou présentant une densité microfilarienne dermique moyenne inférieure à 20 microfilaires mais porteurs de lésions oculaires (avec moins de 20 microfilaires dans la chambre antérieure de l'oeil).
- groupe II : malades fortement infectés soit présentant une densité microfilarienne dermique moyenne supérieure à 50 microfilaires ou, quelque soit la charge, un nombre de microfilaires supérieur à 20 dans la chambre antérieure de l'oeil).

1.1.3. - Bilans de contrôle.

Des bilans de contrôle effectués avant (bilan J0), immédiatement après (M0) et 1, 2, 4, 6, 9 et 12 mois après traitement (bilans M1, M2, M4, M6, M9 et M12) permettent de suivre l'action des médicaments.

La composition de ^{ces} bilans est la suivante :

- bilans biologique et chimique : numération et formule sanguine ; tests hépatiques ; urée sanguine ; protéinurie et glycosurie ; culot urinaire.
- bilan parasitologique : recherche des microfilaires d'Onchocerca volvulus (4 biopsies cutanées exsangues quantitatives : omoplate, crête iliaque droite et gauche, mollet, réalisées avec une pince à sclérectomie type WALZER (+), des parasites sanguicoles (principalement microfilaires de Wuchereria bancrofti, Tetrapetalonema (Esslingeria) perstans (++) et hématozoaires du paludisme) sur frottis minces, gouttes épaisses et par leucoconcentration.

Nous n'avons pas cherché à mettre en évidence les microfilaires d'O.volvulus dans d'autres milieux que le derme et les tissus oculaires, avant et après traitement comme certains auteurs (FUGLSANG & ANDERSON, 1973, PICQ & ROUX, 1973 ; FUGLSANG & ANDERSON, 1974 ; ANDERSON & coll., 1975).

- Bilan sérologique : étude des anticorps par test d'immunofluorescence indirecte (antigène : broyat lyophilisé de Setaria labiatopapillosa), PLOUVIER & LEROY, 1975
- Bilan ophtalmologique (+++)

(+) - L. KLEIN, HEIDELBERG, République Fédérale d'Allemagne.

(++) - CHABAUD (A.G.) & BAIN (O.), 1976 - La lignée Dipetalonema.
Ann.Parasit. hum. comp., 51, (3), pp.365/397

(+++)-- Effectué par l'équipe ophtalmologique (Dr. THYLEFORS) du Programme Régional de Lutte contre l'Onchocercose.

.... /

1.1.4. - Recrutement des malades.

Les malades traités viennent de régions protégées (couverture insecticide) par le Programme Régional de Lutte contre l'Onchocercose.

2. - PROTOCOLE D'ESSAI DE LA DIETHYLCARBAMAZINE.

Le principe d'une cure unique pendant un certain laps de temps avec des doses assez élevées de médicament se rapproche de certains schémas déjà proposés : MAZZOTTI, 1948 (cure de 12 jours à 2-4 mg/kg et par jour et répétition de cette cure 6 mois après) ; Organisation mondiale de la Santé, 1966, (cure d'une semaine avec des doses de 200 mg trois fois par jour, la dose totale étant atteinte progressivement) ; RICHET, 1967 (cure de six jours tous les six mois avec des doses de 6 mg/kg par jour).

Les résultats exposés sont ceux des bilans jusqu'à 9 mois après traitement et concernent uniquement les bilans parasitologique et sérologique.

2.1. - Complications.

Les principales complications (prurit : 1 cas dans le groupe I et 9 cas dans le groupe II ; accès fébriles : 1 cas dans le groupe I et 2 cas dans le groupe II ; arthralgies : 1 cas dans le groupe I et 3 cas dans le groupe II ; hypertrophie ganglionnaire : 1 cas dans le groupe I et 3 cas dans le groupe II et altération de l'état général : 1 cas dans le groupe II) ont eu lieu dans les premiers jours du traitement et ont cédé à l'administration d'aspirine, d'antihistaminiques et de corticoïdes. Elles ont nécessité l'arrêt du traitement pendant 24 heures chez un seul sujet, et l'arrêt du travail/chez tous les sujets pendant 5 jours.

2.2. - Résultats des bilans.

2.2.1. - Bilan parasitologique.

Dès la fin du traitement le nombre de microfilaries décroît très rapidement. Le taux de réduction (+) calculé sur les moyennes géométriques des densités microfilariennes individuelles (++) , très important immédiatement après traitement (supérieur à 95 %) se maintient à un niveau très élevé (supérieur à 90 % pour les sujets du groupe I et 80 % pour les sujets du groupe II) tout au long des différents contrôles jusqu'à 9 mois après la fin du traitement (annexes I et II, fig. 1).

(+) - Le taux de réduction est calculé d'après la formule suivante
(MOREAU, J.P., com.pers.)

taux de réduction = $100 - \left(\frac{N_2 \times 100}{N_1} \right)$, N 1 et N 2 étant respectivement les valeurs avant et après traitement.

(++)-- La densité microfilarienne individuelle est définie comme étant la somme des valeurs des 4 biopsies cutanées exsangues.

Le nombre de porteurs de microfilaries de T. perstans diminue de façon très sensible principalement au bilan deux mois après la fin du traitement. Mais l'action de la diethylcarbamazine ne semble pas se poursuivre au delà du 4^o mois après la fin du traitement (annexe III).

2.2.2. - Bilan sérologique.

Les moyennes géométriques des titres d'anticorps (MGT ou GMRT des auteurs anglo-saxons) croissent rapidement dès la fin du traitement et reviennent à leurs valeurs initiales dès le 4^o mois après la fin du traitement (annexes I et II).

2.3. - Discussion.

