

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement par

Melle Laura Bourekouk

Le 18 avril 2018

**Onchocercose et ivermectine :
L'espoir d'une éradication**

Membres du jury :

Président : Aliouat El Moukhtar, PU, Service de Parasitologie

Directeur, conseiller de thèse : Aliouat El Moukhtar, PU, Service de Parasitologie

Assesseur(s) :

- Chabé Magali, MCU, Service de Parasitologie
- Folligné Benoît, PU, Service Virologie- Bactériologie
- Marquette Anne-Catherine, Pharmacien, Pharmacie du Pont de Neuville



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Aliouat El Moukhtar

Je tenais à vous remercier pour votre accompagnement et vos conseils tout au long de ce travail. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Vous avez été toujours présent, vous m'avez guidé et encouragé à chaque moment. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et profonde gratitude.

A Madame Chabé Magali et à Monsieur Foligné Benoit

Merci de me faire l'honneur de votre présence et de vos compétences au sein de ce jury.

A Marquette Anne-Catherine

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury aujourd'hui. Je suis vraiment heureuse de travailler chaque jour à tes côtés. Tu es un véritable exemple pour moi dans l'exercice de notre métier de par ta rigueur, ton perfectionnisme et ta gentillesse. Je suis ravie de boucler la boucle de mes études à tes côtés.

Je dédie cette thèse,

A mes parents, ma famille

Maman, Papa, merci infiniment pour vos encouragements, votre soutien tout au long de mes études qui n'ont pas toujours été faciles. Vous êtes formidables, je vous aime très fort.

A mes frères, vous avez toujours été présents à votre façon au cours de mes études. Je vous en suis très reconnaissante et je vous aime infiniment.

A mes grands-parents, j'espère que de là où vous êtes, vous gardez un œil sur moi et êtes fiers de ce que j'ai accompli.

A ma belle-sœur et mon futur neveu : je t'attends avec impatience.

A mes amis

Merci pour tous ces moments partagés au cours de notre cursus. A nos moments de stress mais surtout à nos fous rires et soutien sans faille.

A l'équipe de la pharmacie du Pont de Neuville

Merci à tous de m'avoir intégré au sein de votre équipe. Je suis, chaque jour, ravie de travailler avec chacun de vous.

A mes chiens, Bandit et Voyou, mes deux amours.

Merci à tous ceux qui sont venus aujourd'hui. Je suis heureuse que nous soyons tous réunis en ce jour important.

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Anticorps

ADN : Acide Désoxyribonucléique

APOC : Programme africain de lutte contre l'onchocercose

AUC : Aire sous la courbe (pharmacocinétique)

Cm : centimètre

CMFL : la charge microfilarienne de communauté

DALY : Disability Adjusted Life Years

DEC : Diéthylcarbamazine

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

ESG : Effet secondaire grave

FAO : Organisation pour l'alimentation et l'agriculture

FED : Fond Européen pour le Développement

GABA : Acide γ -aminobutyrique

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

LD50 : Dose létale médiane

LIPS : luciférase immunoprecipitation system

MDP : Programme de donatation du Mectizan

Mm : millimètre

MyD88 : gène de réponse primaire de la différenciation myéloïde des molécules adaptées

88

m/s : mètre/seconde

ng/mL : nano grammes/millilitres

OCCGE : Organisation de coordination et de coopération pour la lutte contre les grandes endémies

OCP : Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'ouest

OEPA : Programme d'élimination de l'onchocercose pour les Amériques

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations unies

ORSTOM : Office de la recherche scientifique et technique outre-mer

PAT : Potentiel Annuel de Transmission

PCR : Polymerase chain reaction

PNUD : Programme des Nations Unies pour le Développement

RAPLOA : Rapid Assessment Procedure for Loiasis

REMO : Rapid Epidemiological Mapping of Onchocerciasis

TAP : Taux Annuel de Piqûre

TGF-bêta : Tumor Growth Factor β

TIDC : Traitement à l'Ivermectine sous Directives Communautaires

TLR : Toll-like récepteur

wBmPAL : Wolbachia peptidoglycan-associated lipoprotein

μg : Microgramme

μm : Micromètre

$^{\circ}\text{C}$: Degré Celsius

% : Pour cent

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS.....	8
SOMMAIRE.....	10
INTRODUCTION.....	15
1. Le parasite : <i>Onchocerca volvulus</i> :.....	16
1.1 Classification et découverte du parasite :.....	16
1.2 Morphologie générale :.....	17
1.3 Cycle parasitaire :.....	22
1.3.1 Généralités :.....	22
1.3.2 Les différents stades d' <i>Onchocerca volvulus</i> au cours du cycle parasitaire :.....	22
1.3.3 Le vecteur : <i>Simulium damnosum</i> :.....	26
1.3.3.1 Systématique :.....	27
1.3.3.2 Morphologie, anatomie et physiologie :.....	28
1.3.3.3 Fécondation :.....	32
1.3.3.4 Biologie et écologie :.....	33
1.3.3.5 Les gîtes larvaires :.....	34
1.4 Physiopathologie :.....	34
1.4.1 <i>Wolbachia</i> :.....	34
1.4.1.1 Introduction :.....	34
1.4.1.2 Description :.....	35
1.4.1.3 Taxonomie :.....	36

1.4.1.4	<i>Localisation et transmission de la bactérie :</i>	36
1.4.2	Réponse immunitaire et lien avec <i>Wolbachia</i> :.....	37
1.4.2.1	<i>Réponses immunitaires et pathogénèse de l'onchocercose :</i>	37
1.4.2.2	<i>Rôle de Wolbachia dans cette réponse immunitaire :</i>	39
2.	Epidémiologie :.....	42
2.1	<i>Au niveau mondial :</i>	42
3.	La clinique :	43
3.1	<i>Symptômes cutanés : Les onchodermes :</i>	44
3.2	<i>Forme kystique : Onchocercomes</i>	47
3.3	<i>Syndrome oculaire :</i>	48
3.3.1	<i>Les lésions du segment antérieur :</i>	49
3.3.2	<i>Les lésions du segment postérieur :</i>	51
4.	Diagnostic :.....	52
4.1	<i>Anamnèse et diagnostic clinique :</i>	52
4.2	<i>Hyperéosinophilie :</i>	53
4.3	<i>Diagnostic direct ou parasitologie :</i>	53
4.3.2	<i>Détection des microfilaires :</i>	54
4.4	<i>Test de Mazzoti :</i>	58
4.5	<i>Patch-test :</i>	58
4.6	<i>Sérodiagnostic :</i>	60
4.7	<i>Utilisation d'un biomarqueur urinaire :</i>	61
5.	Traitements de l'Onchocercose :.....	62
5.1	<i>Nodulectomie : méthode non médicamenteuse :</i>	63

5.2 L'ivermectine – Mectizan® : L'espoir d'une éradication :	64
5.2.1 Histoire de sa découverte :	64
5.2.2 Chimie :	68
5.2.3 Mode d'action :	69
5.2.4 Les effets sur <i>Onchocerca volvulus</i> :	70
5.2.5 Pharmacocinétique :	74
5.2.5.1 Entrées :	74
5.2.5.2 Absorption par voie d'exposition :	74
5.2.5.3 Distribution par voie d'exposition :	74
5.2.5.4 La demi-vie biologique par voie d'exposition :	75
5.2.5.5 Métabolisme :	75
5.2.5.6 Élimination par voie d'exposition :	75
5.2.6 Schéma thérapeutique :	76
5.2.6.2 Phase II : Essais à l'hôpital comme traitement de référence :	76
5.2.6.3 Phase III : Essais à l'hôpital à grande échelle :	78
5.2.6.4 Phase IV : Essais à grande échelle au sein des différentes communautés :	79
5.2.6.5 Schéma thérapeutique :	79
5.2.7 Interactions :	80
5.2.8 Effets indésirables :	81
5.2.9 Toxicité, tératogénicité, mutagénicité :	82
5.2.9.1 Toxicité :	82
5.2.9.2 Tératogénicité :	83
5.2.9.3 Mutagénicité :	84

5.2.10 Application et utilisation de l'ivermectine par l'OMS pour tenter d'éradiquer cette maladie :	84
5.2.10.1 OCP (1974-2002) :	84
5.2.10.2 APOC (1996-2010) :	92
5.2.10.3 OEPA :	108
5.2.10.4 VISION 2020 :	109
5.3 Autres traitements :	110
5.3.1 Les microfilaricides :	110
5.3.1.1 Diéthylcarbamazine ou DEC :	110
5.3.1.2 Albendazole :	111
5.3.1.3 Moxidectine :	113
5.3.2 Les macrofilaricides :	114
5.3.2.1 La suramine :	114
5.3.2.2 Doxycycline :	115
5.3.2.3 Rifampicine :	118
5.3.2.4 Azithromycine :	120
6. Prophylaxie et vaccin :	121
6.1 Action antivectorielle :	121
6.2 Prophylaxie individuelle :	121
6.3 Prophylaxie communautaire :	125
6.4 Vaccination :	125
6.4.1 Le vaccin contre l'onchocercose pour l'Afrique : TOVA-Initiative :	125
7. Conclusion :	128

Bibliographie :	130
Liste des figures :	141
Liste des tableaux :	146

INTRODUCTION

L'onchocercose ou « cécité des rivières » est une maladie parasitaire causée par un ver du groupe des filaires : *Onchocerca volvulus* ayant pour vecteur un insecte qui se reproduit dans l'eau.

Cette pathologie est retrouvée dans trente-six pays d'Afrique ainsi qu'au Guatemala, dans le Sud du Mexique, dans certaines zones du Venezuela, du Brésil, de la Colombie et d'Equateur, et dans la Péninsule arabique. Elle constitue la deuxième cause principale de cécité d'origine infectieuse dans le monde après la cataracte et la quatrième cause de cécité évitable : environ 18 millions de personnes sont infestées (Robert P-Y et al, 2012).

Les microfilaries provoquent des réactions inflammatoires intenses, notamment lorsqu'elles meurent. De là, cette inflammation va mener à des atteintes cutanées dites en « peau de lézard » très invalidantes et des atteintes oculaires pouvant mener jusqu'à la cécité. Les individus atteints éprouvent alors une faible estime de soi, sont victimes d'isolement social. De plus, les symptômes graves vont priver les malades de leur capacité à travailler. Ainsi démunis, les villages fortement touchés par cette parasitose subissent de graves conséquences socio-économiques : étant donné que le risque de cécité était très élevé le long des rivières servant de site de reproduction des vecteurs, les habitants abandonnaient les vallées fertiles des rivières par peur de contracter la maladie. Cette situation ne faisait qu'augmenter la pauvreté et la famine. Dans les années 1970, ces pertes économiques ont été estimées à 30 millions de dollars US (Bynum H, 2005).

L'onchocercose est donc devenue un obstacle important au développement socio-économique. Et c'est cela qui fut la raison principale du lancement du Programme de Contrôle de l'Onchocercose (OCP) en 1974 : il a pour objectif de lutter contre le cycle de transmission du parasite par l'épandage aérien de larvicides et par l'utilisation, depuis 1987, de l'ivermectine microfilaricide. Face au succès remarquable de ce programme, un second programme fut mis en place en 1995 : le Programme Africain de Contrôle de l'Onchocercose (APOC) qui a étendu la distribution de l'ivermectine dans le but de soigner plus de 50 millions de personnes par an. Puis, d'autres programmes ont émergé dont VISION 2020 (le droit à la vue) qui a trois objectifs : lutter contre les maladies conduisant à la cécité, constitution des ressources humaines et mise en place d'infrastructures et de technologies appropriées (OMS(1)). Ces différents programmes seront approfondis dans un chapitre dédié.

L'objectif de ce travail est consacré à l'ivermectine, espoir d'une éradication, qui a fait l'objet d'un prix Nobel en Octobre 2015. Selon le comité Nobel de l'Institut Karolinska, les lauréats - William Campbell (Irlande, Drew University à Madison, New Jersey, USA) et Satoshi Omura (Japon, Kitasato University à Tokyo, Japon) - ont développé des thérapies ayant révolutionné le traitement d'une maladie parasitaire dévastatrice.

La première partie de ce travail sera consacrée à l'étude détaillée d'*Onchocerca volvulus* : classification, morphologie, cycle parasitaire, physiopathologie immunopathologie, épidémiologie, clinique et diagnostic mis en œuvre. Dans cette même partie, nous présenterons *Wolbachia*, bactérie qui vit en symbiose avec *O. volvulus* et qui constituerait une piste innovante dans le traitement de l'onchocercose.

Dans la seconde partie, nous nous concentrerons sur l'ivermectine, objet principal de cette thèse. Ainsi, nous verrons son histoire, son mode d'action, ses effets indésirables, son usage par l'OMS pour tenter d'éradiquer cette maladie et ses limites d'utilisation. Enfin, nous étudierons les autres alternatives thérapeutiques et la prophylaxie.

1. Le parasite : *Onchocerca volvulus* :

1.1 Classification et découverte du parasite :

Sa position systématique est la suivante : (NCBI)

Règne : Animalia
Embranchement : Nematoda
Classe : Secernentea
Sous-classe : Phasmodia
Ordre : Spirurida
Sous-ordre : Spirurina
Super-famille : Filarioidea
Famille : Onchocercidae
Genre : *Onchocerca*
Espèce : *volvulus*

Les microfilaires d'*Onchocerca volvulus* ont d'abord été observées par John O'Neill, chirurgien irlandais servant dans la marine britannique, au Ghana en 1875 (Burnham G, 1998). Ses patients souffraient d'une maladie de la peau caractérisée par des lésions chroniques et des démangeaisons insupportables. John O'Neill décrivit alors le « crawl » qui est un

syndrome papulo-vésiculeux et des vers microscopiques semblables à de petits fils trouvés dans la peau de ces mêmes patients (Bynum H, 2005).

Près de vingt ans plus tard, au Ghana, un missionnaire allemand trouve des vers dans deux nodules. Ces échantillons sont alors envoyés à Leuckart, médecin anglais, pour être identifiés. De là, le ver adulte fut décrit : un ver mâle en forme de filaire de couleur blanc opalin légèrement transparent, aminci aux deux extrémités et à cuticule épaisse. Ainsi qu'un ver femelle avec des épaissements réguliers (Bado J-P, 1996). En 1892, Patrick Manson rapporte cette découverte faite par Leuckart et les nomme *Filaria volvulus* (Bynum H, 2005).

Quelques années plus tard, en 1901, Prout redécrit les vers adultes et les microfilaries mais de façon plus détaillée (microfilaries sans gaine avec une queue pointue, un aspect central granulaire et mesurant 250 x 5µm) à partir de l'observation d'un nodule sous-cutané provenant d'un douanier Sierra-Léonais (Whitworth J, 2001). En 1910, Railliet et Henry classèrent le ver de l'espèce *Filaria volvulus* à *Onchocerca volvulus* de façon définitive (Bynum H, 2005).

Au Guatemala, en 1917, le médecin Rodolfo Robles démontre une association entre les nodules et la clinique de l'onchocercose – les lésions cutanées et oculaires – ; en excisant une tumeur chez une petite fille de 8 ans, il y découvre un ver mâle qui s'est avéré être *Onchocerca volvulus*. Puis, en étudiant d'autres individus, Robles en conclut que les troubles cutanés, depuis lors appelés érysipèles de la côte, et les lésions oculaires, étaient la conséquence d'une infestation parasitaire par *Onchocerca*. Cette conclusion fut également démontrée par Castellani en 1925, après avoir étudié la maladie au Guatemala. (Figueora H, 2015).

De plus, Robles suggère que les simules peuvent transmettre l'infection car là où il y en a le plus, on retrouve un très grand nombre d'individus atteints (Whitworth J, 2001).

Cependant, c'est en 1924 que le parasitologue Blackcock, travaillant en Sierra Leone, fournit des preuves définitives de la transmission de l'onchocercose par *Simulium damnosum* (Whitworth J, 2001). Et, c'est en 1946 que ses observations seront confirmées expérimentalement.

1.2 Morphologie générale :

Onchocerca volvulus fait partie de l'embranchement des nématodes ou vers ronds dits non segmentés. Ce sont des animaux triploblastiques (= possédant trois feuillet cellulaires embryonnaires) pseudocoelomates. De fait, ils possèdent une cavité interne entre le tube digestif et la paroi du corps qui n'est pas complètement tapissée par le mésoderme. Dans ce cas, le mésoderme (troisième feuillet cellulaire qui se développe dans la gastrula entre l'ectoderme

et l'endoderme) est en contact avec l'ectoderme mais pas avec l'endoderme. Ainsi, le pseudocoelome est par définition un vestige du blastocœle (Figure 1).

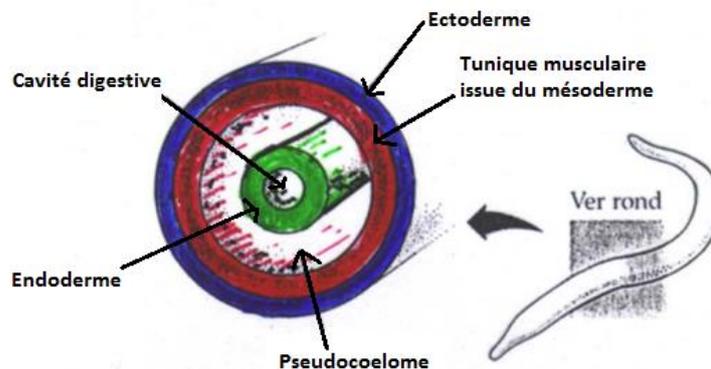


Figure 1 : Coupe transversale d'un nématode pour illustrer le terme de pseudocoelomate
Source : <http://unf3s.cerimes.fr/>

Les nématodes possèdent un squelette hydrostatique à haute pression. Leur cuticule externe composée de collagène est imperméable mais elle est percée de pores pour permettre des transferts gazeux. De plus, ils ne possèdent que des muscles longitudinaux. Ils sont à la fois variés et nombreux. Plusieurs d'entre eux s'alimentent de racines de plantes cultivées (vers libres) et certains sont des parasites obligatoires d'animaux dont l'Homme (Hajji T, 2003).

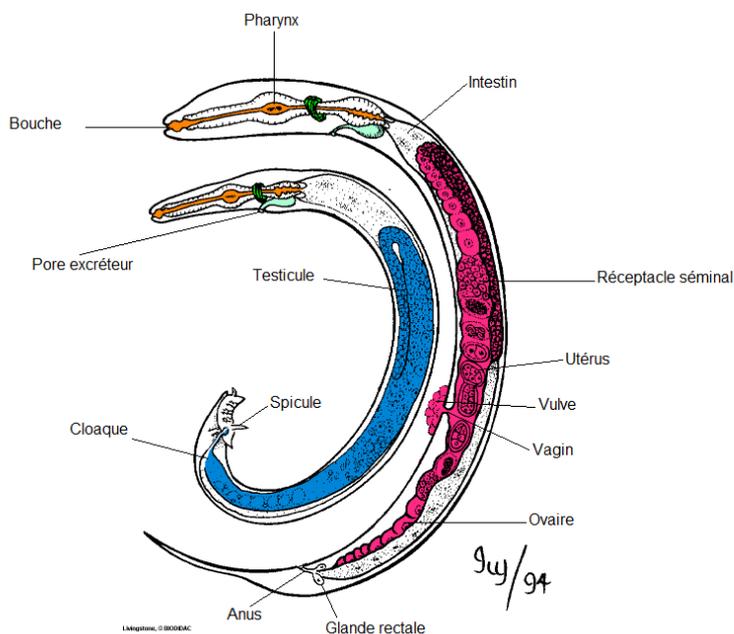


Figure 2 : Schéma de l'anatomie générale des vers nématodes mâle et femelle
(Les couleurs permettent de détailler les différents organes)
Source : www.biodidac.bio.uottawa.ca

Anatomiquement, ce sont des vers blancs cylindriques non segmentés à extrémités effilées (Figure 2 et 3). A l'état adulte, ils sont très allongés. Ils sont recouverts d'une cuticule épaisse,

rigide, riche en chitine et striée transversalement de façon caractéristique (Philippon, 1978). La croissance se fait par une succession de mues. Les microfilaires sont des embryons dont l'organisation interne est peu développée. Ces dernières sont dépourvues de gaine et mesurent environ 330 μm de longueur pour une épaisseur de 1 à 9 μm (Figure 4). Après coloration, on retrouve une colonne nucléaire formée de deux rangées de noyaux somatiques volumineux (Philippon, 1978).



Figure 3 : Vers adultes : trois mâles (toujours de plus petite taille) et une femelle
Source : <https://www.dovepress.com/>



Figure 4 : Microfilaire d'*Onchocerca volvulus*
Source : Bynum H, 2005

Les nématodes ne possèdent pas d'appareil circulatoire ni d'appareil respiratoire. En effet, la respiration va se dérouler par diffusion au travers des pores perçant la cuticule (Hajji T, 2003). De plus, ils possèdent un système nerveux rudimentaire (Figure 5).

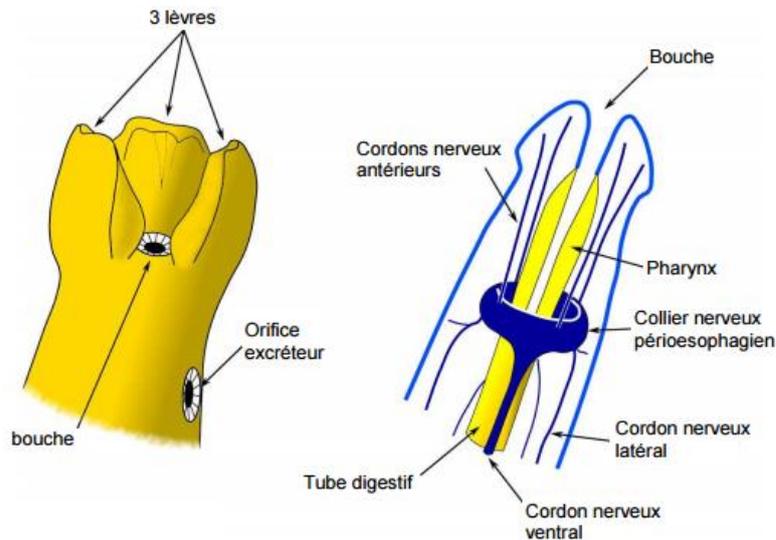


Figure 5 : Schéma présentant l'anatomie externe et le système nerveux des nématodes
Source : <http://nico8386.free.fr/cours/BA/PlanOrga.pdf>

On retrouve un tube digestif complet : c'est un simple tube dépourvu de muscles sauf au niveau du pharynx et du rectum afin de permettre d'ingérer de la nourriture quel que soit la pression hydrostatique et de déféquer une partie du contenu digestif. On retrouve une bouche à l'extrémité antérieure entourée de trois lèvres (dont une dorsale et deux ventrales) qui portent des soies céphaliques ayant un rôle sensoriel (Guillaume, 2015) (Figure 5).

En d'autres termes, l'appareil digestif est rectiligne et comporte (Figure 6) :

- Une bouche à trois lèvres (Figure 5)
- Un pharynx musculueux à parois épaisses
- Un intestin droit et mince
- Un rectum d'origine ectodermique
- Un anus

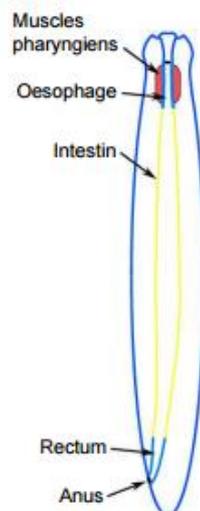


Figure 6 : Vue latérale du système digestif des nématodes
Source : <http://nico8386.free.fr/cours/BA/PlanOrga.pdf>

Quant à l'appareil génital, d'après les figures 7 et 8, on voit un dimorphisme sexuel très marqué : le mâle est de petite taille environ de 2 à 5 cm pour un diamètre de 150 à 230 µm ; il possède un testicule tubulaire filiforme et très long entouré sur lui-même. Il est plus dilaté au niveau de la partie terminale en formant une vésicule séminale débouchant dans le cloaque. Le ver mâle a une extrémité caudale recourbée en crosse avec, au niveau de l'orifice sub-cloacal, des spicules sexuels copulateurs (Guillaume, 2015). La femelle est beaucoup plus grande soit environ 50 à 70 cm pour un diamètre de 400 à 600 µm (Philippon, 1978). Elle a deux ovaires sous forme de tubules filiformes qui débouchent sur des oviductes puis sur l'utérus bifide. Ces oviductes se rejoignent pour obtenir un vagin aboutissant à l'orifice génital qui se trouve au tiers antérieur ventral du corps. Ainsi, lors de l'accouplement, le mâle va enrouler sa crosse autour de la femelle au niveau de ce tiers antérieur (Figure 8).

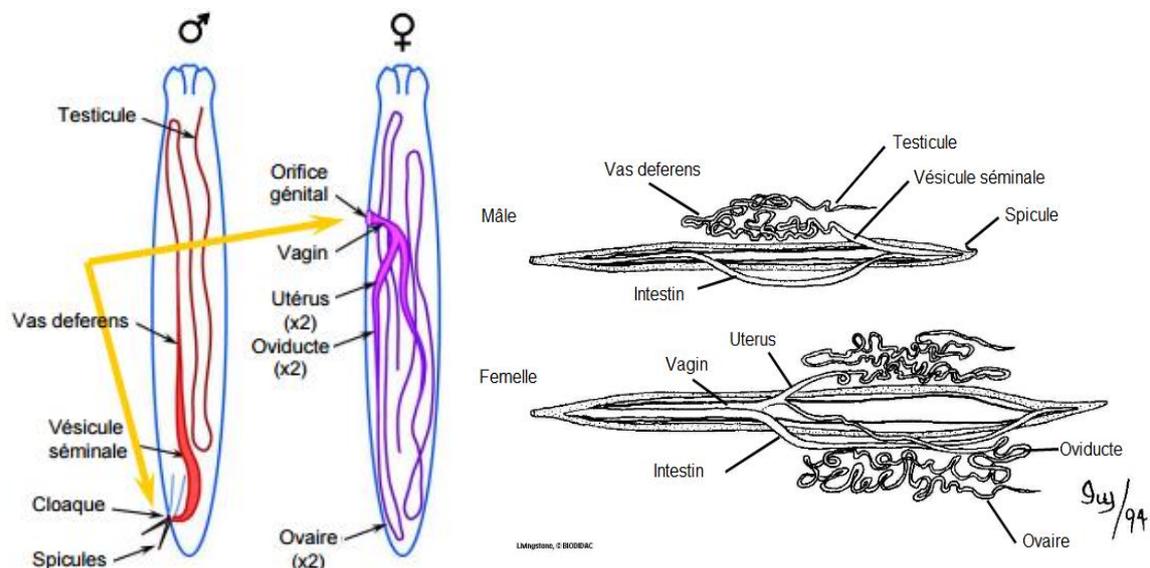


Figure 7 : Vues latérale et antérieure de l'appareil reproducteur des nématodes
 Source : <http://nico8386.free.fr/cours/BA/PlanOrga.pdf>

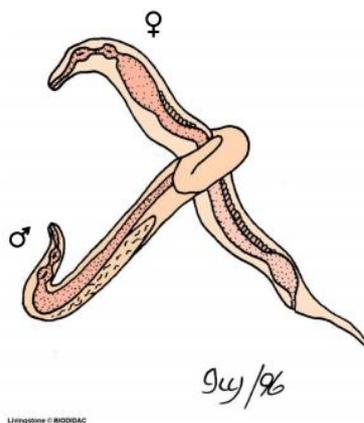


Figure 8 : Schéma illustrant l'accouplement des nématodes
 Source : www.biodidac.bio.uottawa.ca

1.3 Cycle parasitaire :

1.3.1 Généralités :

Onchocerca volvulus est un parasite spécifique de l'Homme car où se déroule la plus grande partie du cycle, notamment sa phase sexuée. En plus d'être l'hôte définitif, il constitue un réservoir car c'est à partir de lui que le vecteur puise les embryons qui termineront le cycle (Philippon, 1978). Il existe aussi des onchocercs animales : on a des parasites de bovins, d'équidés, d'ongulés sauvages mais qui ne passent que très rarement chez l'Homme (Mouchet J, 1986). En effet, il y a eu quelques cas d'infections humaines par des espèces animales rapportées en Amérique du Nord, au Japon et en Russie chez des individus n'ayant jamais été en contact avec *Onchocerca volvulus* (Beaver PC & all, 1974).

Des dizaines de vers adultes vivent pelotonnés, enchâssés dans des nodules fibreux (diamètre 2 à 4 cm) situés dans l'épaisseur de la peau et des tissus sous-cutanés. Ces derniers sont le plus souvent palpables car superficiels et localisés au niveau des rebords osseux (grille costale, sacrum, genou et crâne) (Carme B. & Ripert C, 1999). On les retrouve plus rarement au niveau des tissus musculaires ou conjonctifs. On peut retrouver plusieurs dizaines de kystes chez un même individu.

Les vers adultes ont une grande longévité, estimée à 15 ans, dont une activité génitale de 10 ans. Les femelles sont vivipares et très fécondes : elles vont produire 500 000 à 1 000 000 de microfilaries ou embryons pendant toute leur vie sexuelle active. Ces microfilaries d'environ 250-300 µm vivants dans l'épaisseur du derme provoquent toute la symptomatologie de la maladie. Des individus peuvent être porteurs de 50 à 200 millions de microfilaries dont la survie peut dépasser deux ans (Mouchet J, 1986).

1.3.2 Les différents stades d'*Onchocerca volvulus* au cours du cycle parasitaire :

Au cours de son cycle de vie, la filaire passe par plusieurs stades de développement. On peut dire qu'*Onchocerca volvulus* a un cycle en 5 étapes dans lequel on retrouve un hôte intermédiaire obligatoire qui est un arthropode : la simule, chez qui se déroule la plus petite partie du cycle et, un hôte définitif vertébré : l'Homme, chez lequel se produit la partie la plus longue du cycle (Don N. Udall, 2007).

