

PROGRAMME DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE
DANS LA REGION DU BASSIN DE LA VOLTA

- - - - -

O.C.C.G.E.
CENTRE MURAZ

MISSION O.R.S.T.O.M.
auprès de l' O.C.C.G.E.

SECTION-PARASITOLOGIE

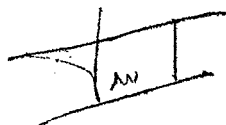
- - - - -

N° 4 / PARA.ONCHO.RAPPORT.76.

N° 6673 / DOC.TECHN. O.C.C.G.E.

- Titre de l'accord : Chimiothérapie de l'onchocercose
 - I - Protocole d'essai de la diéthylcarbamazine
 - II - Protocole d'essai du lévamisole
 - III- Protocole d'essai de l'association
diéthylcarbamazine + lévamisole
- Institution : OCOGE - Centre MURAZ - BP. 153
BOBO-DIOULASSO (HAUTE-VOLTA)
- Personnel ayant participé à la recherche : Drs. MONGIN et PROD'HON
Jacques (Helminthologiste ORSTOM et Médecin-Chef de la Section -
Parasitologie du Centre MURAZ) et personnel de la Section -
Parasitologie du Centre MURAZ -
- Type de rapport ; final
- Date de soumission: OCP/OP/181-2 du 18 Février 1976
- Période couverte : Avril 1976 - Septembre 1977
- Nom et titre du chercheur responsable :
PROD'HON J., Docteur en médecine, Maître de recherches
O.R.S.T.O.M.

Signature :



- 3 NOV. 1978
O. R. S. T. O. M.

Collection de Référence
n° EA 9405 Ent. Med.

RESUME

L'étude de l'évaluation sur les densités microfilariennes dermiques d'Onchocerca volvulus Leuckart, 1893 de trois protocoles utilisant les produits ou association de produits suivant différents schémas thérapeutiques (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 sur un groupe de 29 sujets ; diéthylcarbamazine (200 mg) + lévamisole (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 (9 mois après traitement) de la diéthylcarbamazine ;
- action négligeable du lévamisole ;
- action précoce, intense et persistante 4 mois après traitement de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole .

Les complications observées 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 .

Des schémas thérapeutiques sont en cours d'étude pour déterminer l'action propre de la diéthylcarbamazine dans cette association et la modulation optimale de l'action de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole .

L'action plus intense de l'association de ces deux produits sur la négativation des biopsies cutanées exsangues que celle de la diéthylcarbamazine employée isolément à des doses doubles est en faveur de l'hypothèse d'une action synergique de cette association

ABSTRACT :

The evaluation study on the dermic microfilarian densities of Onchocerca volvulus Leuckart, 1893 of three protocols using the products or association of products according to different therapeutic schemes (diethylcarbamazine : 400 mg. per day and per patient, during 21 days on a group of 23 individuals ; levamisole : 120 mg per day and per patient during 21 days on a group of 29 individuals ; diethylcarbamazine (200 mg) + levamisole (60 mg.) per day and per patient during 21 days on a group of 29 individuals) has been able to demonstrate the following facts :

- Precocious action, strong and lasting (9 months after treatment) of diethylcarbamazine ;
- Negligible action of levamisole ;
- Precocious action, strong and lasting (4 months after treatment) of the association diethylcarbamazine and levamisole .

The side effects observed at the early treatment with diethylcarbamazine cannot allow the use of this product according to the experimental scheme for a mass treatment of onchocerciasis .

The action of association diethylcarbamazine/levamisole is interesting and the side effects observed at the beginning of the treatment were minor .

Some therapeutic schemes are under study in order to define the diethylcarbamazine's own action in the association and the optimal modulation of the action diethylcarbamazine/levamisole .

The stronger action of the association of these two products on the negativation of exsanguine skin biopsies rather than the diethylcarbamazine one used on its own, at double dose, shows the possibility of a synergic action of association of these two products .

INTRODUCTION .-

L'étude du programme de recherche chimiothérapeutique sur l'onchocercose concernant la diéthylcarbamazine (D.E.C.), le lévamisole (L E V) et l'association diéthylcarbamazine + lévamisole (D.E.C. + LEV) est terminée .

Ce programme avait 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 abaissant la densité microfilarienne à un niveau supportable pour la santé de l'individu soit essentiellement en évitant 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 que par la stérilisation des sujets porteurs de microfilaries et parait de ce fait, en l'état actuel de nos connaissances, peu compatible avec les exigences d'une chimiothérapie de masse . Par ailleurs les produits utilisés ne doivent pas provoquer chez les malades des réactions plus nocives que celles entraînées par la parasitose (Comité d'experts de l'onchocercose, 1966; Déclaration d'Helsinki, 1964, revue à Tokyo en 1975, de l'Assemblée Médicale Mondiale) .

Rythme et composition des bilans de contrôle .

Des bilans de contrôle ont été effectués avant traitement (bilans Jo), immédiatement après traitement (bilans M 0) et 1, 2, 4, 6, 9 et 12 mois après la fin du traitement (bilans M 1, M2, M4, M6, M9, et M 12 .

La composition des bilans fut la suivante :

- bilan biologique et chimique (numération et formule sanguines; tests hépatiques ; protéinurie et glycosurie; culot urinaire) ;

- bilan parasitologique : recherche des microfilaries d'Onchocerca volvulus Leuckart, 1893 (4 biopsies cutanées exsangues quantitatives : omoplate, crêtes iliaques droite et gauche, mollet, réalisées avec une pince à sclérectomie type WALZER * et lecture après 30 et 60 minutes en eau distillée) et des parasites sanguicoles

* L. KLBIN, HEIDELBERG, République Fédérale d'Allemagne .

(principalement microfilaires de Wuchereria bancrofti Cobbold, 1877 et Tetrapetalonema (Esslingeria) perstans ** sur 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 et ANDERSON, 1973 ; FICQ et ROUZ, 1973 ; FUGLSANG et ANDERSON, 1974 et ANDERSON et col., 1975) ;

- bilan sérologique : dosage des anticorps par la méthode d'immunofluorescence indirecte (antigène : broyat lyophilisé de Setaria labiatopapillosa) (PLOUVIER et LEROY , 1975) et des anticorps IgM, IgA et IgG .

- bilan ophtalmologique ***

- Recrutement et définition des groupes de malades à traiter .

Les malades sont originaires et vivent dans des régions protégées (couverture insecticide) par le Programme Régional de lutte contre l'onchocercose . Ils ont été recrutés dans la ville de BOBO-DIOULASSO, le village de SAMANDEHI (40 km de BOBO-DIOULASSO) et le village de KOLETION (3 km de DISSIN, 190 km de BOBO-DIOULASSO). La définition des groupes de malades à traiter par les différents protocoles a été la suivante :

- groupe I : malades modérément infectés soit présentant une densité microfilarienne individuelle entre 80 et 200 microfilaires (somme des valeurs des 4 biopsies cutanées exsangues) ou présentant une densité microfilarienne dermique moyenne inférieure à 80 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 individuelle supérieure à 200 microfilaires ou quelque soit la charge dermique, un nombre de microfilaires supérieur à 20 dans la chambre antérieure de l'oeil .

** CHABAUD (A.G.) et 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 .-

Nous n'avons pas constitué de groupes témoin. Mais 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 celle 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 (O.M.C., 1972).

Produits utilisés et protocoles thérapeutiques

- diéthylcarbamazine (comprimés dosés à 50 mg de citrate)

- durée du traitement : 21 jours

- dose standard : 400 mg (sel) par jour et par adulte, la dose totale étant atteinte progressivement (1^{er} jour : 25 mg ; 2^{er} jour : 50 mg ; 3^{er} jour : 100 mg ; 4^{er} jour : 200 mg) en cinq jours soit une dose totale de 7,175 g.

- lévamisole (comprimés dosés à 30 mg de chlorhydrate)

- durée du traitement : 21 jours

- dose standard : 120 mg par jour et par adulte, la dose totale étant atteinte progressivement (1^{er} jour : 30 mg ; 2^{er} jour : 60 mg ; 3^{er} jour : 90 mg) en quatre jours, soit une dose totale de 2,34 g.