Les résultats obtenus après une cure unique et prolongée de diethylcarbamazine, à des doses assez élevées de médicament varient quelque peu suivant les auteurs. En Amérique centrale MAZZOTTI (1949) avait observé la réapparition de nombreuses microfilaries chez les malades traités par une cure unique de 5 g. de diethylcarbamazine (HETRAZAN) 4 à 6 mois après traitement, mais 5 malades étaient toujours négatifs 6 à 14 mois après traitement et sur 7 malades traités, un seul présentait à nouveau des microfilaries au niveau de l'oeil 6 à 14 mois après traitement; BURCH (1949) observe 3 malades toujours négatifs (sur 11 malades traités par une dose totale comprise entre 20 et 46 mg. par kilo de poids) 7 à 8 mois après traitement et (1950) trois malades (sur 20 malades traités par une dose totale de 40 mg. par kilo de poids) toujours négatifs un an après traitement.

En Afrique, WANSON (1950) constate la réapparition des microfilaries dans le derme à compter du troisième mois au voisinage des nodules et à compter du quatrième mois pour les localisations plus hautes. DUKE (1957) sur 10 malades traités par une dose totale comprise entre 7 et 7,7 g. de produit en une cure observe des taux de réduction de 51,3 % sept mois après traitement et 31,8 % 12 et 13 mois après traitement. Le même auteur (1968) sur 8 sujets traités (dose totale en une cure de 7 g.) observe un taux de réduction de 49,4 % six mois après traitement et faisait remarquer que les malades étaient exposés à des infections itératives.

Les taux de réduction élevés que nous constatons (annexes I, II, III et fig.1) neuf mois après une cure unique de diethylcarbamazine confirment certains résultats des auteurs sud-américains mais non ceux de certains auteurs africains en particulier ceux de DUKE.

Nous pensons pouvoir expliquer l'action prolongée et importante de la diethylcarbamazine dans notre expérimentation par le fait que nous travaillons dans la zone du Programme Régional de Lutte contre l'Onchocercose donc sur des sujets à l'abri de nouvelle infection onchocerquienne et peut-être par une certaine action de la diethylcarbamazine, aux doses où nous l'avons employée, sur les vers adultes, l'hypothèse de cette action ayant déjà été avancée par certains auteurs

certaines auteurs (ASHBURN & coll., 1949 ; MAZZOTTI, 1949 ; WANSON, 1950 ; MARTINEZ BAEZ, 1952 et 1953) ou par l'hypothèse d'un blocage de la reproduction ou de l'émission des microfilaires.

L'action de la diethylcarbamazine sur T.perstans est discutée mais il semblerait que ce médicament puisse faire disparaître les microfilaires du sang pendant un certain laps de temps si la cure initiale a été importante (BRYGOO, 1949 ; Mc GREGOR & coll., 1952 ; STROHSCHNEIDER, 1956 ; ADOLPH & coll., 1962 ; ROBERTS & USAYI, 1971), bien que d'autres auteurs n'aient observé aucune action même à des doses importantes (CLARKE & coll., 1971).

3. - PROTOCOLE D'ESSAI DU LEVAMISOLE.

L'expérimentation étant en cours de réalisation, les résultats sont ceux des bilans effectués jusqu'à six mois après la fin du traitement et concernent uniquement les bilans parasitologique et sérologique.

3.1. - Complications.

Les complications (trois cas de prurit au deuxième jour du traitement ont cédé à l'administration de prométhazine (trois comprimés à 25 mg.).

3.2.1. - Bilan parasitologique.

Dans les deux groupes de malades traités l'action du médicament n'est sensible qu'un mois après le traitement. Les taux de réduction, calculés sur les moyennes géométriques des densités microfilarieuses individuelles se maintiennent à un niveau assez élevé (entre 60 et 75 %), deux mois après le traitement (annexes IV, V et VI, fig. 2). Ce taux (annexe IV, fig. 2) décroît rapidement et précocement chez les malades du groupe I (8,9 % quatre mois après traitement et nul six mois après traitement). Chez les malades du groupe II (annexe V, fig. 2) il est encore élevé quatre mois après traitement (72 %) et commence à décroître six mois après traitement (43,2 %). Pratiquement, au cours du traitement, nous n'avons pas observé de malades indemnes de microfilaires dermiques d'O.volvulus. Le nombre de porteurs de microfilaires de W.bancrofti diminue de façon très sensible dès la fin du traitement et jusqu'à quatre mois après la fin du traitement (annexe VI).

3.2.2. - Bilan sérologique.

Les M.G.T. augmentent rapidement dès la fin du traitement et cette augmentation est sensible chez les malades du groupe II six mois après traitement (annexe V) alors que chez les malades du groupe I dès le premier mois après traitement les valeurs des G.M.R.T. sont comparables à leur taux avant traitement (annexe IV).

3.3. - Discussion.

Le lévamisole est un produit actif vis à vis de nombreux nématodes

(en particulier sur la phase larvaire). Son activité a été testée sur certaines filaires : Brugia malayi (JOON-WAH & coll., 1974 ; O'HOLOHAN & ZAMAN, 1974), W.bancrofti (GENTILINI & coll., 1970 ; ZAMAN & MOTI LAL, 1973 ; CHOWDHURY, 1975 ; MOREAU & coll., 1975 ; MERLIN & coll., 1976).

Il agit également sur les fonctions immunitaires déficientes et le résultat obtenu est une normalisation de ces fonctions sans excéder les valeurs habituelles.

DUKE (1974 et 1975) avait conclu que le lévamisole pour être vraiment efficace sur les microfilaires d'O.volvulus devrait être employé à une posologie beaucoup trop élevée. Nos résultats sont comparables aux siens : action du médicament sensible un mois après le traitement, taux de réduction maximum deux mois après traitement (moins élevé chez le malade traité par DUKE : 54,1 %) et décroissant rapidement 3 - 4 mois après la fin du traitement. La différence d'action du produit sur les microfilaires d'Onchocerca volvulus constatée par GENTILINI & coll. peut être expliquée par la différence du schéma thérapeutique.

Nous retrouvons sur les microfilaires de Wuchereria bancrofti une action comparable à celles déjà observées, soit une action certaine mais passagère en relation avec le schéma thérapeutique utilisé.

4. - PROTOCOLE D'ESSAI AVEC L'ASSOCIATION : DIETHYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE.