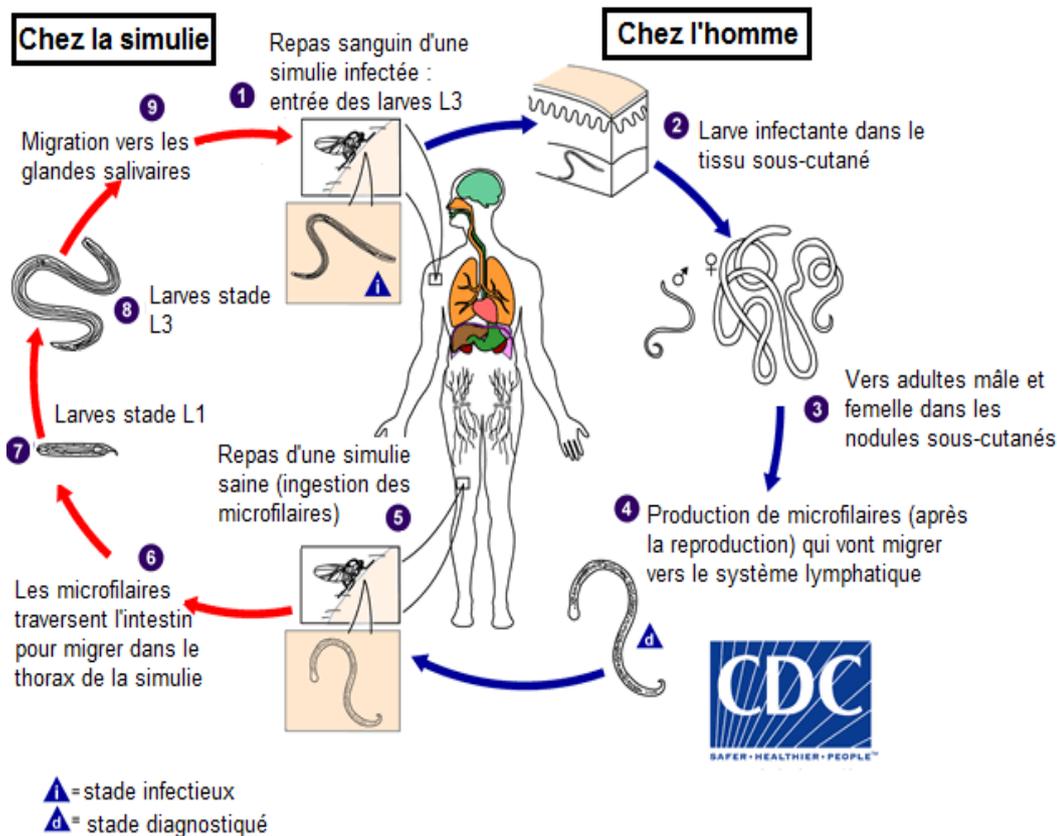


Figure 9 : Cycle de développement d'*Onchocerca volvulus*
 Source : www.biodidac.bio.uottawa.ca

Telle que la figure 9 le présente, chez l'Homme, l'infection débute lors d'un repas sanguin : les larves infectantes dites de stade 3 présentes à la base des pièces buccales de la simulie femelle sont déposées sur la peau d'un homme sain. Certaines de ces larves vont pénétrer à travers la plaie lésée par la morsure (Figure 9, étape 1). En 3 à 7 jours, ces larves L3 vont subir une nouvelle mue dont le résultat est une larve de stade 4 dont on sait peu de choses mais qui est vraisemblablement très mobile. On pense que cette dernière mue qui transforme ces larves dites juvéniles en adultes a lieu un à trois mois après la piqûre de la simulie (Don N. Udall, 2007).

Dans les tissus sous-cutanés où elles sont logées, les larves (Figure 9, étape 2) se développent en filaires adultes (=macrofilaires). Les vers femelles adultes vont s'implanter d'elles-mêmes et de façon permanente dans une capsule fibreuse ou nodule alors que les mâles vont plutôt se déplacer librement à travers la peau et les espaces sous-cutanés (Don N. Udall, 2007) (Figure 9, étape 3). Ces nodules font en moyenne 3 cm de diamètre et sont localisés au niveau des saillies osseuses (Burnham G. 1998).

Les macrofilaires se reproduisent pour donner des centaines de milliers de microfaires qui sont des embryons infectants pour la simulie. La période de latence qui sépare la piqûre infectante de la détection des microfaires (stade pathogène du parasite) dans le derme est en

moyenne de 12 à 15 mois. Puis, les microfilaires migrent activement du vagin des vers femelles vers le derme superficiel de l'hôte humain et vers les yeux pour lesquels ils ont une affinité particulière (Figure 9, étape 4). Dans l'œil, ils sont présents dans la chambre antérieure mais également au niveau de la rétine et du nerf optique. Dans la peau, on les retrouve surtout au niveau des vaisseaux lymphatiques sub-épidermiques (Burnham G. 1998).

Chez la simule femelle : le cycle va se poursuivre après ingestion des microfilaires pendant un repas sanguin (Figure 9, étape 5). Selon Carme B. et Ripert C. (1999), la quantité de microfilaires du repas sanguin ne va pas dépendre de l'heure (absence de périodicité de la microfilarodermie) mais de l'importance de la dilacération des tissus et donc de la durée de la piqûre (Carme B. Ripert C, 1999). Selon Philippon, en 1972, certes il n'existe pas de dépendance horaire mais il n'y a pas non plus de proportionnalité entre la durée du repas et la quantité de microfilaires (Philippon B, 1972) comme le montre la figure 10 ci-dessous :

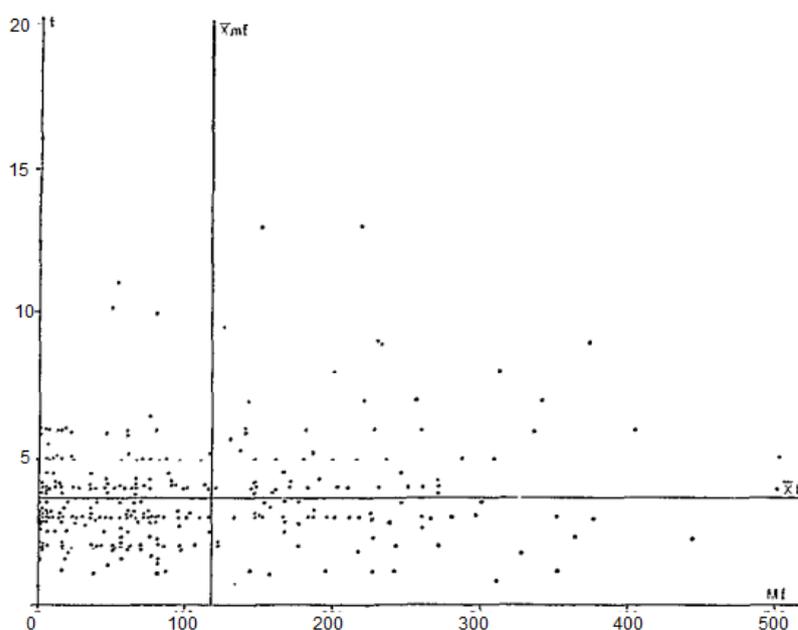


Figure 10 : Diagramme montrant les quantités de microfilaires ingérées par repas sanguin en fonction de la durée de celui-ci

(Abscisses : nombre de microfilaires ingérées par repas ; Ordonnées : durée du repas sanguin en minutes / xMf : quantité moyenne de microfilaires ingérées par repas / xt : durée moyenne du repas sanguin en minutes)

Source : <https://www.cdc.gov/dpdx/onchocerciasis/index.html>

Cependant, en 1978, Philippon avance comme facteur la proportionnalité entre la durée du repas sanguin et les quantités de microfilaires ingérées pouvant s'expliquer par le fait qu'une plus longue dilacération permettrait de libérer plus de microfilaires. Par ailleurs, il avance d'autres facteurs :

- Liés à l'hôte : La charge parasitaire chez le sujet va dépendre :
 - de l'âge et du sexe : femmes et jeunes enfants sont moins exposés et moins parasités que les hommes car participent peu aux travaux agricoles. Mais, les

femmes peuvent être autant parasitées que les hommes notamment si elles participent autant qu'eux aux activités agricoles et si le village est placé dans le rayon d'action des femelles vectrices.

- des activités : les activités agricoles tiennent une grande place dans la vie quotidienne et celles-ci sont réalisées le plus souvent à proximité de cours d'eau ; la pêche.
 - de l'épaisseur de la peau.
- Liés au parasite :
- Lieu de piqûre : la densité en microfilaries serait plus forte, tout au moins en Afrique, au niveau de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs du patient.
- Liés au vecteur :
- La quantité de sang ingérée par la simule
 - Durée du repas sanguin comme cité ci-dessus
 - Localisation des piqûres

L'ingestion du sang par la simule va entraîner rapidement la sécrétion d'une membrane dite péritrophique (Figure 11). Cette pellicule épaissie aux extrémités de l'estomac, faite de chitine, de protéines et de mucopolysaccharides, permet de mieux digérer le sang et de protéger la simule vis-à-vis des parasites. La membrane sécrétée par les cellules de la paroi stomacale entoure complètement la masse de sang. Ainsi, elle sépare la masse sanguine de la paroi de l'estomac. Cette membrane va s'épaissir progressivement. Et, six heures après le repas, elle est totalement solidifiée et commence à brunir. A la vingt-quatrième heure, elle est noire et subit un début de digestion (Philippon B, 1972).



Figure 11 : Section histologique d'une simule juste après un repas sanguin
Source : <http://www.riverblindness.eu/onchocerciasis/life-cycle/l1-l2-l3-in-the-vector/>

Les microfilaries vont rester actives dans le sang jusqu'à douze heures environ. Cependant, aux alentours de la vingt-quatrième heure, elles perdent une partie de leur mobilité ou elles sont mortes. Certaines d'entre elles seront emprisonnées dans la membrane

péritrophique et seront digérées avec le sang. D'autres vont s'échapper et se retrouver libres entre la membrane péritrophique et la paroi stomacale (Philippon B, 1972). Cette charge réduite en microfilaires va traverser activement cette dernière et migrer vers les muscles thoraciques du vol (Figure 9, étape 6).

Au niveau de ces muscles, les microfilaires se raccourcissent et s'épaississent pour aboutir à une forme nommée « forme saucisse » (Figure 12) d'environ 200 µm de longueur ou premier stade larvaire (L1) (Figure 9, étape 7).



Figure 12 : Larve saucisse d'*Onchocerca volvulus* dans la simule
Source : <http://www.riverblindness.eu/onchocerciasis/life-cycle/l1-l2-l3-in-the-vector/>

Ensuite, après deux mues successives, on obtient un deuxième (L2) puis un troisième stade larvaire (L3). Ce dernier s'allonge pour prendre l'aspect définitif de larve infectante, très mobile et longue d'environ 650 µm qui va se loger dans les glandes salivaires de la simule (Figure 9, étapes 8 et 9). Cette dernière infectera une autre personne lorsque la simule prendra un nouveau repas sanguin (Figure 9, étape 1) (M. Boussinesq, 1997).

Les microfilaires persistent dans l'hôte humain pendant 3 à 5 ans, contrairement à la femelle adulte qui a une durée de vie de 2 à 15 ans (Don N Udall, 2007).

1.3.3 Le vecteur : *Simulium damnosum* :

Lorsqu'on fait l'étude d'une telle pathologie, il est primordial d'identifier et de comprendre le comportement de l'espèce vectrice responsable. Cette identification n'est pas seulement importante du point de vue biologique mais aussi pour permettre une meilleure lutte contre les espèces en cause.

On entre dans le domaine de l'entomologie médicale.

Des médecins se sont intéressés au vecteur responsable de la transmission du parasite d'un individu à un autre. Plusieurs arthropodes potentiels ont été incriminés puis mis de côté suite à de nombreuses expérimentations et dissections. C'est en 1923 que Donald B. Blacklock, travaillant en Sierra Leone, porta son attention vers *S. damnosum*, la mouche noire « damnée » (Bynum H, 2005). Il fit plusieurs dissections de mouches jusqu'en 1926 ; elles lui permirent de

trouver des larves entremêlées entre elles dans la trompe de l'insecte, prêtes à être inoculées chez un individu.

D'autres recherches ont permis de découvrir de nouvelles espèces vectrices comme *S. neavei*. De plus, ont été découverts d'autres cytotypes (même espèce mais notamment différences caryotypiques ou sur le génome mitochondrial) de l'espèce *S. damnosum* dont neuf très importants pour les programmes d'éradication du parasite. Au-delà de l'espèce, seule la femelle va transmettre l'onchocercose car elle a besoin d'un repas sanguin pour nourrir ses œufs.

1.3.3.1 Systématique :

La position systématique de *Simulium damnosum* est la suivante : (NCBI)

Classe : Insecta
Ordre : Diptera
Sous-ordre : Nematocera
Famille : Simuliidae
Sous-famille : Simuliinae
Tribu : Simuliini
Genre : *Simulium*
Sous-genre : *Edwardsellum*
Espèce : *Simulium damnosum*

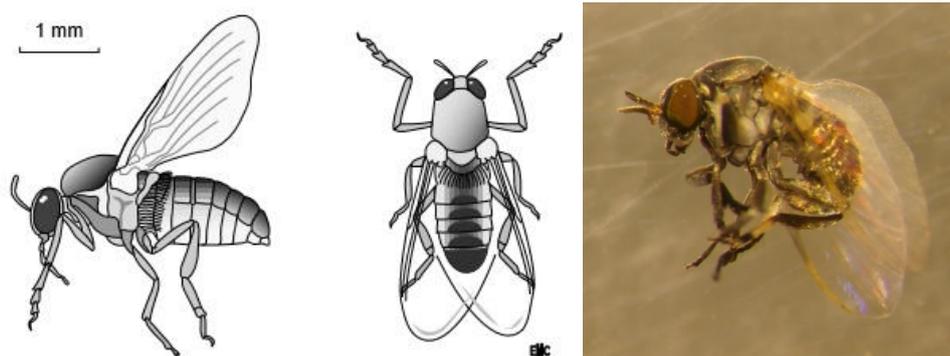


Figure 13 : Simulie adulte

Source : Carme B. & Ripert C, 1999

Source 2 : <http://www.riverblindness.eu/onchocerciasis/simulium-vectors/>

Les simulies sont des diptères nématocères de petite taille et qui constituent la famille des Simuliidae (Figure 13). Au sein de cette famille, on retrouve le genre *Simulium* regroupant 1200 espèces formellement décrites jusqu'à présent. L'espèce *S. damnosum* Theobald, 1903 est rangée dans le sous-genre *Edwardsellum* (Philippon B, 1978). Son implication sur le plan

sanitaire dépasse de loin l'onchocercose humaine, posant des problèmes de nature vétérinaire et représentant une nuisance non négligeable pour l'homme, du fait de l'abondance des populations d'insectes (Carme B. & Ripert C, 1999).

En Afrique, on remarque que *S. damnosum* n'est pas une espèce homogène. En effet, c'est un complexe d'espèces jumelles, autrement dit ce sont des formes qui sont morphologiquement indifférenciables (Philippon B, 1978). On dénombre au moins 25 formes taxonomiques, en fonction de leurs caractéristiques chromosomiques, susceptibles d'être impliquées dans la transmission d'*Onchocerca volvulus* (Pal R, 1978). Cependant, seules 7 formes chromosomiques ou cytotypes sont bien connues en Afrique et ils ne sont différenciables qu'à l'état larvaire :

- Nile
- Sirba
- Bandama
- Soubré
- Bille
- Yah
- Diéguéra

En Afrique centrale et de l'Est, le groupe *S. neavei* présente un intérêt identique. Avec *S. damnosum*, ce sont les seuls complexes qui comportent des vecteurs de l'onchocercose (Pal R, 1978). Ainsi, les autres Simuliidae africains ont moins d'importance.

Les espèces du complexe *S. ochraceum* constituent les principaux vecteurs au Mexique et au Guatemala où elles colonisent surtout les petits cours d'eau ; tout comme celles du complexe *S. metallicum* qui prédominent au Venezuela. Dans les foyers forestiers d'Amérique du Sud, *S. guianense* est retrouvée sur les hautes terres et *S. oyapockense* sur les basses terres amazoniennes (Carme B. & Ripert C, 1999).

1.3.3.2 Morphologie, anatomie et physiologie :

⇒ Les œufs :

Les œufs de *S. damnosum* ne présentent pas de différences face aux autres espèces. Ils mesurent environ 0,15-0,20 mm et sont pondus en grand nombre au sein d'une masse gluante qui va leur permettre d'adhérer aux supports immergés en eau douce. Ces derniers sont repliés sur eux-mêmes et s'entremêlent d'où un amas. La cuticule est lisse et présente des ornements au microscope électronique à balayage (Philippon B, 1978).

Entre la ponte des œufs et l'éclosion des larves, le temps écoulé est variable : il est fonction inverse de la température ; c'est-à-dire qu'à 26°C, cela dure 30-36 heures alors qu'à 21°C il faut compter 4 jours.

⇒ **Les larves :**

La lutte antisimulidiennne étant avant tout larvicide, la connaissance de la biologie des larves est indispensable. Allongées et renflées en massue dans leur partie postérieure, leur taille varie beaucoup selon les espèces et le stade de développement de 3mm à plus de 1cm (Carme B. & Ripert C, 1999).

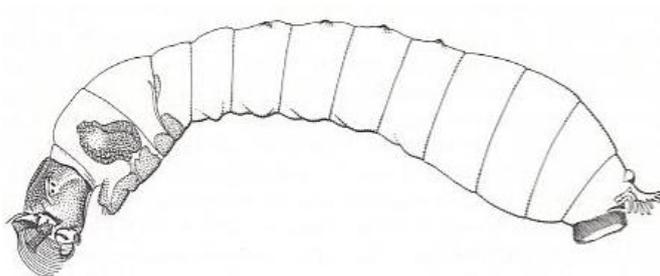


Figure 14 : La larve aquatique de *S. damnosum*
Source : <http://www.metafysica.nl/>

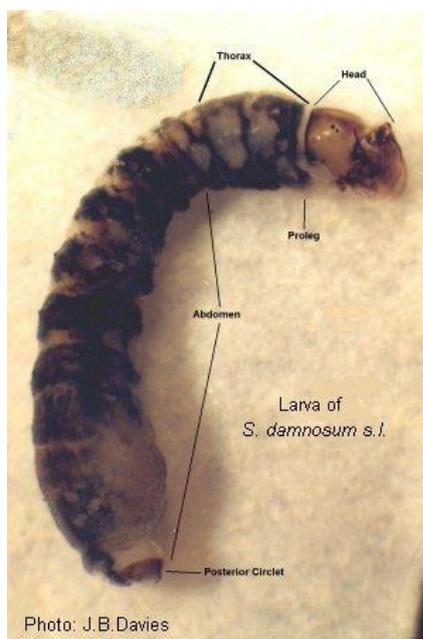


Figure 15 : Larve aquatique de *S. damnosum*
Source : <http://www.blackfly.org.uk/simbiol2.htm>

Les larves sont recouvertes de grandes écailles noires et aplaties (Figure 14 et 15). Ces dernières vont recouvrir entièrement l'abdomen et le thorax. Les autres caractères ne sont pas spécifiques de *S. damnosum* ; les principaux sont (Philippon B, 1978) :

- A partir du deuxième stade larvaire : six paires de tubercules dorso-latéraux coniques (une paire métathoracique et une paire sur chacun des cinq premiers segments abdominaux) à aspect épineux et fortement recouverts d'écailles
- Coloration de la capsule céphalique de couleur sombre
- Forme de l'échancrure ventrale de la capsule céphalique, très large et arrondie
- Absence d'écailles au niveau rectal et des papilles ventrales de l'abdomen
- De nombreux lobules secondaires formant les branchies rectales

Au niveau interne, il n'y a pas de signes particuliers par rapport aux larves de la même famille. Les tubes de Malpighi (=appareil excréteur) ont le même dimorphisme sexuel que chez l'adulte : ils sont grêles et translucides chez le mâle alors qu'ils sont épais et opaques chez la femelle.

Le développement des larves est composé de 7 stades : il se fait par une succession de mues. On retrouve une évolution inversement proportionnelle à la température de même qu'avec les œufs : cette durée varie entre 6-8 jours et 13-14 jours. (Philippon B, 1978)

⇒ Les nymphes :

Le cocon nymphal est tissé par la larve arrivée à bout des successions de mues. Ce qui est caractéristique, spécifique et constant c'est le nombre et le port des filaments respiratoires (Philippon B, 1978). Parmi ces filaments épais, on retrouve :

- Trois filaments externes dressés, épais et recourbés
- Trois filaments internes plus fins, dressés et bifurqués
- Deux filaments basaux élargis qui vont épouser la forme de l'ouverture du cocon

Le cocon a un col bien marqué et présente un tissage plus lâche au niveau de l'ouverture. On retrouve une nymphe généralement enfoncée en totalité dans le cocon (Figure 16 et 17).

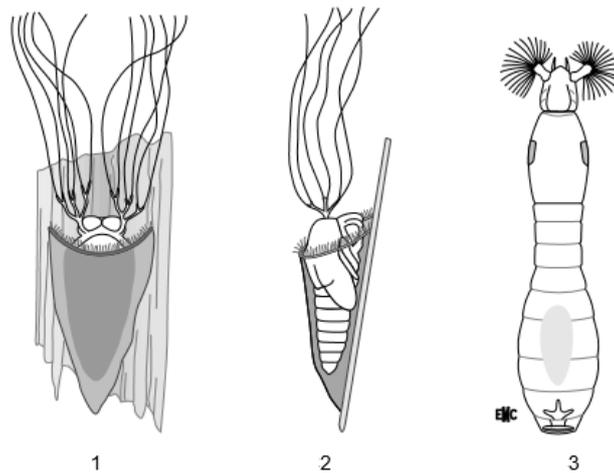


Figure 16 : (1) Nymphe de *S. damnosum* vue de face dans son cocon de soie (2) Nymphe vue de profil (3) Larve vue de face

Source : Carme B. & Ripert C, 1999



Figure 17 : Nymphe de *S. damnosum* dans son cocon de soie

Source : <https://www.studyblue.com/>

La durée de vie des nymphes est variable : entre 3 et 4 jours en fonction de la température. Les femelles survivent en général plus longtemps que les mâles.

⇒ Les imagos :

Les simuliés adultes (ou imagos) sont des petits moucheron de couleur sombre avec un aspect trapu. Ils ont les yeux volumineux, des pattes, antennes et pièces buccales plutôt courtes (Carme B. & Ripert C, 1999) (Figure 18). Les adultes sont facilement identifiables par rapport aux autres espèces de par leurs tarses antérieurs fortement élargis. Il y a d'autres caractères morphologiques qui permettent d'identifier les simuliés adultes :

- Les pattes colorées en noire à l'exception des trois-quarts de la base du basitarse postérieur qui sont jaunes
- Les griffes tarsales présentent une dent basale

- Le mesonotum porte trois bandes longitudinales noire sur fond gris chez le mâle alors qu'il est noir brillant chez la femelle.



Figure 18 : *S. damnosum* adulte
Source : <http://www.eanofel.fr/>

L'anatomie interne des mâles n'a pas de particularité vis-à-vis des autres espèces de la même famille. Les mâles ne sont pas hématophages, ils ne se nourrissent que de jus sucrés. Comme chez les larves, les tubes de Malpighi sont grêles et translucides. Le spermatophore par lequel se fait la fécondation apparaît au moment de l'accouplement : il y a un durcissement des glandes génitales accessoires pour aboutir à une masse ovoïde de 0,12 mm de diamètre (Philippon B, 1978).

Chez les femelles nullipares (=non fécondées), ces tubes sont remplis de déchets d'où un aspect opaque. Lors du premier cycle de maturation des ovaires, les tubes de Malpighi se vident, deviennent plus grêles et prennent un aspect semi-clair en lumière transmise. Puis, de nouveau, ils se chargent de déchets à l'occasion de la digestion de chacun des repas sanguins, puis se vident à l'issue de celle-ci. Ainsi, les tubes de Malpighi passent lors de chaque cycle gonotrophique par des alternances d'obscurcissement plus ou moins partiel (accumulation de déchets : tubes semi-opaques ou semi-clairs) et d'éclaircissement plus ou moins marqué (évacuation des déchets : tubes semi-clairs ou clairs), mais leur tendance générale est de devenir de plus en plus clairs et grêles au fur et à mesure que vieillit la femelle (Philippon B, 1978).

1.3.3.3 Fécondation :

L'accouplement a lieu en plein vol et il ne dure que quelques minutes : les couples appariés vont tomber sur le sol puis s'envoler aussitôt. Le spermatophore introduit par le mâle dans les voies génitales de la femelle disparaît. Le sperme est stocké dans un réceptacle de la femelle nommé la spermathèque (Mouchet J, 1986).

Une fois fécondée, la prise de sang est indispensable pour fournir les protéines utilisées dans la maturation des ovocytes. Le sang absorbé par la femelle est lentement digéré pendant que les ovaires se développent jusqu'à leur maturité. Puis, les œufs sont pondus. Ces derniers sont fécondés lors de leur passage dans l'oviducte par des spermatozoïdes relargués de la spermathèque. Chaque repas de sang est donc suivi d'une ponte, c'est le cycle gonotrophique, qui dure de 4 à 6 jours pour *S. damnosum* en Afrique de l'Ouest (Mouchet J, 1986).

La femelle va pondre de 200 à 800 œufs, agglomérés, sur des supports immergés, végétaux ou minéraux. Au bout de 48 heures, les jeunes larves éclosent et vont s'ancrer sur le support.

1.3.3.4 Biologie et écologie :

⇒ Les œufs :

Ils vont former un enduit brunâtre sur le support immergé juste au-dessous de l'eau. Ils vont se superposer pour former plusieurs couches. Lors de l'éclosion, la larve du premier stade découpe la coque de l'œuf à l'aide de sa dent fronto-clypéale.

⇒ Les larves :

Elles vont être dressées sur le support, fixées par leur couronne abdominale postérieure de crochets ancrée dans une goutte de soie visqueuse (Figure 19). On trouve souvent les jeunes larves en amont des rapides et les larves plus âgées en aval (Mouchet J, 1986). Bien qu'elles soient fortement immergées (environ 10 à 40 cm), elles vont se déplacer activement sur le support ou passivement au fil du courant. Les larves vont se nourrir en filtrant l'eau (Carne B. & Ripert C, 1999).

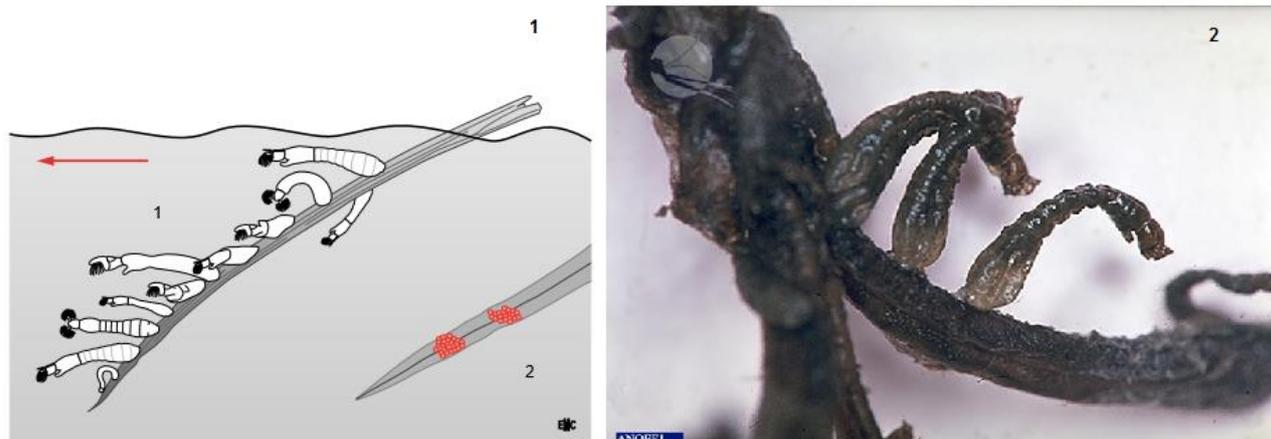


Figure 19 : (1) Schéma des larves de similie fixées sur un support immergé et des œufs en amas fixés sur une feuille

Source : Carne B. & Ripert C, 1999

(2) Larves de *S. damnosum* fixées sur un support immergé

Source : <http://www.eanofel.fr/>

1.3.3.5 Les gîtes larvaires :

Le gîte larvaire se trouve dans les cours d'eau rapides.

Il faut trois conditions indispensables pour permettre à ces gîtes d'exister :

- Présence d'un support libre permettant aux larves de s'accrocher : végétal, minéral ou même artificiel
- Une vitesse de courant satisfaisante (entre 0,70 et 1,20 m/s) : que le courant soit rapide ou non, il faut que l'eau soit bien oxygénée
- Présence d'une alimentation suffisante dans le courant d'eau : Le transit digestif dure de 2 minutes chez les jeunes larves à 20 minutes chez les larves âgées (Mouchet J, 1986)

Il faut signaler la biologie très particulière des larves de *S. neavei*, vecteur d'onchocercose en Afrique orientale; elles se fixent non pas sur des supports végétaux, mais sur la carapace de crabes d'eau douce de l'espèce *Potamonautes amphibies*. Cette adaptation phorétique se rencontre chez plusieurs autres espèces de simuliés africains qui se fixent non seulement sur des crabes, mais aussi sur des larves d'éphémères et même sur des crevettes; toutefois, ce ne sont pas des vecteurs d'onchocercose (Burnham G, 1998).

1.4 Physiopathologie :

1.4.1 Wolbachia :

1.4.1.1 Introduction :

Selon le docteur Bary, en 1879, la symbiose est l'association étroite de deux organismes pendant un temps ou la totalité de leur vie (Pichon Samuel, 2009). On retrouve souvent des arthropodes et des nématodes infectés par des bactéries avec lesquelles ils entretiennent une symbiose. Ces symbiotes sont le plus souvent localisés à l'intérieur des cellules : endosymbiontes (Vavre Fabrice et Mavingui Patrick, 2011). Selon les scientifiques, la bactérie *Wolbachia* infecterait plus de 60 % des espèces d'insectes (Vavre Fabrice et Mavingui Patrick, 2011).

