

IVERMECTINE ET MODALITÉS DE LA RÉDUCTION DE L'INFECTION DES SIMULIES DANS UN FOYER FORESTIER D'ONCHOCERCOSE HUMAINE¹

J. PROD'HON*, F. LARDEUX**, O. BAIN***, G. HÉBRARD****,
J. M. PRUD'HOM*

RÉSUMÉ. Administration orale de 12 mg d'ivermectine à 8 onchocerquiens d'un foyer forestier « grandes rivières » en Côte-d'Ivoire et analyse à J0, J7 et J180 des densités microfilariennes dermiques, du nombre de microfilaires ingérées et de larves en développement chez les vecteurs, *Simulium soubrense-S. sanctipauli*, gorgés sur les sujets traités ; comparaison avec des témoins.

L'analyse, qui confirme la chute de la microfiladermie et de l'infection des simulies sous l'action de l'ivermectine, fait apparaître un phénomène inattendu de sous-ingestion des microfilaires 7 jours après le traitement : à microfiladermie égale, les simulies ingèrent 100 fois moins de microfilaires sur les sujets traités que sur les sujets non traités.

L'hypothèse d'un changement de la distribution des microfilaires dans l'épaisseur du derme sous l'action de l'ivermectine est proposée pour expliquer ce phénomène.

Six mois après le traitement, il n'y a pas de sous-ingestion des microfilaires ; l'infection des simulies est beaucoup plus forte qu'à J7 bien que la microfiladermie soit semblable.

Mots-clés : Ivermectine. Onchocercose. Transmission. Ingestion. Microfilaires. *Simulium soubrense*. *S. sanctipauli*.

Ivermectin and reduction of the rate of infection of simuliids in a human forest onchocerciasis focus.

SUMMARY. Eight patients from a forest onchocercian area « Grandes rivières », in Ivory Coast, were treated with a single oral dose of ivermectin (12 mg). The density of dermic microfilariae was estimated at days 0, 7 and 180; the mean numbers of ingested microfilariae and of developing larvae in the vectors *S. soubrense-S. sanctipauli*, engorged on the treated patients were recorded. Comparisons were made with non treated patients, having a similar density of microfilariae than the 8 treated patients at day 7.

1. 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 (Onchocerciasis Chemotherapy Project).

* Institut Pierre-Richet (OCCGE), B. P. 1500, Bouaké (Côte-d'Ivoire) et Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération (ORSTOM) ; actuellement Centre ORSTOM de Yaoundé, B. P. 1857, Yaoundé (Cameroun).

** Centre ORSTOM de Papeete, B. P. 529, Papeete (Tahiti).

*** Laboratoire des Vers associé au C. N. R. S., Muséum National d'Histoire Naturelle, 61, rue Buffon, F 75231 Paris Cedex 05.

**** IPR (OCCGE), B. P. 1500, Bouaké (Côte-d'Ivoire) et ORSTOM, B. P. 1434 Bouaké (Côte-d'Ivoire).

Accepté le 4 septembre 1987.

Results confirm the reduction induced by ivermectin of the dermic microfilarial density and the resulting reduction of the infection of the simuliids. Furthermore 7 days after treatment, a new phenomenon is demonstrated: for a similar dermic microfilarial density, simuliids take up a number of microfilariae 100 times lower from treated than from untreated patients.

To explain this phenomenon, it is suggested that ivermectin induces a change in the microfilarial distribution in the layers of the dermis.

Six months after treatment, this low uptake of microfilariae by the vectors had disappeared, and the infection rate of the engorged simuliids was much higher than at day 7 although the dermic microfilarial density was similar.

Key-words: Ivermectin. Onchocerciasis. Transmission. Ingestion. Microfilariae. *Simulium soubrense*. *S. sanctipauli*.

Ce travail a pour but d'étudier, en région forestière, l'effet de l'ivermectine sur la densité microfilarienne des onchocerquiens et sur la transmission d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) par le groupe *Simulium soubrense*-*S. sanctipauli*.

I — DÉROULEMENT DE L'EXPÉRIMENTATION

L'étude a été effectuée dans la région de Soubré, au bord du Sassandra (Côte-d'Ivoire), dans un foyer d'onchocercose de « grandes rivières » de forêt, de mai 1982 à novembre 1986.

