

Onchocercose et loase : défis et perspectives

Cédric Chesnais

UMI23 TransVIHMI, IRD, Montpellier, France

Michel Boussinesq, Sébastien Pion, Jérémy Campillo

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

- Intérêts financiers : 0
- Liens durables ou permanents : 0
- Interventions ponctuelles : 0
- Intérêts indirects : 0

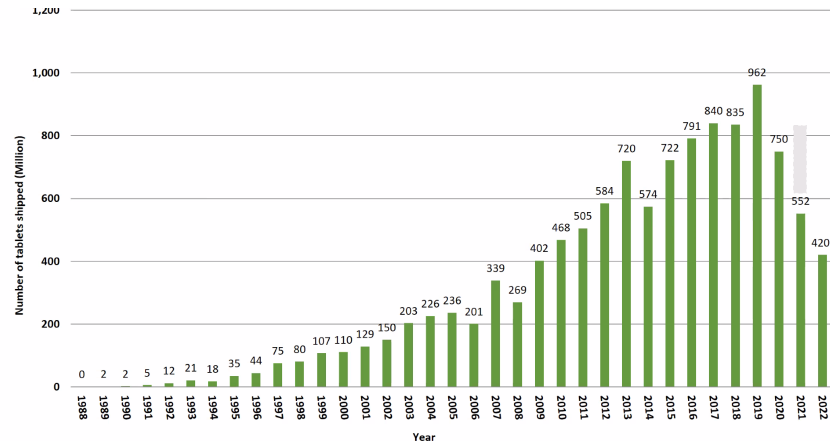
Etat des lieux pour l'onchocercose

- Filariose (*Onchocerca volvulus*)
- Répartition historique Amérique latine/Afrique
- Lésions oculaires graves, atteintes cutanées, surmortalité chez les fortement parasités
- Programmes de lutte
- Maladie Tropicale Négligée



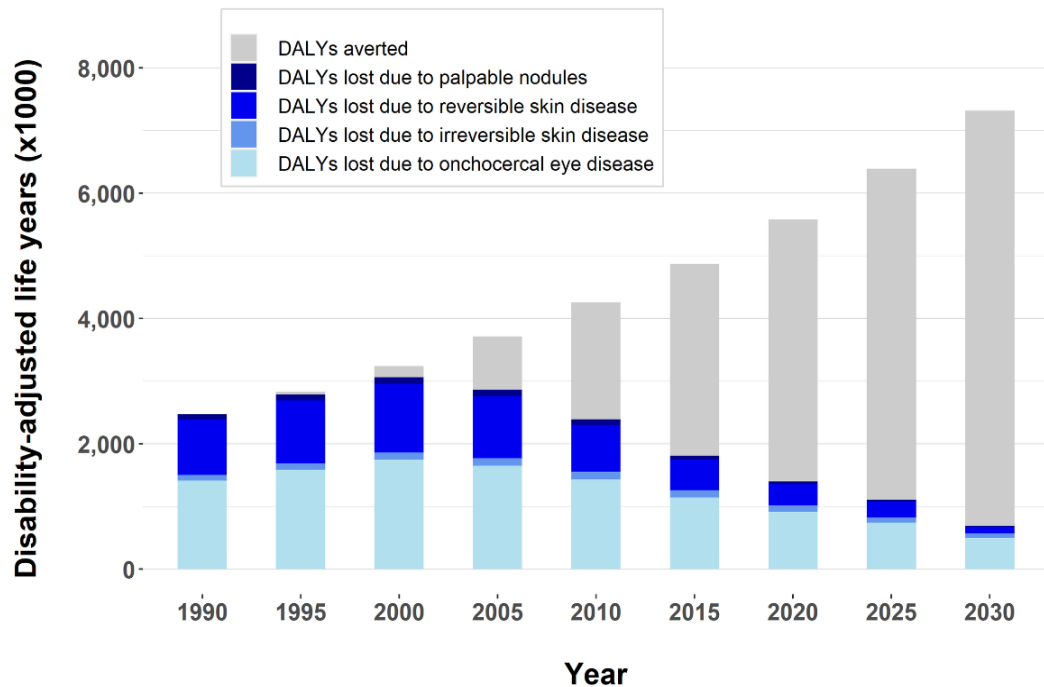
Etat des lieux pour l'onchocercose

- Depuis 2005, > 60 millions de traitements (IVM) ont été fournis chaque année par le **Mectizan Donation Programme**
- Depuis 1988, plus de 2,5 milliard de traitements