Chez la plupart des arthropodes, la symbiose est facultative, alors que chez les nématodes filariens, la bactérie maintient une relation obligatoire fixe avec son hôte (Pietri E. Jose, Debruhl Heather & Sullivan William, 2016). De plus, *Wolbachia* peut agir en tant que mutualiste (=bénéfice pour les deux partenaires), commensaliste (= bénéfice pour l'un, rien pour l'autre)

ou pathogène (=parasite vit au dépend de l'hôte en lui étant potentiellement néfaste) (Desdevises Yves, 2017).

La symbiose entre *Wolbachia* et *O. volvulus* est mutualiste, les deux partenaires bénéficient de l'association (Fenn K & Blaxter M, 2004). En effet, plusieurs études sur les effets des antibiotiques sur diverses espèces d'Onchocercidae ont démontré que la déplétion de *Wolbachia* était liée au retard de croissance, à la stérilisation et à la mort des vers adultes (Bouchery T. et al, 2013). De plus, cette preuve de mutualisme a été renforcée par l'analyse des génomes qui a révélé que *Wolbachia* porte les gènes nécessaires au métabolisme de l'hème alors que son hôte filaire ne le fait pas (Bouchery T, et al, 2013). De plus, une interaction entre *Wolbachia* et le métabolisme du fer de l'hôte a été observée chez une guêpe parasitoïde (Kremer N et al, 2009). Ainsi, *Wolbachia* aiderait les nématodes à acquérir et à conserver le fer.

1.4.1.2 Description :

Wolbachia (Figure 20) est une α -protéobactérie décrite pour la première fois par Cowdry en 1923 puis par Hertig & Wolbach en 1924 (Pietri E. Jose, Debruhl Heather & Sullivan William, 2016) comme une bactérie à Gram négatif, intracellulaire, de l'ordre des Rickettsiales (Bouchery T, et al, 2013). Elle mesure de 0,2 à 4 μm de diamètre (Taylor J-M et al, 2013). Plus précisément, elle semble avoir un cycle de développement en trois formes distinctes morphologiquement : une petite sphère de 0,3 μm , une forme de bacille allant jusqu'à 1,5 μm de longueur et 0,7 μm de diamètre et finalement une forme de taille intermédiaire aux deux précédentes et possédant une inclusion dense (Wieslaw J. Kozek & Horacio Figueroa Marroquin, 1977). Elle possède une matrice moyennement dense aux électrons avec des ribosomes et de l'ADN distincts ; elle est entourée d'une enveloppe à plusieurs membranes (Taylor J-M et al, 2013).

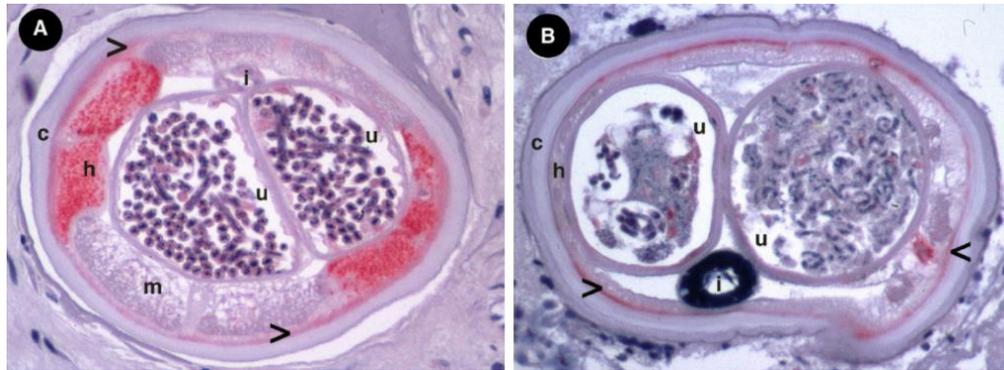


Figure 20 : Immunohistologie de sections transversales d'*O. volvulus* avec marquage par un antisérum de lapin contre hsp-60 bactérienne (ligand de Wolbachia).

A : Les bactéries sont marquées en rouge dans les cordons hypodermiques (h) et embryons, cuticule (c), musculature (m), intestin (i), utérus (u) x 180.

B : Après un traitement ivermectine + doxycycline pendant 6 semaines, nodulectomie 4 mois plus tard : Aucune bactérie n'est détectable dans l'hypoderme, un faible marquage est montrée dans les zones de densité mitochondriale (flèches). Les embryons intra-utérins sont dégénérés et l'embryogenèse est interrompue: x 135

Source : Hoerauf et al, 2000

1.4.1.3 Taxonomie :

Ces bactéries sont classées dans différents supergroupes phylogénétiques après analyse du gène de l'ARNr 16s (Sunil Thomas, 2016) bien qu'elles soient attribuées à une seule espèce : *Wolbachia pipientis* (Bouchery T, et al, 2013). Ces supergroupes montrent une distribution asymétrique : les supergroupes A, B, E, H, I et K se trouvent dans les arthropodes et les supergroupes C, D et J sont limités aux filaires (Bouchery T, et al, 2013). F est le seul supergroupe trouvé à la fois chez les nématodes filariens et les arthropodes (Sunil Thomas, 2016).

On retrouve la classification suivante : (NCBI)

{ Règne : Bacteria
 Embranchement : Proteobacteria
 Classe : Alphaproteobacteria
 Ordre : Rickettsiales
 Famille : Anaplasmataceae
 Genre : *Wolbachia*

1.4.1.4 Localisation et transmission de la bactérie :

Des études sur *O. volvulus* ont révélé la présence de *Wolbachia* dans une niche intracellulaire dite de survie et/ou de répliation (Pichon Samuel, 2009) ou vacuole à travers les cellules hypodermiques des cordons latéraux des vers adultes et des stades larvaires (Bouchery

T, et al, 2013). Chez les vers femelles, la bactérie se trouve également dans les ovaires, ovocytes et tout au long du développement embryonnaire dans l'utérus (Taylor J-M, 2013). Ainsi, *Wolbachia* réside dans les tissus ovariens et dans les embryons (= microfilaires) en développement dans l'utérus (Daehnel K et al, 2007). A l'inverse, elle n'est jamais retrouvée dans le système reproducteur des vers mâles (Bouchery T, et al, 2013).

1.4.2 Réponse immunitaire et lien avec *Wolbachia* :

1.4.2.1 Réponses immunitaires et pathogenèse de l'onchocercose :

L'onchocercose est due à la réponse immunitaire après un contact du parasite (Tamarozzi Francesca et al, 2011). Des études ont permis de classer, au niveau clinique, la pathologie en trois groupes : ces derniers dépendraient du type de la réponse immunitaire au parasite et de *Wolbachia* (Lepori Anne-Sophie, 2013).

La modulation immunitaire est complexe et elle est due à des molécules sécrétées par le parasite telles que des protéases, cytokines, glycoprotéines, médiateurs lipidiques (Lepori Anne-Sophie, 2013). On retrouve un fond génétique impliqué comme des polymorphismes génétiques au niveau notamment d'IL-13, HLA, CD32... (Tamarozzi Francesca et al, 2011).

Les trois formes de la maladie :

1.4.2.1.1 GEO :

Les patients atteints d'onchocercose généralisée (GEO) ou « dermatite intermittente (Lepori Anne-Sophie, 2013) représentent la majorité des sujets infectés par *O. volvulus* (Tamarozzi Francesca et al, 2011). Ce sont des individus dits « hyporéactifs » qui ont plus de 10 microfilaires/skin snip (Bruschi Fabrizio, 2014) donc une charge parasitaire élevée malgré une forme cutanée bénigne. En effet, ils présentent une légère dermite papuleuse chronique avec des phases aigües intermittentes pouvant évoluer vers une dépigmentation ou hyper voire atrophie cutanée (Lepori Anne-Sophie, 2013).

Chez les individus atteints de GEO, la réponse immunitaire est réprimée de façon à éviter des dommages (Lepori Anne-Sophie, 2013). En effet, les vers *O. volvulus* « manipulent » le système immunitaire de l'hôte en induisant des réseaux de régulation qui réduisent les réactions filariennes spécifiques (Bruschi Fabrizio, 2014). Cette régulation a été confirmée en bloquant la signalisation de l'IL-10 ou du TGF-bêta qui se retrouvent augmentés (Bruschi Fabrizio, 2014) : ils caractérisent la réponse Th3 régulatrice des deux autres types de réponse Th1

(=inflammatoire à médiation cellulaire) et Th2 (= réponse allergique pro-inflammatoire à médiation humorale) (Lepori Anne-Sophie, 2013). Les taux élevés d'IL-10 sont une caractéristique de l'onchocercose et la majorité provient des cellules T CD4 + (qui ont été rapportées comme étant les cellules sécrétrices d'IL-10 prédominantes dans l'onchocercose (Katawa G, 2015)) et plus précisément d'une sous-population dits lymphocytes T régulateurs (Treg).

Ajoutons ici que les patients GEO ont également des taux élevés d'IgG4 spécifique d'*O. volvulus* élevée par rapport aux cas « hyperréactifs » (Sowda) qui présentent, quant à eux, plus d'IgE. Etant donné que les IgG4 se lient au même récepteur que les IgE et qu'ils peuvent être induits par Treg, il est suggéré que l'augmentation de ces Ig empêche les réponses immunitaires franches. Cette hypothèse est soutenue par le contenu des nodules chez les patients GEO (IgG4, IL-10, TGF-beta et Foxp3 + Treg) mettant en évidence le contrôle des helminthes sur les réponses immunitaires locales (Bruschi Fabrizio, 2014).

1.4.2.1.2 Sowda :

Les patients atteints de dermatite chronique sévère ou « Sowda » souffrent de symptômes sévères alors qu'ils présentent de faibles charges en microfilaires et en vers adultes (Tamarozzi Francesca et al, 2011). Cette forme d'Onchocercose localisée est très réactive et unilatérale. On retrouve une peau prurigineuse, recouverte de papules, de plaques hyperpigmentées et hyperkératosiques (Lepori Anne-Sophie, 2013).

Les individus ne présentent pas de profils de régulation ; en fait, cette forme se caractérise par de fortes réponses à profil Th2 avec des taux très élevés d'IgE totales (Bruschi Fabrizio, 2014). On retrouve des taux élevés en immunoglobulines G1 et G3 spécifiques et une éosinophilie prononcée (Tamarozzi Francesca et al, 2011). L'état pro-inflammatoire activerait les cellules effectrices (qui seraient les éosinophiles) qui élimineraient avec succès les microfilaires du derme mais provoquerait alors simultanément une dermatite sévère (Bruschi Fabrizio, 2014).

La forme Sowda est souvent retrouvée au sein d'une même famille, il est donc supposé une prédisposition génétique liées notamment au gène codant pour l'IL-13 (Bruschi Fabrizio, 2014).

1.4.2.1.3 Asymptomatique :

Ce troisième sous-groupe d'individus, ne présentant pas ou peu de signes cliniques, vit dans des zones d'endémicité mais n'acquièrent pas d'infection détectable malgré une exposition au

vecteur. Ces individus sont qualifiés « d'endémiques normaux » (= EN) ou de « putatifs immuns » (= PI) (Tamarozzi Francesca et al, 2011).

Cette forme a été étudiée pour éclaircir les mécanismes immunitaires impliqués. Cependant, leur classification comme patients non infectés est compliquée à prouver et souvent controversée. Toutefois, on retrouve chez ces patients une réponse immunitaire une réponse de type Th1/Th2 mixte (Tamarozzi Francesca et al, 2011).

1.4.2.2 Rôle de *Wolbachia* dans cette réponse immunitaire :

1.4.2.2.1 Wolbachia et la réponse inflammatoire :

Les molécules dérivées de *Wolbachia* sont libérées du parasite après sa mort et entrent en contact avec le système immunitaire de l'hôte après sa mort. Les caractéristiques de cette interaction peuvent être reproduites in vitro en exposant des cellules de l'immunité innée à des extraits de parasite contenant *Wolbachia*. La figure 21 ci-dessous est une illustration des réponses induites par *Wolbachia* chez différents types de cellules immunitaires (Tamarozzi Francesca et al, 2011) :

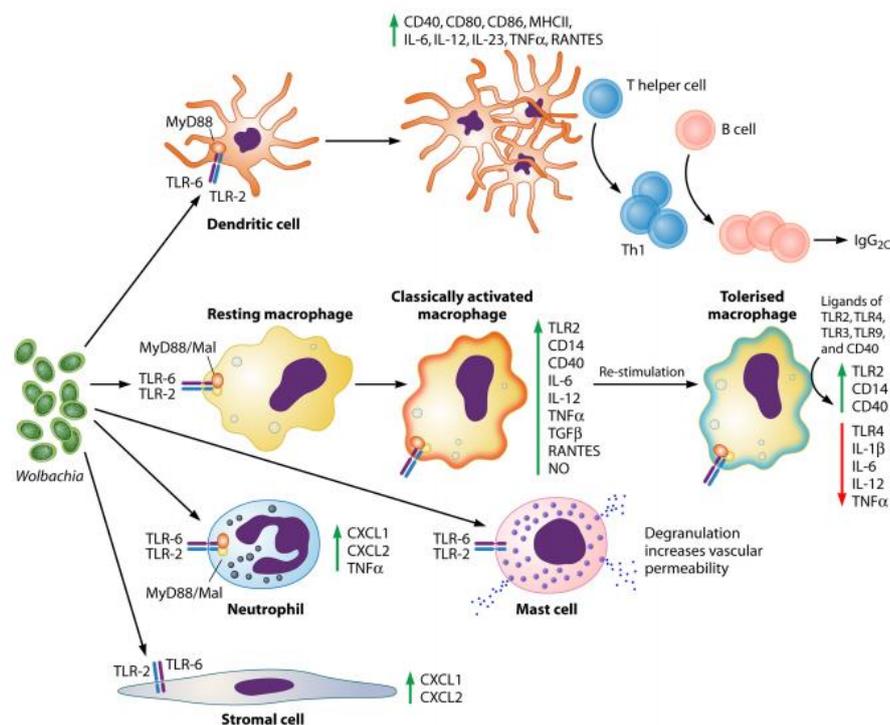


Figure 21 : Différentes réponses suite à l'exposition de cellules immunitaires innées à *Wolbachia*
Source : Tamarozzi Francesca et al, 2011

- Les **cellules dendritiques** exposées à *Wolbachia* sont activées par la voie TLR2/6-MyD88-Mal. De là, on retrouve la production de cytokines pro-inflammatoires induisant une réponse immunitaire de type 1 (Th1) (Tamarozzi Francesca et al,

2011) dite innée, déclenchant l'immunité à médiation cellulaire grâce à différentes cytokines : l'interféron γ , TNF β et l'IL-2 (Lepori Anne-Sophie, 2013).

- Les **macrophages**, stimulés, entraînent la production de cytokines pro-inflammatoires et de produits oxydants. De plus, ils peuvent être tolérés, par une stimulation ultérieure, conduisant à la régulation négative de l'immunité caractérisant la majorité des infections filariennes (Tamarozzi Francesca et al, 2011).
- Les granulocytes **neutrophiles** et les **cellules stromales** de la cornée produisent des chimiokines (CXC) et contribuent à la réponse inflammatoire (Tamarozzi Francesca et al, 2011).
- Les **mastocytes** dégranulent et augmentent la perméabilité vasculaire pour faciliter l'établissement de l'infection.

1.4.2.2.2 Wolbachia et les récepteurs Toll-Like :

Les récepteurs Toll-like (TLR) sont des récepteurs de surface et endosomaux exprimés par de nombreuses cellules (immunitaires et celles ayant un contact avec le milieu extérieur incluant les cellules de la cornée) et qui répondent aux produits microbiens.

Le récepteur TLR2 forme des hétérodimères avec TLR6 pour induire le facteur nucléaire kappa-amplificateur (NF-kappa B) de la chaîne légère de la translocation de lymphocytes B et la production de cytokines pro inflammatoires et chimiotactiques (Tamarozzi Francesca et al, 2011). Dans un modèle de souris, des chercheurs ont démontré que des extraits d'*O. volvulus* contenant *Wolbachia* activent sélectivement TLR2, TLR6 et deux molécules adaptatrices qui permettent le recrutement de molécules de signalisation aux TLRs, MyD88 et Mal (Tamarozzi Francesca et al, 2011).

L'hétérodimère TLR2/TLR6 est activé par les lipoprotéines diacylées : *Wolbachia peptidoglycan-associated lipoprotein* (wBmPAL) et *type IV secretion system-VirB6*.

1.4.2.2.3 Wolbachia et la kératite onchocerquienne :

Des expériences consistant à injecter des extraits d'*O. volvulus* chez la souris ont démontré que la présence de la bactérie était essentielle pour l'inflammation, l'opacité et la brume de la cornée et donc son implication dans la kératite onchocerquienne (Figure 22) (Tamarozzi Francesca et al, 2011).

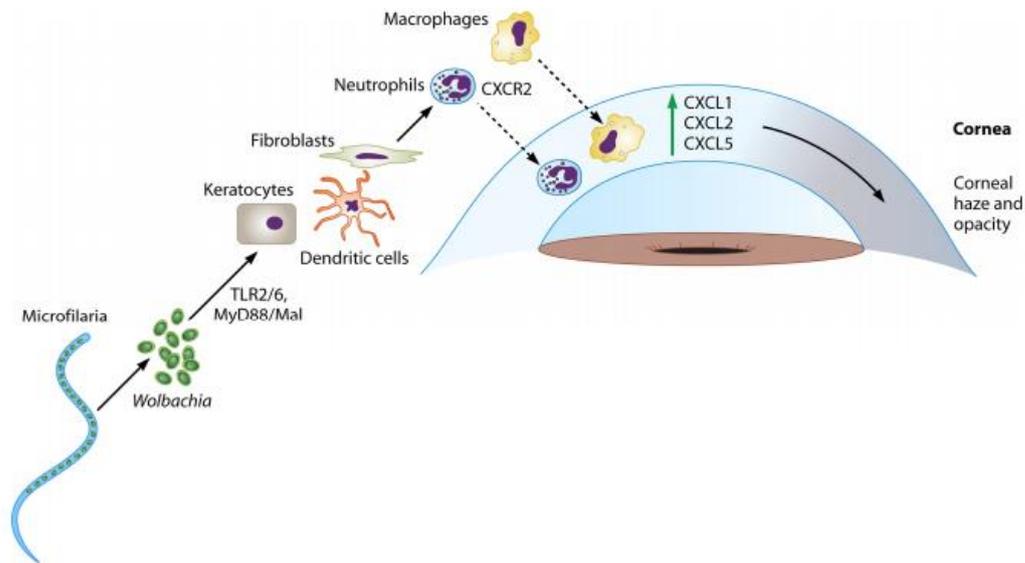


Figure 22 : Cascade d'évènements depuis la mort des microfilaries jusqu'à la cornée
Source : Tamarozzi Francesca et al, 2011

En effet, la libération de *Wolbachia* après la mort des microfilaries dans la cornée provoque une infiltration et une activation de neutrophiles dans le stroma cornéen dépendant de l'activation de TLR2-MyD88 et de la production de chimiokines CXC. Ceci a pour effet la production de cytokines qui déclenche la dégranulation et la sécrétion de molécules réactives de l'oxygène et des métallo-protéases entraînant la mort cellulaire et une perte de clarté cornéenne.

1.4.2.2.4 *Wolbachia* et les effets indésirables des médicaments :

On observe une activation des neutrophiles lors d'effets indésirables suite à un traitement par la diéthylcarbamazine (DEC) et l'ivermectine. À la suite de leur administration, on retrouve une destruction des vers d'où la libération de *Wolbachia* dans la circulation sanguine. De là, on a des phénomènes inflammatoires expliquant en grande partie les effets secondaires observés (Tamarozzi Francesca et al, 2011).

Des études chez la souris sur l'onchocercose oculaire ont mis en exergue la séquence d'événements suivante : (Tamarozzi Francesca et al, 2011)

- A la mort des microfilaries et suite à la libération de la bactérie dans le stroma cornéen, la réponse inflammatoire à *Wolbachia* est initiée
- *Wolbachia* active le lymphocyte TLR2/6 et MyD88 sur les cellules résidentes de la cornée
- Les cellules dendritiques et macrophages produisent des cytokines
- Les neutrophiles migrent de manière dépendante de CXCR2 à travers la matrice stromale sur le site de la dégradation microfilarienne puis ils expriment TLR2/6 et

MyD88, phagocytent *Wolbachia* et produisent des cytokines qui stimulent le recrutement de neutrophiles supplémentaires.

- La dégranulation des neutrophiles, la sécrétion de produits cytotoxiques (oxyde nitrique, myéloperoxydase) et les radicaux oxygénés ont un effet cytotoxique sur les cellules résidentes dans la cornée d'où un œdème cornéen et une perte supplémentaire de clarté cornéenne.

2. Epidémiologie :

2.1 Au niveau mondial :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 1995, l'endémie onchocercienne touchait 37 pays : 30 pays du continent Africain, 6 pays de l'Amérique Centrale et du Sud et le Yémen représentant 18 millions d'individus (Carme B. & Ripert C, 1999). La prévalence de l'Onchocercose au sein de ces derniers est liée à la proximité des gîtes de reproduction des simules, donc proche des rivières (Taylor J-M et al, 2010). Au sein des individus touchés par la maladie, 500 000 présentaient une atteinte visuelle sévère et 270 000 avaient une cécité avérée (Robert P-Y et al, 2012).

Selon des enquêtes épidémiologiques plus récentes, ce chiffre de 18 millions a été rectifié : on estime à 37 millions de personnes victimes d'onchocercose et à 90 millions le nombre de personnes à risque rien qu'en Afrique (Robert P-Y et al, 2012).

Les pays ayant la plus forte prévalence historique sont 11 pays d'Afrique de l'Ouest subsaharienne comme le Ghana, le Nigeria (Don N. Udall, 2007). C'est également dans ces pays que la maladie revêt ses formes les plus graves. Ainsi, en 1975, on dénombrait au Burkina Faso, à lui seul, un million d'individus atteints dont 35 à 40 000 aveugles (Mouchet J, 1986).

En Amérique, représentant moins de 1% de la totalité des onchocerciens, la maladie est concentrée dans de petits foyers au Mexique, au Guatemala, au Venezuela, en Colombie, en Equateur et à la frontière du Brésil et du Venezuela. En Asie, un seul petit foyer a été identifié au Yémen du Nord (Mouchet J, 1986).

Les pays d'endémie, avec les principaux foyers sont représentés dans les figures 23 et 24.

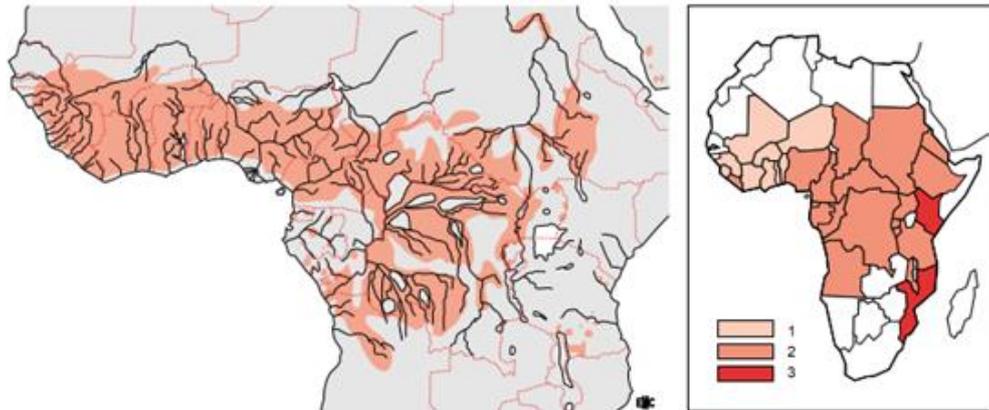


Figure 23 : Répartition géographique de l'Onchocercose en Afrique et au Yémen selon l'OMS en 1995
 Sur carte de droite : 1- Pays concernés par programme OCP ; 2- Autres pays où endémie établie ; 3- Pays où endémie incertaine ; Source : Carme B. & Ripert C, 1999



Figure 24 : Répartition géographique de l'Onchocercose dans les Amériques selon l'OMS en 1995
 1- Foyer d'Oaxaca 2- Foyer du Chapias septentrional 3- Foyer du Chapias méridional 4- Foyer d'Huehuetenango 5- Foyer de Solola-Suchitepequez 6- Foyer d'Esquintla 7- Foyer de Santa Rosa 8- Foyer septentrional centre 9- Foyer septentrional est 10- Foyer méridional 11- Foyer d'Amazonas-Roraima 12- Foyer de Lopez de Micay 13- Foyer de Nanno 14- Foyer d'Esmeraldas
 Source : Carme B. & Ripert C, 1999

2.2 Et en France ? :

Même si l'onchocercose reste une endémie généralement tropicale, on peut diagnostiquer cette pathologie en France. Notamment chez les sujets anciennement expatriés ou originaires de régions d'endémie mais aussi les voyageurs au long cours au retour de régions endémiques (Carme B. & Esterre P, 2012).

3. La clinique :

La croissance exponentielle de la charge en microfilaires due aux infestations successives entraîne différentes complications : l'onchocercose est par définition une

pathologie par accumulation. Les lésions oculaires pouvant conduire à une cécité ont fait l'objet de la plus grande attention. Cependant, l'impact des lésions cutanées est considéré comme tout aussi important (Boussinesq M, 1997).

3.1 Symptômes cutanés : Les onchodermites :

Au sein de la symptomatologie induite par *Onchocerca volvulus*, les manifestations cutanées sont les plus répandues. En effet, dans une étude, on comptait parmi 7 sites endémiques de 5 pays africains 40 à 50 % d'adultes ayant déclaré avoir eu un prurit gênant. Chez certains de ces individus, les démangeaisons étaient si intenses qu'ils étaient obligés de dormir sur les coudes et les genoux (Burnham G, 1998).

C'est la mort des microfilaires au niveau du derme qui va provoquer de façon importante et inconstante des démangeaisons (Boussinesq M, 1997). Elles peuvent être fugaces et disparaître en quelques mois sans traitement. Cependant, dans d'autres cas, elles peuvent se compliquer et les lésions deviennent alors chroniques et surinfectées (Boussinesq M, 1997).

Les lésions cutanées onchocerquiennes ont fait l'objet de descriptions histologiques détaillées d'où une classification basée sur des critères cliniques précis.

On distingue ainsi : (Boussinesq M, 1997)

- l'onchodermatite papulaire aiguë
- l'onchodermatite papulaire chronique
- l'onchodermatite lichénifiée
- l'atrophie cutanée
- la dépigmentation

L'onchodermatite papulaire aiguë était auparavant nommée « *craw craw* » ou « *gale filarienne* » (figure 25) : elle se présente sous la forme de petites papules prurigineuses, de 1 à 3 millimètres de diamètre, très disséminées pouvant évoluer vers des vésicules et des pustules (Boussinesq M, 1997).



Figure 25 : A gauche - Manifestations cutanées dues au prurit entraîné par *Onchocerca volvulus* : "gale filarienne"
 Source : www.eanofel.fr
 A droite - Gale filarienne au niveau des fesses et lésions de grattage au niveau des coudes
 Source : www.sites-test.uclouvain.be

L'onchodermatite papulaire chronique consiste en des papules disséminées, plates, de taille variable allant de 3 à 9 millimètres de diamètre (Boussinesq M, 1997). Elle est particulièrement fréquente au niveau lombaire, des cuisses et des fesses (UMVF, 2014).

Avec le temps, la peau va se durcir et devenir rugueuse jusqu'à avoir un aspect pachydermique souvent lichénifiée dit de « peau de lézard » (UMVF, 2014) visible en Figure 26. A l'inverse, la peau peut s'atrophier et se plisser comme si elle vieillissait prématurément. Cette atrophie cutanée due à *Onchocerca volvulus* diffère peu de l'atrophie sénile si ce n'est qu'elle touche préférentiellement les fesses et les membres et qu'elle survient plus précocement dans la vie (UMVF, 2014).



Figure 26 : Observation de zones cutanées épaissies, sèches, lichénifiées évoquant "une peau de lézard" chez un patient atteint d'onchocercose ; Source : www.eanofel.fr

Au niveau inguinal, la perte d'élasticité de la peau peut conduire à une manifestation rare mais caractéristique de la maladie nommée aine pendante (Boussinesq M, 1997).

Dans les foyers d'hyperendémie, on peut voir chez les sujets âgés une dépigmentation cutanée caractéristique (UMVF, 2014) : on observe des parcelles de peau complètement dépigmentées avec, à l'intérieur, des zones de peau normalement pigmentées. Ces lésions, nommées « peau de léopard » (Figure 27) sont principalement localisées au niveau des crêtes tibiales (UMVF, 2014). L'origine reste controversée : pour certains, la dépigmentation serait la conséquence de lésions de grattage dues au prurit ; pour d'autres, les lésions seraient dues à une inflammation chronique causée par les microfilaires (Boussinesq M, 1997).



Figure 27 : Observation de la "peau de léopard" due aux lésions du prurit. Cette dépigmentation caractéristique est souvent observée à un stade avancé de la pathologie

Source : www.eanofel.fr

Il existe une forme localisée de dermatite papuleuse chronique, généralement au niveau d'une extrémité, s'observant surtout au Soudan et au Yémen et touchant souvent les adolescents et jeunes adultes (Figure 28). Cette forme particulière est connue sous le nom de Sowdah (arabe pour "dark"). Après plusieurs années d'infestation, les fibres élastiques de la peau se détruisent laissant une peau amincie d'apparence de papier à cigarette ridée (Boussinesq M, 1997)



Figure 28 : Observation d'une forme cutanée de l'onchocercose : "Sowda"
Source : www.eanofel.fr

3.2 Forme kystique : Onchocercomes

Les nodules onchocerquiens ou onchocercomes (Figure 29), isolés ou regroupés, sont le résultat d'un enkystement de plusieurs macrofilaires au sein d'une capsule externe fibreuse (UMVF, 2014). De nombre variable, ils mesurent de 0,4 à 2 cm de diamètre (Boussinesq M, 1997). Généralement indolores, ils peuvent provoquer une gêne assez importante notamment lorsqu'ils sont situés près d'un tronc nerveux. Ils sont durs, fibreux et roulent sous le doigt (UMVF, 2014). Les nodules sous-cutanés sont principalement retrouvés au niveau des plans osseux superficiels : du trochanter, de la crête iliaque et du gril costal en Afrique et dans la zone cervico-céphalique en Amérique (UMVF, 2014).