- association diéthylcarbamazine + lévamisole

- durée du traitement : 21 jours

- dose standard : 200 mg de diéthylcarbamazine (la dose totale étant atteinte progressivement en quatre jours : 1^{er} jour : 25 mg ; 2^{er} jour : 50 mg ; 3^{er} jour : 100 mg) + 60 mg de lévamisole (la dose totale étant atteinte en deux jours : 1^{er} jour : 30 mg) par jour et par adulte soit des doses totales de 3,775 g de diéthylcarbamazine et 1,23 g de lévamisole.

2. - PROTOCOLE D'ESSAI DE LA DIETHYLCARBAMAZINE

Le principe d'une cure unique pendant un certain laps de temps avec des doses élevées de D.B.C. a déjà été proposé par certains auteurs : LAZZOTTI, 1948 (cure de 12 jours à 2 - 4 mg/kg de poids 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) ; RICHEBT, 1967 (cure de dix jours tous les dix mois avec des doses de 6 mg/kg de poids et par jour).

2.1. - Recrutement et constitution des groupes de malades à traiter

Nous avons sélectionné 7 malades (3 malades dans le groupe I et 4 malades dans le groupe II) à BOBO-DIOLASSO et 16 malades (9 malades dans le groupe I et 7 malades dans le groupe II) à SAMANDENI soit au total 12 malades dans le groupe I et 11 malades dans le groupe II.

Nous donnons (tableau, I) la répartition par sexes et tranches d'âge des malades recrutés :

TRANCHES d'AGE	GROUPE I			GROUPE II			GROUPE I et II		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T
15-29	3	3	6	3	-	3	6	3	9
30-49	1	2	3	2	3	5	3	5	8
50 et +	2	1	3	2	1	3	4	2	6
TOTAL	6	6	12	7	4	11	13	10	23

PROTCCOLE D'ESSAI : DIETHYLCARDAMAZINE

TABLEAU I :

Répartition des sujets traités par sexes et tranches d'âge .

2.2. Taux de participation .

Les taux de participation aux différents contrôles ont toujours été supérieurs à 70%, sauf au contrôle 6 mois après traitement (65,2%). Malgré les réticences des sujets traités nous avons pu effectuer la totalité des prélèvements dont certains (ponction de sang au pli du coude) sont mal tolérés et ont été une des causes d'absentéisme aux contrôles .

2.3. Calendrier

- Bilan avant traitement	Jo :	21 avril 1976
- Traitement	,	3-23 mai 1976
- Bilans	Mo :	1-9 juin 1976
- Bilans	M1 :	30 juin-2 juillet 1976
- Bilans	M2 :	26 juillet-1 ^{er} août 1976
- Bilans	M4 :	21-23 septembre 1976
- Bilans	M6 :	30 novembre 1976
- Bilans	M9 :	1-2 mars 1977
- Bilans	M12 :	2 juin 1977

2.4. Complications

Les principales complications (prurits : 1 cas dans le groupe I et neuf dans le groupe II; accès fébriles : un cas dans le groupe I et 2 cas dans le groupe II; arthralgies : un cas dans le groupe I et trois cas dans le groupe II; hypertrophies ganglionnaires : un cas dans le groupe I et trois cas dans le groupe II et altération de l'état général) ont eu lieu dans les premiers jours du traitement et ont cédé à l'administration d'aspirine, d'antihistaminiques (prométhazine) 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.

2.5 Résultats des bilans

2.5.1. Bilans biologique et chimique .

Nous n'avons pas observé de variations notables des bilans considérés entre les contrôles avant et après traitement .

2.5.2. Bilan parasitologique

Dès la fin du traitement le nombre de microfilaries dermiques d'O.volvulus décroît très rapidement .

Le taux de réduction*, calculé sur les moyennes de WILLIAMS des densités microfilariennes individuelles, très important immédiatement après traitement (supérieur à 95% dans les deux groupes de sujets traités) se maintient à un niveau très élevé au cours des différents contrôles jusqu'à 9 mois après la fin du traitement (tableau II) .

Nous donnons (annexe I) les valeurs individuelles des densités microfilariennes au cours des différents contrôles et (tableau II et Fig. I) l'évolution des sommes, moyennes de Williams et taux de réduction des moyennes de WILLIAMS des densités microfilariennes individuelles .

Un certain nombre de sujets ne présentaient pas de microfilaires dermiques d'O. volvulus aux bilans suivants : bilan Mo: 3 sujets; M1: 4 sujets ; M2: 6 sujets; M6 : 1 sujet; M9: 1 sujet; M12 : 2 sujets pour les malades du groupe I et pour les sujets du groupe II : 1 sujet aux bilans Mo, M2, M4 et M9.

Le nombre de porteurs de microfilaires de T. perstans diminue de façon sensible uniquement deux mois après la fin du traitement (les nombres de porteurs de microfilaires de T. perstans aux différents bilans sont : 6 (Jo), 9 (Mo), 12 (M1), 2 (M2), 12 (M4) 9 (M6), 5 (M9) et 9 (M12).

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

$$\text{taux de réduction} = 100 - \left(\frac{N2 \times 100}{N1} \right), \text{ N1 et N2}$$

étant respectivement les valeurs avant et après traitement .

	J o	M o	M 1	M 2	M 4	M 6	M 9	M 12
GROUPE I								
Somme des mf.	775	62 (655)	81 (775)	17 (674)	148 (655)	56 (552)	47 (554)	305 (693)
Moyenne de WILLIAMS des densités micro- filarieuses (Dmf. W)	49,6	2,3 (57,8)	2,6 (49,6)	0,8 (51,8)	7,7 (57,8)	4,4 (65,8)	2,8 (44,5)	10,4 (47,4)
Taux de réduction des Dmf. W.	-	96 %	94,8 %	98,5 %	86,7 %	93,3 %	93,7 %	78,1 %
GROUPE II								
Somme des mf.	1373	46 (1144)	89 (988)	97 (966)	274 (789)	569 (914)	194 (789)	570 (759)
Moyenne de WILLIAMS des densités micro- filarieuses (Dmf. W)	99,8	2,7 (105,5)	7,3 (86,3)	5,3 (85,1)	15,8 (77,7)	27,6 (99,1)	13,4 (77,7)	73,6 (88,9)
Taux de réduction des Dmf. W.	-	97,4 %	91,5 %	93,8 %	79,7 %	72,2 %	82,8 %	17,2 %
GROUPE I + II								
Somme des mf.	2148	108 (1799)	170 (1763)	114 (1640)	422 (1444)	625 (1466)	241 (1343)	875 (1452)
Moyenne de WILLIAMS des densités micro- filarieuses (Dmf. W)	69,3	2,5 (78,2)	4,2 (62,9)	2,3 (65,6)	10,8 (66,5)	12,2 (81,9)	6,1 (57,9)	22,7 (60,5)
Taux de réduction des Dmf. W.	-	96,8 %	93,5 %	96,5 %	83,8 %	85,1 %	89,5 %	62,5 %

TABLEAU II : PROTOCOLE D'ESSAI : DIETHYL CARBAMAZINE

Evolution des valeurs des densités microfilarieuses (sommés, moyennes de WILLIAMS et taux de réduction des moyennes de WILLIAMS) au cours des différents bilans (chiffres entre parenthèses : valeurs concernant les sujets également présents à Jo et au bilan considéré).

2.5.5. Bilan sérologique.

Réaction d'immunofluorescence indirecte .

Nous donnons (tableau III) l'évolution des moyennes géométriques des titres d'anticorps (MGT ou GMRT des auteurs anglo/saxons) au cours des différents bilans .

BILANS	J 0	M 0	M 1	M 2	M 4	M 6	M 9	M 12
		285	226	180	101	139	119	113
GROUPE I	113	(101)	(113)	(101)	(101)	(106)	(119)	(104)
GROUPE II	124	145	190	108	135	150	95	144
		(98)	(104)	(98)	(95)	(88)	(95)	(97)

TABLEAU III : PROTOCOLE D'ESSAI : DIETHYLCARBAMAZINE

→ Evolution des moyennes géométriques des titres (M.G.T.) des anticorps immunofluorescents au cours des différents bilans (chiffres entre parenthèses : valeurs des M.G.T. des sujets également présents à J 0 et au bilan considéré) .

Dans le groupe I, les M.G.T. après avoir subi une élévation très sensible jusqu'à deux mois après le traitement reviennent ensuite à des valeurs proches du niveau initial.

Dans le groupe II la hausse des M.G.T. moins sensible dans les premiers mois après traitement persiste plus longtemps ; douze mois après la fin du traitement les M.G.T. sont encore plus élevées que la valeur initiale .

→ Dosage des anticorps IgA, IgM et IgG.