Dans ce foyer, pendant la période de l'étude, 72 % des simulies ont été trouvées pares, avec un taux naturel d'infection de 1,36 % et une moyenne de 4,20 larves par similie positive (1904 simulies disséquées pendant la période d'étude ; détails des données *in Prod'hon et coll.*, 1986).

a) *Choix des onchocerquiens ; traitement et placebo.*

Huit onchocerquiens (1 à 8) à fortes densités microfilariennes sont traités par une dose orale unique de 12 mg d'ivermectine (MK-933). Six onchocerquiens (A à F), ayant des densités microfilariennes semblables aux précédents (test U de Mann et Whitney), reçoivent un placebo.

Un groupe de 3 onchocerquiens (G, H, I) à densités microfilariennes basses, semblables à celles obtenues après traitement, ne reçoit ni ivermectine, ni placebo.

b) *Estimation des densités microfilariennes.*

Sur chaque onchocerquien, six biopsies cutanées exsangues sont effectuées avec une pince Holth (2 aux cuisses, 2 aux mollets et 2 aux chevilles) et placées dans l'eau physiologique ; les microfilaries sont comptées 3 heures et 24 heures plus tard.

La densité microfilarienne par snip est la moyenne des microfilaries récoltées dans les 6 biopsies. Elle est mesurée avant le traitement à J0 et après le traitement, à J7 et J180.

c) *Gorgement et dissection des simulies.*

Les simulies gorgées sur les onchocerquiens sont essentiellement récoltées à J0, J7 et J180 ; toutefois pour obtenir un nombre suffisant de données, les récoltes peuvent être étalées sur des périodes plus longues : J—7 à J0 ; J7 à J28 ; J180 à J190 (cas de la mesure de l'infection des simulies à 6-8 jours après le repas sanguin, car la mortalité est élevée).

Les dissections sont effectuées 1 heure après le repas pour établir le nombre de microfilières ingérées (comptage des microfilières stomacales à frais, exceptionnellement sur gouttes épaisses), 2 à 8 jours plus tard pour établir le nombre de larves en développement. Toutes les moyennes indiquées sont des moyennes arithmétiques.

II — EFFET DE L'IVERMECTINE SUR LES DENSITÉS MICROFILARIENNES DERMIQUES (*tableau I*)

Chez les placebo, les densités microfiliariennes sont stables comme le montrent les rapports R1 et R2 du *tableau I*, compris entre 0,57 et 3,74.

Chez les onchocerquiens traités par l'ivermectine, à J7 la densité microfilarienne est, en moyenne, 15 fois plus faible qu'à J0, les rapports R1 variant de 10,33 à 35,37.

A J180, les résultats sont plus irréguliers (R2 compris entre 6,63 et 353), mais, en moyenne, les densités microfiliariennes sont semblables à celles de J7 : respectivement 11,46 et 15,68 microfilières, au lieu de 229,5 à J0.

Les microfilières récoltées dans les snips à J7 et J180 sont mobiles et ne montrent aucune particularité.

TABLEAU I. — Densités microfiliariennes dermiques (D. mf) chez les onchocerquiens traités (1 à 8) et chez les placebo (A à F) à J0, J7 et J180.

RI = D. mf à $\frac{J0}{J7}$; R2 = D. mf à $\frac{J0}{J180}$

	IVERMECTINE								PLACEBO					
	1	2	3	4	5	6	7	8	A	B	C	D	E	F
J0	346	135	126	283	460	199	189	98	147	228	144	401	81	134
J7	18	11	5	8	44,5	15	15,5	8,5	93	161	210,5	107	78	130,5
R ₁	19,22	12,27	25,2	35,37	10,33	13,2	12,19	11,5	1,58	1,28	1,41	3,74	1,03	1,02
J180	10,5	13,2	19	0,8	6	25	6	11,2	123	124	-	182	140	136
R ₂	32,95	10,22	6,63	353	7,6	7,96	31,5	8,75	1,19	1,83	-	2,20	0,57	0,98

III — EFFET DE L'IVERMECTINE SUR L'INFECTION DES SIMULIES (*tableaux II et III, fig. 1*)

Les résultats sont basés sur l'ensemble des dissections des simules gorgées à J0, J7 et J180 sur les 8 onchocerquiens du groupe traité par l'ivermectine.