Figure 29 : Nodule sous-cutané onchocerquien
Source : www.eanofel.fr

Les nodules plus profonds, représentant les deux tiers de la totalité des nodules, sont situés près des articulations, notamment de la hanche, et dans les aponévroses. Ils peuvent, très rarement, être calcifiés et ne suppurent jamais (Boussinesq M, 1997). Il est facile de les extraire. Ce sont de bons marqueurs du degré d'endémicité, l'onchocercose apparaissant dans le temps comme une filariose par accumulation dont le nombre de nodules est un bon reflet (UMVF, 2014).

3.3 Syndrome oculaire :

Les lésions oculaires (Figure 30) apparaissent après une succession d'infestations intenses et répétées. Elles sont liées à la mort des microfilaires provoquant une réaction inflammatoire. Elles ne sont réversibles qu'au début de la maladie.

Au départ, on observe une déficience de la vision crépusculaire ou nocturne (= héméralopie) gênant les activités du malade. La vision diurne est également touchée et on note un rétrécissement du champ visuel de façon progressive. La conséquence la plus redoutée est une cécité totale survenant 10 à 15 ans après l'infestation (UMVF, 2014).

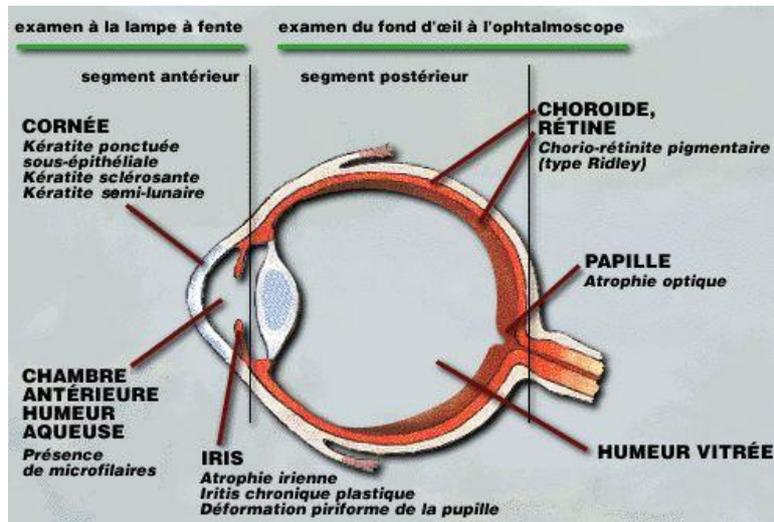


Figure 30 : Schéma récapitulant les lésions oculaires de l'onchocercose
 Source : <http://sites-test.uclouvain.be>

On distingue, isolées ou associées, les lésions du : (Chippaux J-P & all, 1995)

- Segment antérieur touchant la cornée et l'iris
- Segment postérieur touchant la chorio-rétine et le nerf optique

Cependant, sauf exception, c'est au niveau de la cornée - en périphérie - et surtout de la chambre antérieure que les microfilaires sont observées. A cet endroit, les microfilaires sont généralement vivantes et peuvent être vues, notamment si le patient garde sa tête penchée en avant pendant au moins deux minutes (Boussinesq M, 1997).

3.3.1 Les lésions du segment antérieur :

Après leur entrée dans la cornée et la conjonctive, les microfilaires sont bien tolérées tant qu'elles sont vivantes (Burnham G, 1998). Cependant, lorsqu'elles meurent, elles vont induire une réaction inflammatoire. Histologiquement, on retrouve un infiltrat de lymphocytes et d'éosinophiles qui va se former autour des microfilaires et un œdème formant alors des lésions cotonneuses mal délimitées de 0.5 millimètres dites kératites ponctuées (Chippaux J-P & all, 1995) (Figure 31). Ces lésions sont situées en périphérie de la cornée dans sa portion inférieure (UMVF, 2014).



Figure 31 : Kératite ponctuée due à *Onchocerca volvulus*
 Source : Col D.Richard-Lenoble, M.Gentilini - <http://campus.cerimes.fr>

La kératite ponctuée (Figure 32) survient le plus souvent chez les sujets jeunes n'entraînant alors qu'une gêne fonctionnelle mineure (=pas de diminution de l'acuité visuelle) et disparaissant rapidement en quelques mois (Chippaux J-P & all, 1995). Toutefois, l'exposition à plusieurs années va conduire à une kératite sclérosante qui est une lésion cécitante et rarement réversible contrairement au stade précédent. Elle est formée d'un pannus fibrovasculaire superficiel accompagné d'un infiltrat inflammatoire et d'une migration de pigment (Chippaux J-P & all, 1995).

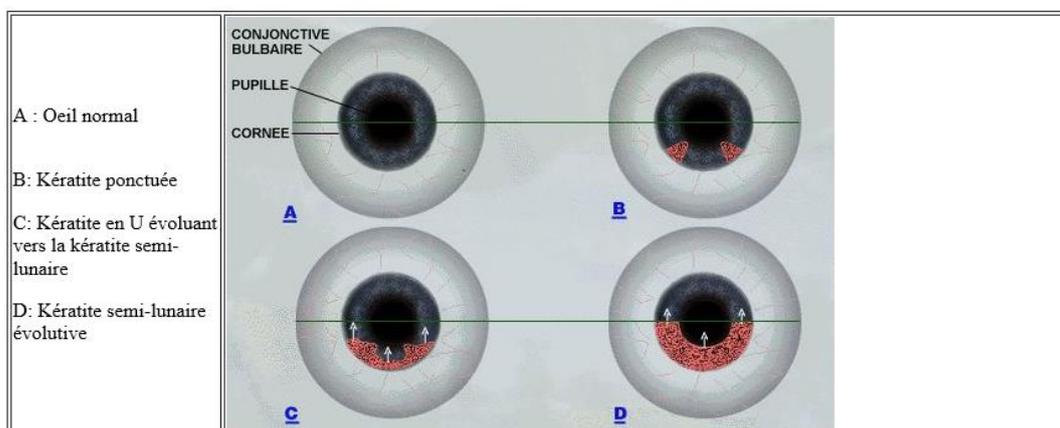


Figure 32 : Schéma décrivant l'évolution des lésions antérieures dues à *Onchocerca volvulus*
 Source : <http://sites-test.uclouvain.be>

L'aspect clinique et le mode d'évolution de la kératite sclérosante (Figure 33) sont caractéristiques : la phase initiale est représentée par un voile au niveau du limbe (Boussinesq M, 1997). Ainsi, on retrouve un flou d'abord au niveau des bords médial et latéral de la cornée. Finalement, une progression rapide en arc de cercle au niveau inférieur de la cornée dite disposition semi-lunaire (UMVF, 2014) est observée (Figure 32). Peu à peu, la lésion devient de plus en plus opaque et on note l'apparition de pigment. Le pannus va ensuite progresser vers

les zones centrales et supérieures, dernières régions à être affectées (Burnham G, 1998). La lésion devient cécitante lorsqu'elle affecte l'axe visuel (Boussinesq M, 1997).



Figure 33 : Kératite sclérosante due à *Onchocerca volvulus*
Source : <http://www.cehjournal.org/>

L'atteinte de l'iris évolue en plusieurs stades. Elle se manifeste au début par une diminution du réflexe pupillaire à la lumière. Puis, se développe un iris torpide, indolore. Au stade ultime, des synéchies (= adhérences cicatricielles de deux surfaces ulcérées) apparaissent pouvant conduire à une déformation de la pupille. Un glaucome secondaire ou une cataracte peuvent compliquer ces lésions (Boussinesq M, 1997).

3.3.2 Les lésions du segment postérieur :

Les lésions du segment postérieur sont à l'origine de plus de la moitié des cécités onchocerquiennes (Chippaux J-P & all, 1995). L'atteinte va débiter par un remaniement de l'épithélium pigmentaire de la rétine qui est alors irrégulier. Cette phase marquée par une disparition du pigment ne va concerner que des zones limitées (Boussinesq M, 1997). Visibles par un examen du fond d'œil, on retrouve des lésions de couleur jaunâtre ou grisâtre avec des limites floues donnant un aspect en « mottes » ou « pommelé » (UMVF, 2014). Puis, on observe une convergence des zones lésées et une disparition complète de l'épithélium laissant entrevoir le réseau vasculaire choroïdien sous-jacent. A cette phase, les zones d'atrophie de l'épithélium présentent des limites nettes et on observe fréquemment un aspect pommelé noir ou brun. Les vaisseaux choroïdiens sous-jacents gardent encore leur couleur orangée d'où un aspect dit de chorio-rétinite onchocerquienne tigroïde.

Au dernier stade, l'atteinte associe une atrophie complète de l'épithélium pigmentaire de la rétine et une sclérose des vaisseaux choroïdiens sous-jacents qui, de plus, changent de

couleur pour donner l'allure de cordons blancs tranchant sur le fond brun de la choroïde. Les lésions concernent alors presque la totalité du fond d'œil.

Le stade ultime est la chorioretinite de Ridley (Figure 34) caractérisé par une sclérose choroïdienne généralisée qui présente un aspect dit de « boue séchée » car on retrouve des plaques brunâtres craquelées (Chippaux J-P & all, 1995).

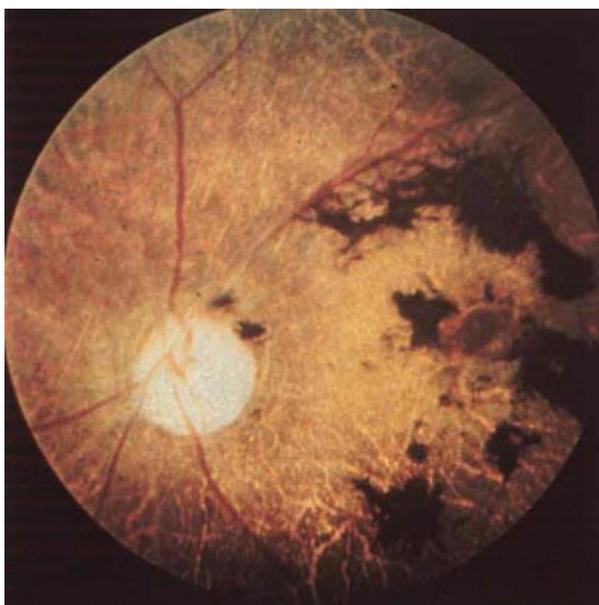


Figure 34 : Chorioretinite dite de Ridley chez un patient atteint d'onchocercose
Source : OMS - <http://campus.cerimes.fr>

L'atteinte du nerf optique, dont le stade terminal est l'atrophie optique, entraîne une diminution de l'acuité visuelle et un rétrécissement progressif du champ visuel (Chippaux J-P & all, 1995).

4. Diagnostic :

4.1 Anamnèse et diagnostic clinique :

Concernant l'anamnèse, on retrouve des individus vivant ou ayant vécu en région d'endémie (Carme B. & Ripert C, 1999) ou des voyageurs ayant séjourné plusieurs semaines en région d'endémie (Carme B. & Ripert C, 1999).

Concernant le diagnostic clinique, certains signes sont dits pathognomoniques ou très évocateurs (Dominique Richard-Lenoble, 2003) :

- ⇒ **La présence de nodules** : La consistance (ferme entre le pouce et l'index, assez mobile (Robert P-Y et al, 2012) et la localisation particulière font que le diagnostic différentiel est facilité. Cependant, même si la topographie et les caractéristiques des nodules onchocerquiens sont très évocatrices, on peut retrouver 5% de faux positifs (Boussinesq M, 2012). Dans ces cas, il faut les différencier des ganglions lymphatiques surtout au niveau inguinal, occipital et intercostal ou des lipomes qui sont des nodules de consistance plutôt molle (Carme B. & Ripert C, 1999). Comme il existe un doute, il faudra confirmer par le diagnostic direct décrit plus tard dans ce travail.
- ⇒ **La dépigmentation typique** en « peau de léopard » au niveau des crêtes tibiales, visible en figure 26 (Dominique Richard-Lenoble, 2003)
- ⇒ **La présence de microfilaires** au niveau de la chambre antérieure de l'œil ou de la cornée

4.2 Hyperéosinophilie :

C'est un élément de diagnostic dit non spécifique. On retrouve une hyperéosinophilie constante, durable et importante associée à des taux élevés sanguins d'IgE (Robert P-Y et al, 2012). Elle peut constituer un bon élément d'orientation diagnostique chez un voyageur monoparasité. Cependant, elle perd de sa spécificité lorsqu'il s'agit d'un individu polyparasité en zone co-endémique parasitaire car les valeurs restent limitées (Dominique Richard-Lenoble, 2003).

4.3 Diagnostic direct ou parasitologie :

4.3.1 Détection des filaires adultes :

Généralement, un onchocercome est le témoin de la présence de macrofilaires pelotonnées. Même si l'aspect du nodule onchocerquien est caractéristique, il est judicieux de passer par un diagnostic de certitude en réalisant une ponction à l'aiguille ou une extirpation chirurgicale (=nodulectomie) (Figure 35) pour recueillir, après ouverture du kyste, les macrofilaires à l'intérieur.

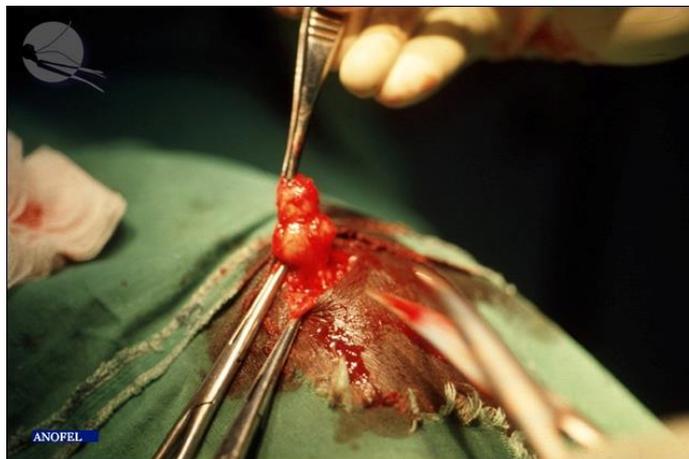


Figure 35 : Nodulectomie chez un patient atteint d'onchocercose
Source : www.eanofel.fr

Cependant, cette méthode ne constitue pas un mode de diagnostic habituel (Robert P-Y et al, 2012).

4.3.2 Détection des microfilaires :

Elle constitue le diagnostic de certitude (Carme B. & Ripert C, 1999). On peut rechercher ces dernières dans le suc dermique obtenu après scarification (Boussinesq M, 1997). La scarification a été préconisée pour la première fois par Hooghe en 1934, elle consiste en quatre incisions de 8 mm de long espacées de 2 mm à la face supéro-externe du bras. Après un délai dix secondes, la peau est pincée et le suc dermique mélangé de sang est coloré au Giemsa après séchage sur lame. Cependant, cette méthode n'est pas préférable pour plusieurs raisons : douloureuse et mal acceptée, se prête mal à la quantification, la sensibilité d'une biopsie est plus grande (Prost A. et Prod'hon J, 1978).

Ainsi, la mise en évidence est réalisée par une technique de référence qui est la biopsie cutanée exsanguine ou BCE ou « *skin-snip* » (Dominique Richard-Lenoble, 2003) : elle est réalisée, sans anesthésie locale et sans faire saigner (pour éviter une contamination par des microfilaires sanguines) (Boussinesq M, 1997) à différents lieux de prélèvements selon les grandes régions d'endémie (Carme B. & Esterre P, 2012) (Figure 36).

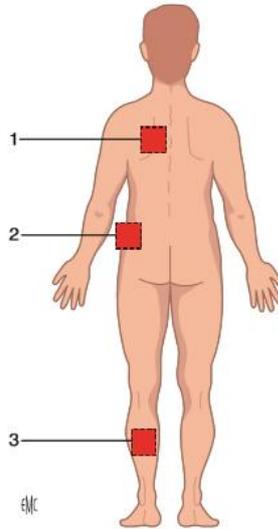


Figure 36 : Lieux des prélèvements cutanés lors la biopsie cutanée exsangue (BEC) pour le diagnostic de l'onchocercose
 Région 1 : Pointe de l'omoplate ; Région 2 : Crête iliaque ; Région 3 : Mollet
 Source : Carme B. & Esterre P, 2012

Il convient d'utiliser une pince à sclérotomie de type Holth de 2 mm (Figure 37) pour des prélèvements reproductibles et calibrés (le poids moyen de la biopsie est alors de 2,84 milligrammes) (Prost A. et Prod'hon J, 1978). Il est obligatoire de stériliser la pince entre chaque biopsie par immersion pendant 10 minutes dans une solution de glutaraldéhyde 2% suivie de deux rinçages à l'eau claire.



Figure 37 : Pince à sclérotomie pour la biopsie cutanée exsangue (BCE) utilisée pour le diagnostic de l'onchocercose
 Source : www.eanofel.fr

En l'absence de pince, la BCE peut être accomplie à l'aide d'une paire de ciseaux courbes ou d'un scalpel et d'une aiguille pour soulever la peau (Robert P-Y et al, 2012). Cependant, cette technique est délicate à réaliser chez un enfant (Carme B. & Esterre P, 2012).

Concernant l'incubation et le temps de lecture à partir des lambeaux de peau de quelques millimètres de diamètre (l'équivalent d'un grain de riz), il convient d'utiliser des méthodes de choix sur le terrain qui sont celles dites de PICQ et de NELSON (Prost A. et Prod'hon J, 1978).

- **La méthode dite de « PICQ » :** les biopsies sont placées sur une lame dans une goutte d'eau distillée et la numération est faite 30 minutes après le prélèvement. Les microfilaires sortent activement en milieu frais et sont alors aisément observables au microscope à faible grossissement.
- **La méthode dite de « NELSON » :** les fragments de biopsie sont placés dans 0,2 mL de sérum physiologique dans des puits de microtitration et la numération est faite après une heure d'incubation. Si le prélèvement est négatif, on dépose à nouveau du sérum physiologique afin de réaliser une deuxième lecture après 24h d'incubation (Carme B. & Ripert C, 1999). Si l'on veut éviter de faire l'examen dans des conditions de terrain, l'ajout d'une goutte de formol après 24h permet la conservation des parasites jusqu'au retour au laboratoire.

Concernant l'émergence des microfilaires en fonction du temps : Dans la méthode de PICQ, on observe qu'à 30 minutes d'incubation, 50% des microfilaires ont émergé de la biopsie contre la totalité après deux heures (Prost A. et Prod'hon J, 1978). Cependant dans la méthode de NELSON, Prost A. et Prod'hon J. ayant effectué 302 biopsies sur 151 sujets ont retrouvé des résultats différents : on retrouve une émergence de 71,2% des microfilaires à 30 minutes.

Ajoutons que l'eau physiologique est un milieu plus favorable aux microfilaires que l'eau distillée. Dans l'article de Prost A. et Prod'hon J. (1978), elles ont émergé des biopsies plus vite et en plus grand nombre comme il l'est présenté dans le tableau ci-dessous :

Classe de densité initiale (N. de mf. 30 ^e minute)	1-3	4-9	10-32	33-99	100 +	Total
Nombre de snips examinés	44	58	172	316	87	677
Total des mf obtenues à la 30 ^e minute (eau distillée) (valeur x)	85	384	3508	18938	11644	34559
Total des mf émergées après 24 h (addition des 2 lectures) (valeur y)	228	877	9643	45927	27507	84182
Valeur proportionnelle de la charge initiale	37,3	43,8	36,4	41,2	42,3	41,0

Tableau 1 : Emergence comparée des microfilaires d'*Onchocerca volvulus* entre la 30^{ème} minute en eau distillée et la 24^{ème} heure en eau physiologique
Source : Prost A. et Prod'hon J, 1978

Ainsi, il est recommandé d'utiliser la double biopsie prélevée à l'emporte-pièce au niveau des crêtes iliaques. La lecture se fait après 30 minutes sur lame en eau distillée au microscope (Figure 38 et 39) et est contrôlée après 24h d'incubation en eau physiologique si le résultat est négatif.



Figure 38 : Examen au microscope pour visualiser les microfilaries d'*Onchocerca volvulus* mobiles dans le liquide pour diagnostic et évaluation de la charge parasitaire
Source : www.eanofel.fr

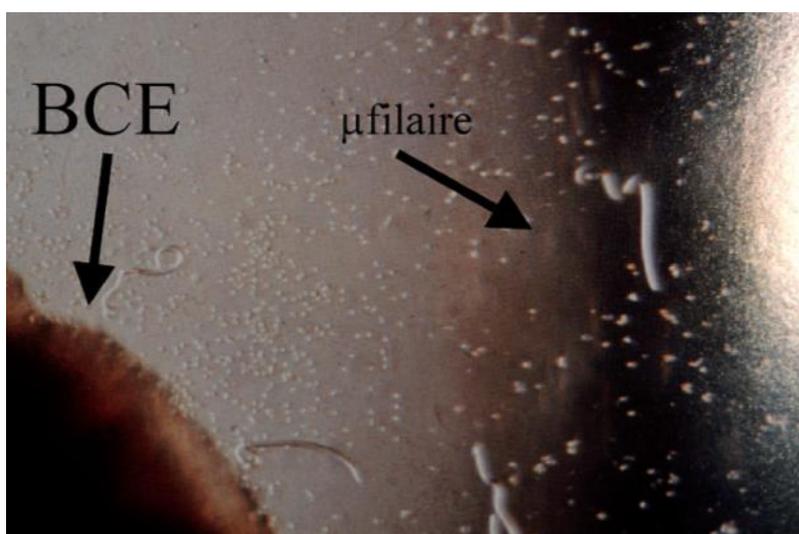


Figure 39 : Biopsie cutanée exsangue (BCE) plongée dans du sérum physiologique.
Observation au microscope des microfilaries d'*Onchocerca volvulus*
Source : Dominique Richard-Lenoble, 2003

La taille et la morphologie des vers onchocerquiens permettent de les différencier de *Mansonella streptocerca* (une autre filaire responsable de filariose cutanée chez l'Homme et dont les microfilaries peuvent être dermiques). En effet, les microfilaries d'*O. volvulus* ont un déplacement serpiginieux dans le liquide d'éluion alors qu'il est rigide pour *M. streptocerca*. Colorées, les microfilaries d'*O. volvulus* sont entourées d'une gaine et elles ont une extrémité

caudale droite contrairement celles de *M. streptocerca* qui n'ont pas de gaine et possèdent une extrémité postérieure recourbée en crosse (Dominique Richard-Lenoble, 2003) (Figure 40).

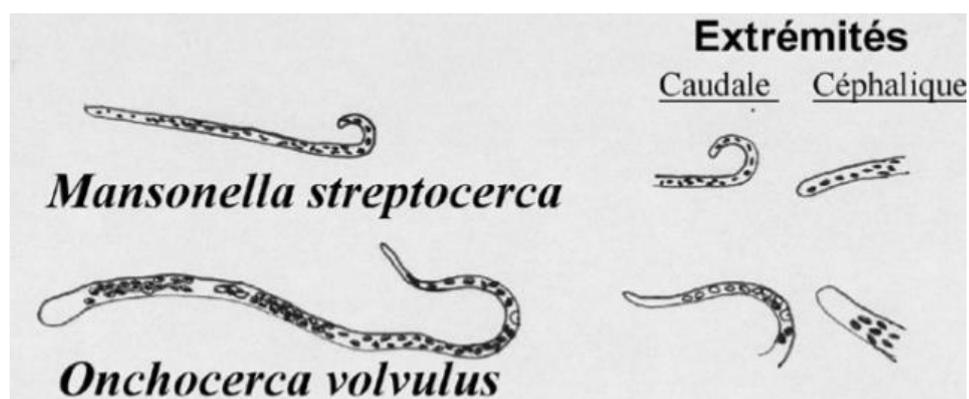


Figure 40 : Morphologie des microfilaires *Mansonella streptocerca* et *Onchocerca volvulus*.
Source : Dominique Richard-Lenoble, 2003

4.4 Test de Mazzoti :

Le test de Mazzoti dit test à la DEC (=diéthylcarbamazine) ou Notézine© (dans les pays francophones – Carme B. & Ripert C, 1999) consiste classiquement en l'administration de 25 à 50 mg de DEC chez des sujets infectés par *O. volvulus* (Boussinesq M, 1997). Cette dernière va conduire, quinze à trente minutes après, à l'exacerbation des symptômes surtout le prurit (Robert P-Y et al, 2012) s'accompagnant d'une réaction allergique papulomateuse (Carme B. & Ripert C, 1999) car cette molécule va détruire les microfilaires.

Ce test diagnostique est à manier avec précaution et il ne peut être utilisé que dans le cas où il existe une suspicion persistante d'onchocercose malgré l'absence de lésions oculaires et où la recherche directe des microfilaires au niveau du derme est négative (Robert P-Y et al, 2012).

Chez les individus fortement infestés, il a été observé une toux, une tachypnée voire un choc anaphylactique à la suite de la prise de la diéthylcarbamazine (Boussinesq M, 1997).

Même si le test de Mazzoti est sensible et plutôt spécifique, il peut y avoir des faux négatifs ou des faux positifs, notamment en cas d'infestation par *M. streptocerca* (Boussinesq M, 1997).

Ajoutons qu'en France, cette molécule peut être obtenue en rétrocession en pharmacie à usage intérieur (Thériaque).

4.5 Patch-test :

Il existe un test basé sur le même principe que celui de Mazzotti. Ce dernier a été mis au point dans le cadre des programmes d'OCP en vue de dépister une reprise ou une recrudescence

de l'infestation par *O. volvulus* dans les zones où la transmission a été interrompue (Boussinesq M, 1997).

Cette fois-ci, la diéthylcarbamazine n'est plus administrée par voie orale mais elle est appliquée sur la peau sous forme de pommade en patch cutané (Robert P-Y et al, 2012) (Figure 41).



Figure 41 : Patch test pour le diagnostic de l'onchocercose
Source : <https://web.stanford.edu/>

Les individus infectés présentent, 48h après application, une réaction papuleuse caractéristique uniquement localisée sous le patch (Robert P-Y et al, 2012) (Figure 42). Ce test au pansement à la DEC est plus facilement accepté et donne d'excellents résultats notamment chez les enfants. Sa sensibilité semble supérieure à celle de la méthode parasitologique classique décrite précédemment. Sa spécificité est en cours d'évaluation dans des zones où l'onchocercose coexiste avec d'autres filarioses (Boussinesq M, 1997).

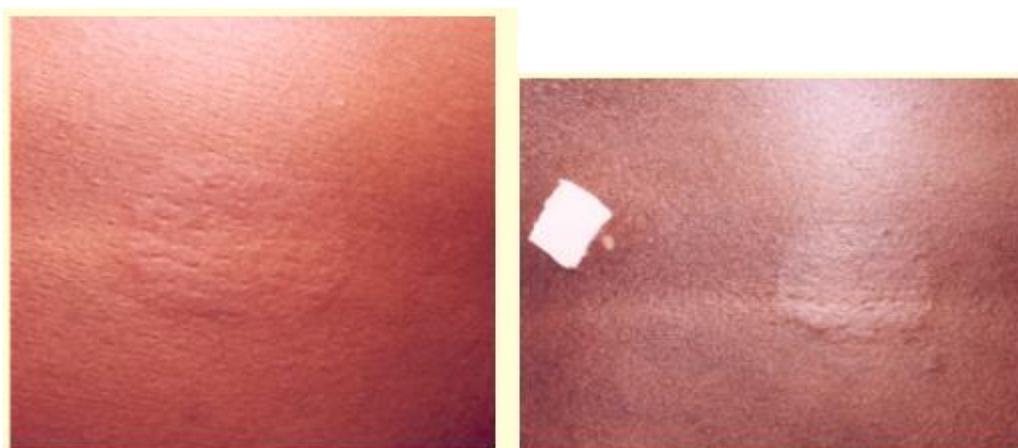


Figure 42 : Exemples d'érythème suite à un patch test pour le diagnostic de l'onchocercose
Source : <http://imea.fr/>

4.6 Sérodiagnostic :

Détection de l'ADN parasitaire : L'onchocercose est généralement diagnostiquée grâce à la détection des microfilaries dans les biopsies de peau. Ces méthodes (vue ci-dessus), comme le test de Mazzotti, ne sont malheureusement pas considérées comme assez sensibles pour le diagnostic chez les patients pré-patents ou pauci-parasités (Pius N. NDE et al, 2002).

Suite aux différents programmes d'éradication d'*O. volvulus*, l'infection à faible intensité ou celles à venir sont difficiles à diagnostiquer. Il est donc essentiel de mettre au point des tests pour permettre de détecter précocement une reprise de la transmission, notamment dans les zones où les opérations de lutte anti-vectorielle ont été interrompues et pour avoir une base aux futures décisions (Boussinesq M, 1997). Dans ce cas, les tests doivent être suffisamment spécifiques et sensibles pour diminuer le risque de faux-positifs (Pius N. NDE et al, 2002).

Des tests diagnostiques basés sur l'utilisation de sondes d'ADN consistent à rechercher dans la peau des individus infectés, la présence d'ADN parasitaire et plus précisément des séquences répétées spécifiques d'*O. volvulus* (Boussinesq M, 1997). Cette méthode a permis d'isoler une séquence d'ADN spécifique d'*O. volvulus* : O-150 car sa longueur unitaire est de 150 paires de bases. Au sein de cette dernière, spécifique du genre *Onchocerca*, il existe des variantes permettant de distinguer les différentes espèces d'onchocerques (Boussinesq M, 1997). Cette recherche d'ADN parasitaire nécessite une amplification par PCR qui reste coûteuse pour pouvoir être effectuée en routine et dépend strictement de la présence de l'ADN du parasite au niveau de la peau (Pius N. NDE et al, 2002).

