

INSTITUT DE RECHERCHES SUR LA TRYPANOSOMIASE
ET L'ONCHOCERCOSE

ACTION DE L'IVERMECTINE (MK-933) SUR LA TRANSMISSION
DE L'ONCHOCERCOSE HUMAINE PAR LE GROUPE VECTEUR
SIMULIUM SOUBRENSE - *SIMULIUM SANCTIPAULI* EN ZONE
FORESTIERE DE COTE D'IVOIRE

RESULTATS PRELIMINAIRES *

Par

PROD'HON (J.)** et HEBRARD (G.) **

21 FEVR. 1985

O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire

N° : 16.893 ex 1

Cote : B

N° 3/IRTO/RAP/85

** Ce programme de recherches a reçu le soutien financier du Programme Spécial
PNUD/Banque Mondiale/OMS de Recherches et de Formation concernant les maladies
Tropicales.

** Institut de Recherches sur la Trypanosomiase et l'Onchocercose (OCCGE)
B.P. 1500 - BOUAKE (Côte d'Ivoire) et Institut Français de Recherche Scienti-
fique pour le Développement en Coopération (ORSTOM).

ACTION DE L'IVERMECTINE (MK-933) SUR LA TRANSMISSION
DE L'ONCHOCERCOSE HUMAINE PAR LE GROUPE VECTEUR
SIMULIUM SOUBRENSE - *SIMULIUM SANCTIPAULI* EN ZONE
FORESTIERE DE COTE D'IVOIRE

RESULTATS PRELIMINAIRES *

Par

PROD'HON (J.)** et HEBRARD (G.) **

RESUME

Les résultats des dissections effectuées sur des femelles du groupe vecteur d'onchocercose humaine *Simulium soubrense* - *Simulium sanctipauli* gorgées sur deux onchocerciens avant et après traitement par 200 mcg/kg d'Ivermectine[®] ont mis en évidence une réduction intense et rapide de la transmission d'*Onchocerca volvulus* due au médicament. Dès le deuxième jour après la prise du traitement on observe une diminution importante du taux de parasitisme des femelles et de la charge parasitaire moyenne par similie disséquée. Cette réduction est encore plus fortement marquée entre le 4ème et le 15ème jour après la prise du traitement. Les résultats obtenus avec le témoin sont comparables avant et après prise du placebo.

Mots clés : Ivermectine (MK-933) - Transmission - Onchocercose -
Simulium soubrense - *Simulium sanctipauli*

SUMMARY - Effect of Ivermectin on transmission of Human Onchocerciasis.
Preliminary findings.

Results of dissection of females of the human onchocerciasis vector group *Simulium soubrense* - *Simulium sanctipauli* engorged on infected human hosts before and after treatment with 200 mcg/kg Ivermectin[®] revealed an intense and rapid reduction in transmission of *Onchocerca volvulus* due to the treatment. As early as the second day after treatment there was an important reduction in prevalence and intensity of infection in the dissected blackflies. This reduction is even more pronounced between the 4th and the 15th day after treatment. Control results showed no difference before and after placebo treatment.

Key-words : Ivermectin (MK-933) - Transmission - Onchocerciasis -
Simulium soubrense - *Simulium sanctipauli*

* Ce programme de recherches a reçu le soutien financier du Programme Spécial PNUD/Banque Mondiale/OMS de Recherches et de Formation concernant les maladies Tropicales.

** Institut de Recherches sur la Trypanosomiase et l'Onchocercose (OCCGE)
B.P. 1500 - BOUAKE (Côte d'Ivoire) et Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération (ORSTOM).

Le traitement de l'onchocercose humaine par l'Ivermectine[®] (MK-933) à une dose unique de 50 mcg/kg a mis en évidence un effet microfilaricide net et rapide de ce produit (AZIZ *et al.*, 1982; COULAUD et LARIVIERE, 1982 et LARIVIERE *et al.*, 1982).