Etat des lieux pour l'onchocercose

- Succès majeur pour la santé humaine
- Objectif par l'OMS
 - **Elimination 2025 (2030)**
 - 21 millions de personnes, dont plus de 99 % vivent en Afrique intertropicale



Défis pour l'élimination de l'onchocercose

- **Zones actuellement sous traitement de masse**
 - ↗ Observance – Couverture thérapeutique
 - Accélérer l'élimination → Moxidectine 8 mg (FDA 2018, ≥ 12 ans) / IVM biannuel ?
- **Zones actuellement non traitées**
 - Défi lié aux zones coendémiques pour la loase ↔ ESG post-IVM (encéphalopathies mortelles si densités de mf de *Loa loa* dans le sang très élevées)

Défis en Afrique centrale : obstacle de la loase

Zones actuellement sous traitement de masse → **S'assurer d'un profil de sécurité rassurant pour l'utilisation de la MOX (en présence de loase)**

- **ANR EOLoa** - Essai clinique randomisé en double aveugle **MOX 2 mg : IVM**
- Pas de différence d'effets secondaires; voir plus de grade II dans le bras IVM
- **Go** pour études avec de plus hautes densité de *L. loa* (> 1,000 mf/mL), posologie plus haute, et avec un effectif plus important

Days	MOX	IVM	p value†
	Median relative difference (%)	Median relative difference (%)	
D0			
D3	48.5 [-52.7–64.7]	70.2 [42.6–85.0]	0.004
D7	50.0 [-2.0–75.4]	76.4 [55.6–89.4]	0.017
D30	48.1 [-12.7–81.7]	79.8 [39.0–99.5]	0.047

Défis en Afrique centrale : obstacle de la loase

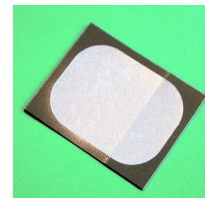
Zones actuellement non traitées et coendémiques pour la loase

→ **Stratégies de traitements alternatives pour éviter les ESG post-IVM**

- **Test-and-Treat** – LoaScope¹



- **Test-and-Treat** – TDR Ov16 ou patch à base de DEC



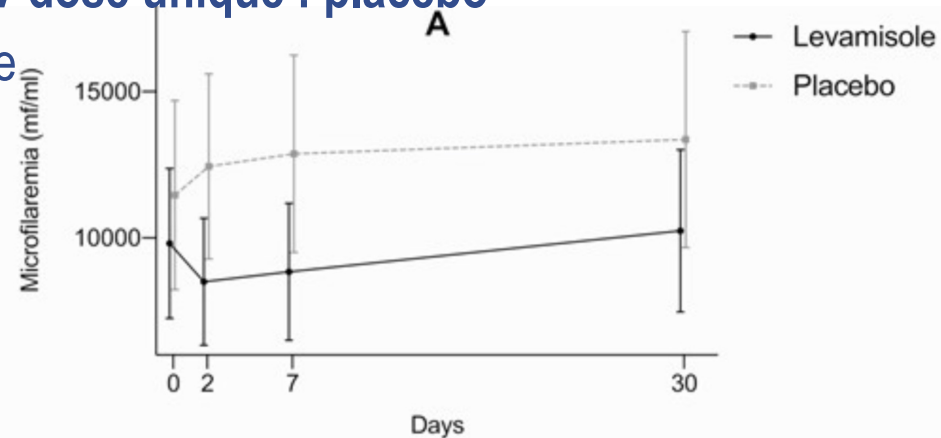
1 Kamgno J, Pion SD, Chesnais CB, Bakalar MH, D'Ambrosio MV, Mackenzie CD, et al. A Test-and-Not-Treat Strategy for Onchocerciasis in Loa loa-Endemic Areas. N Engl J Med. 23 nov 2017;377(21):2044-52.

Défis en Afrique centrale : obstacle de la loase

Zones actuellement non traitées et coendémiques pour la loase

→ Stratégies de traitements alternatives pour éviter les ESG post-IVM

- **Prétraitement** = abaisser progressivement les densités de *L. loa* dans toute la population puis donner l'IVM
- **ANR EO_{Loa}** – essai clinique randomisé **LEV dose unique : placebo¹**
- Une dose unique de 2,5 mg/kg de lévamisole induit une réduction transitoire prometteuse des densités de *L. loa*
- **Essai avec 3 et 5 jours prévu**
(ANR STOP-Filar)