Diagnostic sérologique : De fait, des tests de détection d'anticorps spécifiques, à partir d'une goutte de sang, ont été développés en utilisant des antigènes recombinants d'*O. volvulus*. Au début des années 1990, certains de ces antigènes ont été testés par la méthode ELISA dans une étude multicentrique menée par l'OMS pour évaluer la sensibilité et la spécificité : la spécificité variait de 75 à 100% et leur sensibilité de 11 à 96% (Boussinesq M, 1997). Par ailleurs, il a été observé que la sensibilité de ces tests était d'autant plus élevée quand on combinait trois protéines dans un cocktail diagnostique. Cependant, ces antigènes étaient difficiles à produire d'autant plus qu'ils devaient être exprimés par fusion avec une protéine porteuse (Pius N. NDE et al, 2002). Ces limites ont empêché le cocktail d'antigènes de devenir un outil de diagnostic largement utilisé. Les antigènes d'*O. volvulus* qui semblent être les plus prometteurs pour la mise au point de tests sérologiques sont : (Burbelo P. et al, 2009)

- Ov-Far-1 = Ov-20 : « *Fatty-acid and retinol-binding protein-1* »
- Ov-API-1 = Ov-33 : « *Aspartyl protease inhibitor* »
- Ov-MSA-1 = Ov-103 : « *Microfilariae surface-associated protein* »
- Ov-CPI-1 = Ov10 : « *Cysteine proteinase inhibitor* »

Ces premiers travaux ont suscité l'intérêt de définir des antigènes recombinants pour la mise au point de tests plus spécifiques, plus sensibles et plus simples d'emploi. Ainsi, nous pouvons citer l'étude de Pius N. NDE et al (2002) traitant de deux protéines hybrides fusionnées présentant une très grande spécificité donc très prometteuses : OvH2 (97,7%) et OvH3 (95.3%).

De plus, pour caractériser et doser des anticorps (type IgG4) spécifiques anti-onchocerciens, il est habituel d'identifier dans le sérum des anticorps par des techniques d'**immunoélectrophorèse** (spécificité par la position et la forme des arcs de précipitation) ou de **co-électrosynérèse** (spécificité assurée par la continuité d'arcs entre le sérum témoin positif et celui du malade) (Dominique Richard-Lenoble, 2003). Ces techniques sont spécifiques mais moins sensibles et, malgré leur ancienneté, gardent des indications dans le cadre du diagnostic (Carne B. & Ripert C, 1999).

D'autres techniques dosent ces anticorps spécifiques comme **l'immunofluorescence sur des microfaires ou coupes de filaires adultes et l'ELISA** (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) utilisant des antigènes solubles fixés sur les cupules contenant le milieu réactionnel (Dominique Richard-Lenoble, 2003).

Enfin, la technique d'immunoprécipitation-luminescence ou « LIPS » (*Luciferase Immunoprecipitation Systems*) a été récemment adaptée à l'onchocercose avec l'assemblage de différents antigènes recombinants alliant spécificité et sensibilité (Carne B. & Esterre P, 2012). La Renilla luciférase produite dans des cellules Cos-1 a été utilisée dans une étude pour mesurer le titre en anticorps. Dans cette étude (Burbelo P. et al, 2009) qui a utilisé les quatre antigènes prometteurs cités ci-dessus, la technique LIPS a démontré des performances améliorées par rapport à l'ELISA et offre un format de test hautement sensible, robuste et rapide.

4.7 Utilisation d'un biomarqueur urinaire :

Nous avons vu que les outils diagnostiques pour détecter une infection à *O. volvulus* sont traditionnellement limités à la détection des microfaires dans des échantillons de biopsies cutanées. Cependant, cette méthode est plutôt invasive et pénible pour la peau du patient. De plus, elle nécessite une longue incubation des échantillons et un comptage fastidieux au microscope (Globisch et al, 2017).

Plus récemment, des études ont montré que les tests utilisant des antigènes recombinants ne permettaient pas de distinguer une infection passée d'une infection active (Lagatie et al, 2016). De plus, ils démontraient une incapacité à surveiller la progression de la maladie ou de surveiller la réponse des individus au traitement.

De là, il est devenu essentiel d'identifier de nouveaux biomarqueurs ne souffrant pas de ces lacunes. Ainsi, des travaux sur des échantillons d'urines ont permis d'identifier un biomarqueur unique pour *O. volvulus* : NATOG ou N-acétyltyramine-O-glucuronide qui est une molécule sécrétée par le parasite lui-même (Globisch et al, 2013).

Une étude récente de 2016 par Lagatie et al. a tenté de démontrer l'utilité de ce marqueur et son utilisation dans des conditions de terrain. Elle a montré que NATOG était stable après une incubation de 24h à 50°C et une exposition à la lumière du soleil durant 36h. Ainsi, les échantillons d'urines sont facilement collectés et transportés vers les laboratoires.

Les résultats de l'étude démontrent que les individus pauci-parasités avaient des niveaux très bas de NATOG. Les sujets qui avaient un nodule n'avaient pas un niveau élevé urinaire non plus sûrement dû au fait qu'ils avaient reçus un traitement de masse suite à un programme d'éradication.

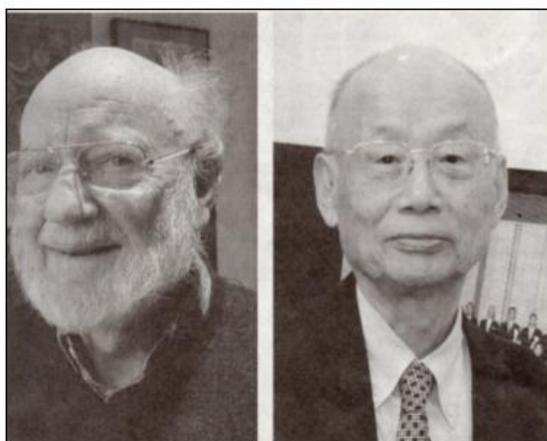
Ainsi, NATOG serait un biomarqueur utile pour le diagnostic d'une infection hautement active et pour surveiller l'efficacité d'un traitement entrepris mais montre ses limites pour détecter une infection chez les pauci-parasités.

Ce marqueur reste prometteur mais nécessite d'autres études chez des patients à différents stades d'infestation pour confirmer ces premières conclusions.

5. Traitements de l'Onchocercose :

L'objectif de cette thèse est de montrer le rôle et l'importance de l'ivermectine dans les projets d'éradication de l'onchocercose. De plus, l'attribution du prix Nobel de médecine en 2015 à l'Irlandais William Campbell et le Japonais Satoshi Omura pour la découverte de l'avermectine (dont l'ivermectine est le dérivé) a montré à quel point leur découverte a changé la vie de millions de patients.

Centre de recherche
thérapeutique du laboratoire
Meck Sharp & Dohme (MSD),
Rahway, New Jersey, USA.
Actuellement: Drew University,
Madison, New Jersey, USA.
Pharmacochimiste spécialiste
d'antiparasitaires pour le cheptel



William C. Campbell (85ans)

Satoshi Omura (80ans)

Source : <http://www.infectiologie.com/>

Institut Kitasato,
Université Kitasato, Tokyo,
Japon.
Microbiologiste, chercheur
sur de nouveaux antibiotiques

Dans un article de *Le Monde*, le docteur Manica Balasegaram, directeur exécutif de la campagne d'accès aux médicaments essentiels des Médecins Sans Frontière réagissait ainsi : « Ces médicaments ont sauvé des millions de vies pour les populations les plus négligées, dans les zones rurales des pays en développement ». Pour la professeure Sophie Matheron (service des maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital Bichat, à Paris): « Le jury du prix Nobel a envoyé un message très fort par rapport aux pays du Sud ».

Pour les récompensés interrogés dans cet article, ce prix Nobel doit stimuler les travaux sur les fléaux infectieux frappant les pays du Sud : « Le système actuel de recherche et développement, très largement fondé sur des prix élevés dans les marchés à revenus élevés, n'est pas à même de fournir de tels traitements. De ce fait, le prix Nobel 2015 doit être vu comme un appel à l'action pour financer de manière durable et donner la priorité à des projets de recherche et développement qui répondent aux besoins des patients négligés dans le monde en développement ».

5.1 Nodulectomie : méthode non médicamenteuse :

La nodulectomie, excision des nodules présents chez un individu infesté, représente l'une des méthodes les plus anciennes du traitement de l'onchocercose (Taylor Hugh R, 1984). De nos jours, à titre individuel, elle est envisagée en cas de nodule disgracieux ou gênant du fait de son volume ou de sa localisation (Carne B. & Esterre P, 2012).

Elle permet de supprimer les vers adultes lorsque les kystes sont accessibles. Néanmoins, les nodules plus profonds ou de petite taille ne peuvent pas être extirpés. De plus, un grand nombre de macrofilaires se retrouvent libres dans le derme (Gentilini Marc, 2012).

Elle a été très utilisée pendant une quarantaine d'années au Mexique et au Guatemala où l'on retrouvait les nodules surtout au niveau crânien (Taylor Hugh R.). Elle aurait contribué à la diminution de l'incidence de cécité onchocerquienne (Thylefors B, Alleman M, 2006) et de nombreux scientifiques soutiennent que les nodules céphaliques devraient être extirpés en raison de la proximité avec les yeux (Taylor Hugh R, 1984). En Afrique, une évaluation a été réalisée en 1980. Les chercheurs ont démontré (Albiez E. J. et al, 1980) qu'il n'y avait pas de modification significative du nombre des microfilaires dans les biopsies cutanées exsangues effectuées deux ans après la nodulectomie. Ainsi, les traitements médicamenteux demeurent essentiels pour le traitement de l'onchocercose avec comme chef de file, l'ivermectine.

5.2 L'ivermectine – Mectizan® : L'espoir d'une éradication :



Figure 43 : Mectizan®
Source : Fox Leanne F. 2006

Peu de médicaments peuvent prétendre au titre de «Médicament merveilleux», la pénicilline et l'aspirine étant ceux ayant le plus grand impact sur la santé et le bien-être de l'humanité. Mais l'ivermectine peut être considérée comme telle de par sa polyvalence, sa sécurité et son impact qu'elle a eu, et continue d'avoir, dans le monde entier, en particulier sur des centaines de millions de personnes les plus pauvres du monde (Crump Andy & Omura Satoshi, 2011).

5.2.1 Histoire de sa découverte :

Dans les années 1970, Satoshi Omura en partenariat avec des chercheurs de la compagnie Merck, Sharpe and Dohme ont découvert un complexe d'agents chimiquement apparentés qui présentent une activité antihelminthique extraordinairement puissante (Fox Leanne M, 2006).

Ils sont produits par une nouvelle espèce d'actinomycète, NRRL 8165 (Figure 44), qu'ils ont nommé *Streptomyces avermitilis*. Les avermectines ont été identifiées comme une série de dérivés de lactone macrocycliques qui, contrairement aux antibiotiques macrolides ou polyéniques, ne présentent pas d'activité antibactérienne ou antifongique significative (Burg W. Richard et al, 1979).

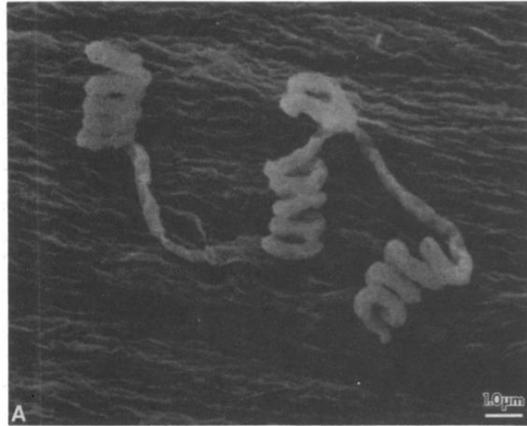


Figure 44 : *Streptomyces avermitilis* vu au microscope électronique
 Source : Burg W. Richard et al. 1979

Ce groupe d'agents a été isolé à l'Institut Kitasato à partir d'un échantillon de sol prélevé à Kawana, Ito City, Préfecture de Shizuoka, au Japon (Burg W. Richard et al, 1979).

De là, cet échantillon a été envoyé aux Laboratoires de recherche Merck Sharp & Dohme pour des tests. Ces derniers indiquaient que le complexe avermectine était très actif contre divers nématodes. Notamment, il est entièrement actif contre *Nematospiroides dubius* lorsqu'il est administré à des souris infectées pendant 6 jours à 0,0002% dans l'alimentation (Burg W. Richard et al, 1979).

Le complexe contient quatre composants majeurs étroitement liés, A1a, A2a, B1a et B2a, dans des proportions variables et quatre composants mineurs, A1b, A2b, B1b et B2b, chacun étant un homologue inférieur du composant principal correspondant (Miller Thomas W et al, 1979) (Figure 45).

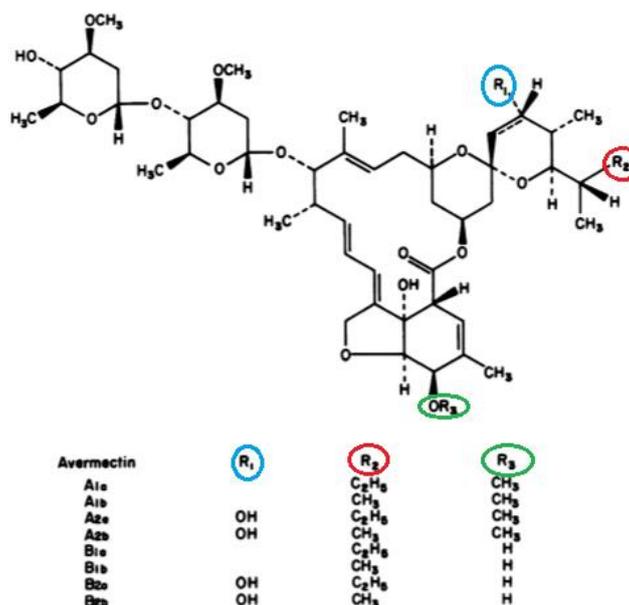


Figure 45 : Structure des avermectines
 Source : Burg W. Richard et al. 1979

Les composants individuels, bien que différents dans leurs puissances, sont actifs contre d'autres espèces de nématodes (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*...) lorsqu'ils sont administrés par voie orale ou parentérale à 0,1 mg/kg ou moins (Burg W. Richard et al, 1979).

Dans l'article d'Egerton J.R. et al (1979), les auteurs ont rapporté l'activité anthelmintique du composant B1a des avermectines, une lactone macrocyclique a-L-oleandrosyl-a-L-oléandroside, contre les parasites des nématodes du bétail, des moutons, des chiens et des poulets. Pour les nématodes trouvés expérimentalement susceptibles d'être traités par l'ivermectine B1a, une excellente efficacité a été démontrée à des doses considérablement inférieures à 1 mg/kg, par voie orale.

Les résultats de l'étude ont montré que les avermectines ont une activité puissante contre une large gamme de nématodes chez les animaux domestiques. Dans ces expériences, aucune réaction toxique notable n'a été observée chez aucun animal traité avec des taux efficaces d'ivermectine B1. Les résultats ont montré que l'activité antihelminthique des avermectines s'étend à au moins huit familles de nématodes: Filariidae, Oxyuridae, Trichinellidae, Trichuridae, Heterakidae, Metastrongylidae, Trichostrongylidae et Strongylidae. Ainsi, les avermectines semblent être des produits naturels avec une puissance sans précédent et un spectre d'activité anthelmintique large.

Dans les années 1980, grâce aux travaux du Dr William Campbell, on fit enfin la découverte de l'ivermectine. Il a été observé que la série A d'ivermectines n'était pas considérée suffisamment puissante face aux parasites. Les composés B étaient meilleurs, mais l'agent B1a était imparfait car il manquait d'efficacité lorsqu'il était injecté chez des bovins au lieu d'être administré par voie orale. Le composé B1b était aussi imparfait. Cependant, ils souhaitaient un meilleur médicament. Ainsi, ils ont envisagé de développer une combinaison des deux composés (Esch Gerald, 2007).

De manière structurale, l'ivermectine B1a a une liaison oléfine dite alcène (=double liaison covalente entre deux atomes de carbone) entre les carbones 22 et 23, tandis que B1b a une liaison hydratée via le groupe hydroxyle au carbone 23 (Esch Gerald, 2007) (Figure 46).

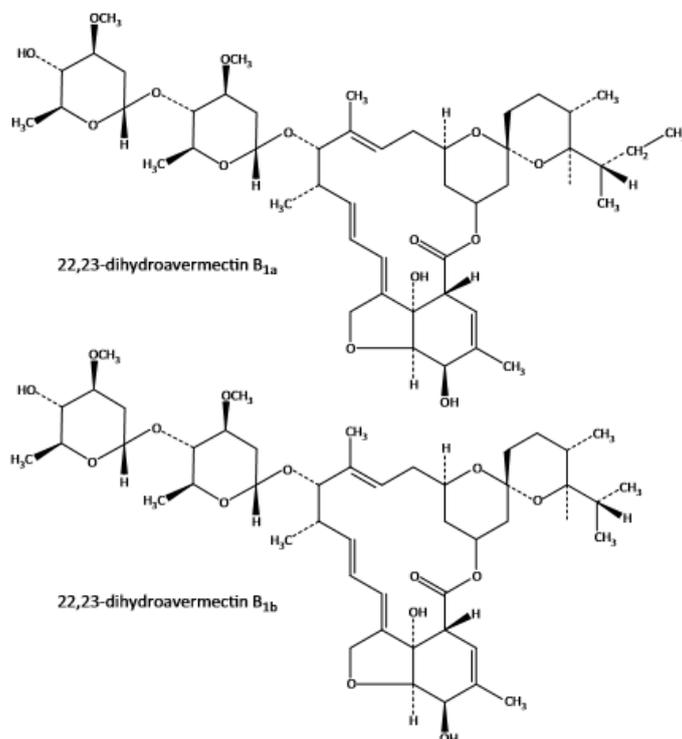


Figure 46 : Structure chimique des avermectines B1a et B1b
 Source : Laing Roz, Gillan Victoria & Devaney Eileen, 2017

On retrouve une différence importante du point de vue stéréochimique : la bague entièrement saturée est en forme de chaise chez l'ivermectine B1b tandis que la bague oléfine est plus plate chez la B1a. De là, les chimistes ont eu l'idée de fabriquer un dérivé qui conserverait le cycle en forme de chaise de l'ivermectine B1b, mais à partir duquel le groupe hydroxyle serait retiré de la position 23 (Esch Gerald, 2007).

Cette idée a été forgée par le fait que les milbémécines (un composé chimique semblable aux macrolides tels que les avermectines possédant un aglycone macrocyclique, produite par la fermentation de *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*) ont une liaison 22-23 saturée. Les milbémécines étaient actives contre les nématodes (Esch Gerald, 2007).

La fabrication de ce dérivé n'a pas été aisée car sur les cinq oléfines dans la molécule d'ivermectine, seule la 22,23 devait être hydrogénée. Heureusement, c'était la seule des oléfines qui était substituée en cis et susceptible d'utiliser le catalyseur homogène de Wilkinson. Le catalyseur a été essayé par Chabala JC et son équipe en 1980 et, après plusieurs essais, a conduit à la préparation de la 23,33-dihydroavermectine B1 (Esch Gerald, 2007) (Figure 47).

Ce produit obtenu était actif contre les nématodes par voie orale ET par injection sous-cutanée! À l'époque, ce n'était qu'une des nombreuses avermectines modifiées, il fallait donc lui attribuer son propre nom. Le choix évident de cette avermectine hydrogénée était l'hypermectine, mais cela a été annulé. Apparemment, ce nom sonnait légèrement vilain à certaines oreilles de l'Europe de l'Est, et donc il a été modifié pour l'ivermectine (Esch Gerald, 2007).

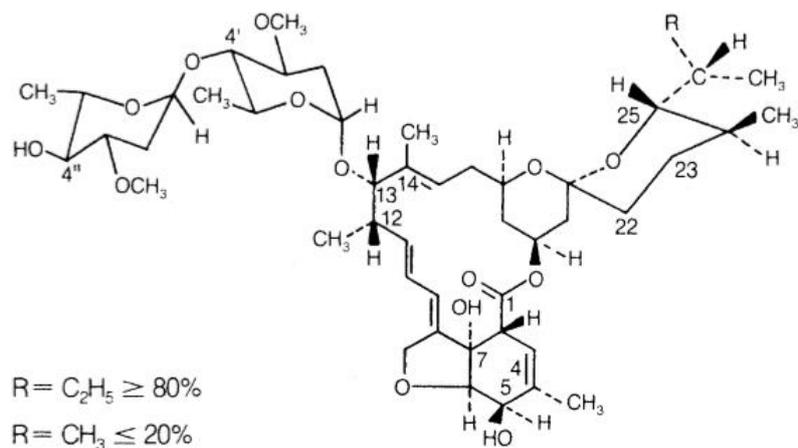


Figure 47 : Structure chimique de l'ivermectine
Source : Develoux M. 2014

L'ivermectine est donc un mélange entre : (INCHEM, 2015)

- **80% du composant B_{1a} :**
5-O-demethyl-22,23-dihydroavermectin A_{1a}
- **20% du composant B_{1b} :**
5-O-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-22, 23-dihydro-25-(1-methylethyl)avermectin A_{1a}

L'ivermectine n'était pas plus puissante dans l'activité antiparasitaire que son précurseur naturel, l'avermectine B1. De plus, plus de 1000 dérivés ont été fabriqués et testés et, en termes de puissance, très peu d'entre eux ont dépassé le précurseur naturel (Esch Gerald, 2007).

Un peu plus tard dans les années 1980, la décision d'étudier l'ivermectine chez l'Homme reposait initialement sur son efficacité contre les ankylostomes et autres nématodes intestinaux chez les chiens. En outre, après l'efficacité de l'ivermectine contre *Onchocerca* qui a été établie chez les chevaux, le Dr Campbell a suggéré que l'ivermectine pourrait être utile dans le traitement de la cécité des rivières (Molineux David & Taylor R. Hugh, 2015).

5.2.2 Chimie :

L'ivermectine est une poudre cristalline blanc-jaunâtre. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, l'acétone, le chloroforme, le diméthylformamide. Elle n'est pas hygroscopique, son point de fusion est d'environ 155°C (Delevoux M, 2014).

Pour rappel, l'ivermectine combine la structure de deux avermectines proches : la dihydroavermectine B1a (80%) de formule C₄₈H₇₄O₁₄ et PM = 875.1 et la dihydroavermectine

B1b (20%) de formule $C_{47}H_{72}O_{14}$ de PM = 861.1 qui ne diffèrent que dans la chaîne latérale alkyl R (Delevoux M, 2014)

5.2.3 Mode d'action :

Au départ, les chercheurs travaillant sur le développement de l'ivermectine pensaient que la molécule bloquait la neurotransmission GABAergique agissant sur les canaux chlore (Crump Andy & Omura Satoshi, 2011). Le GABA (acide γ -aminobutyrique) est reconnu comme le principal neurotransmetteur inhibiteur du système neuromusculaire somatique des nématodes. Elle permet de transmettre des signaux inhibiteurs depuis les neurones moteurs vers les cordons nerveux ventraux de ces parasites (Barragry B. Thomas, 1987).

Par la suite, ils ont en fait découvert que la cible de l'ivermectine était les canaux chlore contrôlés par le glutamate (= GluCl). Ce dernier étant un inhibiteur à travers ces récepteurs couplés à un canal chlore. Cette découverte a permis d'envisager de véritables possibilités sur ces canaux qui sont uniquement présent chez les invertébrés (Barragry B. Thomas, 1987).

Ces canaux chlorures glutamate-dépendants sont exprimés dans les commissures des neurones moteurs des nématodes, les cordons nerveux latéraux et subliminaux et les neurones du pharynx (Laing Roz, Gillan Victoria & Devaney Eileen, 2017).

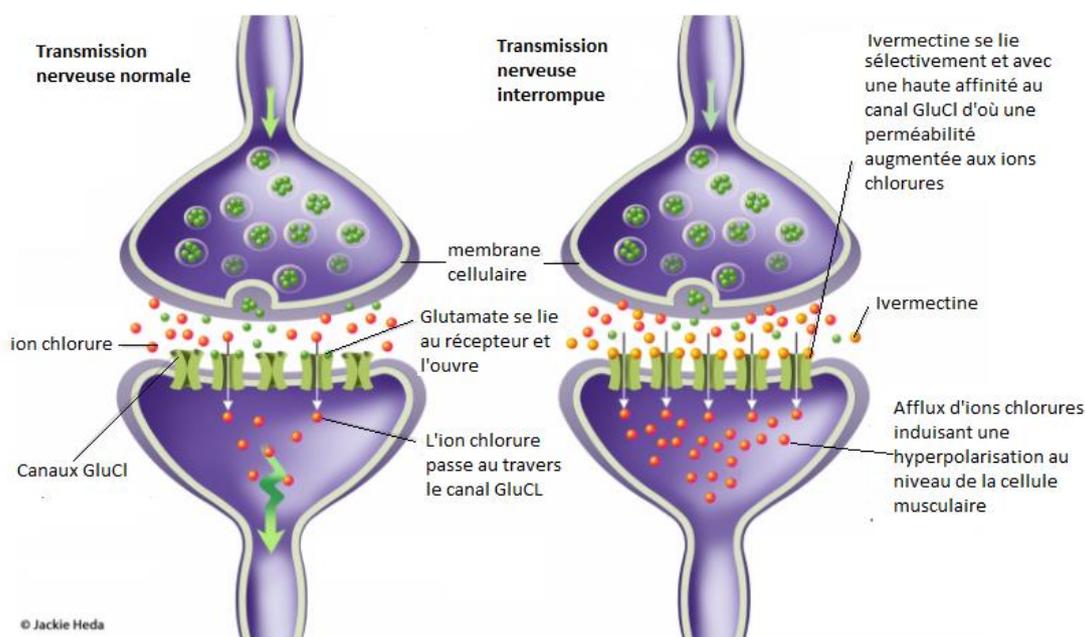


Figure 48 : Mécanisme d'action de l'ivermectine

A : Influx nerveux généré et muscle est innervé

B : Les impulsions nerveuses ne peuvent pas être générées d'où paralysie et mort du parasite *O. volvulus*

Source : <https://www.sklice.com/hcp/about-ivermectin>

Ainsi, en présence de l'ivermectine, les canaux chlore sont tous ouverts alors qu'ils doivent être partiellement fermés (Barragry B. Thomas, 1987). L'entrée d'ions chlorure libérés

en excès par les terminaisons nerveuses présynaptiques des parasites engendre une hypertonie chez les nématodes (Pharmacorama, 2017) (Figure 48).

L'ivermectine va alors affecter la motilité des nématodes. En effet, elle entraîne un blocus conduisant à une paralysie du corps et du muscle pharyngien de ces derniers (= mort neuromusculaire) (Crump Andy & Omura Satoshi, 2011). Cependant, elle n'a pas d'impact chez les mammifères car les canaux glutamate ne sont pas présents chez ces derniers. De là, cela confère à l'ivermectine une large marge de sécurité (Laing Roz, Gillan Victoria & Devaney Eileen, 2017).

5.2.4 Les effets sur *Onchocerca volvulus* :

On va retrouver trois effets principaux sur *O. volvulus* : (Boussinesq M, 2011)

- microfilaricide
- embryostatique
- effet indirect sur l'embryogenèse (par traitements répétés)

Et, deux effets mineurs : (Boussinesq M, 2011)

- macrofilaricide (par traitements rapprochés) : L'ivermectine ne tue pas les vers adultes mais arrête pendant quelques mois, après le traitement, la reproduction des microfilaries par les vers femelles adultes, réduisant ainsi la transmission (OMS(5)).
- prophylactique (sur le stade L3) (Bronsvooort Barend M de C al, 2005).

Les deux principaux effets de l'ivermectine sur le parasite *O. volvulus* :

- Il existe un effet direct sur les microfilaries : effet dit microfilaricide. L'ivermectine paralyserait les microfilaries mais son mode d'action direct sur les embryons reste encore inconnu (OMS(5)). Ainsi, la charge parasitaire au niveau du derme est abaissée de 95% dès les premiers jours (Chippaux J-P, Boussinesq M & Prod'hon J, 1995) (Figure 49).

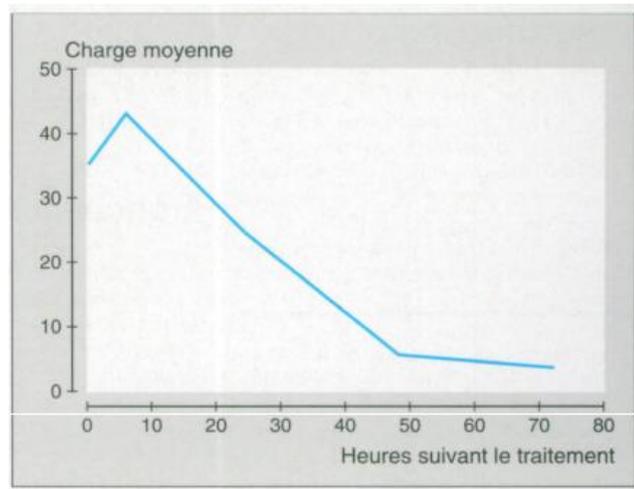


Figure 49 : Diminution de la charge en microfilaires d'*Onchocerca volvulus* au cours des 72 heures suivant un traitement unique par ivermectine
Source : Chippaux J-P, Boussinesq M & Prod'hon J, 1995

- De plus, l'ivermectine va bloquer temporairement la libération de nouvelles microfilaires par les vers adultes : effet dit embryostatique.

Un traitement unique par l'ivermectine n'a pas d'effet direct sur l'oogenèse ou l'embryogénèse. Ainsi, les microfilaires qui continuent à être produites vont s'accumuler dans l'utérus du ver femelle, puis sont résorbées in situ en moins de quatre semaines (Nana-Djeunga Hugues C. et al, 2014). En effet, un séjour prolongé dans l'utérus n'est pas adapté à la survie de ces microfilaires, surtout densément emballés. Comme l'ont suggéré des observations récentes sur *B. malayi*, l'ivermectine pourrait empêcher la libération de ces microfilaires en interagissant avec des canaux de chlorure glutamate-dépendants localisés dans la paroi utérine (Boussinesq M, 2011) (Figures 50 et 51).

Par la suite, une nouvelle insémination des femelles déclenche un nouveau cycle reproductif. L'effet embryostatique de la molécule s'étant alors atténué avec le temps, les nouvelles microfilaires peuvent s'échapper et à nouveau envahir le derme de l'hôte (Boussinesq M, 2011). On retrouve alors une progression de la charge parasitaire à partir de deux à trois mois après le traitement. Le médicament n'ayant donc qu'un effet limité, les traitements doivent être ré-administrés régulièrement (en pratique, tous les six mois ou tous les ans) pour maintenir les charges au-dessous du seuil au-delà duquel apparaissent les signes cliniques (Boussinesq M, 2011) (Figure 51).