Les résultats sont ceux des bilans effectués jusqu'à six mois après la fin du traitement et concernent uniquement les bilans parasitologique et sérologique.

4.1. - Complications.

Dans le groupe I trois cas de prurit sont apparus entre le 2^o et le 5^o jour du traitement et ont cédé à l'administration de prométhazine (3 comprimés à 25 mg.). Dans le groupe II quatre cas de prurit avec petits accès fébriles sont apparus entre le 2^o et le 5^o jour du traitement et ont cédé à l'administration de prométhazine et d'aspirine. Un seul malade a présenté des complications (hypertrophie ganglionnaire) ayant nécessité la prise de corticoïde. En aucun cas nous n'avons du interrompre le traitement.

4.2. - Résultats des bilans.

4.2.L. - Bilan parasitologique.

Dans les deux groupes de malades l'action de l'association de ces deux médicaments sur les microfilaires dermiques d'O.volvulus est importante (taux de réduction : 92,75 % pour les malades du groupe I et 98,75 % pour les malades du groupe II) et apparaît dès la fin du traitement (annexes VII et VIII, fig. 3).

Cette action semble plus intense chez les malades du groupe II où les taux de réduction se maintiennent à des niveaux élevés 4 et 6 mois après traitement (respectivement 96 et 79,4 %, annexe VIII et fig. 3). Chez les malades du groupe I, les taux de réduction importants deux mois après le traitement (voisins de 90 %), décroissent régulièrement à partir du 4^e mois après le traitement (66,2 % quatre mois après le traitement et 55,4 % six mois après le traitement, annexes VII et fig. 3).

Dans les deux groupes, au début du traitement nous observons un nombre important de sujets ne présentant plus de microfilaries dermiques d'O.volvulus. Cette négativation ne semble pas se poursuivre au delà du 1^o mois, (annexes VII et VIII).

L'action sur les porteurs de microfilaries de W.bancrofti est précoce et importante (annexe IX).

4.2.2. - Bilan sérologique.

Les M.G.T. augmentent rapidement dès la fin du traitement et cette augmentation ne semble pas se poursuivre au delà du deuxième mois après le traitement (annexes VII et VIII).

4.3 - Discussion.

L'association des deux médicaments : diethylcarbamazine + lévamisole à des doses moitié moindres qu'employées isolément donnent des taux de réduction importants et précoces des microfilaries dermiques d'O.volvulus (annexes VII, VIII, IX et fig. 3). Cette action est persistante, particulièrement chez les malades du groupe fortement infecté.

L'action de l'association des deux médicaments est encore sensible six mois après traitement (taux de réduction : 68,6 % chez les malades pris dans leur totalité (groupe I + II)).

Cette action peut être due principalement à la diethylcarbamazine ou à l'action additionnée des deux médicaments (bien qu'à la dose où est employé le lévamisole, son activité antihelminthique puisse être considérée comme négligeable), ou, hypothèse que nous formulons, à l'action synergique des deux produits. MAERTENS & WERY (1975) avaient noté une action importante de l'association mebendazole + lévamisole sur les microfilaries de T.perstans. alors que le mebendazole seul était inefficace. Ils n'avaient pas noté de résultats significatifs sur les microfilaries d'O.volvulus avec cette association (le lévamisole étant employé à 50 mg par personne et par jour pendant 14 jours). GENTILINI & coll., 1971, ont noté l'action importante de l'association thiabendazole - lévamisole dans l'ankylostomiase.

5. - CONCLUSION.

La diethylcarbamazine suivant le schéma thérapeutique employé soit 400 mg par sujet et par jour (comprimés à 50 mg de citrate) pendant 21 jours a une action précoce, intense et persistante : les taux de réduction (malades des groupes I + II) sont de 96,5 % dès la fin du traitement et se maintiennent à un niveau élevé neuf mois après traitement (92,3 %, annexe III et fig. 4). Cette action prolongée, constatée également par certains auteurs sud-américains, peut s'expliquer par une certaine efficacité sur les vers adultes de la diethylcarba-

mazine aux doses où elle a été employée, mais peut-être principalement par le fait que les sujets traités étaient à l'abri de toute nouvelle infection onchocercosique.

Un tel schéma thérapeutique pourrait présenter un intérêt certain dans le traitement de masse de l'onchocercose mais les complications constatées au début du traitement, malgré les doses progressives, font que la diéthylcarbamazine est d'un maniement toujours délicat.

Le lévamisole (120 mg par jour pendant 3 semaines : comprimés à 30 mg de chlorhydrate) a une action certaine sur les microfilaires d'*O. volvulus*. Cette action n'est sensible qu'un mois après la fin du traitement : taux de réduction (sujets des groupes I + II) 61 % (annexe VI et fig. 4) et ne semble pas se prolonger de façon significative au delà du 4^e mois après le traitement. Pratiquement nous n'avons noté aucune complication pendant le traitement.

L'association des deux médicaments diéthylcarbamazine + lévamisole pendant une durée de 21 jours et utilisés à des doses divisées de moitié par rapport aux doses de ces médicaments employés isolément a donné des résultats très intéressants (annexe IX, fig. 4).

- action précoce et intense : taux de réduction de 97 % dès la fin du traitement.
- action persistante quatre mois après traitement (taux de réduction voisins de 90 %) et encore sensible six mois après traitement (taux de réduction voisins de 70 %).