Nous donnons (tableau IV) l'évolution des moyennes géométriques des valeurs des taux d'anticorps IgA, IgM et IgG au cours des différents bilans .

BILANS	Jo	M 0	M 1	M 2	M 4	M 9	M 12
	185	295	290	334	299	449	289
Ig A	(187)	(185)	(198)	(187)	(189)	(185)	
	183	229	215	229	229	238	164
Ig M	(181)	(183)	(175)	(181)	(170)	(166)	
	2036	3208	3020	3240	2973	3212	2035
Ig G	(1918)	(1942)	(1835)	(1918)	(2199)	(1973)	
		259	260	274	254	471	257
Ig A	180	(194)	(203)	(204)	(204)	(204)	(204)
		185	208	209	190	245	179
Ig M	145	(182)	(182)	(175)	(175)	(175)	(178)
		2700	2972	3221	2639	3006	1828
Ig G	2103	(1962)	(2118)	(2064)	(2064)	(2064)	(2069)

TABLÉAU IV : PROTOCOLE D'ESSAI : DIETHYLCARBALAZINE

Evolution des moyennes géométriques des taux d'anticorps, IgA, IgM et IgG au cours des différents bilans (chiffres entre parenthèses : moyennes géométriques des taux d'anticorps des sujets également présents à Jo et au bilan considéré)

L'augmentation des moyennes géométriques des taux d'anticorps Ig, plus précoce chez les sujets du groupe I, est très sensible jusqu'à neuf mois après la fin du traitement . Au bilan M12 ces moyennes géométriques sont proches des valeurs constatées initialement sauf en ce qui concerne les anticorps IgA qui restent à des taux sensiblement plus élevés dans les deux groupes de malades .

2.6. Discussion .-

Les résultats obtenus après une cure unique et prolongée de diéthylcarbamazine, à des doses assez élevées de médicament, sur les microfilaires d'C. volvulus varient quelque peu suivant les auteurs. En Amérique centrale MAZZOTTI (1949) avait observé la réapparition de nombreuses microfilaires chez les malades traités par une cure unique de 5 g de diéthylcarbamazine (METRAZAN), 4 à 6 mois après traitement mais 5 malades étaient toujours négatifs 6 à 14 mois après traitement; sur 7 malades traités, un seul présentait à nouveau des microfilaraires 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 MANSON (1950) constate la réapparition des microfilaires dans le derme à compter du troisième mois au voisinage des nodules et à compter du quatrième mois pour les localisations plus éloignées. 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, 31,8% 12 et 13 mois après traitement. Le même auteur (1968) sur huit sujets traités (dose totale de 7 g en une cure) observe un taux de réduction de 49,4% six mois après traitement en faisant remarquer que les malades étaient exposés à des infections itératives. Les taux de réduction élevés que nous constatons neuf et douze mois (pour les sujets du groupe modérément infectés) après une cure unique de diéthylcarbamazine confirment certains résultats des auteurs sud américains mais non ceux de certains auteurs africains en particulier ceux de DUKE.

Nous pensons pouvoir expliquer, en partie, l'effet prolongé et important de la diéthylcarbamazine dans notre expérimentation, aux doses où nous l'avons employée, par une action sur les vers adultes, l'hypothèse de cette action ayant déjà été avancée par certains auteurs (ASHDURN et col., 1949; MAZZOTTI, 1949; MANSON, 1950; MARTINEZ BAEZ, 1952 et 1953) ou par l'hypothèse d'un blocage de la reproduction ou de l'émission des microfilaires. Il ne semble pas qu'une lutte anti-vectorielle puisse, au moins dans ses premières années, avoir une influence sur les densités microfilariennes chez l'homme, surtout chez des sujets nés avant la mise en oeuvre du traitement, comme c'est le cas ici.

Si nous comparons les densités microfilariennes* (moyenne arithmétique des valeurs des biopsies cutanées exsangues) d'habitants de villages sous couverture insecticide dans le cadre du Programme Régional de lutte contre l'onchocercose dans le bassin des Voltas et en dehors de toute thérapeutique humaine, nous constatons des fluctuations importantes :

- à PEROU (MALI) sur 82 sujets examinés à neuf mois d'intervalle (février et novembre 1976) la densité microfilarienne passe de 43,5 à 69,02 soit un taux de variation** de 29,7 ;

- à MOULE (HAUTE-VOLTA) sur 33 sujets examinés à différents intervalles (février et novembre 1975, mars 1976 et avril 1977) la densité microfilarienne est respectivement de 104,1 ; 99,6 ; 69 et 143,7, soit un taux de plus grande variation de 51,4, la valeur la plus élevée étant observée au dernier contrôle deux ans après la mise en oeuvre du programme de lutte anti-vectorielle ;

- à DAN (HAUTE-VOLTA) sur 72 sujets examinés à trois ans d'intervalle (1975 et 1978) la densité microfilarienne passe de 69,8 à 82,3 (taux de variation de 15,2).

Si la lutte anti-vectorielle ne semble pas, dans les premières années influencer la densité microfilarienne, il n'en reste pas moins que les variations importantes de ces densités microfilariennes chez les sujets non traités doivent nous faire apprécier de façon prudente toute action thérapeutique chez l'homme. Cette action thérapeutique ne pourra être prise en considération qu'en cas de taux de réduction importants des microfilaries soit dans le cas de notre expérimentation que pour les neuf premiers mois après traitement.

* Ces chiffres nous ont été communiqués par le Docteur A. FROST du Programme Régional de lutte contre l'onchocercose dans le bassin des Voltas.

** Le taux de variation est calculé de la même façon que le taux de réduction (cf. plus haut)

L'action de la diéthylcarbamazine 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 et col., 1952 ; STROHSCHNEIDER, 1956 ; ADOLPH et col., 1962 ; ROBERTS et USAYI, 1971) bien que d'autres auteurs n'aient observé aucune action même à des doses importantes (CLARKE et col., 1971).

3 - PROTOCOLE D'ESSAI DU LEVAMISOLE

3.1. Recrutement et constitution des groupes de malades à traiter

Nous avons sélectionné 29 malades (16 malades dans le groupe I et 13 malades dans le groupe II à KOULETICH . Nous donnons (tableau V) la répartition par sexes et tranches d'âge des malades recrutés :

TRANCHES D'AGE	GROUPE I			GROUPE II			GROUPE I + II		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T
15-29	-	2	2	2	1	3	2	3	5
30-49	2	6	8	4	3	7	6	9	15
50 et +	5	1	6	3	-	3	8	1	9
TOTAL	7	9	16	9	4	13	16	13	29

TABLEAU V : PROTOCOLE D'ESSAI : LEVAMISOLE

Répartition des sujets traités par sexes et tranches d'âge

3.2. Taux de participation .

Les taux de participation aux différents contrôles ont toujours été importants (avoisinants 80% aux deux derniers contrôles et toujours supérieurs à 85 % pour les autres contrôles). Nous avons noté la même reticence à certains prélèvements que celle observée dans le protocole diéthylcarbamazine (cf : paragraphe 2.2.) .

3.3. Calendrier --

-- Bilans avant traitement	Jo :	2 septembre 1976
-- Traitement		3--24 septembre 1976
-- Bilans Mo		29 septembre 1976
-- Bilans M1		27 octobre 1976
-- Bilans M2		24 novembre 1976
-- Bilans M4		9--10 février 1977
-- Bilans M6		23--24 mars 1977
-- Bilans M9		6--7 juillet 1977
-- Bilans M12		28--29 septembre 1977

3.4. Complications

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

3.5. Résultats des bilans

3.5.1. Bilans biologique et chimique

Nous n'avons pas observé de variations notables des bilans considérés entre les contrôles avant et après traitement .

3.5.2. Bilan parasitologique .

Dans les deux groupes de malades traités l'action du médicament n'est sensible qu'un mois après la fin du traitement (bilan M1) .

Le taux de réduction calculé sur les moyennes de WILLIAMS des densités microfilariennes individuelles se maintient à un niveau appréciable (supérieur à 70%) deux mois après le traitement et décroît plus précocement chez les malades du groupe I (8,9% quatre mois après traitement, et nul aux bilans suivants) que chez les malades du groupe II : 72,3 % quatre mois après traitement (tableau VI) .