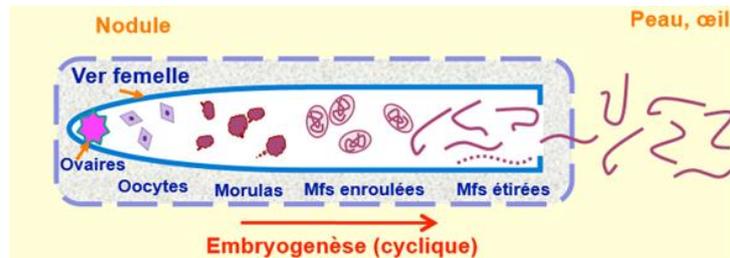


Figure 50 : Reproduction d'*Onchocerca volvulus* avant traitement

Source : http://imea.fr/imea-fichiersjoints/cours_DIU_medicine_sante/diutop-Filarioses-Boussinesq.pdf

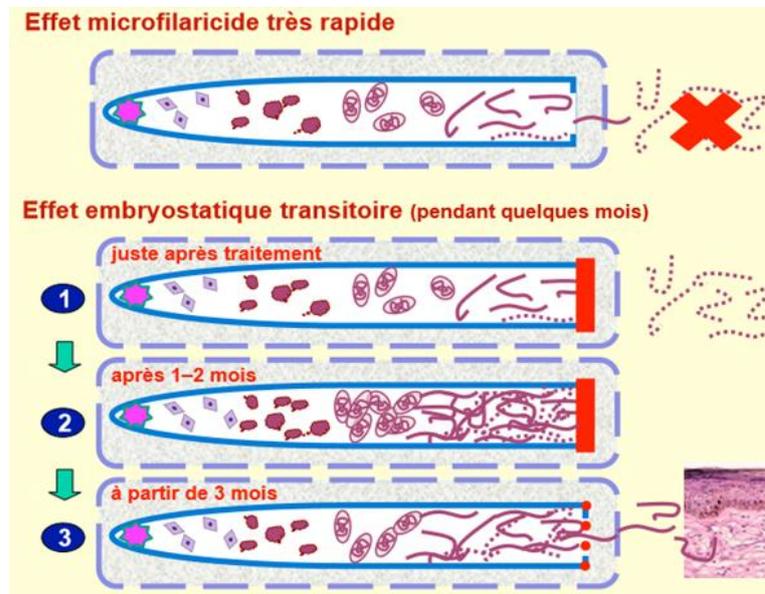


Figure 51 : Schémas sur l'effet microfilaricide et embryostatique de l'ivermectine chez *Onchocerca volvulus* ; Source : http://imea.fr/imea-fichiersjoints/cours_DIU_medicine_sante/diutop-Filarioses-Boussinesq.pdf

Effets de traitements répétés par ivermectine sur *O. volvulus* :

Les effets principaux de l'ivermectine, vus ci-dessus, expliquent l'évolution de la charge parasitaire après un premier traitement. Cependant, des doses successives ont d'autres conséquences. Ainsi, le nombre de stades embryonnaires viables dans l'utérus du ver femelle est très réduit six mois après quatre traitements semestriels (Boussinesq M, 2011).

En effet, dans l'étude de Bronsvort Barend M de C et al. en 2005, les résultats des embryogrammes sur des animaux ont démontré que les stades embryonnaires (morula à microfilaries enroulées) ont disparu chez deux groupes traités. Cet effet de stérilisation a persisté chez 4 des 6 animaux traités jusqu'à 24 mois à partir du début du traitement. De plus, dans une étude d'Hugues C. Nana-Djeung et al (2014), réalisée au Cameroun, visant à évaluer si la force de l'effet embryostatique de l'ivermectine contre le parasite était modifiée après des traitements successifs, ils ont comparé des populations embryonnaires, avant et 80 jours après une dose standard d'ivermectine, entre des individus premièrement traités et des individus déjà traités plusieurs fois. Les embryogrammes ont révélé que la production d'ovocytes n'était pas affectée par le médicament. De plus, les morules et les microfilaries enroulées ont également

été trouvées à D80, ce qui confirme qu'il n'y pas d'interruption de l'embryogenèse. Cependant, malgré la production inchangée d'ovocytes, **il y avait une réduction du nombre moyen de morulas viables et de microfilaires enroulées par ver femelle entre D0 et D80.**

Selon Bronsvort Barend M de C et al. (2005), la chute de la densité d'embryons intra-utérins est due à une altération du processus d'insémination des femelles qui pourrait être due à un effet de l'ivermectine sur la spermatogenèse ou sur l'accouplement des vers, ou à un blocage du sperme par la masse de microfilaires dégénérées dans l'utérus.

Dans l'étude d'Hugues C. Nana-Djeung et al. (2014), le maintien de la production d'ovocytes associée à une réduction des morulas et des microfilaires enroulées suggère de même que les ovocytes ne sont probablement pas fertilisés après le traitement, probablement en raison d'un manque d'insémination chez les femelles. Ils ont alors émis l'hypothèse que l'ivermectine interférerait avec la recherche d'un partenaire en réduisant le nombre de vers masculins dans les nodules. Compte tenu de l'effet probable de l'ivermectine sur la libération de substances du pore excréteur, il semblerait que la molécule pourrait bloquer la libération de phéromones sexuelles par les vers femelles qui attirent normalement les vers masculins vers le nodule pour l'accouplement.

Dans l'étude des effets de multiples doses mensuelles d'ivermectine chez *O. volvulus*, Duke et al. (1990) également fourni des preuves qui montrent que les spermatozoïdes des vers masculins peuvent être bloqués dans la masse de microfilaires dégénérative dans les parties antérieures de l'utérus des vers femelles. Cela suggère que le sperme serait incapable d'atteindre le réceptacle séminal du ver femelle.

En dehors cet effet indirect sur l'embryogenèse, des traitements répétés pourraient aussi avoir un effet sur l'oogenèse.

En résumé : La figure 52 résume les effets de l'ivermectine sur *O. volvulus*

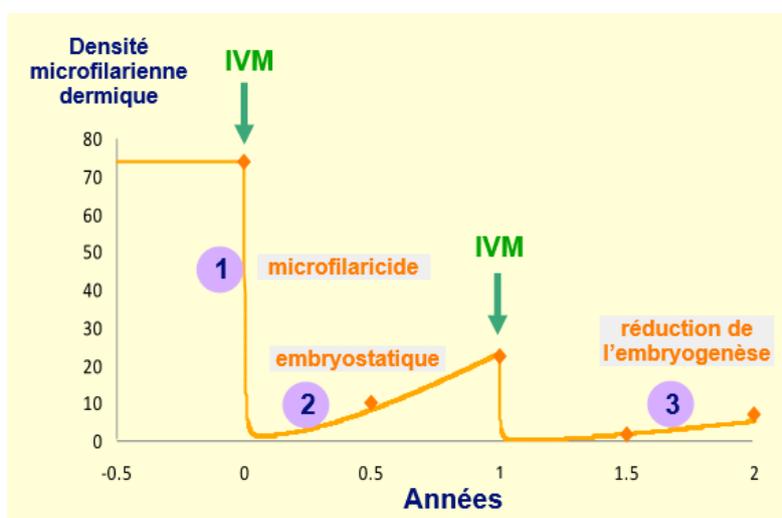


Figure 52 : Résumé des différents effets de l'ivermectine

Source : http://imea.fr/imea-fichiers joints/cours_DIU_medicine_sante/diutop-Filarioses-Boussinesq.pdf

5.2.5 Pharmacocinétique :

5.2.5.1 Entrées :

- *Voie orale :* l'ivermectine est vite absorbée par la muqueuse digestive après administration orale (Develoux M, 2014).
- *Voie dermique :* les études sur les animaux indiquent que l'ivermectine peut être absorbée par la peau dans une moindre mesure (INCHEM, 2015)
- *Voie parentérale :* l'ivermectine est bien absorbée en sous-cutané ou intramusculaire. Ainsi, chez des patients incapables d'absorber les médicaments par voie orale, l'ivermectine parentérale (sans autorisation d'utilisation chez l'Homme cependant) pourrait être une meilleure option (Canga Gonzalez Aranzazu et al, 2008).

5.2.5.2 Absorption par voie d'exposition :

Dans une étude de Canga Gonzalez Aranzazu et al (2008), une solution éthanolique orale d'ivermectine présentait environ deux fois la disponibilité systémique par rapport aux capsules ou comprimés d'ivermectine. En effet, les concentrations sériques maximales d'ivermectine ont été de 81, 50 et 46 ng/ml après une dose orale de 12 mg de solution (40% v / v d'éthanol), des capsules (6 mg chacune) et des comprimés (6 mg chacun) respectivement, à des volontaires sains.

Les valeurs de la zone sous la courbe concentration-temps (AUC) étaient de 1473, 1034 et 885 ng/h/ml, respectivement. La plus grande disponibilité de la solution alcoolique suggère que l'absorption de l'ivermectine est limitée par sa solubilité (Canga Gonzalez Aranzazu et al, 2008).

5.2.5.3 Distribution par voie d'exposition :

La fixation de l'ivermectine aux protéines plasmatiques est de 93%. L'ivermectine a un volume de distribution élevé de 46,9L et une clairance systémique d'environ 1,2L/heure (Develoux M, 2014).

Les concentrations tissulaires les plus élevées sont retrouvées dans le foie et la graisse. Les plus faibles se retrouvent dans le cerveau expliquant la rareté des effets secondaires au niveau du système nerveux central (INCHEM, 2015).

Des études menées chez diverses espèces animales ont montré qu'après une administration d'ivermectine radio marquée par voie sous-cutanée ou par voie orale, le foie et

la graisse contenaient les résidus les plus élevés dans toutes les espèces, avec très peu de résidus dans le muscle et le rein (INCHEM, 2015).

Dans son article, Canga Gonzalez Aranzazu et al. (2008) confirme qu'en raison de sa solubilité lipidique élevée, ce composé est largement présent dans la graisse, la peau, le fascia et les nodules sous-cutanés et dans les fragments de vers. La graisse a montré les niveaux les plus élevés et les plus persistants en ivermectine.

5.2.5.4 La demi-vie biologique par voie d'exposition :

A partir d'analyses plasmatiques chez l'Homme et chez les animaux de laboratoire, après l'administration par voie orale et/ou parentérale de l'ivermectine, les demi-vies suivantes ont été calculées (INCHEM, 2015) :

SPECIES	ROUTE	T _{1/2}
Human	Oral	10 - 12 hours
Rat	I.V.	1 day
Cattle	Oral	2.7 days
	S.C.	2.9 days
	Topical	15.9 days

5.2.5.5 Métabolisme :

Les études concernant le métabolisme de l'ivermectine chez l'homme sont rares. Ce médicament est largement métabolisé au niveau du foie chez l'Homme par le cytochrome P450. L'isoforme prédominante responsable de la biotransformation de ce composé dans le foie des humains est le cytochrome P-4503A4, en convertissant le médicament en au moins 10 métabolites, la plupart sont des dérivés hydroxylés et déméthylés (Canga Gonzalez Aranzazu et al, 2008).

5.2.5.6 Élimination par voie d'exposition :

L'ivermectine subit un métabolisme et elle est excrétée principalement dans les selles. En effet :

- 98% de la dose administrée est excrétée dans les fèces (Fox Leanne M, 2006).
- 0.5 à 2% dans l'urine (Canga Gonzalez Aranzazu et al, 2008).

L'ivermectine et ses métabolites peuvent être retrouvés dans les fèces jusqu'à 12 jours après la prise orale (Develoux M, 2014). L'ivermectine, par voie orale est généralement éliminée en 72 heures environ (Chippaux J-P, Boussinesq M & Prod'hon J, 1995). Enfin, dans le lait maternel chez les femmes en bonne santé administrées à 150 µg/kg, la concentration maximale

a été atteinte en 6,5 h. Sur la base de cette information, un enfant allaité recevrait une dose moyenne de seulement 2,75 µg/kg par le lait (Canga Gonzalez Aranzazu et al, 2008). Ainsi, ces auteurs n'ont pas recommandé d'exclure les mères allaitantes des thérapies massives en ivermectine, car elles ne représentent que de 5 à 10% de la population dans les zones hyper endémiques pour l'onchocercose.

5.2.6 Schéma thérapeutique :

Premièrement, il convient d'exposer les différentes phases des études cliniques qui ont été menées sur l'ivermectine.

5.2.6.1 Phase I : Enquêtes précoces faites à l'hôpital :

En raison de la nouveauté de ce médicament, les premiers tests chez l'Homme en 1982-1983, ont été effectués avec une très grande vigilance et avec une dose initiale unique très faible de 5 µg/kg (Campbell William C, 1991). L'ivermectine a été donnée à des jeunes hommes atteints d'infections d'onchocercose et non pas à des volontaires sains.

Etant donné que ni toxicité ni efficacité n'ont été observées, des doses plus élevées ont été testées. Il a alors été démontré que **des doses orales uniques** de 30 ou 50 µg/kg réduisaient le nombre de microfilaries chez les patients et les effets indésirables étaient mineurs et transitoires (Campbell William C, 1991).

Dans ces tests de phase I, les individus ayant une forte charge parasitaire ou une atteinte oculaire ont été exclus. De ce fait, les résultats ne permettaient pas de savoir si la molécule pouvait induire des réactions d'hypersensibilité causées par la mort d'un grand nombre de microfilaries, une invasion oculaire ou exacerber les dommages oculaires préexistants (Campbell William C, 1991).

Puis, suite à la présence à Paris de 10 patients anciennement résidents au Sénégal ou au Mali en 1984, les chercheurs ont entrepris une étude « ouverte » sur la dose. Les patients, dont certains présentaient une atteinte oculaire, ont alors reçu **une dose orale unique** de 150 ou 200 µg/kg d'ivermectine (Coulaud J. P et al, 1984). Il a été observé une diminution rapide de la charge parasitaire au niveau du derme, la persistance d'une faible charge jusqu'à une année après le début du traitement chez 7 des 10 patients suivis et l'absence d'effets secondaires ophtalmologiques graves (Coulaud J. P et al, 1984).

5.2.6.2 Phase II : Essais à l'hôpital comme traitement de référence :

Pour cette phase II, quatre études randomisées, en double aveugle ont été menées dans des régions endémiques de l'Afrique de l'Ouest (Ghana, Senegal, Mali, Libéria). Les patients

hospitalisés pendant le traitement étaient des hommes adultes avec une charge en microfilaires modérée ou lourde et des lésions oculaires légères ou modérées (Campbell William C, 1991).

Le traitement : (Campbell William C, 1991).

- Ivermectine : **dose unique orale** de 200 µg/kg
- Ou diéthylcarbamazine (DEC) : 0,8 mg/kg x 2 jours et 1,6 mg/kg x 6 jours
- Ou des capsules de placebo

Résultats :

- **SENEGAL** : Etude faite sur 32 patients en 1981 (Diallo S. et al, 1984)
 - Les deux médicaments ont entraîné une réduction d'environ 98% de la charge parasitaire.
 - Au bout d'un an, la charge était encore réduite de 82% chez les patients DEC et 96% chez les patients ivermectine (la différence entre les médicaments était significative).

- **GHANA** : Etude faite sur 59 patients (Dadzie K. Y, 1987)
 - La DEC a éliminé les microfilaires de la chambre antérieure en 8 jours, alors que l'ivermectine en 6 mois.
 - La DEC et l'ivermectine ont réduit les microfilaires du derme en 6 mois l'un et l'autre.
 - Il a été observé des maux de tête, des douleurs articulaires, des douleurs musculaires et des réactions cardiovasculaires avec une gravité globale égale dans les deux groupes de traitement.
 - Cependant, les démangeaisons, les douleurs, la tachypnée et les éruptions cutanées étaient plus sévères chez les patients traités par le DEC que chez les patients traités par ivermectine.
 - La fièvre était plus importante avec le traitement par ivermectine qu'avec la DEC.

- **MALI** : Etude faite sur 30 patients en 1985 (Lariviere M. et al, 1985)
 - La kératite ponctuée a disparu chez 6 des 7 patients atteints d'ivermectine, mais a augmenté chez les patients traités par DEC.

- Le nombre de microfilaries dans la chambre antérieure de l'œil a diminué lentement avec l'ivermectine. De même, elle a été rapidement diminuée avec la DEC mais a augmenté de nouveau dans les 6 mois après arrêt du traitement.
 - La charge parasitaire a diminué pour atteindre 4% de la valeur de prétraitement au jour 8 du traitement par DEC et 1% de la valeur de prétraitement au jour 28 du traitement par l'ivermectine.
 - Au bout d'un an, il a été observé une augmentation à 45% du prétraitement (groupe DEC) ou 9% du prétraitement (groupe ivermectine).
- **LIBÉRIA** : Etude faite sur 30 patients en 1985 (Greene B. M et al, 1985)
 - Les deux médicaments ont entraîné une réduction rapide de la charge parasitaire (plus rapidement pour la DEC).
 - Six mois après le traitement, le nombre de microfilaries dans le groupe ivermectine (mais pas dans le groupe DEC) étaient encore nettement inférieurs à ceux du groupe placebo.
 - Dans la chambre antérieure, la réduction de la charge parasitaire était plus lente dans le groupe ivermectine.

La différence la plus frappante entre l'ivermectine et la diéthylcarbamazine était que les effets indésirables systémiques et oculaires étaient moins nombreux et moins sévères pour l'ivermectine (Campbell William C, 1991).

5.2.6.3 Phase III : Essais à l'hôpital à grande échelle :

Ces études, réalisées en double aveugle, impliquaient un plus grand nombre de patients (environ 50 par groupe) (Campbell William C, 1991).

- **LIBERIA** : Etude fait sur 200 patients (Newland H. S. et al, 1988) atteints d'onchocercose modérée à sévère dont 39 avec des lésions oculaires graves.
 - Les doses utilisées étaient de 100, 150 et 200 µg/kg
 - Les trois doses ont montré une diminution comparable à 3, 6, 12 mois après le traitement.
 - Au bout de 12 mois, les traitements (et le placebo) ont été réaffectés : un traitement une fois par an pendant deux ans à 100, 150 ou 200 µg/kg et trois traitements à 150 µg/kg donnés à intervalles de six mois.
 - Les chercheurs ont conclu qu'un dosage de 150 µg/kg, administré chaque année, était le meilleur schéma thérapeutique de par son efficacité et sa sécurité.

- **GHANA** : Etude faite sur 198 patients en 1989 (Awadzi K. et al, 1989) dans la région savane du nord du Ghana, où le contrôle vectoriel a été appliqué avec succès
 - Grâce à l'interruption de la transmission par ce contrôle, les doses d'ivermectine de 100, 150 ou 200 µg/kg ont donné au moins 97% de réduction de la charge parasitaire et l'effet a persisté pendant plus d'un an.

- **MALI** : Etude faite sur 234 patients, en 1988, avec une atteinte oculaire modérée ou sévère (Campbell William C, 1991).
 - Des doses d'ivermectine de 100, 150 ou 200 µg/kg ont été comparées avec le traitement par placebo.
 - La charge parasitaire a été réduite de 92% après six mois, toute dose confondue.
 - Au bout d'un an, cette charge était réduite de 87% par rapport aux niveaux de prétraitement.

- **COTE D'IVOIRE** : Faite sur 220 patients masculins (1987-1987) (Campbell William C, 1991).
 - Après 4 jours de traitement à des doses de 100, 150 ou 200 µg/kg, la charge parasitaire était fortement réduite et, après 3 mois, cette dernière avait atteint un niveau indétectable chez presque tous les patients.
 - Les traitements répétés ont montré (deux doses à intervalle d'un an) une meilleure réponse qu'une dose unique, quelque soit la dose donnée.

- **TOGO** : Etude faite sur 200 patients en 1987 (Campbell William C., 1991).
 - Les doses de 100, 150 ou 200 µg/kg ont permis une réduction franche du nombre de microfilaires dans la peau, la cornée et la chambre antérieure de l'œil.

5.2.6.4 Phase IV : Essais à grande échelle au sein des différentes communautés :

L'ivermectine a été utilisée dans plusieurs programmes communautaires et campagnes de traitement de masse qui seront décrits dans le chapitre 5.1.10.

5.2.6.5 Schéma thérapeutique :

En somme, les essais montrèrent que la posologie la plus adaptée dans l'onchocercose était de 150 µg/kg : elle entraîne une chute rapide et prolongée des charges en microfilaires au niveau du derme. Au bout d'un an, il existe une remontée de cette dernière mais à des valeurs nettement inférieures à celles observées avant le traitement (Develoux M, 2004).

L'ivermectine est prise oralement sous forme de comprimés. Une seule dose de 150 à 200 µg/kg du poids corporel doit être prise annuellement pour être efficace. Le dosage dépend de la masse corporelle de la personne, qui peut se calculer simplement selon la taille de l'individu (OMS(1), 2017).

Le traitement consiste en une dose orale unique administrée à jeun avec de l'eau. La dose peut être prise à tout moment de la journée, mais il conviendra de veiller à ce qu'il ne soit pas pris de nourriture pendant les 2 heures qui précèdent ou qui suivent son administration, l'influence de l'alimentation sur l'absorption n'étant pas connue (Thériaque).

5.2.7 Interactions :

Des études *in vivo* démontrent que l'ivermectine peut améliorer certaines des actions pharmacologiques du diazépam (INCHEM, 2015).

L'information sur l'influence des aliments dans la pharmacocinétique de l'ivermectine est rare (Canga Gonzalez Aranzazu et al, 2008). Cependant, il semblerait que l'absorption de l'ivermectine soit augmentée après un repas riche en graisses, 2,5 fois par rapport à jeun (Develoux M, 2004).

La connaissance de l'influence de l'alcool dans le comportement cinétique de l'ivermectine est rare. Cependant, la co-ingestion de boissons alcoolisées n'est pas recommandée, en raison de l'association d'ivermectine avec les récepteurs GABA et de l'effet de l'alcool sur le système nerveux central (Canga Gonzalez Aranzazu et al, 2008).

Dans l'étude de Shu E. N., E. O. Onwujekwe, et P. O. Okonkwo (2000), réalisée chez des volontaires sains ayant reçu une dose d'ivermectine (150 µg/kg), les concentrations plasmatiques étaient significativement plus élevées lors de la co-administration avec 750 ml de bière qu'avec 750 ml d'eau. En effet, les concentrations plasmatiques étaient significativement plus élevées chez les patients qui ont bu de la bière (66,3, 109 et 97,2 ng/ml à 1, 3 et 4 h, respectivement) par rapport à ceux qui ont bu de l'eau (44,0, 67,5 et 58,7 ng/ml à 1, 3 et 4 h, respectivement).

Enfin, il a été démontré que la co-ingestion de l'ivermectine (150 µg / kg) avec du jus d'orange (750 ml) entraînait une diminution de la concentration de la molécule (eau : 24,3 ng/ml et jus orange : 20,7 ng/ml). Ceci serait dû au fait que les jus de fruits sont des inhibiteurs puissants de certains transporteurs de médicaments (Vanapalli S. R., Y. Chen, V. L. Ellingrod, et al, 2003).

Il a été observé, chez des patients traités par ivermectine, des temps de prothrombine significativement supérieurs à la normale un mois après le début du traitement, ce qui suggère un effet antagoniste contre la vitamine K (Canga Gonzalez Aranzazu et al, 2008). Dans une

autre étude (Canga Gonzalez Aranzazu et al, 2008), aucun trouble de saignement n'a été observé chez 15 000 patients traités par ivermectine (150 µg/kg). Cependant, des temps prolongés de prothrombine ont été observés chez 148 sujets. Même si aucun individu n'a subi de complications de type hémorragique, les niveaux de facteur II et VII étaient réduits chez la plupart d'entre eux, ce qui suggère une interférence avec le métabolisme de la vitamine K (Canga Gonzalez Aranzazu et al, 2008). Il faut donc tenir compte du fait que ces types d'interactions peuvent exister et pourraient entraîner des complications hémorragiques.

5.2.8 Effets indésirables :

La majorité des effets secondaires observés lors du traitement de l'onchocercose par ivermectine témoignent d'une réaction à la mort massive des microfilaires. Sur un total de 50 929 sujets traités en Afrique de l'Ouest, 9% présentaient des effets secondaires, 24% étaient qualifiés de modérés et 0,24% de sévères (Develoux M, 2014).

Les effets principaux les plus fréquemment rapportés étaient : des douleurs articulaires et musculaires occasionnelles, des réactions cutanées dues à une hypersensibilité, une fièvre élevée avec frissons, des maux de tête, des œdèmes du visage ou des membres, des adénopathies (Develoux M, 2014).

Dans une étude (Rothova Aniki et al, 1989) visant à déterminer la tolérance et la sécurité du traitement par l'ivermectine dans une zone hyper endémique en Sierra Leone, 28 (32%) des 87 patients traités ont présenté des effets indésirables nécessitant un traitement avec de l'acide acétylsalicylique et des antihistaminiques, mais aucun des effets adverses observés ont été considérés comme menaçant la vie. Toutes les réactions indésirables se sont manifestées dans les 48 heures et comprenaient un prurit, un œdème cutané pénible (surtout des membres et du visage), des arthralgies (principalement au genou, aux chevilles et aux coudes), des douleurs osseuses, des douleurs thoraciques, des malaises, des maux de tête et de la fièvre. Ils ont été traités avec de l'acide acétylsalicylique et des antihistaminiques. Les réactions ont généralement diminué dans une semaine. La plus fréquente des réactions sévères (49 cas) relevée dans cette étude (Rothova Aniki et al, 1989 ; Develoux M, 2014), était une hypotension orthostatique contrôlable par des mesures simples. Trois patients, dont 2 asthmatiques connus ont présenté une dyspnée sévère après le traitement mais la relation avec l'ivermectine est incertaine.

Il existe d'autres effets indésirables rapportés : (INCHEM, 2015)

⇒ Cardiovasculaire : des changements transitoires d'ECG ont été signalés chez plusieurs patients. Ces changements d'ECG n'ont pas été associés à des symptômes ou à des

résultats cliniques. Des changements transitoires dans la tension artérielle et une tachycardie ont été rapportés.

- ⇒ Respiratoire: une toux peut survenir.
- ⇒ Neurologique: maux de tête, des étourdissements et de l'insomnie
- ⇒ Muscle squelettique et lisse: des douleurs
- ⇒ Articulaires et des douleurs musculaires
- ⇒ Gastro-intestinal: des nausées et des vomissements
- ⇒ Hépatique: une élévation légère à modérée de l'alanine amino transférase s'est produite chez certains patients émergés
- ⇒ Dermatologique: une réaction de type Mazzotti (œdème, prurit et éruption cutanée) peut suivre l'administration d'ivermectine mais souvent légère et transitoire (Campbell William C, 1991).
- ⇒ Œil, oreille, nez, gorge: une conjonctivite transitoire légère et une vision floue ont été rapportées ; symptômes résolus dans les quatre jours (Coulaud et al, 1984). À des doses élevées chez l'Homme et chez les animaux, des troubles visuels (mydriase) ont été observés
- ⇒ Hématologique:
 - augmentation du nombre total de leucocytes huit jours après le traitement. Aucun changement dans le nombre de plaquettes ou le taux de sédimentation des érythrocytes n'a eu lieu.
 - Une dose orale unique d'ivermectine (150 µg / kg) chez 28 patients a entraîné un hématome chez 2 patients et un prolongement du temps de prothrombine chez tous les patients. Ceci a été suggéré en raison d'une éventuelle carence induite par l'ivermectine de la vitamine K
- ⇒ Immunologique : une légère baisse des granulocytes éosinophiles a été suivie d'une augmentation constante ; au jour 28 post-traitement, le niveau était plus du double du niveau initial. Il y a également eu une légère baisse du nombre de lymphocytes et une augmentation du nombre de neutrophiles. Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées.

5.2.9 Toxicité, tératogénicité, mutagénicité :

5.2.9.1 Toxicité :

Des études sur la toxicité aiguë de l'ivermectine chez différentes espèces animales ont montré des variations. En effet, des signes de toxicité au niveau du système nerveux central ont été rapportés chez la souris à la dose de 200 µg/kg et 600 µg/kg chez le rat (tremblements, ataxie) tandis que chez le chien, les signes neurologiques ont été observés pour des doses de 10 mg/kg (Develoux M, 2014).

Dans d'autres études, il a été observé que les singes avaient une faible sensibilité à la toxicité de l'ivermectine puisqu'ils toléraient des doses qui entraînent des signes toxiques sévères chez d'autres espèces animales. En effet, la dose létale médiane (LD50) chez les singes rhésus est de 24 000 µg/kg (Develoux M, 2014).

Dans une étude menée sur 78 individus (Guzzo C. A. et al, 2002), il a été démontré que, chez l'Homme, des doses jusqu'à dix fois supérieures aux doses usuelles ont été parfaitement supportées, sans toxicité au niveau du système nerveux central.

Des cas de surdosage accidentel ont été rapportés chez l'Homme mais sans décès. Les symptômes qui ont été alors observés sont : éruption, œdème, céphalées, vertiges, asthénie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, convulsions, ataxie, dyspnée, paresthésies, urticaire (Develoux M, 2014). Le cas d'un garçon de 16 mois pesant 15 kg ayant ingéré environ 100 à 130 mg d'ivermectine (ampoule de solution injectable) a présenté, dix heures après l'ingestion, une mydriase avec des vomissements fréquents, une pâleur, une tachycardie, une somnolence et une pression sanguine variable. Il a aussi développé un urticaire le lendemain et s'est rétabli après trois jours (INCHEM, 2015).

5.1.9.2 Tératogénicité :

Il a été démontré que l'ivermectine n'a pas d'effet tératogène chez des rats et des lapins recevant des doses de 1500 µg/kg/j pendant plusieurs jours (Develoux M, 2014). La molécule a entraîné des fentes palatines chez des fœtus de souris mais seulement à des doses supérieures à 200 µg/kg/jour (INCHEM, 2015).