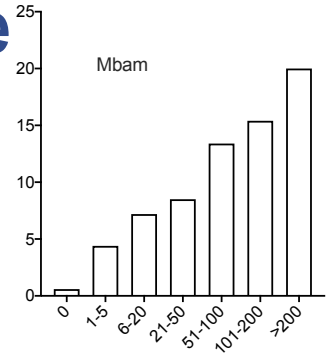


Nouveau défi pour la lutte contre l'onchocercose

Onchocercose associée à l'épilepsie

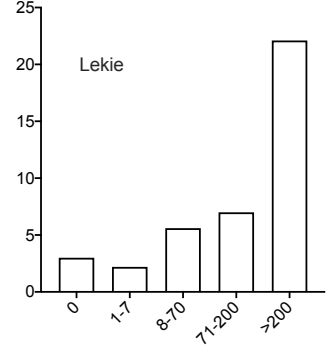
- Amérique latine (Casis Sacré)
- **Temporalité et lien fort vers la causalité**

Proportion (%) who developed epilepsy



O. volvulus mf/ss at childhood (5-10 years old) 1991-1993

Proportion (%) who developed epilepsy



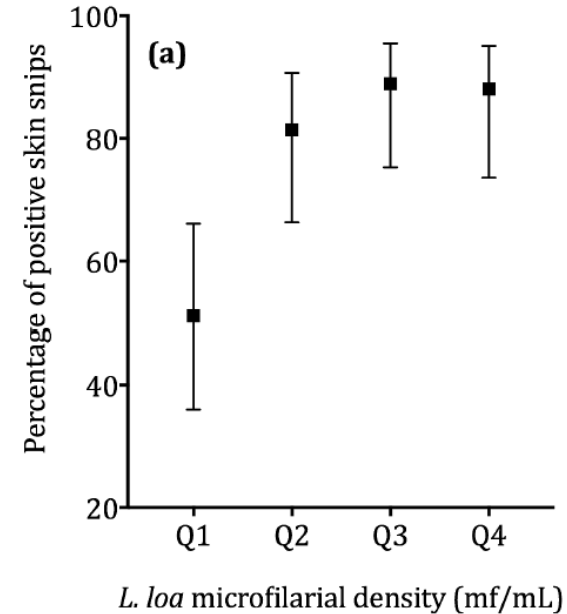
O. volvulus mf/ss at childhood (5-15 years old) 1992-1994

- Mécanismes non connus mais probablement dans la petite enfance (5-10 ans)
 - **Abaisser l'âge des traitements de masse (2 ans ?)**
 - Etudes pédiatriques à mettre en place (formulation, tolérance...)
 - **Probable impact clinique majeur de l'onchocercose sur la santé humaine à l'heure actuelle**

Diagnostic : attention à la loase !

Biopsies cutanées exsangues

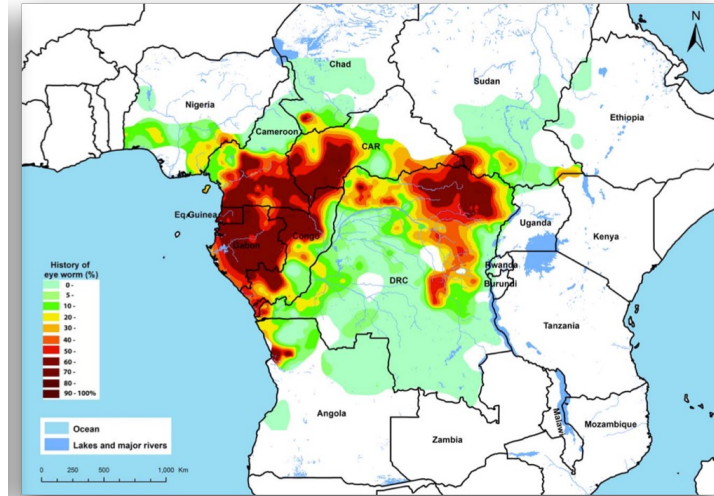
- Spécificité réduite en Afrique centrale lorsque l'incidence de l'infection par la loase est élevée
- Probable piégeage de mf de *L. loa* dans le prélèvement lors du geste
- % FP corrélé à la densité parasitaire de *L. loa*
- Dépistage systématique de la loase (si patient venant d'Afrique centrale)
- PCR peut être utile en cas de doute



Nana-Djeunga HC, Fossuo-Thotchum F, Pion SD, Chesnais CB, Kubofcik J, Mackenzie CD, Klion AD, Boussinesq M, Nutman TB, Kamgno J. *Loa loa* Microfilariae in Skin Snips: Consequences for Onchocerciasis Monitoring and Evaluation in *L. loa*-Endemic Areas. Clin Infect Dis. 2019 Oct 15;69(9):1628-1630.