	Jo	Mo	M 1	M 2	M 4	M 6	M 9	M 12
GRUPE I	1616	1992 (1616)	939 (1616)	374 (1556)	1706 (1610)	2616 (1616)	4116 (1474)	1799 (1398)
Sommes des mf.								
Moyenne de WILLIAMS des densités micro- filarieuses (Dmf.W.)	77	62 (77)	31 (77)	19 (78)	82 (90)	86 (77)	1202 (73)	94 (73)
Taux de réduction des Dmf. W.	-	19,5	59,7	75,6	8,9	-	-	-
GRUPE II	2353	1770 (2353)	1140 (2265)	873 (2265)	975 (1701)	1369 (1974)	2437 (1693)	714 (1693)
Somme des mf.								
Moyenne de WILLIAMS des densités micro- filarieuses (Dmf.W.)	117	80 (117)	49 (120)	36 (120)	28 (101)	63 (111)	212 (133)	67 (133)
Taux de réduction des Dmf.W.	-	31,6	59,2	70,0	72,3	43,2	-	49,6
GRUPE I + II	3969	3762 (3969)	2079 (3881)	1247 (3821)	2681 (3311)	13985 (3590)	16553 (3167)	2513 (3091)
Somme des mf.								
Moyenne de WILLIAMS des densités micro- filarieuses (Dmf.W.)	93	70 (93)	38 (93)	26 (95)	54 (95)	76 (89)	205 (96)	83 (93)
Taux de réduction des Dmf. W.	-	24,7	59,1	72,6	43,2	14,6	-	10,8

TABLBAU VI : PROTOCOLE D'ESSAI : LEVANISOLE

Evolution des valeurs des densités microfilarieuses (sommes, moyennes de WILLIAMS et taux de réduction des moyennes de WILLIAMS) au cours des différents bilans (chiffres entre parenthèses: valeurs concernant les sujets également présents à Jo et au bilan considéré)

Nous notons chez les malades du groupe II une remontée du taux de réduction douze mois après traitement (49,6%) alors qu'il était nul neuf mois après traitement .

Nous donnons (annexe II) les valeurs individuelles des densités microfilarieuses au cours des différents contrôles et (tableau VI et fig. II) l'évolution des sommes, moyennes de WILLIAMS et taux de réduction des moyennes de WILLIAMS des densités microfilarieuses individuelles . Pratiquement nous n'avons pas observé de malades indemnes de microfilaries dermiques d'O.volvulus au cours du traitement : deux dans le groupe II au bilan M4 . Le nombre de porteurs de microfilaries de W.bancrofti diminue de façon très sensible dès la fin du traitement et jusqu'à 9 mois après la fin du traitement (le nombre de porteurs de microfilaries aux différents bilans sont : 8 (Jo), 1 (Mo), 0 (M1), 1 (M2 et M4) 3 (M6), 2 (M9) et 8 (M12) .

3.5.3. Bilan sérologique

- Réaction d'immunofluorescence indirecte .

Nous donnons (tableau VII) l'évolution des moyennes géométriques des titres d'anticorps au cours des différents bilans :

BILANS	Jo	Mo	M1	M2	M4	M6	M9	M 12
GRUPE I	175	294 (175)	211 (184)	127 (175)	84 (175)	99 (174)	59 (168)	49 (186)
GRUPE II	94	169 (94)	160 (90)	135 (90)	167 (92)	160 (97)	69 (93)	54 (93)

TABLEAU VII : PROTOCOLE D'ESSAI : LEVAMISOLE

Evolution des moyennes géométriques des titres (M.G.T.) des anticorps immunofluorescents au cours des différents bilans (chiffres entre parenthèses : valeurs des M.G.T. des sujets également présents à Jo et au bilan considéré)

On observe dans les deux groupes de sujets traités une augmentation des anticorps immunofluorescents, cette augmentation persistant plus longtemps chez les malades hyperinfectés . Les moyennes géométriques des titres d'anticorps sont aux derniers contrôles inférieures aux valeurs observées avant traitement .

- Dosage des anticorps IgA, IgM, IgG

Nous donnons (tableau VIII) l'évolution des moyennes géométriques des valeurs des taux d'anticorps IgA, IgM et IgG au cours des différents bilans .

BILANS	Jo	Mo	M1	M2	M4	M6	M9	M 12
IgA	269	280	260	263	345	309	225	207
		(269)	(264)	(278)	(281)	(269)	(269)	(261)
GROUPE I IgM	346	391	345	413	398	328	292	309
		(346)	(329)	(351)	(351)	(346)	(327)	(327)
IgG	3540	3087	2945	3377	4465	3298	2839	2180
		(3540)	(3537)	(3571)	(3543)	(3540)	(3497)	(3625)
IgA	182	200	245	261	394	263	237	227
		(182)	(187)	(127)	(176)	(182)	(183)	(188)
GROUPE II IgM	193	293	269	305	266	266	182	201
		(193)	(196)	(196)	(172)	(200)	(171)	(171)
IgG	2233	2697	2770	3282	3291	2316	2229	2663
		(2233)	(2276)	(2276)	(2291)	(2265)	(2336)	(2336)

TABEAU VIII : PROTOCOLE D'ESSAI : LEVANICOLE

Evolution des moyennes géométriques des taux d'anticorps IgA, IgM et IgG au cours des différents bilans (chiffres entre parenthèses : moyennes géométriques des taux d'anticorps des sujets également présents à Jo et au bilan considéré).

On observe dans les deux groupes de sujets traités une augmentation des anticorps IgA, IgM et IgG, cette augmentation étant plus élevée et persistant plus longtemps chez les sujets du groupe II. Nous avions fait la même observation avec les résultats de la réaction d'immunofluorescence indirecte, soit une augmentation plus importante et persistant plus longtemps chez les sujets du groupe hyperinfecté

3.6. 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 col., 1974 ; O'HOLEHAN et ZAMAN, 1974), W.bancrofti (GENTILINI et col., 1970 ; ZAMAN et MOTI-LAL, 1973 ; CHONDEURY, 1975 ; MOREAU et col., 1975 ; MERLIN et col., 1976).

Le lévamisole 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 traitement, taux de réduction maximum deux mois après traitement (moins élevé chez le malade traité par DUKE : 54,1%) et décroissant rapidement 3 à 4 mois après la fin du traitement . La différence d'action du produit sur les microfilaires d'O.volvulus constatée par GENTILINI et col., peut-être expliquée par la différence du schéma thérapeutique .

La remontée du taux de réduction chez les malades du groupe II douze mois après la fin du traitement et vraisemblablement le fait d'une variation normale (soit en l'absence de tout traitement) de la densité microfilarienne (cf. paragraphe 2-6)

Nous avons nous mêmes suivi sur 4 mois l'évolution des densités microfilariennes d'un groupe de 29 sujets non traités et habitant un village sous couverture insecticide : le taux de plus grande variation calculé sur la moyenne de MILLIAMS des densités microfilariennes individuelles était voisin de 50% (48,5%) .

Nous retrouvons sur les microfilaries de W.bancrofti une action comparable à celle déjà observée, soit une action certaine mais passagère en relation avec le schéma thérapeutique utilisé.

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

4.1. Recrutement et constitution des groupes de malades à traiter

Nous avons sélectionné 29 malades (16 malades dans le GROUPE I et 13 malades dans le groupe II) à KOULETICH.

Nous donnons (tableau, IX) la répartition par sexes et tranches d'âges des malades recrutés :

TRANCHES D'AGE	GROUPE I			GROUPE II			GROUPES I et II		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T
15 - 29	3	2	5	2	2	4	5	4	9
30 - 49	7	1	3	3	3	6	10	4	14
50 et +	1	2	3	2	1	3	3	3	6
TOTAL	11	5	16	7	6	13	18	11	29

TABLBAU IX : PROTOCOLE D'ESSAI ASSOCIATION
DIETHYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE

Répartition des sujets traités par sexes et tranches d'âge

4.2. Taux de participation .

Les taux de participation ont toujours été élevés (voisins de 80%) sauf au dernier contrôle (M12) où il a été légèrement inférieur à 70% . Nous notons, les mêmes réserves que dans les deux protocoles précédents : réticence des malades devant certains examens surtout quand ces derniers sont répétés .

4.3. Calendrier

Le calendrier est identique à celui du précédent protocole (cf. paragraphe 3.3.)

4.4. Complications

Dans le groupe I trois cas de prurit sont apparus entre le 2^a et le 5^a 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^a et le 5^a 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 corticoides . En aucun cas nous n'avons dû interrompre le traitement .