Des essais ultérieurs à des doses de 200 mcg/kg ont permis de constater une baisse significative de la charge microfilarienne dermique d'*Onchocerca volvulus* (LEUCKART, 1893) persistante six mois après la prise du traitement (DUKE *com. pers.*) et une bonne tolérance du médicament à cette posologie.

Dans le but d'étudier l'action de l'Ivermectine[®] sur la transmission d'*O. volvulus* chez *Simulium damnosum* (THEOBALD, 1903) en région forestière de Côte d'Ivoire (groupe vecteur *S. soubrense* - *S. sanctipauli*) nous avons fait gorgier des simulies sur deux onchocerquiens avant et après prise unique d'une dose de 200 mcg/kg (2 capsules de 6 mg) d'Ivermectine[®]. Un sujet onchocerquien témoin a reçu un placebo et a été placé dans les mêmes conditions de capture de simulies gorgées que les deux sujets traités.

2 - METHODOLOGIE

Pour chaque onchocerquien (traité ou témoin) nous avons évalué la charge microfilarienne dermique avant et au septième jour après prise du traitement ou ^{du} placebo (J7). La charge microfilarienne dermique est la moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées avec une pince Holth aux cuisses, aux mollets et aux chevilles. La lecture a eu lieu en eau physiologique trois et vingt-quatre heures après le prélèvement (la pince Holth donne des biopsies d'un poids moyen égal à 2,84 mg de peau avec une déviation standard de 0,16 (PAROUTY, 1975 et ROUGEMONT *et al.*, 1975).

Sur chacun des onchocerquiens nous avons fait gorgier des simulies du groupe vecteur *S. soubrense* - *S. sanctipauli*. Des dissections ont eu lieu à des intervalles de temps variables après le repas sanguin pour l'étude quantitative de l'ingestion des microfilaires (dissections une heure après le repas) et l'étude du nombre de stades larvaires au cours du cycle parasitaire (dissections 2 à 6 jours après le repas). Nous avons considéré la moyenne arithmétique de stades larvaires par simulie disséquée et non par simulie positive (femelle hébergeant des larves d'*O. volvulus* à ses différents stades de développement) en raison des proportions importantes de femelles négatives après traitement.

Ces études ont eu lieu dans la région de SOUBRE aux mois de mai (avant traitement) et juin 1984 (après traitement). Pendant le mois de juin l'infestation naturelle a été très faible : 9 femelles présentant des stades larvaires d'*O. volvulus* sur 367 femelles disséquées dont 235 femelles paires (données non publiées du Programme de Lutte contre l'Onchocercose dans la Région du Bassin de la Volta, Secteur de BOUAKE).

3 - RESULTATS

3.1 Onchocerquien N° 1 (tableau I)

Les charges microfilariennes dermiques ont été respectivement de 346 microfilaries avant traitement et de 18 microfilaries à J7. Les microfilaries dermiques observées dans les biopsies cutanées exsanguines effectuées à J7 étaient toutes vivantes et ne paraissaient pas avoir subi d'altération due au traitement à l'Ivermectine[®]. Les quatre femelles positives gorgées entre J5 et J11 et disséquées une heure après le repas de sang (étude de l'ingestion) hébergeaient des microfilaries vivantes : respectivement 1, 1, 3 et 3. Les cinq femelles positives gorgées entre J2 et J11 et disséquées entre le deuxième et le quatrième jour après le repas de sang hébergeaient des premiers stades larvaires vivants : respectivement 8 et 1 (repas à J2), 2, 1 et 1 (repas à J3, J8 et J11). Chez les simules gorgées le premier jour du traitement (J1) on constate une baisse importante du taux de parasitisme (pourcentage de femelles hébergeant des stades larvaires d'*O. volvulus*) et de la charge parasitaire moyenne par femelle disséquée. La diminution du taux de parasitisme et de la charge parasitaire est plus fortement marquée à J2 (deuxième jour après traitement) et se poursuit jusqu'à J15. Malgré une microfiladermie résiduelle, la transmission semble pratiquement interrompue très tôt après la prise du traitement (J2).