Pendant les quatre premiers mois de traitement l'action de cette association est tout à fait comparable à celle obtenue avec la diéthylcarbamazine employée isolément. L'efficacité à long terme est moindre. Les complications observées sont mineures. L'association de ces deux médicaments présente un intérêt certain dans le traitement de masse de l'onchocercose et d'autres schémas thérapeutiques utilisant cette association devront être étudiés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ADOLPH (P.E.), KAGAN (I.G.) & McQUAY (R.M.), 1962 - Diagnosis and treatment of Acanthocheilonema perstans Filariasis.
Am.J.trop.Med.Hyg., 11, (1), pp.76/88
- ANDERSON (R.I.), FAZEN (I.E.), & BUCK (A.A.), 1975 - Onchocerciasis in Guatemala : II. Microfilariae in urine, blood and sputum after diethylcarbamazine.
Am.J.trop.Med.Hyg., 24, (1), pp.58/61
- ASHBURN (L.L.), BURCH (T.A.) & BRADY (F.J.), 1949 - Pathologic effects of Suramin, Hetrazan and Arsenamide on adult Onchocerca volvulus.
Bol.Oficina Sanitaria Panamericana, 28, (11), pp.1107/1117
- ASSEMBLEE MEDICALE MONDIALE, 1976 - Recherche biomédicale : code éthique révisé - Déclaration d'Helsinki (1964), revue à Tokyo (1975)
WHO Chronicle, 30, pp.360/362
- BRYGOO (H.), 1949 - Essai de traitement de la filariose (F.loa et F.perstans) par le 3.799 R.P. Bull.Soc.Path.exot., 42, (5/6), pp.313/317
- BURCH (T.A.), 1949 - Experimental therapy of onchocerciasis with Suramin and Hetrazan. Bol.Oficina Sanitaria Panamericana, 28, (3), pp.233/248
- BURCH (T.A.), 1950 - Observaciones referentes al tratamiento de la oncocercosis con Suramin y Hetrazan. Rev.Salubridad y Asistencia, Guatemala, 3 (4),
- CLARKE (V.de V.), HARWIN (R.M.), Mc DONALD (D.F.), GREEN (C.A.) & RITTEY (D.A.W.), 1971 - Filariasis : Dipetalonema perstans infections in Rhodesia.
Cent.Afr.J.Med., 17, (1), pp.1/11
- COMITE O. M. S. D'EXPERTS DE L'ONCHOCERCOSE, 1966 -
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. n° 335, 2° rapport.
- DUKE (B.O.L.), 1957 - The reappearance rate of increase and distribution of the microfilariae of Onchocerca volvulus following treatment with Diethylcarbamazine
Trans.Roy.Soc.trop.Med.Hyg., 51, (1), pp.37/44
- DUKE (B.O.L.), 1968 - 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, 39, pp.137/146
- DUKE (B.O.L.), 1974 - The effect of levamisole on Onchocerca volvulus.
(Correspondance). Trans.R.Soc.trop.Med.Hyg., 68, (1), p.71
- DUKE (B.O.L.), 1975 - Further trial of levamisole against Onchocerca volvulus.
(Correspondance). Trans.R.Soc.trop.Med.Hyg., 69, (2), pp.287/288
- FUGLSANG (H.) & ANDERSON (J.), 1973 - Effect of diethylcarbamazine and suramin on Onchocerca volvulus microfilariae in urine. The Lancet, pp.321/322

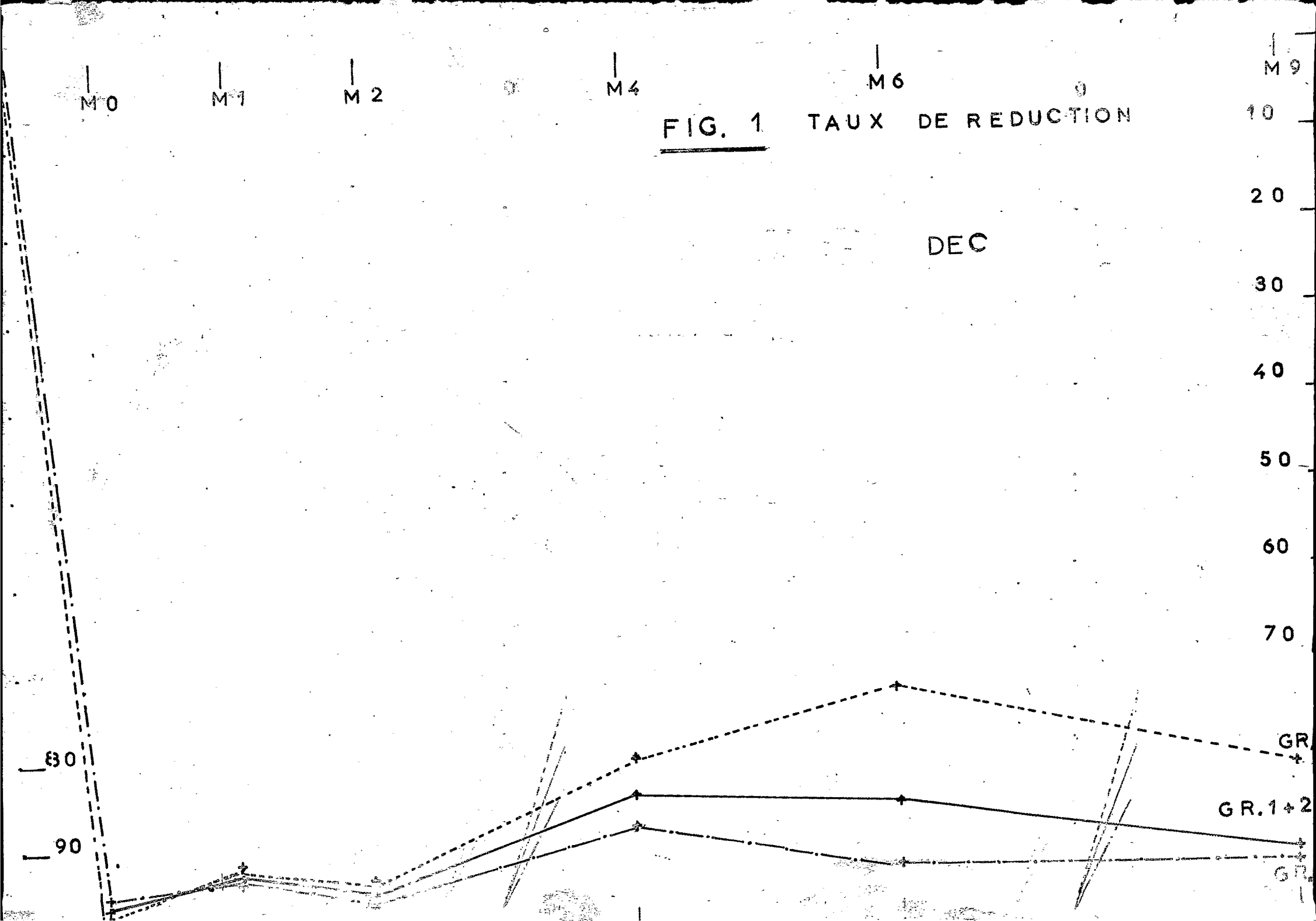
- FUGLSANG (H.) & ANDERSON (J.), 1974 - Microfilariae of Onchocerca volvulus in blood and urine before, during and after treatment with diethylcarbamazine J.Helminth., 48, (2), pp.93/97
- JOON-WAH (M.); ZANAN (V.) & SIVANANDAM (S.), 1974 - Antifilarial activity of levamisole hydrochloride against subperiodic Brugia malayi infection of domestic cats. Am.J.trop.Med.Hyg., 23, (3), pp.369/374
- Mc GREGOR (I.A.), HAWKING (F.) & SMITH (D.A.), 1952 - The control of Filariasis with Hetrazan. A Field Trial in a Rural Village (Keneba) in the Gambia. Brit.Med.J., Oct.25, pp.911/918
- MAERTENS (K.) & WERY (M.), 1975 - Effect of mebendazole and levamisole on Onchocerca volvulus and Dipetalonema perstans. Trans.R.Soc.trop.Med.Hyg., 69, (3), pp.359/360
- MARTINEZ BAEZ (M.), 1952 - Accion del Hetrazan sobre Onchocerca volvulus al estado adulto. Medicina, Mexico, 32, (664), pp.521/523
- MARTINEZ BAEZ (M.), 1953 - Nuevos datos acerca de la accion del Hetrazan sobre Onchocerca volvulus al estado adulto. Rev.Inst. Salubridad y Enfermidades trop., Mexico, 13, (1), pp.71/75
- MAZZOTTI (L.), 1948 - Onchocerciasis in Mexico. Proc.4th. Intern.Congr. on trop.Med. and Malaria (Session I of Section IV) Washington D.C., pp.3/8
- MAZZOTTI (L.), 1949 - Estudio acerca del tratamiento de la oncocercosis. Medicina, Mexico, 29, (571), pp.1/5
- MOREAU (J.P.), RADANIELINA (R.) & BARBIER (P.), 1975 - 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., 35, (6),
- 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), pp.451/461
- PLOUVIER (S.) & LEROY (J.C.), 1975 - Intérêt et limites de la méthode sérologique (immunofluorescence indirecte) appliquée à l'étude épidémiologique des filarioses en Afrique de l'ouest. WHO/ONCHO/75. 116 & WHO/FIL/75. 137