4.5. Résultats des bilans .

4.5.1. Bilans biologique et chimique .

Nous n'avons pas observé de variations notables des bilans considérés entre les contrôles avant et après traitement .

4.5.2. Bilan parasitologique

Dans les deux groupes de malades traités l'action de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole sur les microfilaries dermiques d'O. volvulus est importante et précoce : taux de réduction des moyennes de WILLIAMS des densités microfilariennes individuelles supérieures à 90% dès la fin du traitement et se maintenant à ce niveau deux mois après la fin du traitement (tableau X) . Cette action est plus intense chez les malades du groupe II où les taux de réduction sont encore très appréciables 4 et 6 mois après la fin du traitement: respectivement 87,8 et 67,5% (chez les malades du groupe I ces taux sont respectivement de 66,7 et 57,1%) . Nous notons, comme dans le protocole précédent, une remontée du taux de réduction douze mois après traitement (47,7%) chez les malades du groupe II .

	Jo	Mo	M 1	M 3	M 4	M 6	M 9	M 12
GRUPE I								
Somme des mf.	1242	124 (1242)	75 (1242)	117 (1242)	452 (902)	626 (1122)	1579 (1104)	1382 (877)
Moyenne de WILLIAMS des densités micro- filariennes (Dmf.W)	51	3 (51)	1,8 (51)	4,6 (51)	17 (51)	24 (56)	81 (48)	88 (44)
Taux de réduction des Dmf. W.	-	94,1	96,5	91,0	66,7	57,1	-	-
GRUPE II								
Somme des mf.	1862	20 (1862)	38 (1862)	93 (1862)	107 (1546)	459 (1563)	2055 (1546)	409 (825)
Moyenne de WILLIAMS des densités micro- filariennes (Dmf.W)	121	0,7 (121)	1,9 (121)	7 (121)	4,7 (117)	86 (118)	157 (117)	50 (95)
Taux de réduction des Dmf. W.	-	99,4	98,4	94,2	96,0	78,0	-	47,7
GRUPE I + II								
Somme des mf.	3104	144 (3104)	113 (3104)	210 (3104)	559 (2448)	1087 (2684)	3634 (2650)	1791 (1702)
Moyenne de WILLIAMS des densités micro- filariennes (Dmf.W)	74	1,8 (74)	1,9 (74)	5,5 (74)	9,5 (71)	125 (77)	1107 (70)	173 (57)
Taux de réduction des Dmf. W.	-	97,6	97,4	92,6	87,2	67,5	-	-

TABLBAU X : PROTOCOLE D'ESSAI : DIETHYLCARBALAZINE + LEVAMISOLE

Evolution des valeurs des densités microfilariennes (sommés, moyennes de WILLIAMS et taux de réduction des moyennes de WILLIAMS) au cours des différents bilans (chiffres entre parenthèses : valeurs concernant les sujets également présents à Jo et au bilan considéré).

Nous donnons (annexe III) les valeurs individuelles des densités microfilariennes au cours des différents contrôles/1'évolution des sommes, moyennes de WILLIAMS et taux de réduction des moyennes de WILLIAMS des densités microfilariennes individuelles (tableau X et fig. III).

Un certain nombre de sujets ne présentaient pas, de microfilaraires dermiques d'O. volvulus aux bilans suivants : bilan Mo : 14 sujets ; bilan M1 : 13 sujets ; bilan M2 : 3 sujets et bilan M4 : 2 sujets . Cette négativation de biopsies cutanées est importante et précoce mais ne semble pas se poursuivre de façon appréciable au delà du 1^{er} mois après la fin du traitement .

L'action sur les microfilaraires de W. bancrofti est précoce intense et persistante : 6 porteurs au bilan Jo, aucun aux bilans Mo, M1, M2 et M4 et un porteur aux derniers bilans .

3.5.3. Bilan sérologique

Réaction d'immunofluorescence indirecte

Nous donnons (tableau XII) l'évolution des moyennes, géométriques des titres d'anticorps au cours des différents bilans :

BILANS	Jo	Mo	M1	M2	M4	M6	M9	M12
GROUPE I	147	349 (147)	320 (147)	125 (133)	151 (143)	160 (136)	76 (144)	48 (151)
GROUPE II	123	359 (113)	302 (113)	170 (113)	121 (113)	260 (139)	70 (113)	53 (160)

TABLERAU XI : PROTOCOLE D'ESSAI ASSOCIATION

DIBENZYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE

Evolution des moyennes géométriques des titres (M.G.T.) des anticorps immunofluorescents au cours des différents bilans (chiffres entre parenthèses : valeurs des M.G.T. des sujets également présents à Jo et au bilan considéré) .

L'augmentation des M.C.T., importante dès la fin du traitement est encore sensible six mois après le traitement, principalement chez des sujets du groupe II .

Dosage des anticorps IgA, IgM et IgG

Nous donnons (tableau XII) l'évolution des moyennes géométriques des valeurs des taux d'anticorps IgA, IgM et IgG au cours des différents bilans .

BILANS	Jo	Mo	M1	M2	M4	M6	M9	M 12	
GROUPE I	IgA	194	193 (194)	224 (194)	254 (202)	281 (189)	245 (210)	211 (215)	196 (195)
	IgM		200 (226)	313 (236)	325 (234)	332 (237)	268 (240)	239 (232)	239 (251)
	IgG	2958	3187 (2958)	3009 (2958)	3659 (2937)	4016 (3024)	3426 (2960)	2613 (2723)	2562 (3002)
	IgA	179	183 (177)	223 (177)	230 (177)	230 (169)	198 (184)	199 (169)	157 (199)
GROUPE II	IgM	240	313 (241)	338 (241)	349 (241)	303 (212)	279 (247)	253 (212)	284 (221)
	IgG	2749	3535 (2729)	3249 (2729)	3787 (2729)	2882 (2604)	3070 (2835)	2527 (2604)	2957 (2772)

TABLEAU XII : PROTOCOLE D'ESSAI DE L'ASSOCIATION
DIBETHYLCARBAMAZINE + LEVALISOLE

Evolution des moyennes géométriques des taux d'anticorps IgA, IgM et IgG au cours des différents bilans (chiffres entre parenthèses : moyennes géométriques des taux d'anticorps des sujets également présents à Jo et au bilan considéré) :

On observe dans les deux groupes de sujets traités une augmentation des anticorps IgA, IgM et IgG, cette augmentation étant encore sensible quatre mois après la fin du traitement .

4.6. Discussion

L'association de deux médicaments : diéthylcarbamazine + lévamisole à des doses moitié moindres qu'employés isolément dans les deux précédents protocoles donne des taux de réduction importants, précoces et persistants (6 mois après traitement) des microfilaires dermiques d'O.volvulus, cette action étant plus sensible chez les malades du groupe fortement infecté . Cette action peut-être due principalement à la diéthylcarbamazine ou à l'action additionnée des deux médicaments(à la dose où est employé le lévamisole, son activité antihelminthique peut être considérée comme négligeable) . MAERTENS et WEBER (1975) avaient noté une action importante de l'association mébendazole + lévamisole sur les microfilaire de T.perstans alors que le mébendazole seul était inefficace (le lévamisole étant employé à 50 mg par jour et par personnes pendant 14 jours) . Ils n'avaient pas noté de résultats significatifs sur les microfilaires d'O.volvulus avec cette association .

GENTILINI et col. (1971) ont noté l'action importante de l'association thiabendazole + lévamisole dans l'ankylostomiase .

Dans le protocole employant l'association du lévamisole et de la diéthylcarbamazine nous avons observé une proportion beaucoup plus importante de sujets ne présentant plus de microfilaires dermiques d'O.volvulus que dans le protocole utilisant la diéthylcarbamazine seule . Ce fait pourrait être en faveur d'une hypothèse de l'action synergique de l'association de ces deux produits .

5. CONCLUSION

La diéthylcarbamazine suivant le schéma thérapeutique employé (400 mg par jour et par sujet pendant 21 jours) à une action précoce, intense et persistante sur les densités des microfilaires dermiques d'O.volvulus .

Cette action prolongée, constatée également par certains auteurs sud-américains, peut s'expliquer par l'hypothèse d'une certaine efficacité du produit sur les vers adultes. L'hypothèse d'une influence sur les densités microfilariennes de l'arrêt de transmission par lutte anti-vectorielle est à écarter dans notre expérimentation, les sujets traités étant nés bien avant la mise en oeuvre du programme. Les observations faites sur les densités microfilariennes des habitants de villages sans couverture insecticide et non traités sur le plan médical ont montré des fluctuations (augmentation et diminution) de ces densités dans des proportions non négligeables.