	Dissection des simules 1 heure après le repas de sang (Ingestion)		Dissections des simules 2 à 6 jours après le repas de sang				
	Avant traitement	Après traitement (J5 à J11)	Avant traitement	Après traitement			
			J1 *	J2	J3	J4 à J15	
1	105	156	371	57	69	40	338
2	189 (85,7%)	4 (2,6%)	1321 (86,5%)	17 (11,9%)	12 (2,9%)	1 (2,5%)	2 (0,9%)
3	28,7	0,05	10,2	1,96	0,03	0,05	0,006

TABLEAU I : Résultats des dissections des femelles du groupe vecteur *S. soubrense-S. sanctipauli* gorgées sur l'onchocerquien N° 1 avant et après traitement par l'Ivermectine[®] à 200 mcg/kg.

- 1 : Nombre de femelles disséquées,
- 2 : Nombre et pourcentage de femelles positives (femelles hébergeant des stades larvaires d'*O. volvulus*).
- 3 : Moyenne arithmétique de stades larvaires d'*O. volvulus* par simule disséquée (charge parasitaire moyenne).

*J1 : Jour du traitement.

3.2 Onchocerquien N° 2 (tableau II)

Les charges microfilarieuses dermiques avant et après traitement (J7) ont été respectivement de 135 et 11 microfilaires.

Nous constatons les mêmes faits qu'avec l'onchocerquien N° 1 :

- microfilaires dermiques vivantes dans les biopsies effectuées à J7;
- diminution intense et rapide du taux de parasitisme et de la charge parasitaire moyenne par simule disséquée dès le deuxième jour après le traitement et persistant jusqu'à J15.

La simule positive gorgée à J10 et disséquée une heure après le repas de sang (ingestion) hébergeait 1 microfilaire vivante; celle disséquée entre 2 et 6 jours après le repas de sang (5ème jour) et gorgée à J15 hébergeait deux larves de stade II, deux larves à la deuxième mue et cinq larves de stade III, toutes vivantes.

	Dissection des simules 1 heure après le repas de sang (Ingestion)		Dissection des simules 2 à 6 jours après le repas de sang				
	Avant traitement	Après traitement (J5 à J11)	Avant traitement	Après traitement			
				J1 *	J2	J3	J4 à J15
1	103	145	261	61	35	53	328
2	184 (81,6%)	1 (0,7%)	197 (75,5%)	6 (9,8%)	0	0	1 (0,3%)
3	11,3	0,007	7,00	0,6	0	0	0,03

TABLEAU II : Résultats des dissections des femelles du groupe vecteur *S. soubrense* - *S. sanctipauli* gorgées sur l'onchocerquien N° 2 avant et après traitement par l'Ivermectine® à 200 mcg/kg (1, 2, 3 : cf : tableau I).

* J1 : Jour du traitement.

3.3 Sujet témoin (tableau III)

Les résultats avant et après prise du placebo sont sensiblement comparables entre eux bien que la charge microfilarienne dermique ait été légèrement inférieure pendant la période s'étant déroulée après la prise du placebo : 93 au lieu de 147 microfilaries.

Dissection des simules 1 heure après le repas de sang (Ingestion)		Dissection des simules 2 à 6 jours après le repas de sang	
Avant prise du placebo	Après prise du placebo	Avant prise du placebo	Après prise du placebo
1	111	157	343
2	70 (63,1%)	90 (57,3%)	200 (58,3%)
3	9,1	5,8	4,9

TABLEAU III : Résultats des dissections des femelles du groupe vecteur *S. soubrense* - *S. sanctipauli* gorgée sur le sujet témoin avant et après prise du placebo (1, 2, 3 : cf : tableau I).