- RICHEL (P.), 1967 - La thérapeutique de l'onchocercose and les Etats Africains membres de l'O.C.C.G.E.
in : Rapport final de la 7^e Conférence technique de l'O.C.C.G.E., Bobo Dioulasso (18-24 mars 1967), pp.215/236
- ROBERTS (C.J.), & USAYI (E.), 1971 - Further observations on Dipetalonema perstans. Cent.Afr.J.Med., 17, (7), pp.144/146
- STROHSCHNEIDER (H.), 1956 - Oral and Intraperitoneal Treatment of Acanthocheilonema (Dipetalonema) perstans with Diethylcarbamazine. Am.J.trop.Med.Hyg., 5, (1), pp.158/162
- WANSON (M.), 1950 - Contribution à l'étude de l'onchocercose africaine humaine (Problèmes de prophylaxie à Léopoldville). Ann.Soc.belge Méd.trop., 30, pp.671/863

ADDITIF

- CHOWDHURY (A.B.), 1975 - Report on clinical evaluation of levamisole (R 12 564) in filariasis. Status Report, Etnor India, December 1975
- GENTILINI (M.), DANIS (M.), DURR (J.M.) & GARABIOL (B.), 1971 - Traitement de l'ankylostomiase par l'association thiabendazole - lévamisole. A propos de 200 cas. Bull.Soc.Path.exot., 64, (6), pp.891/900
- GENTILINI (M.), ROBINEAU (M.), DURR (J.M.) & DOMART (R.), 1970 - Résultats des essais thérapeutiques dans les helminthiases traitées par le L. Tétramisole. Bull.Soc.path.exot., 63, (1), pp.52.61
- MERLIN (M.), CARME (B.), KAEUFFER (H.) & LAIGRET (J.), 1976 - Activité du lévamisole (SOLASKIL) dans la filariose lymphatique à Wuchereria bancrofti (variété pacifica). Bull.Soc.Path.exot., 69, (3), p.257
- O'HOLOHAN (R.) & ZAMAN (V), 1974 - Treatment of Brugia malayi infection with levamisole. J.trop.Med.Hyg., 77, (5), pp.112/115
- ZAMAN (V.) & MOTI LAL, 1973 - Treatment of Wuchereria bancrofti with levamisole. Trans.R.Soc.trop.Med.Hyg., 67, (4), p.610