La loase : état des lieux

- *Loa loa* sanguicole
- Densités microfilariennes importantes
- Afrique centrale
- > 15-20 millions
- Maladie dite relativement bénigne
 - Non inclus dans la liste des Maladies Tropicales Négligées de l'OMS
 - Pas de programme de lutte
 - Mais essentiellement considérée pour son impact négatif sur les programmes de lutte contre l'onchocercose et la filariose lymphatique



Loase : symptômes cardinaux et DALYs

- Première estimation du poids de la loase au Gabon
- A partir de symptômes uniquement associés aux vers adultes
- Proche du poids de la schistosomiase dans ce pays

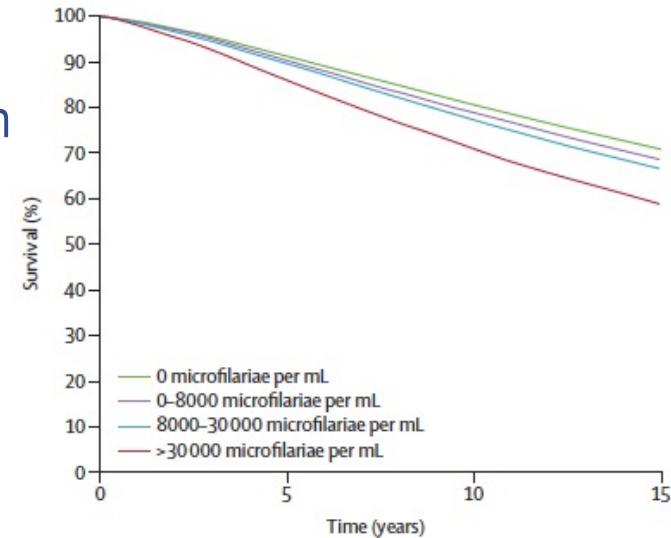
	Rural population (n=204 474)		Estimate for the country of Gabon (n=1 929 000)	
	DALYs per 100 000 individuals, mean (95% CI)	Absolute cases, n	DALYs per 100 000 individuals, mean (95% CI)	Absolute cases, n
Eye worm	119.9 (30.0–242.9)	37 621	23.4 (5.8–47.4)	69 050
Calabar swelling	14.8 (2.9–30.9)	5055	2.7 (0.5–5.7)	8820
Arthralgia	233.1 (157.8–309.0)	3929	47.3 (32.0–62.6)	7506
Severe headache	45.1 (18.8–80.3)	4837	8.8 (3.7–15.7)	8937
Overall	412.9 (273.9–567.7)	51 442	82.2 (54.5–113.2)	94 313

DALY=disability-adjusted life year.

Table 4: DALY estimates stratified by causative symptoms

Loase responsable d'une surmortalité

- **Cameroun**
 - Plus de 10 % des décès auraient pu être évités en l'absence de microfilarémie à *L. loa*
 - Relation proportionnelle ?
- **République du Congo : confirmation**
 - La durée médiane de survie était de 58 ans et de 39 ans pour les personnes amicrofilarémiques et microfilarémiques, respectivement.



Chesnaï CB, Takougang I, Pagulé M, Pion SD, Boussinesq M. Excess mortality associated with loiasis: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jan;17(1):108-116.

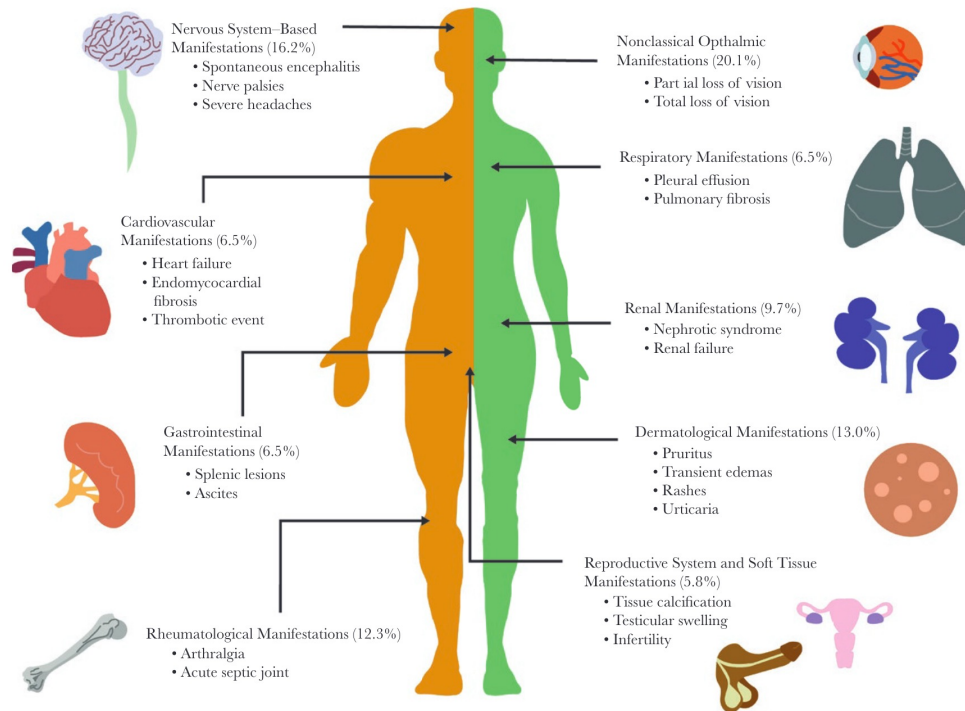
Hemilembolo MC, Niama AC, Campillo JT, Pion SD, Missamou F, Whittaker C, Kankou JM, Ndziessi G, Bileckot RR, Boussinesq M, Chesnaï CB. Excess Mortality Associated With Loiasis: Confirmation by a New Retrospective Cohort Study Conducted in the Republic of Congo. *Open Forum Infect Dis.* 2023 Feb 24;10(3):ofad103.