4 - CONCLUSION

L'action de l'Ivermectine[®] (prise unique de 2 capsules de 6 mg soit environ 200 mcg/kg) sur la réduction de la transmission de l'onchocercose est rapide et intense : dès le deuxième jour après la prise du traitement on observe une diminution importante du taux de parasitisme et du nombre de larves d'*O. volvulus* chez les simules disséquées.

Du 7ème au 15ème jour après le traitement, le nombre de microfilaries ingérées est extrêmement faible et paraît inférieur à ce que la densité microfilarienne dermique laisse espérer.

Ainsi au cours d'études sur la capacité vectrice expérimentale des groupes forestiers *S. soubrense* - *S. sanctipauli* et *S. squamosum* - *S. yahense* nous avons obtenu des taux de parasitisme beaucoup plus élevés (supérieurs à 20% tout au long du cycle parasitaire) chez des femelles gorgées sur des onchocerciens présentant de faibles charges microfilariennes dermiques : densités

microfilariennes moyennes de 54 dans le cas de *S. soubrense* - *S. sanctipauli* et de 14,5 dans le cas de *S. squamosum* - *S. yahense* (PROD'HON *et al.*, 1983 et PROD'HON *et al.*, 1984).

Les quelques microfilaires ingérées semblent le plus souvent se développer; en effet, compte-tenu de la chronologie du développement expérimental et de la faible infestation naturelle des femelles du groupe vecteur *S. soubrense* - *S. sanctipauli* dans la région et à l'époque où nous avons effectué notre étude, nous pensons que les stades larvaires d'*O. volvulus* observés chez les simulies gorgées après traitement proviennent du repas expérimental, à l'exception peut-être des 5 L₃ trouvées dans l'étude n° 2. Il semble que le potentiel évolutif du parasite ne soit pas significativement affecté par l'Ivermectine[®] comme c'est le cas pour des patients traités à la diéthylcarbamazine ou la suramine (PHILIPPON, 1977; PHILIPPON et SECHAN, 1977; AGOUA *et al.*, 1979).

La sous-ingestion des microfilaires semble être la cause essentielle de la réduction importante de la transmission chez les sujets onchocerquiens traités à l'Ivermectine[®]. En effet, après traitement, les densités des microfilaires ingérées sont abaissées (près de 600 fois pour l'onchocerquien N° 1 et plus de 1600 fois pour l'onchocerquien N° 2) dans des proportions très supérieures aux densités microfilariennes dermiques (19 et 12 fois respectivement pour les onchocerquiens N° 1 et 2). Les densités microfilariennes dermiques à J7 auraient dû faire apparaître un total approximatif de 40 microfilaires ingérées chez les 30 simulies disséquées une heure après le repas à J7 (environ 30 microfilaires ingérées pour les 20 simulies gorgées sur l'onchocerquien N° 1 et 9 microfilaires ingérées pour les 10 simulies gorgées sur l'onchocerquien N° 2) or nous n'en avons observé aucune.

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par BISSAN et RANQUE (1984) au cours de leur étude sur l'effet de l'Ivermectine[®] sur la transmission d'*O. volvulus* par *S. sirbanum*.

Les études que nous poursuivons actuellement et celles prévues six mois après traitement devraient pouvoir élucider les mécanismes de l'action de l'Ivermectine[®] sur l'arrêt presque total de la transmission de l'onchocercose presque immédiatement (2 à 15 jours) après la prise du traitement et vérifier la durée de cette action dans le temps. Notons que les réactions secondaires au médicament à la posologie employée ont été modérées et n'ont pas perturbé l'activité des sujets traités.