Les données sur l'ingestion des microfilaries sont exposées dans le *tableau II* (dissections 1 heure après le repas) ; celles sur les larves âgées dans le *tableau III* (dissections 5 à 8 jours après le repas) ; l'évolution quantitative du parasitisme des simules gorgées 1 heure, 2, 3, 4, 5 et 6-8 jours après le repas est représentée *figure 1*.

A J7, 2 % des simules ingèrent des microfilaries, au lieu de 85 % avant le traitement et la moyenne des microfilaries ingérées sur l'ensemble des simules gorgées est extrêmement basse : 0,025 au lieu de 25,5 à J0. Ce niveau d'infection des simules se maintient durant les 8 jours du cycle parasitaire.

TABLEAU II. — Ingestion des microfilaries sur les onchocerquiens du groupe traité : pourcentages de simules parasitées (% S+) et moyennes de microfilaries ingérées par simule gorgée (MfI/S) à J0, J7 et J180 (dissection des simules 1 heure après le repas).

	J0	J7	J180
% S+	85,2	1,86	17,2
Mf I/S	25,2	0,025	0,67
nS	1149	1019	972

TABLEAU III. — Larves en développement chez les simules gorgées sur les onchocerquiens du groupe traité : pourcentages de simules parasitées (% S+) et moyennes de larves par simule gorgée (L/S) à J0, J7 et J180 (dissection des simules 5 à 8 jours après le repas).

	J0	J7	J180
% S+	81,9	0,89	26,17
L/S	9,126	0,026	0,683
n/S	611	337	531

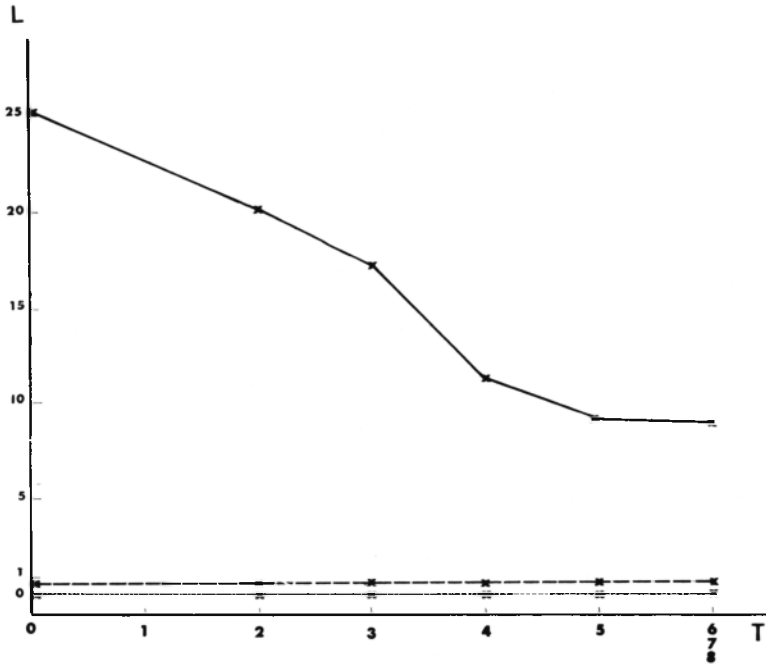


FIG. 1. — Infection des simules gorgées sur les onchocerciens du groupe traité : repas à J0 (trait plein), à J7 (pointillés) et à J180 (tirets) ; L = nombre moyen de microfilaries ou de larves par simulee gorgée ; T = temps en jours (dissections des simules 1 h et 2, 3, 4, 5 et 6-8 jours après le repas).

A J180 le parasitisme des simules s'élève sensiblement : 20 % de simules positives et, sur l'ensemble des simules gorgées, une moyenne de 0,7 parasites (microfilaries ou larves âgées).