Le schéma thérapeutique de la diéthylcarbamazine tel que nous l'avons expérimenté pourrait présenter un intérêt certain dans la thérapeutique de l'onchocercose mais les complications constatées au début du traitement ne peuvent permettre son utilisation en traitement de masse.

Le lévamisole a une certaine action sur les microfilaires dermiques d'O. volvulus mais cette action est trop limitée dans son intensité et sa durée pour pouvoir être prise en considération. L'association des deux médicaments diéthylcarbamazine et lévamisole pendant 21 jours et à des doses moitié moindres que celles utilisées dans l'emploi isolé de ces produits a donné des résultats intéressants : action précoce, intense, persistante 4 mois après traitement à des taux de réduction importants des microfilaires d'O. volvulus et complications mineures dues au traitement. Nous pouvons éliminer dans cette association l'hypothèse d'une action du lévamisole seul car peu efficace employé isolément à des doses doubles mais non celle de la diéthylcarbamazine utilisée seule à 200 mg par jour et par adulte pendant 21 jours. Soulignons pourtant l'action plus importante de l'association diéthylcarbamazine + lévamisole sur la négativation des biopsies cutanées exsangues que celle de la diéthylcarbamazine employée isolément et à des doses doubles, fait qui pourrait être en faveur de l'hypothèse de l'action synergique de l'association de ces deux produits.

Nous figurons (Fig. IV) les résultats de ces trois schémas thérapeutiques sur les taux de réduction des densités microfilariennes des sujets des groupes I + II.

Un protocole d'essai thérapeutique utilisant la diéthylcarbamazine pendant 21 jours et à 200 mg par jour et par adulte est actuellement en cours d'étude pour déterminer l'action propre de ce produit utilisé suivant ce schéma . Parallèlement deux autres protocoles utilisant l'association diéthylcarbamazine + lévamisole sont en cours d'étude pour définir la modulation optimale de cette association : principalement durée de la cure initiale et adjonction ou non d'une cure d'entretien .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ADOLPH (P.B), 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.B), & 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'Helmsinski (1964), revue à Tokyo (1975) WHO Chronicle, 30, pp. 360/362 .
- BRIGOO (E.R.), 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 oncoercosis con Suramin y Hetrazan . Rev.Salubridad y Asistencia, Guatemala, 3 (4)
- CHOWDHURY (A.B), 1975 - Report on clinical evaluation of levamisole (R 12 564) in filariasis . Status Report, Etnor India, December 1975
- 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^e 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 .
- GENTILINI (M.), DANIS (M.), DURR (J.M.) & GARABOL (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.), ROUBINEAU (M.), DURR (J.M.) & DOLART (R.), 1970 -
Résultats des essais thérapeutiques dans les helmintiases traités par
le L.Tétramisole . Bull. Soc. path. exot., 63, (1), pp. 52/61 .
- JOON-WAH (M.), ZAMAN (V.) & SIVANADAM (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 . Erit. Med. J., Oct. 25, pp. 911/918
- MABRTENS (K.) & WERY (M.), 1975 - Effect of mebendazole and leva-
misole 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, (654), pp.521/523

- MARTINEZ BABZ (M.), 1953 - Nuevos datos acerca de la acción del / sobre Onchocerca volvulus al estado adulto. .
Rev. Inst. Salubridad y Enfermedades trop., Mexico, 13, (1), pp.71/75
- MAZZOTTI (L.), 1948 - Onchocerciasis in Mexico .
Proc. 4 th. 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 .
- MERLIN (M.), CARLE (B.), KABUFFER (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 .
- MOREAU (J.P), RADANIELINA (R.) & BARDIER (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). pp.451/455
- O'HLOHAN (R.) & ZAMAN (V), 1974 - Treatment of Brugia malayi infection with levamisole . J.trop.Med.Hyg., 77, (5), pp.112/115
- O.H.S., 1972 .- Consultation sur la chimiothérapie de l'onchocercose WHO/ONCHO/72 - 91 .
- 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
- FLOUVIER (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
- RICHET (F.), 1967 - La thérapeutique de l'onchocercose dans les Etats Africains membre 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 (B.), 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 Med. trop., 30, pp. 671/863

- ZAMAN (V.) & MCTI LAL, 1973 - Treatment of Wuchereria bancrofti with levamisole . Trans.R.Soc.trop.Med.Hyg., 67, (4), p.610

BILANS	Jo	Mo	M1	M2	M4	M6	M9	M12
GROUPE I								
1	19	-	0	-	-	-	3	9
2	82	-	3	-	-	-	-	-
3	19	-	0	0	-	-	4	0
4	123	3	14	0	3	8	1	14
5	100	3	3	3	13	6	-	48
6	88	10	3	1	16	-	2	29
7	15	2	2	0	3	-	1	1
8	52	1	0	0	2	2	0	8
9	39	0	2	0	2	0	-	0
10	87	0	39	8	69	13	19	101
11	18	0	0	0	2	1	1	12
12	133	43	15	5	38	26	16	83
GROUPE II								
1	208	3	-	-	-	-	-	-
2	199	-	23	-	-	205	-	-
3	118	1	2	1	1	5	3	35
4	245	28	20	13	109	59	53	123
5	55	1	7	2	25	9	32	119
6	30	-	15	0	31	218	12	-
7	177	4	-	12	-	-	-	-
8	98	2	5	5	62	61	60	107
9	149	3	9	5	18	4	16	62
10	66	4	7	53	28	8	18	41
11	28	0	1	0	0	-	0	33

ANNEXE I : PROTOCOLE D'ESSAI : DIETHYLCARBAMAZINE

Densités microfilariennes individuelles des sujets du groupe I et II au cours des différents bilans de contrôle .

BILANS	Jo	Mo	M1	M2	M4	M6	M9	M12
GRUPE I								
1	179	236	158	54	209	76	97	102
2	60	15	13	-	41	20	36	30
3	20	68	8	10	86	37	97	63
4	6	8	10	6	-	8	55	26
5	168	103	12	18	262	454	435	261
6	126	231	17	46	175	313	623	-
7	149	299	39	32	80	259	477	155
8	84	554	147	57	301	419	847	144
9	30	7	4	24	30	49	71	34
10	128	118	25	12	87	49	283	186
11	92	97	94	4	52	2	-	-
12	50	47	41	6	210	124	-	76
13	104	12	5	22	24	159	370	92
14	129	14	120	22	21	166	132	300
15	72	120	138	30	66	300	317	293
16	219	63	58	25	52	177	276	37
GRUPE II								
1	252	201	114	34	175	71	652	160
2	118	15	36	11	140	48	102	48
3	19	17	33	18	0	77	76	116
4	8	2	1	2	0	9	-	-
5	184	166	123	121	22	241	179	26
6	22	61	8	13	7	17	179	84
7	252	90	216	62	25	253	113	123
8	88	149	-	-	-	-	-	-
9	242	174	177	47	48	18	209	38
10	291	160	8	10	-	-	-	-
11	273	162	55	120	-	27	-	-
12	240	283	149	304	334	1431	492	35
13	358	390	215	131	224	1304	430	84