REMERCIEMENTS

Nous remercions :

- le Docteur CLAVEAU, Chef du Service O.R.L. du C.H.R. de BOUAKE pour les examens ophtalmologiques pratiqués chez les onchocerciens sélectionnés pour notre étude;
- Messieurs le Préfet, le Sous-Préfet Central et le Secrétaire Général du P.D.C.I./R.D.A. de SOUBRE pour leur accueil toujours aimable et les facilités administratives accordées lors de nos missions;
- Monsieur le Responsable du Secteur des Grandes Endémies de SOUBRE pour sa collaboration lors de la sélection des onchocerciens pour notre étude.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AGOUA, H., DENKE, A.M. et KASSE, Y. : Etude de l'action de la diéthylcarbamazine sur le développement des microfilaires d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) chez *Simulium damnosum* Theobald, 1903.
Doc. OCP/EPL, 1979, N° 79.49.
- AZIZ, M.A., DIALLO, S., DIOP, I.M., LARIVIERE, M. et PORTA, M. : Efficacy and tolerance of Ivermectin in human Onchocerciasis.
Lancet, 1982, 2 (24 july), 172-173.
- BISSAN, Y. et RANQUE, P. : 1984 : The effect of Ivermectin (MK-933) on the transmission of *Onchocerca volvulus* by *Simulium siribanum* in the Sudan - savanna zone of Mali.
In : Report of the tenth meeting of the scientific working group on filariasis (BAMAKO, 5-9 november 1984), 1984.
- COULAUD, J.P. et LARIVIERE, M. : Traitement de l'onchocercose par une dose unique de 50 mcg/kg d'Ivermectine (A propos de 10 malades traités à PARIS).
In : Ophtalmologie tropicale et Onchocercose. Journées de l'Hôpital Claude Bernard, PARIS, 1982, 235-237.
- LARIVIERE, M., AZIZ, M.A., DIALLO, S., DIOP MAR, I. et PORTA, M. : Efficacité et tolérance de l'Ivermectine (MK-933) dans l'onchocercose humaine.
In : Ophtalmologie tropicale et Onchocercose. Journées de l'Hôpital Claude Bernard, PARIS, 1982, 227-233.

- PAROUTY, J. : Evaluation de trois modèles de pinces à sclérectomie pour le diagnostic quantitatif de l'infestation cutanée par *Onchocerca volvulus*.
Thèse de Doctorat en Médecine, MARSEILLE (France), 1975.
- PHILIPPON, B. : Etude de la transmission d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) (Nematoda, Onchocercidae) par *Simulium damnosum* Theobald, 1903 (Diptera, Simuliidae) en Afrique Tropicale.
Trav. et Doc. de l'ORSTOM, 1977, N° 63, 308 pp..
- PHILIPPON, B. et SECHAN, Y. : Etude des effets de la suramine et de la diéthylcarbazine sur le développement d'*Onchocerca volvulus* chez *Simulium damnosum* s.l.
In : Rapp. 17ème Conf. Techn. OCCGE, BOBO-DIOULASSO, 1977.
- PROD'HON, J., HEBRARD, G., PRUD'HOM, J.M. et COURET, D. : Etude de la capacité vectrice expérimentale de *Simulium soubrense* - *Simulium sancti-pauli* en zone de savane humide (Région de TOUBA, Côte d'Ivoire).
Doc. multigr. OCCGE/ORSTOM, 1983, N° 9/IRTO/RAP/83.
- PROD'HON, J., PRUD'HOM, J.M. et HEBRARD, G. : Etude de la capacité vectrice expérimentale du groupe *Simulium squamosum* - *Simulium yahense* en zone de forêt "petites rivières" de Côte d'Ivoire (région d'AKAKRO).
Doc. multigr. OCCGE/ORSTOM, 1984, N° 14/IRTO/RAP/84.
- ROUGEMONT, A., BOISSON, M.E., PAROUTY, J. et PARIAUD, P. : Evaluation de trois modèles de pinces à sclérectomie pour le diagnostic **quantitatif** de l'infestation cutanée par *Onchocerca volvulus*.
WHO/ONCHO/75-117, 1975.