Comment expliquer un tel résultat ?

Méta-analyse case-reports

329 au total

Manifestations typiques vs. Atypiques



Association entre la microfilarémie à *Loa loa* des formes « atypiques »

Factor	Model 1 Microfilarial (MF) levels only (n = 154 Individuals)		Model 2 Microfilarial (MF) Levels and Eosinophilia (n = 114 Individuals)	
	OR (95%CI)	P Value	OR (95%CI)	P Value
Age (continuous)	1.02 (0.99–1.05)	.17	1.03 (0.99–1.07)	.11
Sex (female as ref)	1.94 (0.89–4.22)	.09	2.97 (1.09–8.07)	.03 ^a
Demographic				
Locals, nonendemic country	Ref	NA	Ref	NA
Expatriates	1.95 (0.74–5.11)	.18	2.49 (0.75–8.25)	.13
Locals, endemic country	9.24 (3.10–27.51)	<.001 ^b	22.60 (4.92–103.78)	<.001 ^b
MF densities				
Zero mf	Ref	NA	Ref	NA
Low mf	1.45 (0.64–3.35)	.37	1.62 (0.56–4.68)	.37
High mf	9.20 (2.00–42.38)	.004 ^b	12.94 (1.72–97.32)	.01 ^b
Eosinophilia	Not included	NA	0.47 (0.12–1.85)	.28

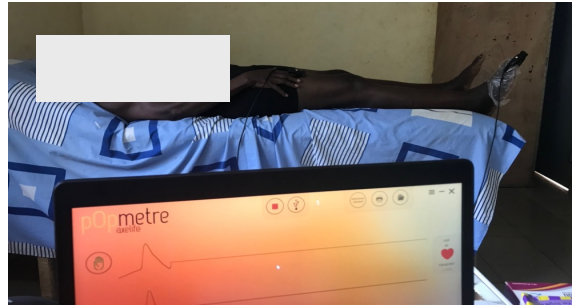
Buell KG, Whittaker C, Chesnais CB, Jewell PD, Pion SDS, Walker M, Basáñez MG, Boussinesq M. Atypical Clinical Manifestations of Loiasis and Their Relevance for Endemic Populations. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Nov 1;6(11):ofz417.

Projet MorLo (financement ERC)

- **Hypothèse principale**
 - Pathologie chronique pouvant entraîner au niveau individuel des complications cliniques aiguës et chroniques
 - La plupart des mécanismes physiopathologiques seraient indirects
- **Objectif : Inclusion dans la liste des Maladies Tropicales Négligées**
 - Démontrer l'impact négatif de la loase sur la santé humaine
 - Estimation du poids de la loase
- **Méthode générale**
 - Etude **transversale** en population générale vivant en zone forestière du Cameroun
 - Etude de **cohorte prospective** en population générale vivant en zone forestière du Congo

Cohorte en République du Congo

- 990 individus inclus (1/3 mf+ et 2/3 mf-)
- Questionnaires/Examens
 - Parasitologiques
 - Sanguins
 - Urines
 - Echographies
 - Vasculaires
- Hypothèse principale :
hyposplénisme fonctionnel
- Objectif : évaluer les événements infectieux sur 3 ans



