

ONCHOCERCIASIS CONTROL PROGRAMME IN THE VOLTA RIVER BASIN AREA
PROGRAMME DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE DANS LA REGION DU BASSIN DE LA VOLTA

COMITE CONSULTATIF D'EXPERTS
Cinquième session
Genève, 19-22 juin 1984

OCP/EAC5.7
ORIGINAL : ANGLAIS

ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET DE CHIMIOTHERAPIE
DE L'ONCHOCERCOSE1. Administration

Le Comité d'orientation s'est réuni deux fois au cours de l'année écoulée. Un engagement a été proposé au candidat sélectionné pour le poste important de Secrétaire du Comité d'orientation. Dans l'intervalle, c'est le Dr B.O.L. Duke qui a fait office de Secrétaire.

Le poste vacant de commis G4 pour le Secrétaire du Comité d'orientation a été pourvu.

2. Progrès scientifiques2.1 Essais cliniques

Comme il est prévu de multiplier les essais cliniques, une équipe mobile composée d'un ophtalmologiste et d'un clinicien/épidémiologiste va être constitué à partir du Center for Epidemiologic and Preventive Ophthalmology de Baltimore et du Department of Medicine de Cleveland, Ohio.

2.1.1. Ivermectine

Le Comité d'orientation vient de donner la priorité absolue aux essais de ce médicament qui continue de donner des résultats prometteurs pour le traitement de l'onchocercose.

Un essai ouvert portant sur 17 malades au Centre de recherche sur la chimiothérapie de l'onchocercose (OCRC) de Tamale, au Ghana, en est maintenant à la phase de suivi de neuf mois. L'ivermectine paraît être bien tolérée, administrée en une dose unique pouvant aller jusqu'à 200 microgrammes par kg. A ce dosage, c'est un microfilaricide efficace capable de réduire d'environ 95% les concentrations de microfilaires dermiques et ne provoquant qu'une très légère réaction de Mazzotti. Son action directe sur les microfilaires de l'oeil paraît être peu importante et elle n'a pas d'effet adverse sur le segment postérieur. Toutefois les concentrations de microfilaires dans la cornée et la chambre antérieure de l'oeil diminuent progressivement au cours des semaines qui suivent le traitement, sans doute selon un processus d'émigration sans remplacement. Les concentrations de microfilaires dermiques restent inférieures à 5% jusqu'à neuf mois après le traitement, mais il faut rappeler que les malades examinés au cours de cet essai viennent de la zone couverte par le programme OCP et sont donc infectés par des vers adultes. Toutefois, les résultats obtenus jusqu'ici montrent que le médicament ne tue pas les vers adultes et n'affecte pas leur embryogenèse.

Quatre essais en double aveugle, actuellement en cours à Bamako, à Dakar, au Libéria et à Tamale, ont pour but de comparer les effets de l'ivermectine par rapport à ceux de la DEC et d'un placebo. Les deux derniers de ces essais sont exécutés avec l'aide d'OCP. Au total, 50 malades ont reçu une dose unique d'ivermectine à raison de 200 microgrammes/kg et cette dose a été bien tolérée. Comme il faudra attendre le mois de septembre 1984 qui marquera la fin de la période de suivi de six mois pour divulguer les codes de ces essais, il n'est pas encore possible de donner d'autres résultats. Lorsque ceux-ci seront disponibles, des consultations se tiendront avec Merck Sharp & Dohme afin de décider s'il convient d'entreprendre la production d'ivermectine pour la chimiothérapie de l'onchocercose humaine et, si oui, quelle serait la meilleure façon de procéder.

Entre temps, des essais vont être organisés dans les zones de forêt et de savane d'Afrique occidentale afin de déterminer les effets de l'ivermectine sur l'ingestion de microfilaires d'O.volvulus par Simulium damnosum s.l. et leur développement.

On s'emploie également à organiser et à conduire une étude de l'action chimioprophylactique de l'ivermectine sur les stades L₃ et L₄ d'O.volvulus chez des chimpanzés.

On se prépare enfin à commencer dès que possible des essais de la phase III. Un site adéquat a été trouvé au Libéria et il est prévu d'organiser des essais analogues à l'intérieur de la zone du programme, vraisemblablement dans un endroit où subsiste une transmission résiduelle.

2.1.2. Flubendazole

Les travaux entrepris en collaboration avec Janssen Pharmaceutica pour la mise au point d'une formulation plus acceptable se poursuivent. La biodisponibilité de la première formulation testée a malheureusement été jugée insuffisante; d'autre part, des douleurs et des réactions inflammatoires étaient observées au point d'injection. De nouvelles formulations devront donc être testées.

2.1.3. Composé 6140 de Ciba-Geigy

Tout le matériel nécessaire aux essais cliniques des phases I/IIA de ce composé a été envoyé au OCRC à Tamale. L'épreuve de mutagénicité sur cellules pulmonaires de hamster V79 a été exécutée avec de bons résultats négatifs. Le dossier préclinique et les protocoles de l'essai ont été préparés et approuvés par le Comité d'éthique ghanéen. Des capsules du médicament ont été envoyées au Ghana pour un essai échelonné jusqu'à une dose de 100 mg, après quoi des études de pharmacocinétique débiteront chez l'homme.