IV — MISE EN ÉVIDENCE D'UN PHÉNOMÈNE DE SOUS-INGESTION DES MICROFILAIRES A LA SUITE DU TRAITEMENT PAR L'IVERMECTINE (tableaux IV, V, VI).

Le tableau IV donne les 6 rapports indiquant la réduction de la densité microfilarienne dermique, du nombre de microfilaries ingérées et du nombre de larves développées, à J7 et J180 après le traitement à l'ivermectine.

Il fait apparaître un phénomène inattendu à J7 : le nombre de microfilaries ingérées (ou de larves en développement) est 350 à 1 000 fois plus réduit qu'à J0 alors que la densité microfilarienne dermique est seulement 15 fois plus réduite qu'à J0.

Trois hypothèses sont envisagées pour expliquer cette divergence : une chute de la microfiladermie après le 7^e jour (les simules sont gorgées de J7 à J28 ; voir paragraphe IC) ; une sous-estimation du nombre des microfilaries ingérées lors des comptages à frais ; un faible rendement de l'ingestion dans le cas des basses microfiladermies.

TABLEAU IV. — Comparaison de la réduction des densités microfilariennes dermiques (D. mf), des moyennes de microfilaries ingérées (MfI/S) et des moyennes de larves développées (L/S), à J7 et J180 après le traitement à l'ivermectine. Les nombres indiquent les rapports entre les valeurs à J0 et J7 ou J180.

	D. mf	Mf I/S	L/S
J0/J7	14,63	1020	351
J0/J180	20,02	38,0	13,36

TABLEAU V. — Ingestion des microfilaries à J0 et J7 sur les onchocerquiens 3, 4, 5 et 6 du groupe traité par l'ivermectine ; comparaison de la réduction à J7 du nombre de microfilaries ingérées ($MfI \frac{J0}{J7}$) et de la densité microfilarienne dermique ($D. mf \frac{J0}{J7}$) ; nS. J7 = nombre de similies gorgées et disséquées à J7, 1 heure après le repas ; MfI J0 ou J7 = nombre moyen de microfilaries ingérées par similie à J0 ou J7.

	3	4	5	6
nS. J7	53	54	84	105
MfI. J0	39,9	27,25	19,7	21,7
MfI. J7	0,038	0	0,012	0,019
MfI. $\frac{J0}{J7}$	1050	∞	1641	1142
D. mf $\frac{J0}{J7}$	25,2	35,37	10,33	13,2

Les analyses suivantes montrent que le phénomène de sous-ingestion des microfilaries observé à J7 est bien lié au traitement par l'ivermectine :

1) En ne prenant en considération que les données fournies par les similies gorgées à J7, le jour où est mesurée la densité microfilarienne, on retrouve la même divergence entre la réduction du nombre de microfilaries ingérées et de la densité microfilarienne (tableau V).

2) Les dénombrements de microfilaries stomacales sur gouttes épaisses donnent les mêmes résultats qu'à frais : 57 et 50 similies gorgées à J7 sur un onchocerquien traité, sont analysées respectivement à frais et sur gouttes épaisses ; dans chaque lot, 1 microfilarie ingérée est comptée (pas de différence significative à 5 %, test E).