Cohorte en République du Congo

Quelques résultats issus des examens réalisés lors de l'évaluation initiale à l'inclusion

Association avec la protéinurie

	OR [95% CI] ^{P*}	Negative vs. (Traces, Lightly positive, Highly positive) OR [95% CI] ^{P*}	(Negative, Traces) vs. (Lightly positive, Highly positive) OR [95% CI] ^{P*}	(Negative, Traces, Lightly positive) vs. Highly positive OR [95% CI] ^{P*}
Age	1.02 [1.01 – 1.03] ***			
Male	1.34 [1.03 – 1.74] **	—	—	—
Loa MFD (mf/mL)				
0	—	Ref.	Ref.	Ref.
1-4999	—	1.61 [1.17-2.03] ***	1.97 [1.22-3.18] ***	1.90 [0.52-6.79] ^{NS}
5000-14 999	—	1.54 [0.97-2.45] ^{NS}	2.65 [1.41-4.99] ***	5.39 [1.48-19.5] ***
≥ 15 000	—	3.13 [1.61-6.10] ***	5.10 [2.48-10.43] ***	20.49 [6.52-64.37] ***

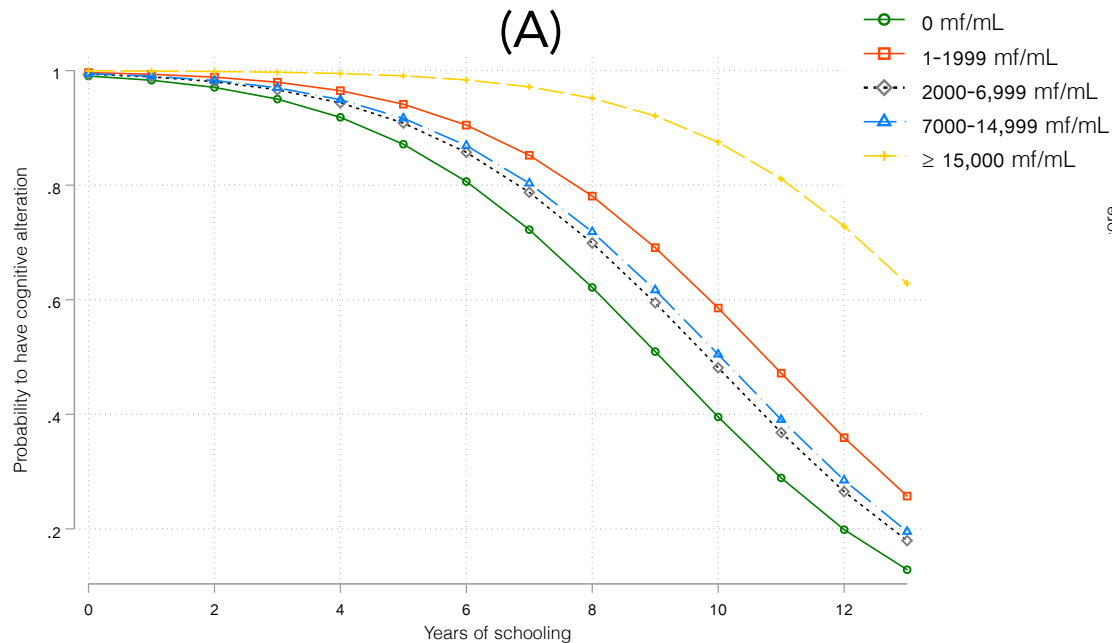
Campillo JT et al., Association between blood *Loa loa* microfilarial density and proteinuria levels: a population based cross-sectional study in a rural area of the Republic of Congo. Lancet Microbe (Accepted) 2023

Association avec la protéinurie

- Près d'un tiers des protéinuries seraient secondaires à la présence de mf de *L. loa*
- Investigation de la fonction rénale
- Résultat à confirmer

Evaluation démence

Sous-étude sur 150 individus avec le test MoCA



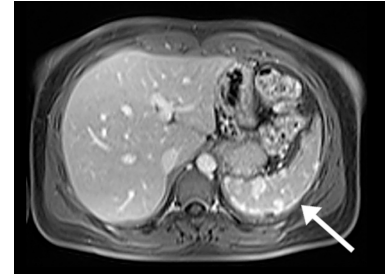
Checkouri T et al., Association between altered cognition and *Loa loa* microfilaremia: First evidence from a cross-sectional study in a rural area of the Republic of Congo. Plos Neg Trop Dis (Accepted) 2023

Impact de la loase sur la rate

Ce que l'on sait : nodules spléniques décrits, 8% nodules dans une série de **100** personnes infectées examinées à l'hôpital Negrar de Verone (Italie)