Chez la femme, la grossesse est un critère d'exclusion des programmes de traitement par mesure de précaution (Canga Gonzalez Aranzazu et al, 2008). Cependant, dans la réalité, des femmes pouvaient être traitées par inadvertance en raison d'une grossesse non connue au moment de l'administration du médicament. Dans une étude (Pacqué M et al, 1990) menée au Libéria chez 14 000 individus qui ont été traités chaque année pendant trois ans, il a été retrouvé 203 enfants nés chez des femmes traitées par inadvertance. Dans ce petit échantillon, il n'a été observé aucune différence significative dans les anomalies congénitales entre les mères traitées et celles qui ne l'étaient pas. Cependant, étant donné l'échantillon limité, une surveillance était nécessaire.

5.2.9.3 Mutagénicité :

Dans une étude, l'ivermectine n'a pas induit de synthèse d'ADN imprévue dans une culture cellulaire de fibroblastes humains, ce qui suggère qu'elle ne nuit pas à l'ADN (INCHEM, 2015).

5.2.10 Application et utilisation de l'ivermectine par l'OMS pour tenter d'éradiquer cette maladie :

Pour l'onchocercose, deux programmes internationaux de lutte ont été lancés successivement :

5.2.10.1 OCP (1974-2002) :

5.2.10.1.1 Introduction :

Ce programme est apparu grâce au médecin général-inspecteur Pierre Richet et à l'entomologiste Max Ovazza du groupe français ORSTOM (Office de Recherche Scientifique et Technique Outre-mer, devenu en 1998 l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD)). En effet, en 1956, ils créent une section Onchocercose à Bobo-Dioulasso en Haute-Volta (Philippon Bernard & Azodoga Sékétéli, 1998).

En 1960, les scientifiques du groupe ORSTOM travaillant avec l'OCCGE (Organisation de Coordination et de Coopération pour la Lutte contre les Grandes Endémies) ont effectué, sur une période 5 ans (1960-1965), plusieurs études pilotes pour une première campagne anti vectorielle contre *Simulium damnosum* (Philippon Bernard & Azodoga Sékétéli, 1998). Par exemple, en 1961, la zone pilote du haut-bassin de la Volta Noire a subi des séries d'épandage de DDT entre Novembre 1962 et Février 1963 à intervalle de 10 jours (Le Berre R., Ovazza M. & Juge E, 1964). Les captures de simulies effectuées avant, pendant, et après les multiples épandages ont démontré la diminution de la population de 85% durant les 18 mois suivant le traitement (Le Berre R., Ovazza M. & Juge E, 1964).

En 1966, sous la directive du docteur Pierre Richet et R. Leberre avec le soutien du FED (Fond européen de Développement), une mission plus vaste impliquant trois pays (Mali, Burkina Faso et Côte d'Ivoire) fut créée (OMS(3), 2017). Suite à ces différentes expérimentations, les scientifiques de l'ORSTOM/OCCGE devinrent rapidement des autorités mondiales en matière de lutte contre les simulies par des traitements larvicides (OMS(3), 2017).

De là, à l'initiative du Dr N. Ansari (chef de la division des Maladies parasitaires à l'OMS) et de Pierre Richet, une réunion fut faite à Tunis en juillet 1968 (OMS(3), 2017). Cette réunion permit d'examiner les différentes solutions pour lutter contre l'Onchocercose en

Afrique de l'Ouest en utilisant les meilleures méthodes du projet pilote de départ. Au final, ils ont conclu qu'il existait assez de données scientifiques pour qu'une campagne à grande échelle de lutte anti-vectorielle soit réalisée dans la savane de l'Afrique de l'Ouest (Kelly Jim et al, 1986) dit Projet régional (Philippon Bernard & Azodoga Sékétéli, 1998). La méthode préconisée était alors un épandage aérien d'un larvicide non rémanent approprié. De plus, les régions les plus fortement touchées situées le long du bassin du fleuve Volta au Bénin, Ghana, Cote d'Ivoire, Mali, Niger, Togo et Burkina Faso seraient prioritaires (OMS(3), 2017).

Puis, tout s'accéléra : en avril 1969, une nouvelle réunion se fit à Brazzaville (Congo) pour cibler précisément les besoins d'un tel programme. Les gouvernements concernés envoyèrent des demandes d'aide financière et d'appui technique. En réponse, l'OMS, la Banque mondiale et le PNUD firent une réunion de planification à Genève en juillet 1970. Déjà, la coopération si caractéristique du futur OCP était en place (OMS(3), 2017).

5.2.10.1.2 Création de l'OCP :

Le Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'ouest (=OCP), anciennement nommé Programme de lutte contre l'Onchocercose dans le bassin de la Volta (Bynum H, 2005) fut le premier grand programme mis en place pour combattre l'Onchocercose. Il a été créé en 1974 grâce à quatre agences parrainantes de l'ONU : (OMS(3), 2017).

- L'Organisation mondiale de la Santé (OMS)
- Le Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD)
- La Banque mondiale
- L'Organisation des Nations Unies pour l'Agriculture et l'Alimentation (FAO).

Le Programme a couvert 1 200 000 km² pour protéger 30 millions de personnes des conséquences de la "cécité des rivières" dans 11 pays (OMS(3), 2017).

Ce programme comptait deux objectifs fondamentaux :

- Le premier consistait à interrompre la transmission de la maladie pendant une période assez longue (20 ans : longévité des vers adultes) pour stopper un problème de santé publique et un obstacle au développement socioéconomique (Benton Bruce, 2002).
- Le second objectif était de donner aux pays participants les moyens nécessaires de réaliser eux-mêmes cet objectif et de contrôler le développement de cette maladie (OMS(3), 2017).

5.2.10.1.3 Structure organisationnelle de l'OCP ?

Les principaux acteurs et leurs principales fonctions au sein de l'OCP sont les suivants : (Kelly Jim, 1986).

- L'OMS est l'agent d'exécution du programme. Avec le comité des agences parrainantes et les pays participants, elle nomme le Directeur du Programme exécutif de l'OCP. De plus, l'OMS fournit l'assistance technique et administrative au programme.
- Le Comité conjoint du programme : il est chargé de la formulation des politiques. Il se compose de représentants des pays participants, de deux organismes donateurs et de quatre organisations (OMS, Banque mondiale, PNUD et FAO). Il se réunit une fois par an.
- La Banque mondiale gère les fonds pour la lutte.
- Le Comité consultatif est composé de 12 experts (mandat de 2 ans donné par OMS). Il examine les opérations scientifiques et techniques du programme et soumet ses conclusions à l'OMS. Il se réunit 2 fois par an et fait des visites périodiques sur les lieux.
- Des Comités nationaux existent dans chacun des pays participants pour assurer la coordination des activités nationales.
- Ouagadougou, au Burkina Faso, a été choisi comme quartier général des opérations locales, lesquelles ont débuté en 1974.

5.2.10.1.4 La stratégie de lutte :

Au départ, les opérations de lutte étaient exclusivement basées sur l'interruption du cycle de transmission par l'élimination des larves de simulies vectrices. Cette élimination a été réalisée grâce à l'épandage aérien d'insecticides sur les cours d'eaux rapides – gîtes de reproduction. Ces épandages ont été effectués pendant plus de 14 ans afin d'interrompre le cycle de vie du parasite (OMS(4), 2017).

Grâce à la donation du Mectizan® (ivermectine) par Merck & Co. en 1987, les opérations de lutte ont changé. A une lutte exclusive contre le vecteur, s'est ajouté un traitement à l'ivermectine (OMS(3), 2017).

Les 11 pays couverts par le Programme de lutte contre l'onchocerc
Afrique de l'ouest (OCP)



Figure 53 : Carte montrant les pays sous le programme OCP
Source : <http://www.who.int/>

Les pays concernés par le programme OCP (Figure 53) sont : Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ghana, Guinée Bissau, Guinée, Mali, Niger, Sénégal, Sierra Leone et Togo. (OMS(3), 2017).

Les larvicides utilisés ont une faible rémanence, une faible toxicité vis-à-vis de la faune et se dégradent rapidement dans l'eau. Ils tuent les larves mais n'ont aucune action sur les nymphes et les œufs (Agoua H et al, 1991).

Le seul insecticide utilisé par l'OCP de 1975 à 1980 est le téméphos (abate®) (un organophosphoré) (Agoua H et al, 1991). Le téméphos était l'insecticide de choix car il n'a aucun effet résiduel et ainsi reste peu de temps avant d'être dégradé. Il se retrouve à hauteur d'eau où se trouvent les larves et il est non toxique pour l'Homme et les poissons (Paugy Didier, 2001).

Cependant, en 1981 est apparue une résistance en Côte d'Ivoire. De là, on utilisa le chlorphoxime, un organophosphoré, autre insecticide à disposition de l'OCP (Agoua H et al, 1991). Suite à son utilisation, de nouveau une résistance émergea en novembre 1981. Du coup, on utilisa une endotoxine bactérienne produite par fermentation de *Bacillus thuringiensis* H. 14-Teknar® mais d'emploi difficile et beaucoup plus onéreuse que l'abate® (Mouchet J, 1986).

Au final, l'OCP disposait de six larvicides pour pallier aux résistances (Agoua H et al, 1991) : le téméphos, la chlorphoxime, le Teknar®, un pyréthrianoïde (Permethrine), d'un organophosphoré le pyraclofos et d'un carbamate (carbosulfan®). On utilise les produits en rotation suivant les saisons pour minimiser le risque de résistance. Cette tactique complique les opérations, mais le programme a les moyens de l'appliquer (Mouchet J, 1986).

5.2.10.1.5 Introduction de l'ivermectine :

En 1981, une évaluation indépendante de l'OCP déplora « le manque de traitement filaricide par voie d'administration simple permettant d'éliminer *O. volvulus* » (Bynum H, 2005). La découverte de l'ivermectine signa un espoir.

En 1987, le Mectizan® est devenu disponible. Il était nécessaire de s'assurer qu'il était sans risque pour l'Homme d'où les premiers traitements à base communautaire mis en place (Pacqué Michel, 1998). Ces études ont mis en évidence la sécurité du médicament et son efficacité : il a été démontré qu'il y avait une réduction de près de 40% de l'incidence d'une nouvelle infection après un traitement avec une couverture très large (Pacqué Michel, 1998). Puis, Merck & Co annonça qu'il fournissait gratuitement le médicament en créant le Mectizan Donation Program (=MDP) et « aussi longtemps que nécessaire » (Dadzie Yankum, 1998).

5.2.10.1.6 Les résultats :

Lorsque l'OCP a été officiellement clos en décembre 2002 (OMS(3), 2017), il avait réussi à éliminer l'onchocercose en tant que problème de santé publique dans 10 des 11 pays (Figure 54 et 55). Dans le 11^{ème} pays – la Sierra Leone – des années de guerre civile avaient empêché l'OCP d'accomplir sa mission.

Pendant ses 28 années d'opérations, l'OCP a : (OMS(3), 2017).

- libéré 18 millions d'enfants du risque de la cécité
- empêché 600 000 personnes de devenir aveugles
- récupéré 250 000 km² de terres abandonnées pour remise en culture

Pour illustrer le succès du programme, l'OMS a mis à disposition deux cartes (Figure 54 et 55) permettant de comparer la prévalence de l'Onchocercose avant sa création et après sa fin :

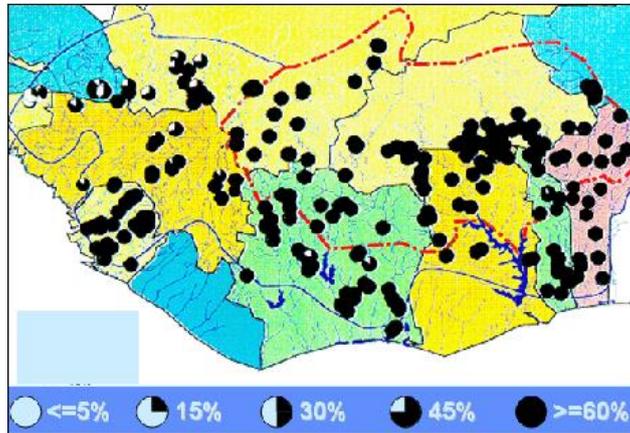


Figure 54 : Carte de l'Afrique de l'Ouest : Prévalence (%) de l'onchocercose avant 1974
Source : <http://www.who.int/>

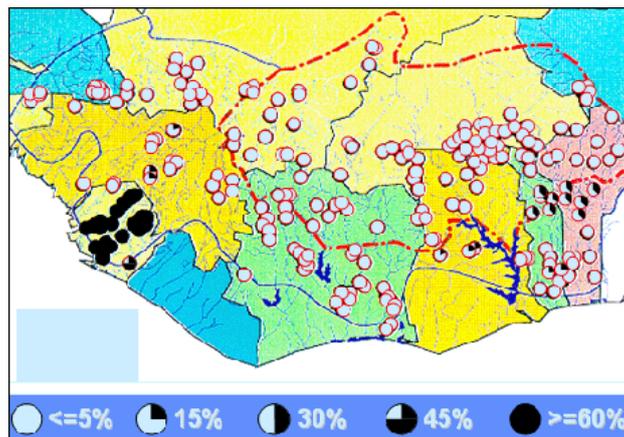


Figure 55 : Carte de l'Afrique de l'Ouest : Prévalence (%) de l'onchocercose à la fin de l'OCP
Source : <http://www.who.int/>

De plus, on peut évaluer le succès de l'OCP par le T.A.P (Taux Annuel de Piqûre) et le P.A.T (Potentiel Annuel de Transmission) qui vont permettre de quantifier la transmission de l'onchocercose. Avant 1975 (Figure 56), 56% des points de capture avaient un PAT supérieur à 800 d'où une hyperendémie, 35% avaient une PAT variant de 100 à 800 et 9% avait un PAT inférieur à 100 (Agoua H, 1991).

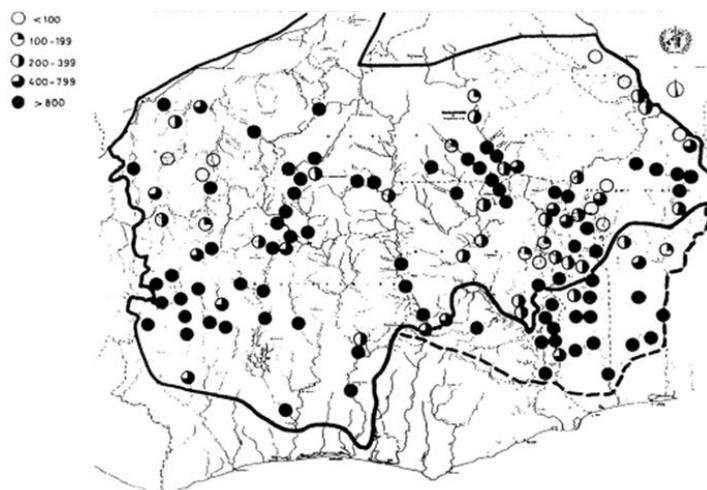


Figure 56 : Carte OCP avant 1975 montrant les PAT
Source : (Agoua H, 1991)

En 1983 (Figure 57), le PAT était inférieur à 100 dans 85% des points de capture. Là où les PAT restaient élevés, il y avait des guerres (Sierra-Leone) ou une résistance aux larvicides. Sur le flanc Est, les PAT restaient élevés dus à la migration des simulies depuis le Sud (zone non traitée) (Agoua H, 1991).

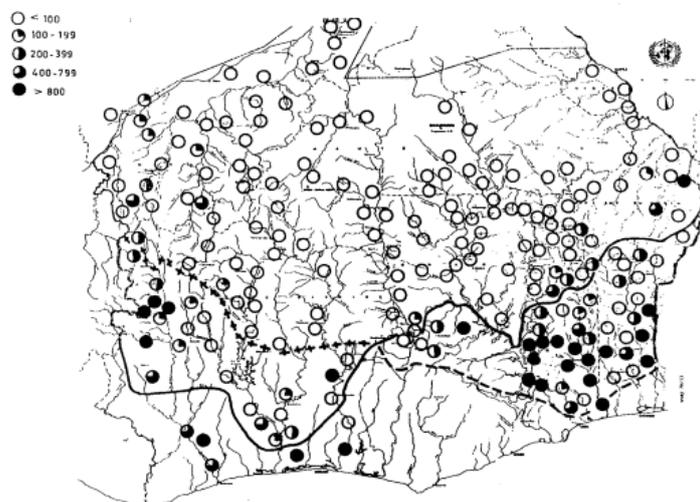


Figure 57 : Carte OCP en 1983 montrant les PAT
Source : (Agoua H, 1991)

Sur la carte de 1989-1990 (Figure 58), on remarque que les PAT ont baissé même sur le flanc Est.

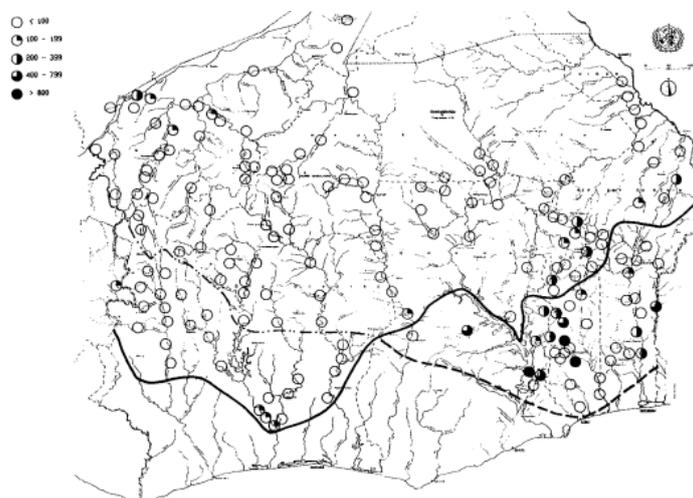


Figure 58 : Carte OCP en 1990 montrant les PAT
Source : (Agoua H, 1991)

Ainsi, la lutte anti vectorielle menée par l'OCP a donné de très bons résultats.

Pour appuyer ces résultats, une étude menée par Remme J., De Sole G. et Van Oortmarssen G.J entre décembre 1988 et février 1989 décrit les charges en microfilaires communautaires (=CMFL= nombre moyen de microfilaires par « skin-snip ») dans 55 villages

issus de la zone centrale du Programme de lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest. Sur ces 55 villages (Figure 59), dix-huit étaient situés la zone de la Phase I, où la lutte anti vectorielle avait commencé en 1975; onze villages se trouvaient dans la zone de la Phase II, où le contrôle avait commencé en 1976 ; et vingt-six villages de la zone de la Phase III où le contrôle avait commencé 1977.

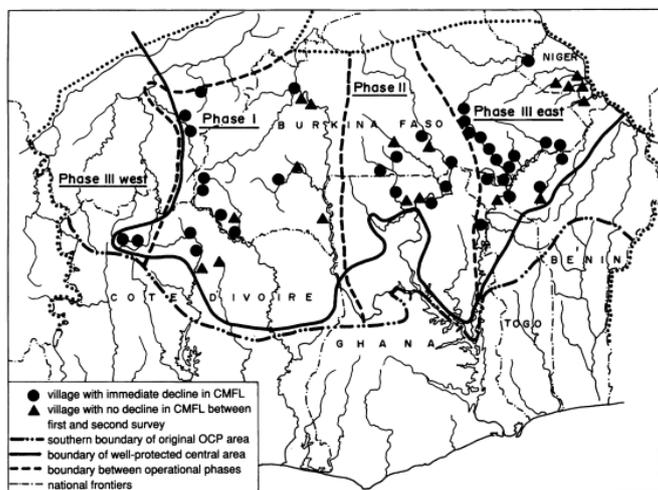


Figure 59 : Carte pour localiser les villages des différentes phases de l'étude présentée
Source : Remme J., De Sole G., Van Oortmarssen G.J, 1990

Les résultats de l'étude ont été comparés à des prédictions faites grâce à un modèle hôte-parasite développé spécifiquement pour analyser l'impact de la lutte anti-vectorielle (=ONCHOSIM).

Les figures 60a et 60b montrent les tendances prévisibles des CMFL et la prévalence de l'infection : on observe que la CMFL chute rapidement les 8 premières années pour arriver à des valeurs proches de zéro après 12-14 ans de lutte. De plus, on observe sur la figure que plus le niveau d'endémicité de départ est élevé, plus l'attente est longue avant que la prévalence ne commence à diminuer. Puis, une chute rapide pour atteindre un niveau très bas après 15 ans de contrôle est observée.

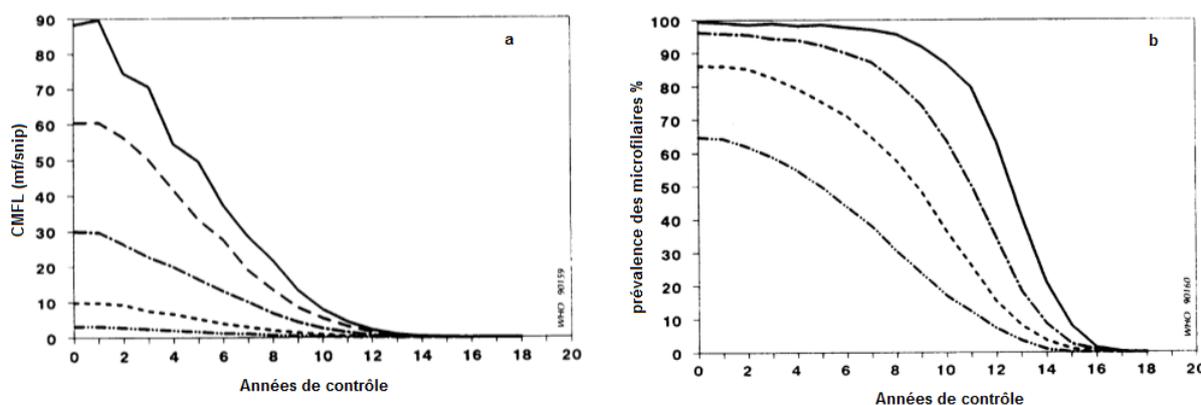


Figure 60 : Prédications de CMFL (a) et prévalence de l'infection (b) en fonction des années de contrôle
Source : Remme J., De Sole G., Van Oortmarssen G.J, 1990

Pour comparer (Figure 61), les 55 villages ont été divisés suivant leur niveau d'endémicité initiale : 30-90 microfilaries/snip, 10-30 mf/s et 3,3-10 mf/s. Les figures a et b ci-dessous montrent les tendances des CMFL et la prévalence de l'infection pour un niveau d'endémicité >30mf/s (les autres catégories présentant un résultat similaire) : la tendance était très prédite. La chute prévue de la prévalence a été observée dans tous les villages et le taux de déclin dépend du niveau initial d'endémicité.

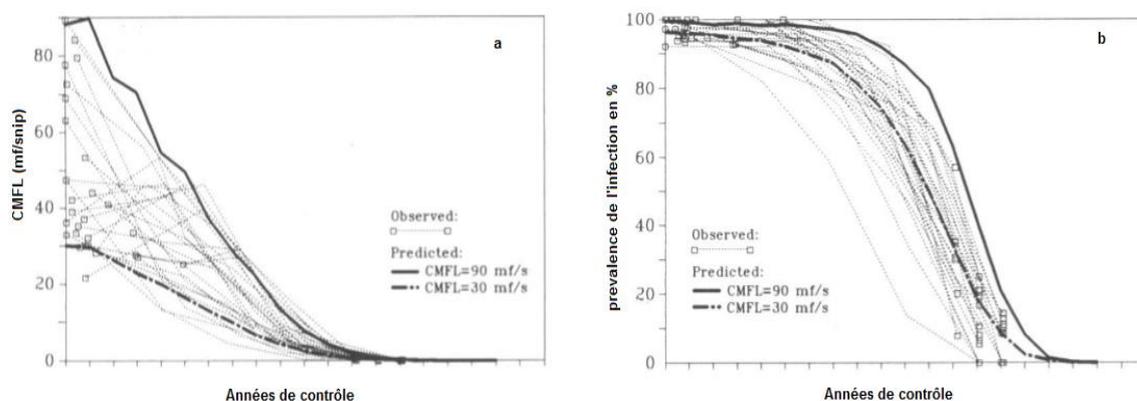


Figure 61 : Selon niveau d'endémicité (30-90 mf/s, 10-30 mf/s et 3,3-10 mf/s), tendances des CMFL(a) et prévalence de l'infection(b) pour un niveau d'endémicité
Source : Remme J., De Sole G., Van Oortmarssen G.J, 1990

Au final, il y avait généralement un accord entre les tendances observées et prédites. Après 14 ans de lutte anti-vectorielle, le niveau de l'onchocercose est tombé à un niveau si bas que l'on envisageait de mettre fin aux larvicides. Cette étude traduit bien le succès de l'OCP.

Le coût total estimé de l'OCP a été de 550 millions de dollars US, soit moins de 1 dollar par an pour chaque sujet protégé (Cahiers d'études et des recherches francophones, 2000).

5.2.10.2 APOC (1996-2010) :

5.2.10.2.1 Introduction :

De 1989 à 1994, les Organisations Non Gouvernementales de Développement (ONGD) ont mises en œuvre la distribution de masse de l'ivermectine via le programme de distribution d'ivermectine (PDI) (OMS(5), 2017).

Le groupe de coordination de l'ONGD pour la lutte contre l'onchocercose a été créé en 1991 au siège de l'OMS. Puis, après le succès de l'OCP et grâce aux connaissances, est né en 1995, un programme pour agrandir le combat dans le reste de l'Afrique appelé le programme africain pour la lutte contre l'onchocercose (APOC) (OMS(5), 2017). Ce dernier a pris effet en avril 1996 (Cahiers d'études et de recherches francophones, 2000).

Le coût total de ce programme a alors été estimé à 161 millions de dollars soit 0.25 dollar par malade par an (Dadzie Yankum, 1998).

5.2.10.2.2 Au préalable :

Afin de pouvoir combattre l'onchocercose, le premier défi de l'APOC et de ses acteurs était d'établir une carte précise car la répartition de la maladie au niveau régional n'était pas bien délimitée (Boussinesq Michel, 2015).

Face à eux se trouvait une grande superficie d'environ 14 millions de km² et les méthodes d'enquête traditionnelles étaient compliquées à mettre en œuvre à une si grande échelle (Zouré Honorat GM, 2014). De là, un outil fut conçu par le TDR de l'OMS (=Programme spécial UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation sur les maladies tropicales) en 1993 (Zouré Honorat GM, 2014) pour déterminer la répartition géographique de la maladie et identifier les communautés à traiter (OMS(6), 2017). L'outil est dénommé REMO ou cartographie épidémiologique rapide de l'onchocercose.

Ce système se base sur la présence de bassins fluviaux pour identifier les communautés à grand risque car proches des gîtes de reproduction. De là, un échantillon est évalué en recherchant des onchocercoses sur 50 adultes (d'au moins 20 ans et ayant résidé dans la communauté pendant au moins 10 ans) par village. Si 20% ou plus des adultes ont des nodules, le traitement de masse est nécessaire (Zouré Honorat GM, 2014).

Un code de trois couleurs est utilisé sur les cartes REMO :

- Zones rouges : zones prioritaires
- Zones vertes : traitement non nécessaire
- Zones jaunes : résultats pas clairs = enquêtes épidémiologiques supplémentaires nécessaires

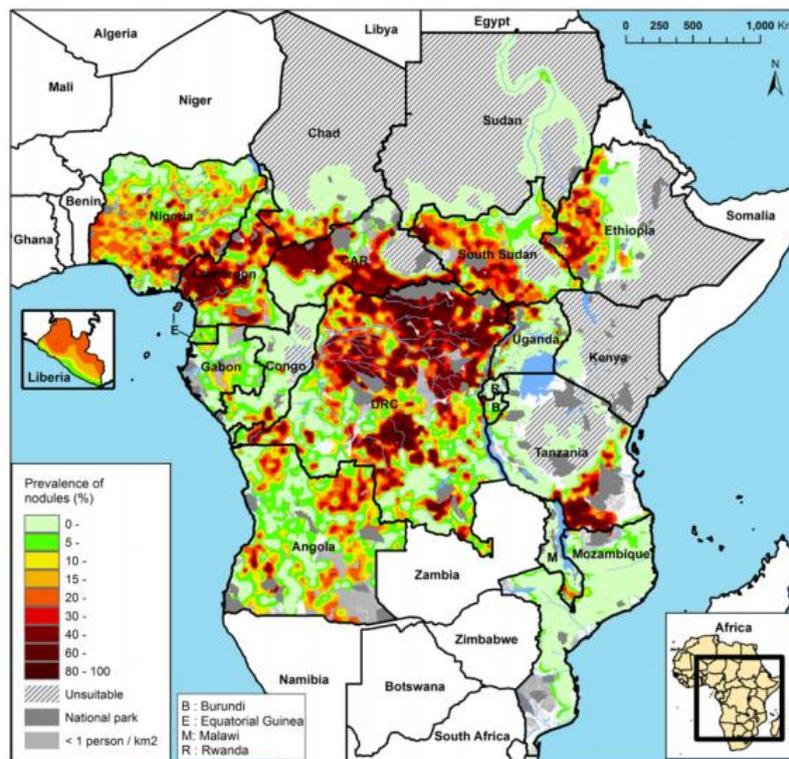


Figure 62 : Carte de la prévalence des nodules dans les pays APOC
 Source : Zouré Honorat GM, 2014

5.2.10.2.3 L'APOC : acteurs et stratégie :

L'APOC a couvert 19 pays (Figure 63) : Angola, Burundi, Cameroun, Congo, Ethiopie, Gabon, Guinée Equatoriale, Kenya, Libéria, Malawi, Mozambique, Nigéria, Ouganda, République Centre Africaine, République Démocratique du Congo, Rwanda, Soudan, Tanzanie et Tchad non couverts par le programme OCP (Dadzie Yankum, 1998). Et, un rapport de l'OMS a indiqué qu'il souhaitait voir l'élimination de la cécité des rivières au Yémen d'ici 2015.

Dans ces pays, 6,4 millions d'individus vivent dans des zones où *O. volvulus* entraîne une cécité et 8,6 millions dans des zones où le parasite est la cause d'un prurit sévère (Cahiers d'études et de recherches francophones, 2000).