FIG. 1 TAUX DE REDUCTION



DEC

M9

10

20

30

40

50

60

70

80

90

GR

GR.1+2

GR.1

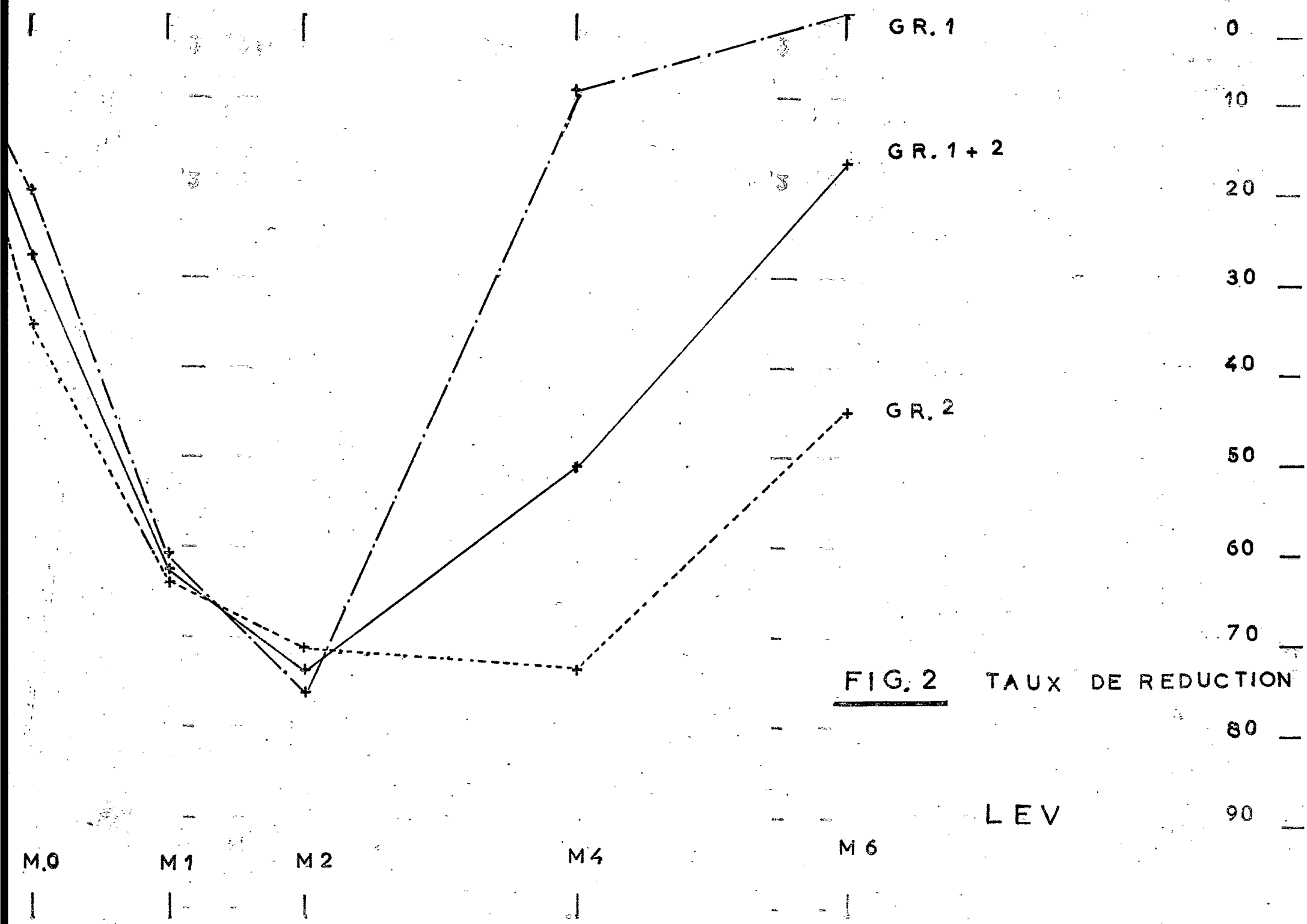


FIG. 2 TAUX DE REDUCTION

LEV

M 0

M 1

M 2

M 4

M 6

FIG. 3

TAUX DE REDUCTION

0

20

30

40

50

60

70

80

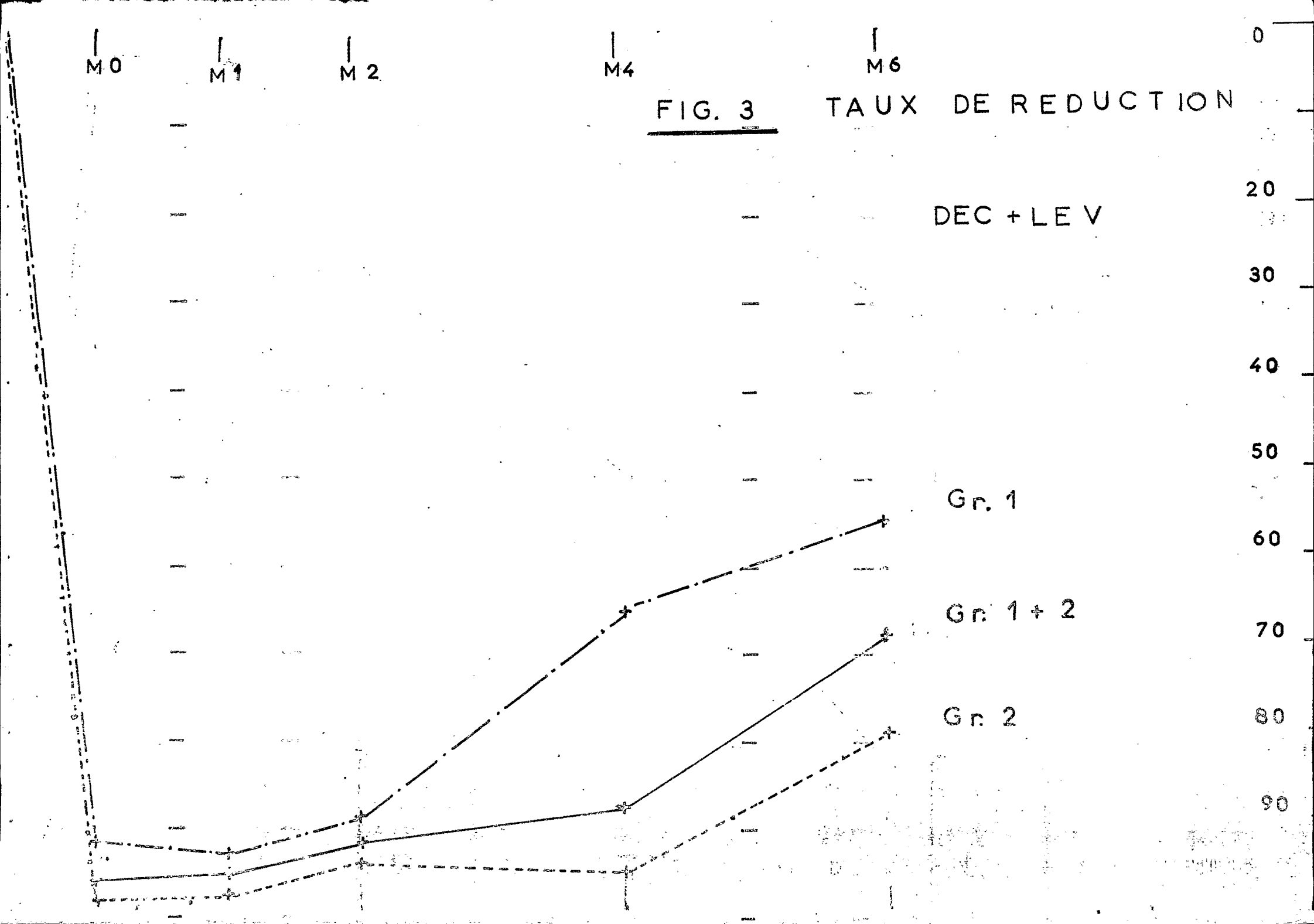
90

DEC + LE V

Gr. 1

Gr. 1 + 2

Gr. 2



ANNEXE I. - PROTOCOLE D'ESSAI : DIBETHYLCARBAMAZINE (GROUPE I).

Evolution des valeurs des densités microfilariennes (sommés, moyennes géométriques et taux de réduction), des G.M.R.T. et nombre de sujets ne présentant pas de microfilaries dermiques d'Onchocerca volvulus (Chiffres entre parenthèses: sujets présents aux différents contrôles et valeurs concernant les sujets également présents à J0 et au bilan considéré).

	J0	M0	M1	M2	M4	M6	M9
	(14)	(9)	(12)	(10)	(9)	(7)	(9)
Somme des densités microfilariennes individuelles	877	62 (655)	81 (634)	17 (674)	148 (655)	56 (552)	47 (554)
Moyenne géométrique des densités microfilariennes Dmf.G.	46	2,7 (57,5)	3,1 (49,2)	1,6 (51,4)	7 (57,5)	4,4 (65,5)	2,7 (44,1)
Taux de réduction des Dmf.G		95,3 %	93,7 %	96,9 %	87,8 %	93,3 %	93,9 %
Nombre de sujets ne présentant pas de microfilaries dermiques d' <u>Onchocerca volvulus</u>		3	4	6	0	1	1
G.M.R.T. (moyenne géométrique des titres d'anticorps)	139	274 285(1) 101(2)	180 226(1) 114(2)	148 180(1) 101(2)	101 101(1) 101(2)	150 139(1) 106(2)	109 119(1) 119(2)

ANNEXE II .- PROTOCOLE D'ESSAI : DIBETHILCARBAMAZINE (GROUPE II)

Evolution des valeurs des densités microfilariennes (sommes, moyennes géométriques et taux de réduction), des G.M.R.T. et nombre de sujets ne présentant pas de microfilaires dermiques d'Onchocerca volvulus, (chiffres entre parenthèses : sujets présents aux différents contrôles et valeurs concernant les sujets également présents à J0 et au bilan considéré).

	J0	M0	M1	M2	M4	M6	M9
	(12)	(9)	(9)	(9)	(8)	(8)	(8)
Somme des densités microfilariennes individuelles	1725	46 (1144)	89 (988)	97 (966)	274 (789)	569 (914)	194 (789)