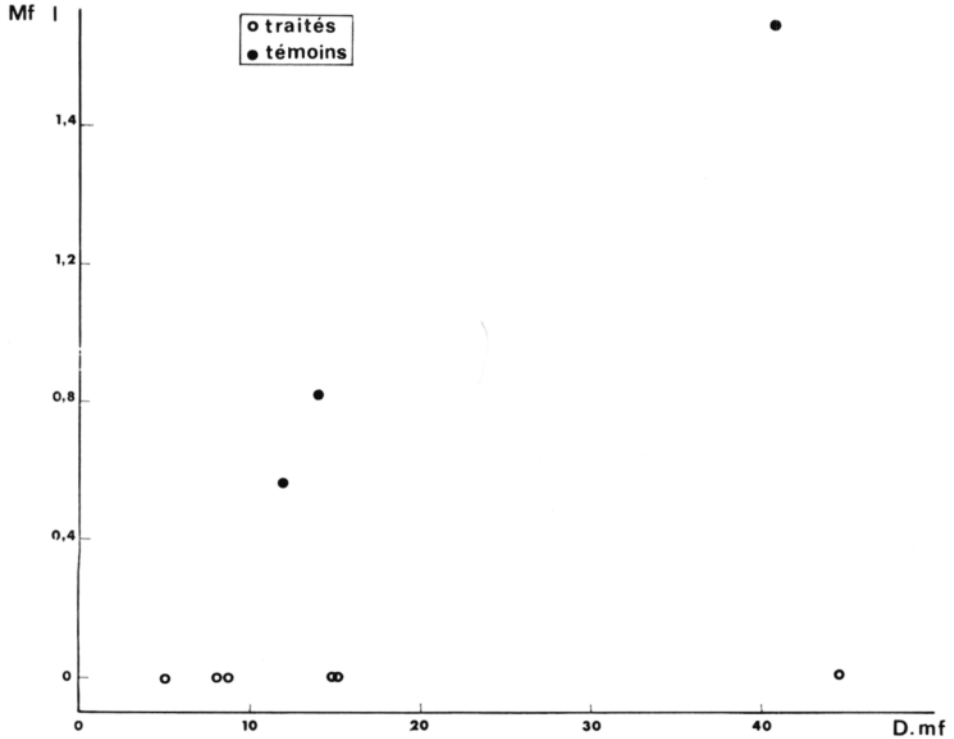


FIG. 2. — Comparaison de l'ingestion des microfilaries sur onchocerciens non traités (G, H, I) et sur onchocerciens traités depuis 7 jours (n° 3 à 8). Mf I = nombre moyen de microfilaries ingérées par simule gorgée ; D. mf = densité microfilarienne dermique.

3) Pour des microfiladermies semblables, le nombre de microfilaries ingérées sur les onchocerciens non traités est presque 100 fois supérieur au nombre ingéré à J7 sur les onchocerciens traités (tableau VI et fig. 2).

Six mois après la prise du traitement (J180) ce phénomène ne s'observe plus (tableaux II et IV).

V — CONCLUSION

Tous les travaux relatifs au traitement des onchocerciens par l'ivermectine montrent que ce produit abaisse fortement la densité microfilarienne (Coulaud et coll., 1984 ; Awadzi et coll., 1985 et 1986 ; Campbell, 1985 ; Greene et coll., 1985 ; Larivière et coll., 1985 ; Bissan et coll., 1986 ; Cupp et coll., 1986).

Il en résulte une réduction de l'infection du vecteur (analyses de Bissan et coll. 1986 au Mali, chez *S. damnosum-S. sirbanum*, et de Cupp et coll., 1986 au Libéria, chez *S. yahense*).

Nos observations, faites dans un foyer forestier de Côte-d'Ivoire où les vecteurs sont *S. soubrense-S. sanctipauli*, non seulement confirment ces conclusions,

TABLEAU VI. — Comparaison de l'ingestion des microfilaries sur des onchocerciens témoins non traités et sur des onchocerciens traités, ayant des densités microfilarieuses dermiques (D. mf) semblables; m = moyennes; nS = nombre de similies disséquées; % S+ = pourcentage de similies avec microfilaries; MfI/S = moyenne des microfilaries ingérées par similie gorgée.

	Ivermectine							Témoins			
	3	4	5	6	7	8	m	G	H	I	m
D. mf	5	8	44,5	15	15,5	8,5	16,08	12,2	14,3	41,3	22,6
% S+	3,77*	0	1,19	1,9	0	0		16,5*	26,03	34,31	
MfI/S	0,038	0	0,012	0,019	0	0	0,011	0,58	0,82	1,68	1,02
nS	53	54	84	105	65	42		103	146	102	

* La différence est significative à moins de 5 % (écart réduit = 2,30).

mais encore montrent un phénomène imprévu. Peu de temps après la prise du traitement (J7), le parasitisme des vecteurs est très inférieur à ce qui est attendu (tableau IV). Cela est dû au fait que les microfilaries des sujets récemment traités sont sous-ingérées. Ainsi pour une densité dermique équivalente (moyenne de 20 microfilaries), 1,02 microfilaries sont prélevées sur les sujets non traités et 0,011 microfilaries sur les sujets traités, c'est-à-dire cent fois moins (tableau VI).