Hypothèses

- Les mf à *L. loa* entraînent une **hyposplénie fonctionnelle** ; dont la **sévérité dépend de la densité microfilarienne**
- Mécanismes : Micro-embolisation directe favorisée ou non par des anomalies de l'hémostase; Blocage puis atrophie du système réticuloendothéliale par le dépôt de complexes immuns circulants ou l'excès d'opsonines et de phagocytose réactionnelle excessive

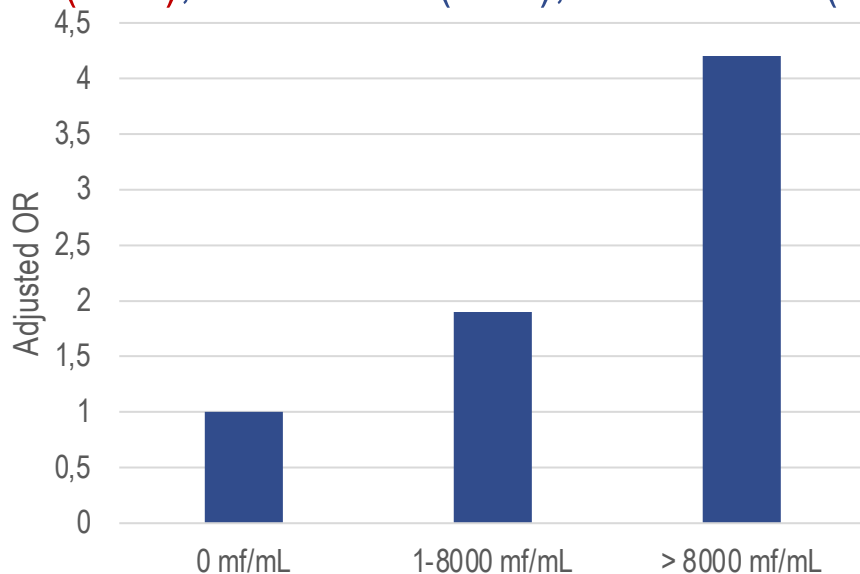


Conséquences potentielles

- ↳ **Infections sévères à germes encapsulés** ou paludisme sévère ; et pourrait expliquer une partie de ces principales causes d'hospitalisation et de décès en Afrique centrale
- ↳ Si l'hypothèse était vérifiée, des **recommandations vaccinales** chez les adultes pourraient être formulées

Impact de la loase sur la rate

- Un volume de rate < 80 mL connu pour être associé à un **risque accru de décès**
- Proportion d'individus microfilarémiques dans notre population
 - < 80 mL (50%), 80-300 mL(37%), > 300 mL (29%) ; $P = 0,0018$
 - < 150 mL (44%), 150-250 mL(37%), 250-350 mL (36%), > 350 mL (25%) ; $P = 0,002$



Modèle évaluant l'effet de la microfilarémie à *L. loa* sur les rates < 150 mL

Impact de la loase sur la rate

- Résultat à confirmer
- Interprétation des échographies
- Prise en compte d'autres facteurs
- Evaluation du caractère fonctionnel

Association avec la rigidité vasculaire

> 90th percentile des valeurs de références de notre population saine (oui/non)

	aOR	95% CI	p value	aOR	95% CI	p value
Loa MFD (Ref. negative) Positive	1.60	1.10–2.33	0.014			
Loa MFD categories (mfs/mL)						
0				Ref.		
1–499				1.43	0.77–2.64	0.256
500–2499				1.20	0.61–2.37	0.593
2500–9999				1.19	0.62–2.30	0.600
≥10 000				2.99	1.68–5.32	< 0.001