Moyenne géométrique des densités microfilariennes/ Dmf. G.	110,5	2,5 (105,2)	6,8 (86)	5,1 (84,8)	15,1 (77,4)	26,3 (98,9)	13,4 (77,4)
Taux de réduction des Dmf.G.		97,4 %	92,1 %	94 %	81,5 %	73,4 %	82,7 %
Nombre de sujets ne présentant pas de microfilaires dermiques d' <u>Onchocerca volvulus</u>		1	0	1	1	0	1
G.M.R.T. (moyenne géométrique des titres d'anticorps)	124	145 (98)	190 (104)	108 (98)	135 (95)	150 (88)	95 (95)

ANNEXE III. - PROTOCOLE D'ESSAI : DIBETHYLCAREAMAZINE (GROUPE I + II).

Evolution des valeurs des densités microfilariennes (sommes, moyennes géométriques et taux de réduction) et nombre de sujets ne présentant pas de microfilaires dermiques d'Onchocerca volvulus, (chiffres entre parenthèses : sujets présents aux différents contrôles et valeurs concernant les sujets également présents à J0 et au bilan considéré . Evolution sous traitement du nombre de porteurs de microfilaires de Tetrapetalonema perstans .

	J0	M0	M1	M2	M4	M6	M9
	(26)	(18)	(21)	(19)	(17)	(15)	(17)
Somme des densités microfilariennes individuelles	2602	108 (1799)	170 (1673)	114 (1640)	420 (1444)	625 (1466)	241 (1343)
Moyenne géométrique des densités microfilariennes Dmf.G.	71,3	2,7 (77,8)	4,6 (65)	2,9 (66)	10,3 (66,7)	10,8 (80,5)	6 (78,2)
Taux de réduction des Dmf.G.		96,5 %	92,9 %	95,6 %	84,6 %	86,6 %	92,3 %
Nombre de sujets ne présentant pas de microfilaires dermiques d' <u>Onchocerca volvulus</u>		4	4	7	1	1	2
Evolution du nombre de porteurs de microfilaires de <u>Tetrapetalonema perstans</u>	6	9	12	2	12	9	5

ANNEXE IV .- PROTOCOLE D'ESSAI : LEVALISOLE (GROUPE I).

Evolution des valeurs des densités microfilariennes (sommes, moyennes géométriques et taux de réduction), des G.M.R.T., et nombre de sujets ne présentant pas de microfilaires dermiques d'Onchocerca volvulus. (chiffres entre parenthèses : sujets présents aux différents contrôles et valeurs concernant les sujets également présents à J0 et au bilan considéré).