ANNEXE II : PROTOCOLE D'ESSAI : LEVAMISOLE

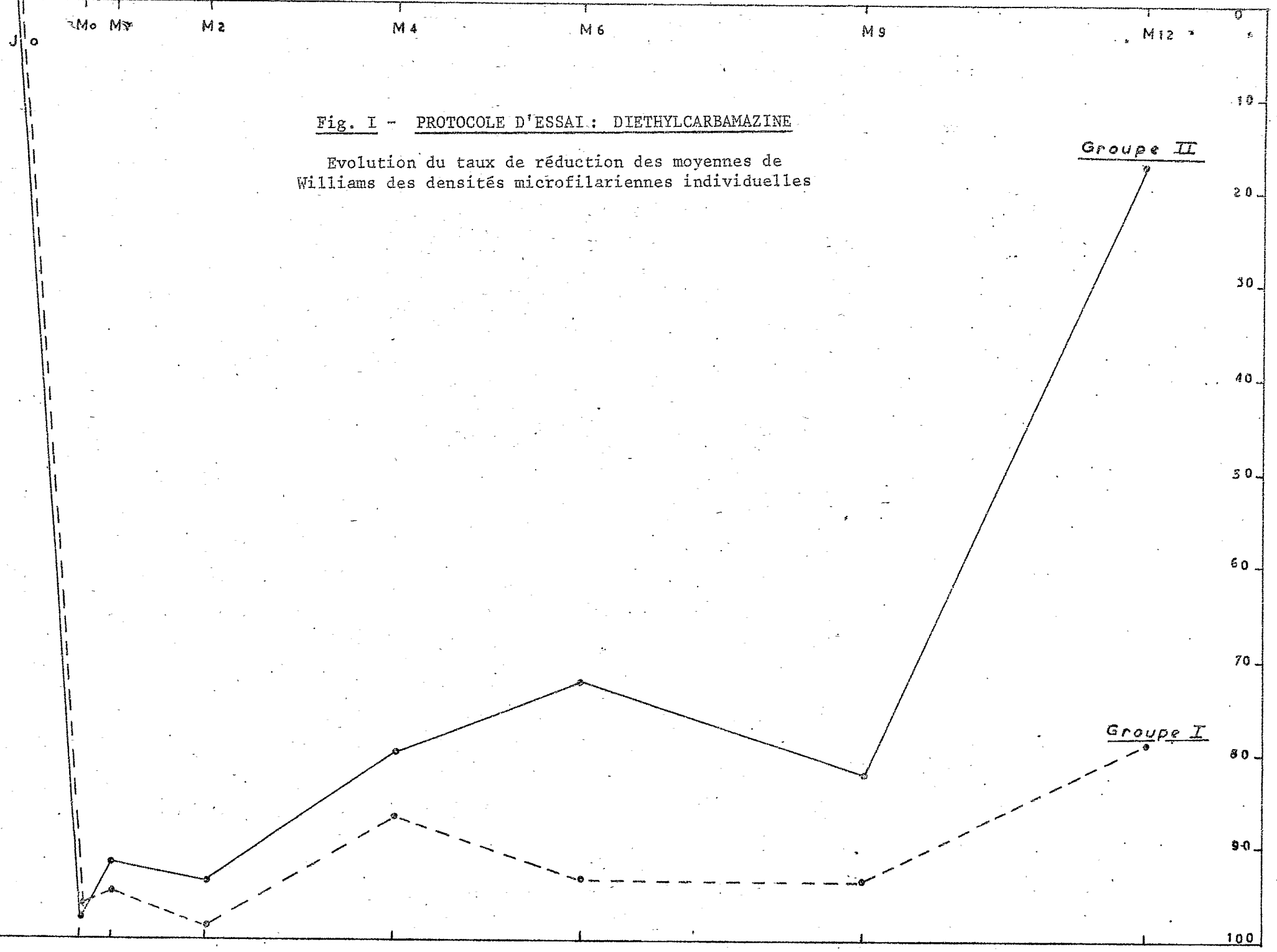
Densités microfilariennes individuelles des sujets des groupes I et II au cours des différents bilans de contrôle .

BILANS	Jo	Mo	M1	M2	M4	M6	M9	M12
GROUPE I								
1	120	8	0	7	15	42	165	75
2	24	0	27	28	41	190	319	282
3	94	8	4	2	106	89	194	178
4	156	7	6	5	-	58	26	66
5	20	0	0	4	-	-	194	37
6	13	0	0	6	45	18	42	78
7	206	26	4	9	50	82	63	99
8	4	0	0	0	4	16	14	16
9	58	0	5	0	-	-	-	-
10	20	2	13	5	8	80	152	137
11	170	7	14	12	162	4	32	-
12	80	8	0	5	10	8	-	267
13	106	14	0	18	-	31	99	-
14	26	0	0	0	7	0	49	91
15	114	1	2	6	1	10	62	56
16	31	43	0	10	3	-	168	-
GROUPE II								
1	12	0	0	6	1	1	6	67
2	356	0	2	15	0	39	130	100
3	250	0	8	5	1	3	217	-
4	202	12	8	7	18	-	289	-
5	219	0	5	12	-	93	-	-
6	323	-	-	-	-	-	-	-
7	206	0	4	4	3	23	198	-
8	132	1	0	12	9	39	191	59
9	126	2	6	5	0	25	228	4
10	97	0	0	5	-	-	-	-
11	113	5	0	13	24	33	248	101
12	86	0	0	4	11	145	275	78
13	63	0	5	5	40	58	273	-

ANNEXE III : PROTOCOLE D'ESSAI : DIETHYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE

Densités microfilariennes individuelles des sujets des groupes I et II au cours des différents bilans de contrôle .

Fig. I - PROTOCOLE D'ESSAI: DIETHYLCARBAMAZINE
Evolution du taux de réduction des moyennes de Williams des densités microfilarieuses individuelles



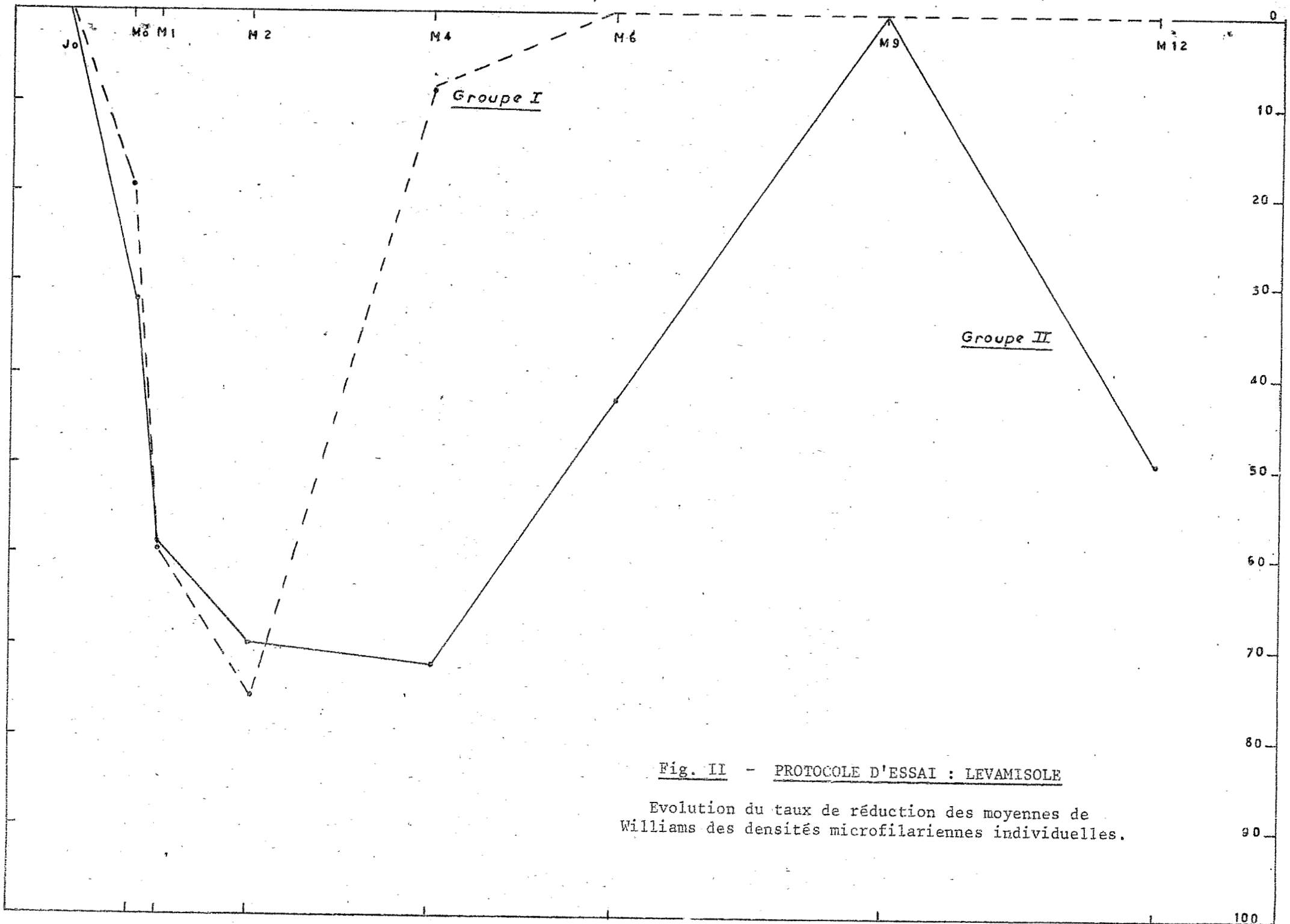


Fig. II - PROTOCOLE D'ESSAI : LEVAMISOLE

Evolution du taux de réduction des moyennes de Williams des densités microfilariennes individuelles.