L'explication de ce phénomène reste à trouver. Une hypothèse qui paraît intéressante s'appuie sur le récent travail de Petit (1985) sur les microfilaries sanguines. Il montre que le nombre de microfilaries ingérées n'est presque jamais celui qui est attendu et que ce nombre est sous la dépendance, non d'un chimio-tactisme, mais des microlocalisations spécifiques des microfilaries.

L'ivermectine, agissant sur la transmission nerveuse, pourrait entraîner une distribution particulière des microfilaries d'*Onchocerca volvulus* dans l'épaisseur du derme, rendant ainsi leur prélèvement plus difficile.

BIBLIOGRAPHIE

- AWADZI K., DADZIE K. Y., SCHULZ-KEY H., HADDOK D. R. W., GILLES H. M., AZIZ M. A. : The chemotherapy of onchocerciasis. An assessment of four single dose treatment regimes of MK-933 (Ivermectine in human onchocerciasis). *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1985, 79, 62-78.
- AWADZI K., DADZIE K. Y., SCHULZ-KEY H. S., GILLES H. M., FULFORD A. J., AZIZ M. A. : The chemotherapy of onchocerciasis XI. A double-blind comparative study of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo in human onchocerciasis in northern Ghana. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1986, 80, 433-442.
- BISSAN Y., YINGTAIN P., DOUCOURE K., DOUMBO O., DEMBELE D., GINOUX J., COZETTES P., RANQUE P. : L'ivermectine (MK-933) dans le traitement de l'onchocercose, son incidence sur la transmission d'*Onchocerca volvulus* en savane soudanienne au Mali. *Med. Afr. Noire*, 1986, 33, 81-93.

- CAMPBELL W. C. : Ivermectin: an Update. *Parasitol. Today*, 1985, *1*, 10-16.
- COULAUD J. P., LARIVIÈRE M., AZIZ M. A., GERVAIS M. C., GAXOTTE P., DELUOL A. M., CENAC J. : Ivermectin in Onchocerciasis. *Lancet*, 1984, *II*, 526-527.
- CUPP E. W., BERNARDO M. J., KISZEWSKI A. E., COLLINS R. C., TAYLOR H. R., AZIZ M. A., GREENE B. M. : The effects of Ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus*. *Science (USA)*, 1986, *231*, 740-742.
- DIALLO S., LARIVIÈRE M., DIALLO J. S., DIOP-MAR I., AZIZ M. A., NDIR O., BADIANE S., GAXOTTE P., VICTORIUS A., SCHULZ-KEY H. S. : Comparative double-blind study of the tolerance and efficacy of ivermectin and diethylcarbamazine citrate in the treatment of human onchocerciasis. *Med. Afr. Noire*, 1986, *32*, 417-438.
- GREENE B. M., TAYLOR H. R., CUPP E. W., MURPHY R. P., WHITE A. T., AZIZ M. A., SCHULZ-KEY H., D'ANNA S. A., NEWLAND H. S., GOLDSCHMIDT L. P., AVER C., ALOYSIUS P. H., VAANIL FREEMAN S., REBER E. W., WILLIAMS P. N. : Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *N. Engl. J. Med.*, 1985, *313*, 133-138.
- LARIVIÈRE M., VINGTAIN P., AZIZ M., BEAUVAIS B., WEIMANN D., DEROUIN F., GINOUX J., SCHULZ-KEY H., GAXOTTE P., BASSET D., SAFARTI C. : Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in African onchocerciasis patients with ocular involvement. *Lancet*, 1985, *II*, 174-177.
- PETIT G. : Ingestion des Hématozoaires par le vecteur. Analyse de quatre Filaires parasites d'un Saïmiri. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1985, *60*, 247-297 et 455-497.
- PROD'HON J., HÉBRARD G., PRUD'HOM J. M., COURET D. : Action de l'Ivermectine (MK-933) sur la transmission de l'onchocercose humaine par le groupe vecteur *Simulium soubrense-Simulium santipauli* en zone forestière de Côte-d'Ivoire. Résultats immédiatement et six mois après traitement. *Rapport OCCGE/ORSTOM*, 1986, N° 03/IPR/Rap./86.
-