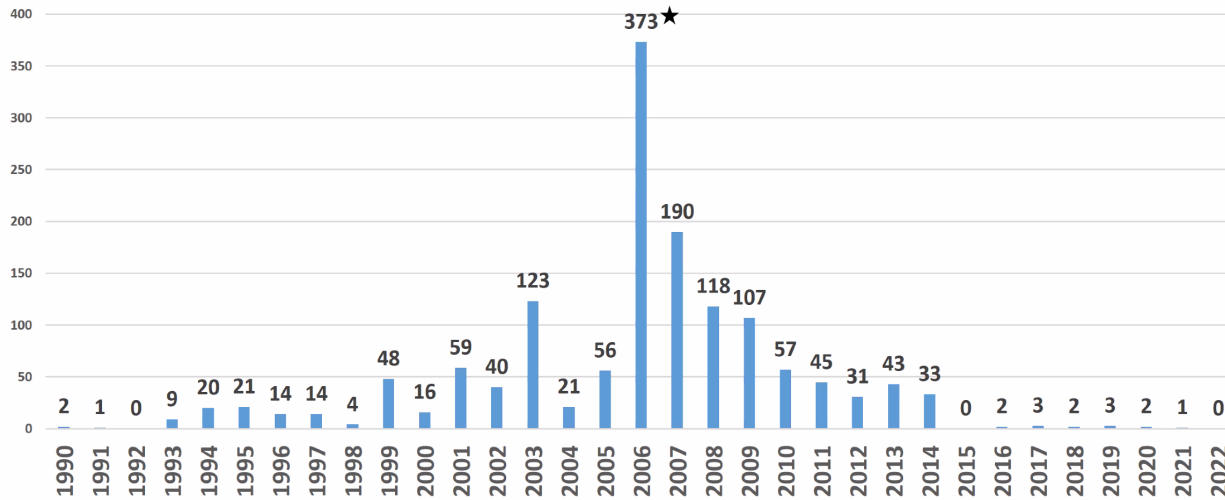
Mesure de la vitesse de l'onde de pouls

Merci pour votre attention

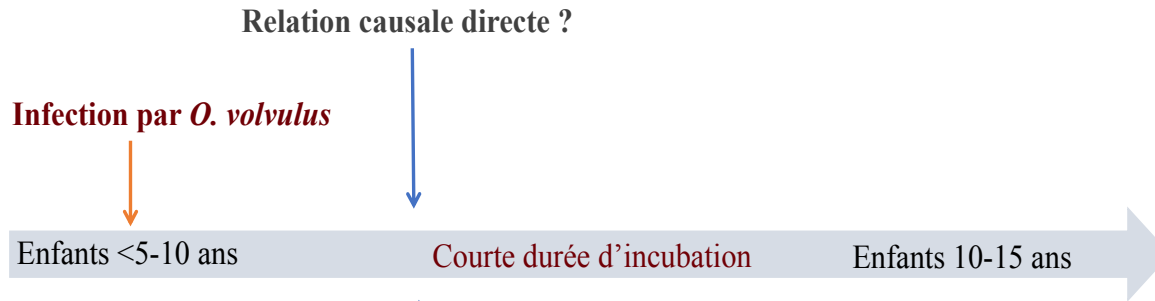


ESG déclarés par MDP

- No new SAE case reported to MDP since the MEC-66



Epilepsie associée à l'onchocercose



Cofacteurs
nutrition, stress, insomnia post-prurit, infections, genetique...

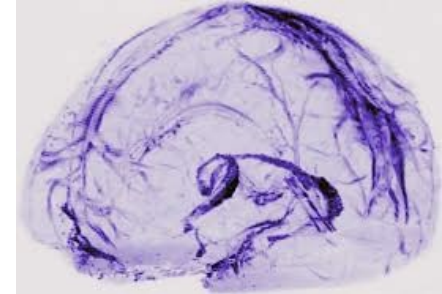
Relation causale conditionnelle ?

Mechanisms

Effet direct ?
Ou effet indirect ? (auto-immunité, tauopathies)

Si effet direct (avec invasion du cerveau par les microfilaries)

- Est-ce les parasites vivants qui provoquent des convulsions
- Ou les parasites morts (ou cicatrices) qui sont associés à des convulsion secondaires (non provoquées) ?



Epilepsie associée à l'onchocercose

Environmental

- War (exposure to warfare chemicals)
- Toxics

Infectious

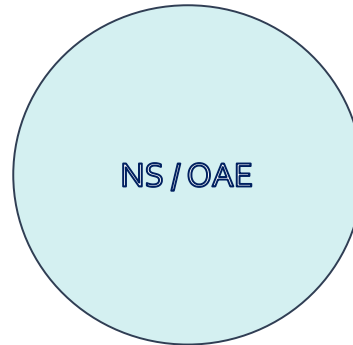
- HVB, HVG, measles, chikungunya,
- dengue.....

Psychiatric

- War with stress and
- Psychological trauma

Auto-immunity

- Ab leiomodin-1, DJ-1,
- AMPA-GluR3b peptide.....



Nutrition/metabolites

- Vitamin B6, pyridoxine....

Hormonal and neurotransmitter

- (as serotonin)

Immunoinflammatory

- almost cytokines investigated...
- CCL3 (Mip-1a, VEGF-C, VCAM-1, TNFa, IFNg....

Neuro-pathology

- Tau protein
- Alpha-synucléine, p62, TDP-43, amyloide-b....

Coeur