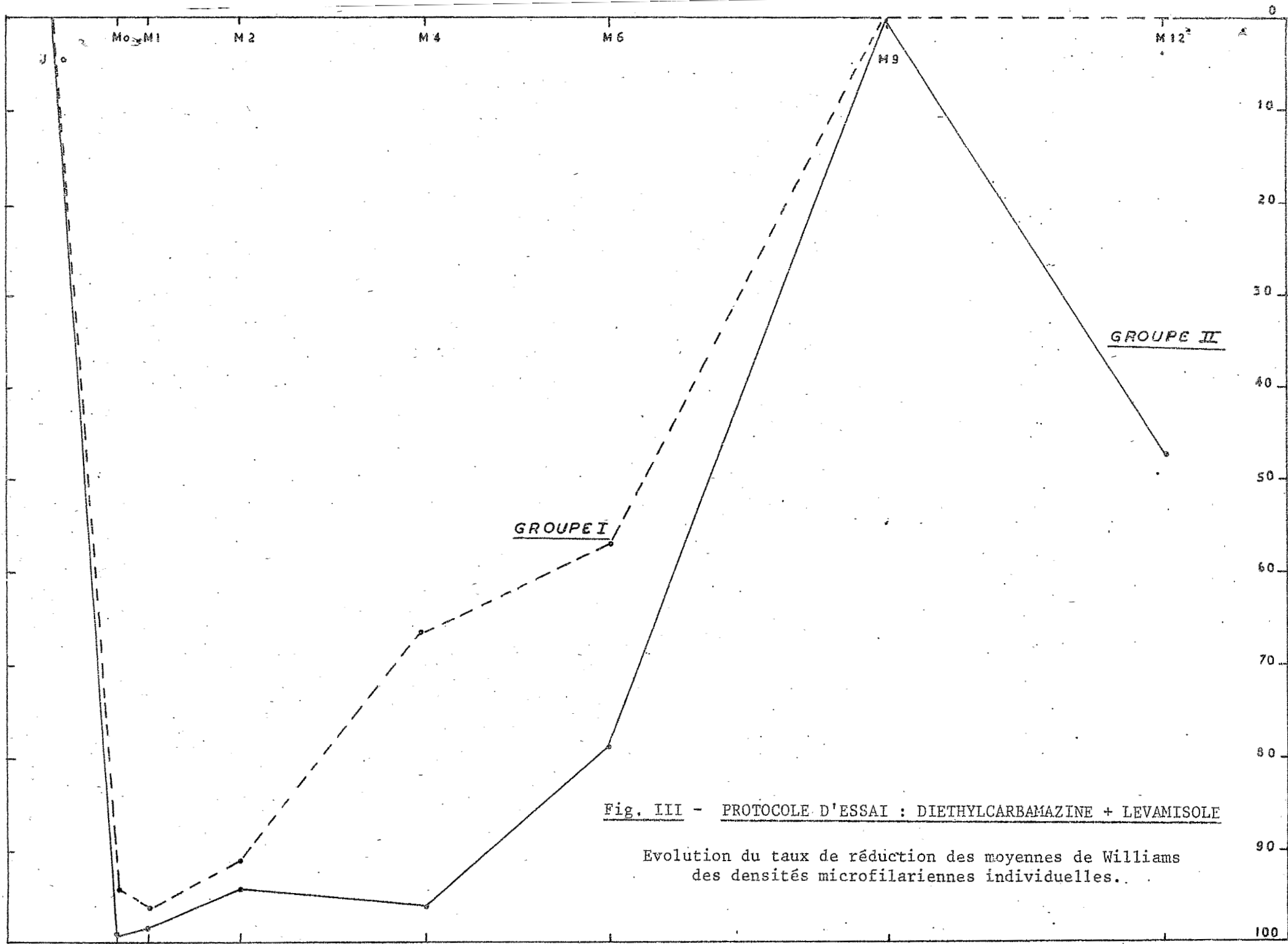


Fig. III - PROTOCOLE D'ESSAI : DIETHYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE

Evolution du taux de réduction des moyennes de Williams des densités microfilarieuses individuelles.

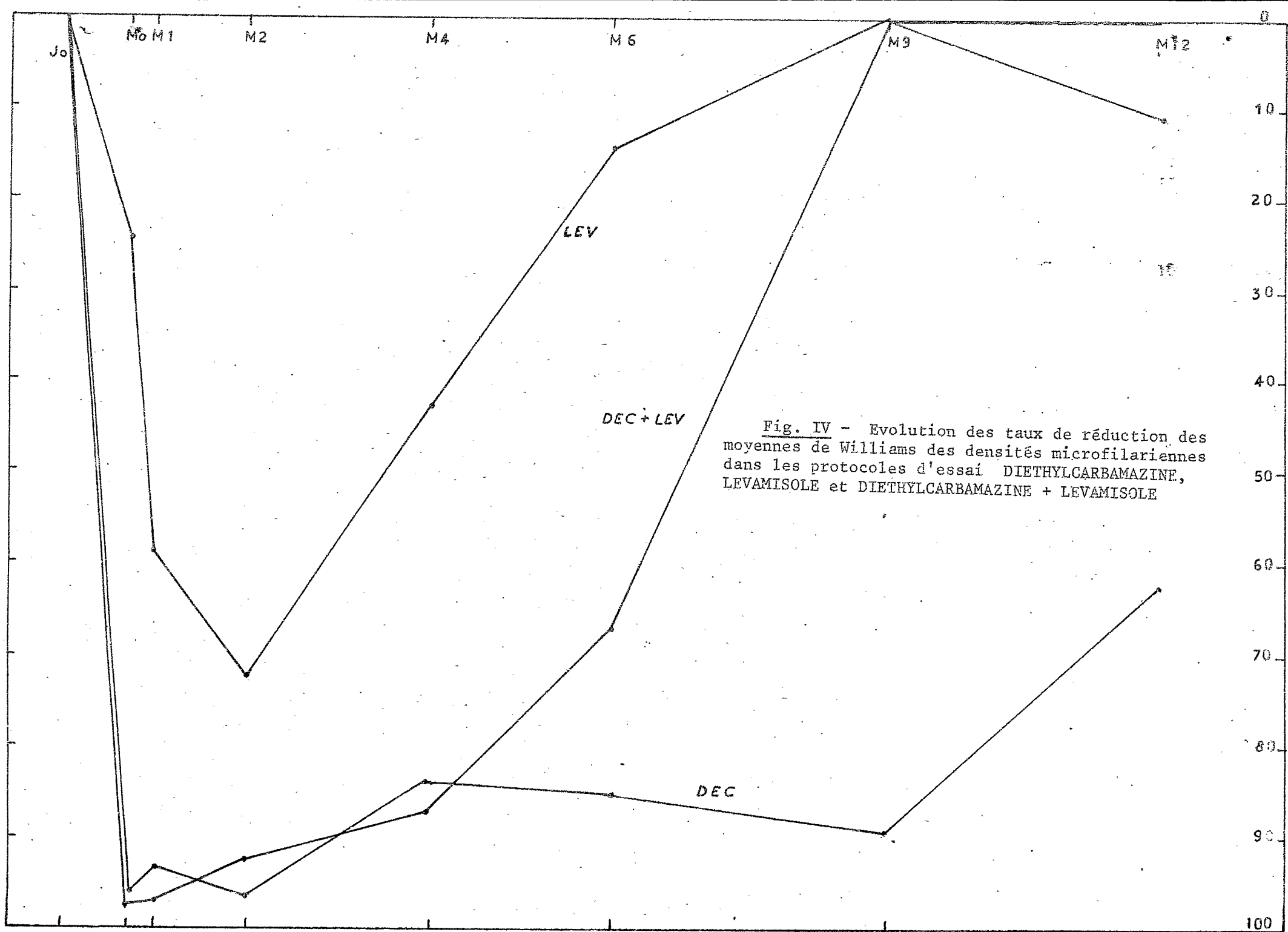


Fig. IV - Evolution des taux de réduction des moyennes de Williams des densités microfilariennes dans les protocoles d'essai DIETHYLCARBAMAZINE, LEVAMISOLE et DIETHYLCARBAMAZINE + LEVAMISOLE