La mise en train de cet essai n'attend plus que l'approbation du Comité du Secrétariat de l'OMS pour les recherches impliquant des sujets humains.

2.1.4. Autres médicaments

Il a été décidé d'interrompre les travaux sur les mélaminylthioarsénites car il paraît maintenant impossible que de nouveaux médicaments de cette série puissent être appliqués au traitement de la maladie du sommeil chez l'homme. Etant donné le risque d'encéphalopathie arsénicale, il serait contraire aux règles éthiques d'utiliser ces composés pour le traitement de l'onchocercose humaine.

Les protocoles concernant l'essai du lodoxamide pour le contrôle de la réaction de Mazzotti ont été établis et l'essai débutera dès qu'il aura été approuvé sur le plan éthique.

2.2 Recherche fondamentale sur les filaricides

Les laboratoires de la Wellcome Foundation poursuivent leurs travaux. Ils suivent actuellement plusieurs filières chimiques mais aucun composé n'a encore donné de résultats suffisamment prometteurs pour être soumis au criblage tertiaire sur des bovins.

Cinq propositions pour la constitution du deuxième groupe de base pour la recherche sur les filaricides ont été examinées par le Comité d'orientation. Aucune n'a été jugée digne de bénéficier d'un financement immédiat mais l'une d'elles, qui repose sur l'association d'une société pharmaceutique et d'un groupe universitaire, paraît offrir de bonnes possibilités pour la négociation d'un contrat et des mesures dans ce sens ont donc été prises.

Les directives énoncées par le groupe de travail sur la biochimie des filaires parasites ont incité à recommander le financement de très nombreux projets sur différents aspects de la biochimie des filaires.

Une réserve de nodules congelés d'Onchocerca volvulus et d'O.gibsoni serait nécessaire pour ce programme de biochimie. Des négociations ont été entamées avec les services de lutte contre l'onchocercose du Mexique et du Guatemala afin d'obtenir des quantités suffisantes d'O.volvulus et l'on étudie aussi les possibilités d'approvisionnement en Afrique. Des quantités adéquates d'O.gibsoni devraient pouvoir être expédiées d'Australie.

La nécessité de réaliser la culture et l'entretien d'Onchocerca in vitro est également admise. Aussi les travaux sur ce sujet difficile bénéficient-ils d'une aide et il est prévu de réunir un petit groupe de travail sur la question, en septembre.

TABLEAU 1 : TRAVAUX SUR LES COMPOSES FILARICIDES REALISES
ENTRE 1980 et l'AUTOMNE 1983 - TYPE D'ACTIVITE (ETAT D'AVANCEMENT)

Composé	Indication o = oncho- cercose fl = fila- riose lymphatique	Essais expéri- mentaux	Pharmacologie humaine Pharmaco- cinétique	Essais de détermina- tion des doses	Essais compa- ratifs des phases III/IV plus essais pratiques
Suramine	o		Etudes pharma- cokinétiques prévues		
DEC-C	o fl		Pharmaco- cinétique + N-oxyde de DEC	Lésions oculaires	Etudes pratiques Usage prophylac- tique prévu
Métrifonate	o		arrêt : réaction de Mazzotti		
M-citrate Mébendazole Association de levamisole et mébendazole	(meilleure bio-dispo- nibilité) o o fl	tératogène chez l'animal	mauvaise bio- disponibilité	arrêt	
Flubendazole par voie orale voie intra- musculaire	o o	Etude toxico- logique prévue	Mauvaise bio- disponibilité	arrêt : mauvaise tolérance locale	
Ivermectine	o fl		prévu	en cours essais prévus pour d'autres indications dont la loase	prévu
Amoscanate	o		arrêt : toxico- logie hépatique mauvaise bio- disponibilité		

Ciba-Geigy 6140	o fl	nouveaux essais requis	essais de la phase I en préparation	essais de la phase II prévus
Ciba-Geigy 20376	fl		phase I : en prépara- tion	phase II prévue
Ciba-Geigy 24914			arrêt : toxicité	
Ro 05-9963	o			arrêt : résultats non encore évalués
Furaprimidone	fl	(données non encore évaluables.)		

TABLEAU 2 : ORDINOGRAMME DES ESSAIS THERAPEUTIQUES APPLIQUES A LA FILARIOSE

Médicaments ou composés	Indication o = onchocercose fl= filariose lymphatique	Essais effectués				Essais prévus			
		1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987
Suramine	o	Dosage optimal/mode d'action/pharmaco- cinétique							
DEC-C	o fl	essais de la phase IV essais pratiques de la phase IV : traitement et prophylaxie				étalon pour essais comparatifs			
Métrifonate Amodiaquine Furazolidone Nitrofurantoina	o	détection d'effets indésirables, phase IV, inactif							
Mébéndazole (+ Lévamisol)	o fl	Phases O/I et II							
Flubendazole	o					nouvelle formulation intra- musculaire			
Ivermectine	o fl					phases I, II et essais sur le terrain			
Amoscanate	o	Phases O/I							
Ciba-Geigy 6140	o	Toxicologie				Phases I/II			
Ciba-Geigy 20376	fl	Toxicologie				Phases I/II			
Ciba-Geigy 24914		Toxicologie							
Ro 05-9963	o	Phase II							
Furaprimidone	fl								

= = =