	J0	M0	M1	M2	M4	M6
	(16)	(16)	(16)	(15)	(15)	(16)
Somme des densités microfilariennes individuelles	1616	1992 (1616)	939 (1616)	374 (1556)	1706 (1610)	2616 (1616)
Moyenne géométrique des densités microfilariennes Dmf.G.	76	61 (76)	30 (76)	19 (77)	82 (90)	83,7 (76)
Taux de réduction des Dmf.G.		19,7 %	60,5 %	75,3 %	8,9 %	0
Nombre de sujets ne présentant pas de microfilaires dermiques d' <u>Onchocerca volvulus</u>		0	0	0	0	0
G.M.R.T. (moyenne géométrique des titres d'anticorps)	175	294 (175)	211 (184)	127 (175)	84 (175)	99 (174)

ANNEXE V .- PROTOCOLE D'ESSAI : LEVANTICOLE (GROUPE II).

Evolution des valeurs des densités microfilariennes (sommes, moyennes géométriques et taux de réduction), des G.M.R.T., et nombre de sujets ne présentant pas de microfilaries dermiques d'Onchocerca volvulus . (chiffres entre parenthèses: sujets présents aux différents contrôles et valeurs concernant les sujets également présents à J0 et au bilan considéré).

	J0 (13)	M0 (13)	M1 (12)	M2 (12)	M4 (10)	M6 (11)
Somme des densités microfilariennes individuelles	2353	1770 (2353)	1140 (2265)	873 (2265)	975 (1701)	1369 (1974)
Moyenne géométrique des densités microfilariennes Dmf.G.	116	77 (116)	46 (119)	35 (119)	28 (100)	62,1 (109,4)
Taux de réduction des Dmf.G.		33,6 %	61,3 %	70,6 %	72 %	43,2 %
Nombre de sujets ne présentant pas de microfilaries dermiques d' <u>Onchocerca volvulus</u>		0	0	0	2	0
G.M.R.T. (moyenne géométrique des titres d'anticorps).	94	169 (94)	160 (90)	135 (90)	167 (92)	160 (97)

ANNEXE VI. - PROTOCOLE D'ESSAI : LEVANTIN (GROUPE I + II)

Evolution des valeurs des densités microfilariennes (sommes, moyennes géométriques et taux de réduction et nombre de sujets ne présentant pas de microfilaries dermiques d'Onchocerca volvulus, (chiffres entre parenthèses : sujets présents aux différents contrôles et valeurs concernant les sujets également présents à JO et au bilan considéré . Evolution sous traitement du nombre de porteurs de microfilaries Wuchereria bancrofti .

	JO	MO	M1	M2	M4	M6
	(29)	(29)	(28)	(27)	(25)	(27)
Somme des densités microfilariennes individuelles	3969	3762 (3969)	2079 (3881)	1247 (3821)	2861 (3311)	3985 (3590)
Moyenne géométrique des densités microfilariennes Dmf.G.	94	69 (94)	37 (95)	26 (96)	48 (95)	74,1 (88,2)
Taux de réduction des Dmf.G.		26,6 %	61 %	72,9 %	49,5 %	16 %
Nombre de sujets ne présentant pas de microfilaries dermiques d' <u>Onchocerca volvulus</u>		0	0	0	2	0
Evolution du nombre de porteurs de microfilaries de <u>Wuchereria bancrofti</u>	8	1	0	1	1	3

ANNEXE VII. - PROTOCOLE D'ESSAI : DIETHYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE (GROUPE I).

Evolution des valeurs des densités microfilariennes (sommes, moyennes géométriques et taux de réduction) des G.M.R.T., et nombre de sujets ne présentant pas de microfilaries dermiques d'Onchocerca volvulus. (chiffres entre parenthèses : sujets présents aux différents contrôles et valeurs concernant les sujets également présents à J0 et au bilan considéré).

	J0	M0	M1	M2	M4	M6
	(16)	(16)	(16)	(16)	(12)	(13)
Somme des densités microfilariennes individuelles	1242	124	75	117	452	628
	(1242)	(1242)	(1242)	(1242)	(902)	(1121)
Moyenne géométrique des densités microfilariennes Dmf. G.	49,7	3,6	2,6	5	15,3	23,8
		(49,7)	(49,7)	(49,7)	(45,2)	(54,6)
Taux de réduction des Dmf. G.		92,75 %	94,8 %	89,9 %	66,2 %	56,4 %
Nombre de sujets ne présentant pas de microfilaries dermique d' <u>Onchocerca volvulus</u>		6	8	3	0	1
G.M.R.T. (moyenne géométrique des titres d'anticorps).	147	329	330	125	151	160
		(147)	(147)	(147)	(133)	(136)

ANNEXE IX. - PROTOCOLE D'ESSAI : DIETHYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE (GROUPE I + II).

Evolution des valeurs des densités microfilariennes (sommes, moyennes géométriques et taux de réduction) et nombre de sujets ne présentant pas de microfilaires dermiques d'Onchocerca volvulus, (chiffres entre parenthèses : sujets présents aux différents contrôles et valeurs concernant les sujets également présents à J0 et au bilan considéré. Evolution sous traitement du nombre de porteurs de microfilaires de Wuchereria bancrofti.

	J0 (28)	M0 (28)	M1 (28)	M2 (28)	M4 (23)	M6 (24)
Somme des densités microfilariennes individuelles	3104	144 (3104)	113 (3104)	210 (3104)	559 (2448)	1087 (2684)
Moyenne géométrique des densités microfilariennes Dmf. G.	77,5	2,3 (77,5)	2,6 (77,5)	5,9 (77,5)	8,5 (72,5)	23,9 (76,1)
Taux de réduction des Dmf. G.		97 %	96,6 %	92,4 %	88,3 %	68,6 %
Nombre de sujets ne présentant pas de microfilaires dermiques d' <u>Onchocerca volvulus</u>		14	13	3	2	1
Evolution du nombre de porteurs de microfilaires de <u>Wuchereria bancrofti</u> .	6	0	0	0	0	1