Figure 63 : Carte représentant les pays APOC
 Source : <http://www.who.int/blindness/partnerships/APOC/fr/>

A l'opposé de l'OCP, l'APOC repose sur un véritable partenariat entre l'OMS, plusieurs ONG internationales et locales, Merck & Co, des donateurs privés et des agences de l'ONU (Cahiers d'études et de recherches francophones, 2000).

La Banque mondiale est l'agent fiscal et l'OMS est l'agent d'exécution du programme (OMS(5), 2017).

La stratégie innovante pour la distribution du médicament est le TIDC (Figure 64) ou Traitement à l'Ivermectine sous Directives Communautaires (en remplacement du traitement mobile à grande échelle sous l'OCP) (Bynum H, 2005). Ce système permet de déléguer, de rendre les communautés locales responsables de leur propre traitement (Bynum H, 2005) sous la supervision de l'infirmier ou de l'agent de santé du centre sanitaire à proximité (Figure 65). Ainsi, ce système assure la durabilité du traitement.

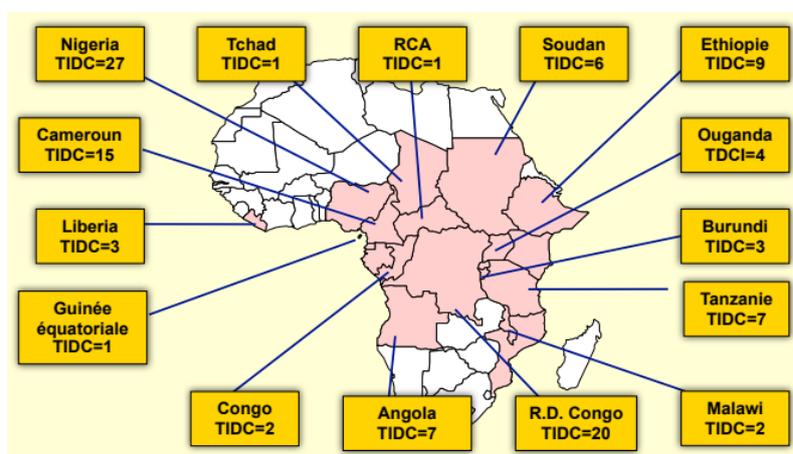


Figure 64 : Schéma des 108 projets de TIDC approuvés sous APOC
 Source : Boussinesq Michel, 2012

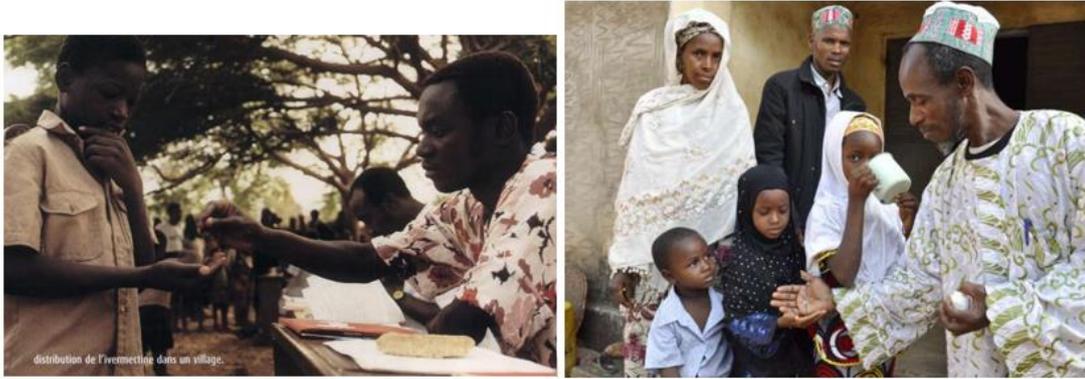


Figure 65 : Photos illustrant la distribution de l'ivermectine au sein de villages
Sources : Bynum H, 2005 / <http://www.infectiologie.com/>

5.2.10.2.4 Les objectifs :

L'APOC a pour but de traiter plus de 90 millions de personnes par an pour permettre de protéger 115 millions d'individus à risque et en prévenant alors 40.000 cas de cécité (OMS(5), 2017).

L'objectif principal est la mise en place d'un traitement à l'ivermectine sous directives communautaires efficaces et durables dans toutes les zones endémiques de l'APOC pour finalement se désengager progressivement. Le but du programme est d'amener les communautés à une autonomie d'élimination de ce problème de santé publique (OMS(7), 2017). Afin d'y parvenir, l'APOC a établi six objectifs : (OMS(7), 2017).

- Mise en place de programmes nationaux de lutte dans tous les pays endémiques de l'Afrique.
- Exécuter les activités de lutte conjointement avec d'autres interventions sanitaires comme la distribution de moustiquaires imprégnées, la supplémentation en vitamine A...
- Déterminer quand et où arrêter le traitement
- Réduire le risque de transmission de l'onchocercose en provenance des pays de l'ex-OCP
- S'assurer l'entière responsabilité de la lutte contre l'onchocercose par les communautés
- Cesser toutes les opérations sans compromettre les acquis

5.2.10.2.5 Les résultats :

Nombre de traitements donnés :

Pour cela, nous nous basons sur l'étude d'Ogoussan T. Kisito et Hopkins Adrian sur l'évolution des traitements distribués entre 1988 (l'ivermectine a commencé à être distribuée pendant l'OPC) et 2008. Une dose de traitement approuvée correspond à 3 comprimés de 3 mg de Mectizan. En 1988 (Figure 66), 255 000 doses ont été approuvées. Puis, cela n'a pas cessé d'augmenter en millions par année. En 2008, un total de 697 millions de doses a été approuvé.

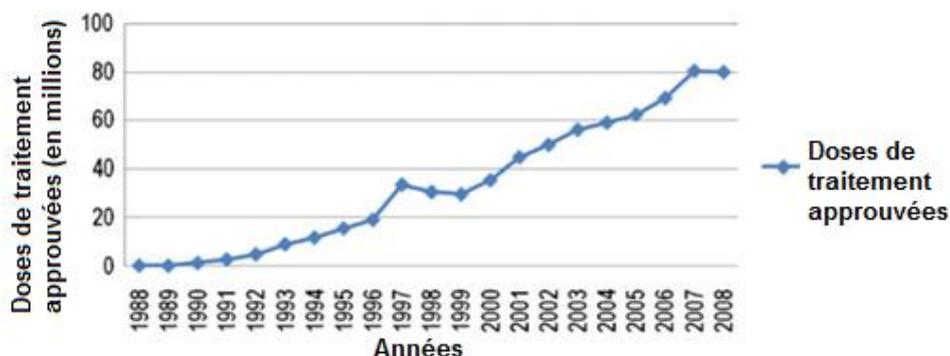


Figure 66 : Nombre de doses approuvées entre 1988 et 2008 pour tous les programmes de lutte
Source : Ogoussan T. Kisito et Hopkins Adrian, 2011

Concernant les comprimés, depuis 1988 (Figure 67), on retrouve de même une augmentation considérable pour arriver à 339 millions de comprimés envoyés pour le contrôle de l'onchocercose. En 2008, on observe une légère baisse due à un stock restant soit 229 millions de comprimés.

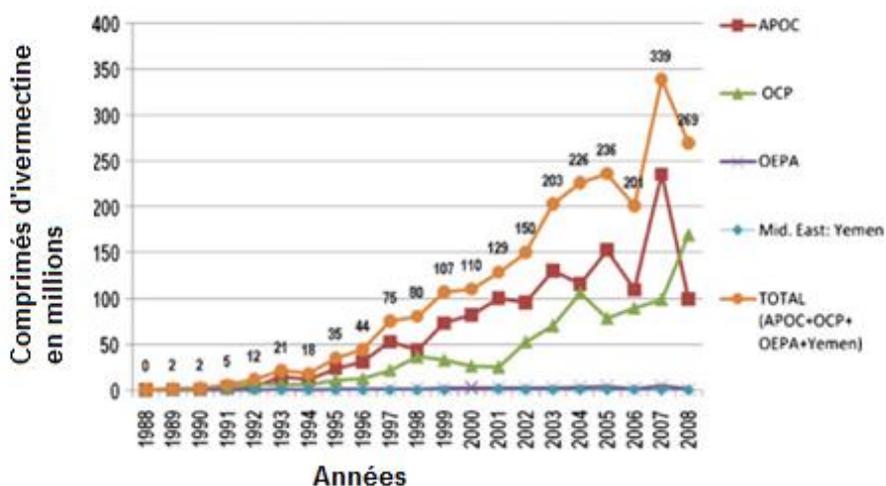


Figure 67 : Nombre de médicaments d'ivermectine envoyés entre 1988 et 2008 dans tous les programmes
Source : Ogoussan T. Kisito et Hopkins Adrian, 2011

Puis, des données plus récentes sont parues (Figure 68) :

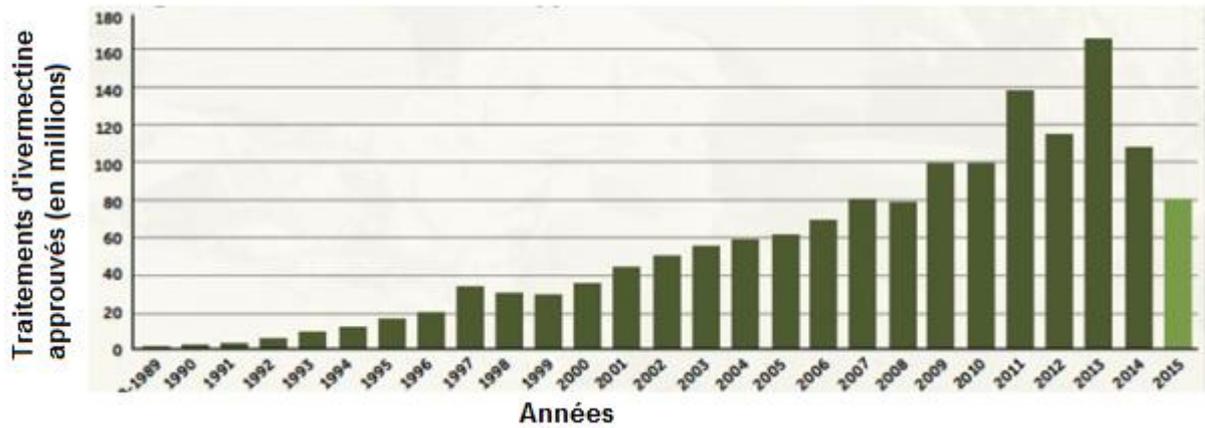


Figure 68 : Traitements approuvés d'ivermectine entre 1989 et 2015
Source : <http://www.mectizan.org/>

Au final, depuis 1988, plus de 60 millions d'individus ont été traités chaque année et plus d'un milliard de traitements ont été fournis par Merck & Co pour combattre *O. volvulus* (Boussinesq Michel, 2015).

Des enquêtes d'évaluation :

Ces dernières ont été menées pour déterminer si les prévalences allaient baisser comme prévu par les modélisations mathématiques (tenant compte du niveau d'endémicité de départ). Pour exemple, dans l'article de Tekle H et al. (2016), les scientifiques rapportent les résultats d'évaluations épidémiologiques effectuées entre 2008 et 2014 pour évaluer l'élimination d'*O. volvulus*. L'étude a été menée dans 639 villages (=127 665 individus) de l'APOC.

La figure 69 illustre le modèle d'élimination : Après un premier cycle de traitement, on retrouve une diminution considérable de la charge parasitaire donc l'intensité de l'infection par *O. volvulus*. Puis, après chaque nouveau cycle, la charge parasitaire continue de diminuer de façon plus lente jusqu'à son "point d'arrêt" (phase 2).

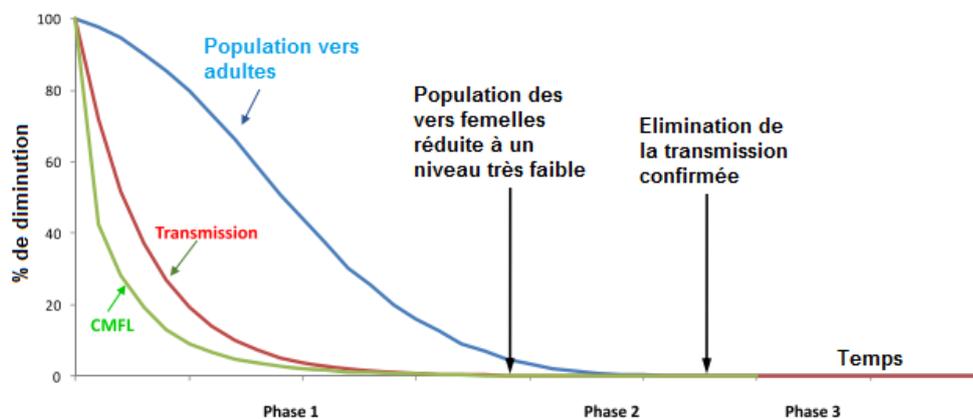


Figure 69 : Modèle d'élimination de l'onchocercose
Source : Tekle H et al. 2016

En phase 2, la charge parasitaire est si faible que toute transmission est compliquée. Cependant, la surveillance active est nécessaire pour éviter de passer à côté d'une recrudescence du parasite. Si rien n'est détecté sur une période d'au moins 3 ans, on passe en phase 3 avec une surveillance de routine pour détecter une éventuelle réintroduction d'une infection provenant d'autres zones.

Pour cette étude, Les scientifiques se sont référés à un système de tendances attendues.

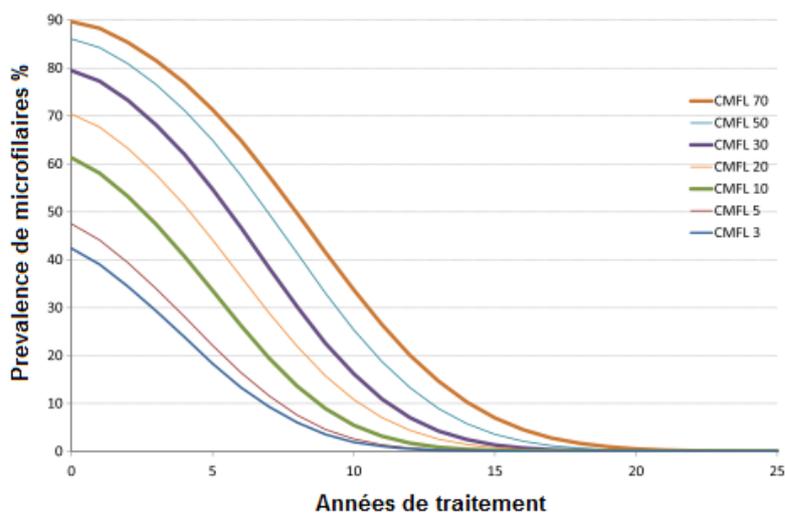


Figure 70 : Tendances prédites de la prévalence de microfilaires
Source : Tekle H et al. 2016

La figure 70 montre les tendances prédites de la prévalence de microfilaires pour divers niveaux d'endémicité. Les résultats ont été séparés en trois catégories :

- élevé $CMFL > 30 \text{ mf/s}$
- modéré $10 < CMFL \leq 30 \text{ mf/s}$
- faible $CMFL \leq 10 \text{ mf/s}$

La figure 71 montre les prévalences observées par rapport aux tendances prévues pour une $CMFL > 30 \text{ mf/snip}$. Les résultats sont affichés sous la forme d'un cluster dans le graphique : si les valeurs de prévalence observées sont en accord avec les prédictions, la prévalence maximale observée de microfilaires pour les villages interrogés devrait être comprise dans la fourchette de prévalence prédite par le modèle.

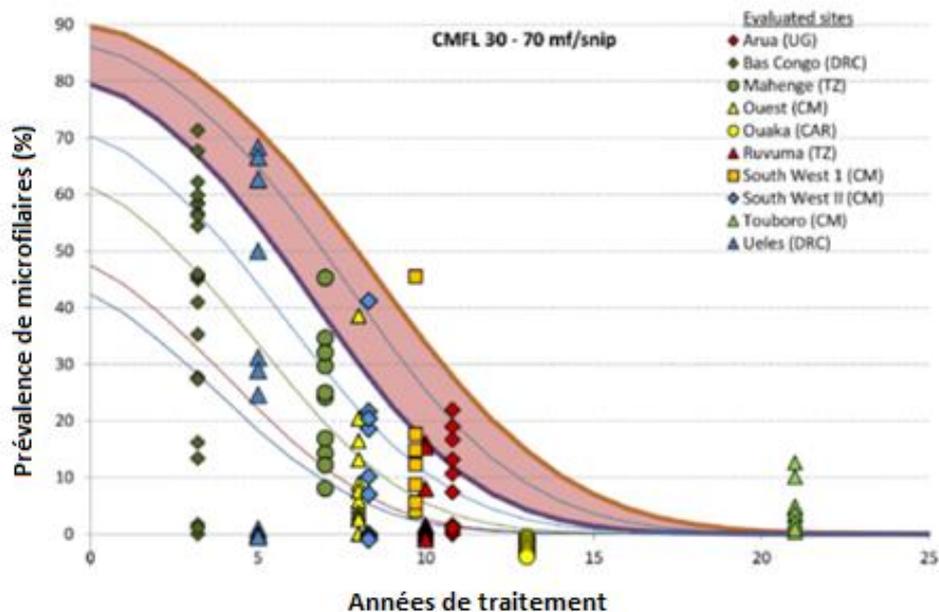


Figure 71 : Résultats des prévalences en microfilaries dans les villages interrogés
Source : Tekle H et al. 2016

En général, les résultats de l'étude suivent les prédictions mathématiques avec les prévalences les plus élevées dans la bande rosée de prédiction et les prévalences pour les villages moins endémiques tombant au-dessous.

Il y a deux exceptions. Pour la zone d'Ouaka, la prévalence observée était nulle dans tous les villages, ce qui était beaucoup plus faible que dans les prédictions. Dans la zone de Touboro dans le nord du Cameroun, la prévalence était au contraire plus élevée que prévu.

Au final :

Selon une étude de Coffeng E. Luc et al (2013), avant le début de l'APOC, 1,6 million de DALY (=années de vie ajustées sur l'incapacité : mesure basée sur le temps qui combine les années de vie perdues du fait de la mortalité prématurée et les années de vie vécues avec une incapacité) soit 22,8 DALY pour 1 000 personnes a été perdu à cause de l'onchocercose.

La prévalence de l'infection a diminué passant de 45% en 1995 à 31% en 2010 et à 18% en 2015. Sur le même profil, la prévalence du prurit a été réduite à 14% (1995) à 6% (2010) à 2% (2015) et la prévalence de la déficience de l'acuité visuelle a été réduite à 1,2% (1995) à 0,8% (2010) à 0,6% (2015).

Selon l'OMS, à la date de Décembre 2014 :

- 112,4 millions d'individus ont été traités régulièrement
- 571 409 500 comprimés d'ivermectine livrés
- Réduction de la prévalence de l'infection de l'onchocercose de 61%
- Réduction de la prévalence du prurit de 66%
- Réduction de la prévalence de la cécité de 50%

- Nombre total de DALYs évité jusqu'en 2011: 9,8 millions

Pour conclure, les résultats de l'APOC ont été très satisfaisants comme l'illustre la figure 72.

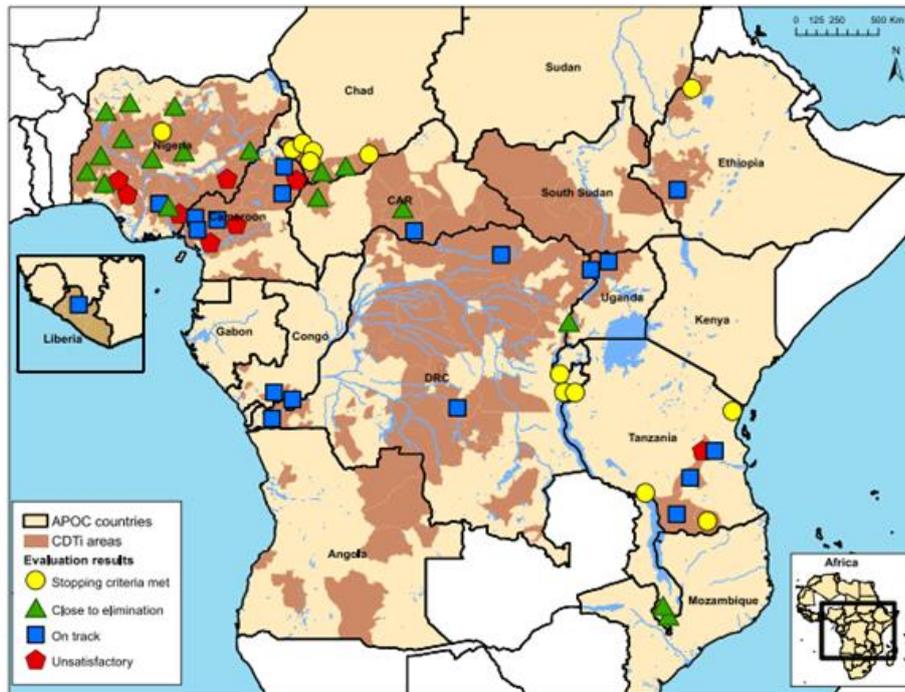


Figure 72 : Carte de l'APOC montrant l'avancée de l'élimination de l'onchocercose
Source : <http://www.infectiologie.com/>

5.2.10.2.6 Mais il faut faire face à des contraintes :

1^{er} problème : Un effet secondaire grave : Encéphalopathie

Dans une étude de Twum-Danso AY Nana (2003), il a été rapporté que sur l'ensemble des pays endémiques sous traitement de masse, 85% des cas d'effets secondaires graves (= ESG) ont été signalés au Cameroun. Cependant, ce pays recevait moins de 5% des traitements totaux.

De plus, il a été rapporté dans cette étude que 97 des 176 rapports provenant du Cameroun étaient des cas d'encéphalopathie après un premier traitement par ivermectine. Le premier cas datait de 1990 et ils ont rapporté 34 signalements en 1999. Et, comme le montre la figure 73, tous les cas rapportés proviennent de régions endémiques à Loa loa dans la région centre-sud du pays.



**Figure 73 : Distribution géographique des cas avec effets secondaires graves (ESG) de l'ivermectine rapportés entre 1989 et 2001 de l'étude ci-dessous citée
Source : Twum-Danso AY Nana, 2003**

Parmi ceux-ci, il y avait 63 cas avec assez de données pour diagnostiquer une encéphalopathie de *L. loa* «probable» ou «possible» suite au traitement par ivermectine. Plus tard, en 2009, plus de 400 cas seront signalés notamment au Cameroun et en RDC (Boussinesq Michel, 2012).

Dans une étude de Boussinesq Michel (1997), il a démontré que le traitement par l'ivermectine peut entraîner des effets néfastes chez ceux présentant plus de 8000 microfilaries/ml de sang de *L. loa* et que les individus ayant plus de 30 000 *Loa mf/ml* risquaient de développer de graves réactions neurologiques type encéphalopathie.

Ainsi, il était nécessaire d'identifier les zones à haut risque : RAPLOA ou cartographie de co-infection avec la Loase mise au point par le TDR avec l'aide financière de l'APOC. Cet outil utilise un questionnaire sur l'historique des vers visibles dans la partie inférieure de l'œil (OMS(8), 2017). Les résultats du RAPLOA aident à la planification du traitement à l'ivermectine en évitant des risques.

En décembre 2010, la cartographie a été achevée (Figure 74) : elle est basée sur des données d'enquêtes collectées dans plus 4.700 villages de 11 pays africains !

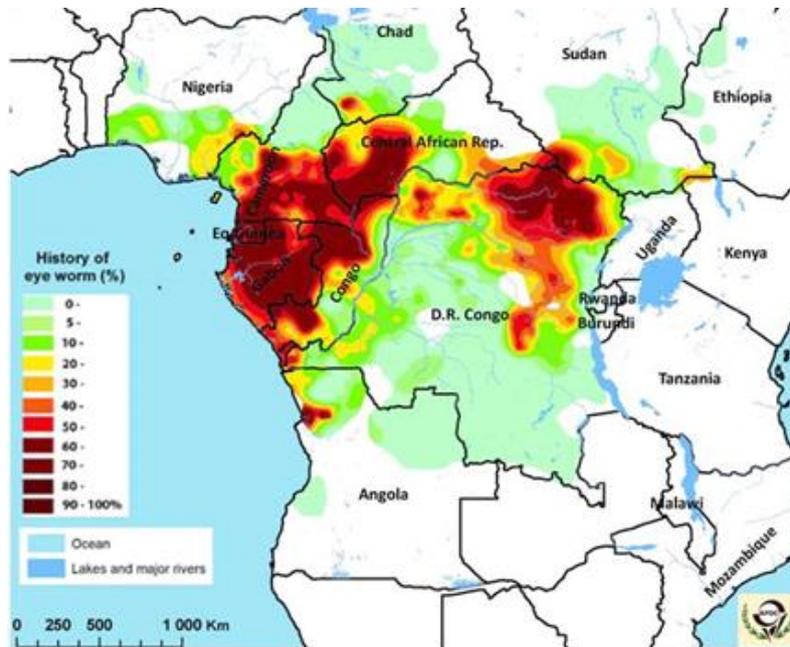


Figure 74 : Carte RAPLOA (cartographie de co-infection de l'onchocercose avec la Loase)
Source : OMS(8), 2017

De là, en juin 2004, le Comité d'Experts du Mectizan et le Comité Consultatif Technique ont émis des recommandations : améliorer l'éducation et la formation des communautés, des distributeurs et de l'ensemble du personnel de santé quant à l'identification et la prise en charge des ESG (Comité d'Experts du Mectizan, 2004).

2^{ème} problème : L'émergence d'une résistance :

L'utilisation de l'ivermectine se fait en masse car elle est au cœur de la lutte contre l'onchocercose. Prise annuellement, elle réduit les charges parasitaires et les maintient à des niveaux très bas pendant 9 à 12 mois d'où une diminution de la transmission (Osei-Atweneboana Y. Mike et al, 2012). Cependant, le risque est de voir apparaître une résistance.

Cette préoccupation est justifiée après plusieurs études comme celle de Osei-Atweneboana Mike et al (2007) faite au Ghana qui montre les premières preuves parasitologiques et épidémiologiques de la résistance à l'ivermectine dans les populations d'*O. volvulus*. En plus de cette preuve, des changements se sont produits sur le gène de la b-tubuline (Eng JK et al, 2006), au niveau de l'isotype 1, et ceci a été lié à la résistance à l'ivermectine chez *O. volvulus*.

Concernant l'étude épidémiologique réalisée par l'équipe de Osei-Atweneboana Mike Y (2007) ; elle a été menée dans les savanes du Ghana, entre octobre 2004 et juin 2005 chez 2501 individus (soient 19 communautés endémiques d'onchocercose et une communauté supplémentaire Begbomdo, qui n'a jamais reçu d'ivermectine avant l'étude). Le but de l'étude était d'évaluer la charge parasitaire au niveau du derme en pré-traitement et à J+30 puis en suivi à J+90 et J+180 post-traitement.

- **En pré-traitement :** On observe, dans le tableau 2, une prévalence variant d'une communauté à l'autre. En effet, 63% des communautés traitées avaient une prévalence de microfilaires de 15% alors que 26% avaient une prévalence de plus de 35%. De plus, la CMFL a montré une tendance similaire avec 74% des communautés traitées ayant CMFL de moins de 1 mf/snip et 26% ont une CMFL de 1, 20-2,85 mf/s.

La communauté de Begbomdo n'ayant jamais eu d'ivermectine avant présentait une forte prévalence et CMFL. Parmi les communautés traitées, Kyingakrom avait la plus forte endémicité alors qu'elle avait reçu 17 cycles de traitement !

	Rounds of ivermectin treatment	Number examined	Microfilaria prevalence at 7 days pretreatment	CMFL at 7 days pretreatment (microfilariae per snip)	Microfilaria prevalence at 1 month post-treatment	CMFL at 1 month post-treatment (microfilariae per snip)
Atebubu district						
Akrakuka	12	139	21.6%	0.91	0	0
Asubende	19	79	13.9%	0.62	0	0
Baaya	18	161	8.7%	0.28	0	0
Beposo	18	124	4.8%	0.39	0	0
Faoamang	18	225	9.7%	0.34	0	0
Hiampe	18	238	5.0%	0.21	0	0
Mantukwa	17	176	14.3%	0.48	0	0
Mempeasem	18	66	6.1%	0.31	0	0
Senyase	18	187	4.3%	0.36	0	0
Kintampo district						
Dwere	7	66	7.5%	0.09	0	0
Gomboi	7	64	7.8%	0.27	0	0
Kyingakrom	17	61	50.8%	2.85	1.63%	0.0070
New Longoro	17	174	35.8%	1.42	1.72%	0.0120
Nkoranza district						
Ayeredede	12	139	2.2%	0.06	0	0
Nyemberekyere	6	142	21.1%	0.96	0	0
East Gonja district						
Bankaba	6	72	15.0%	0.97	0	0
Chabon	6	110	51.8%	2.51	2.72%	0.0110
Jagbenbendo	12	150	43.3%	2.12	0.70%	0.0047
Wlae	10	52	38.5%	1.20	0	0
*Begbomdo	1	76	72.4%	15.95	3.95%	0.0277

Tableau 2 : Illustration des résultats de la prévalence en microfilaires d'*Onchocerca volvulus* et de la CMFL chez les communautés évaluées en pré-traitement et à J+30 ; Source : Osei-Atweneboana Mike Y et al, 2007

- **A J+30 après le traitement :** On observe une réduction globale de plus de 99% pour la charge parasitaire. De plus, on observe que même si la charge parasitaire était significativement plus élevée à Begbomdo 7 jours avant le traitement, au 30ème jour après, il n'y avait pas de différence au niveau de la réduction avec les communautés traitées ce qui montre l'efficacité de l'ivermectine (Tableau 2).

	Average number of treatments of participants (SD)	Number of participants*	Microfilaria density per snip at day 7 before treatment	Microfilaria density per snip at day 30 after treatment (% of pretreatment)	Microfilaria density per snip at day 90 after treatment (% of pretreatment)	Microfilaria density per snip at day 180 after treatment (% of pretreatment)
Asubende	14.4 (3.7)	12 (14)	2.40	0	0	0.53 (22.10%)
Baaya	13.5 (2.7)	21 (24)	1.38	0	0	0.17 (12.31%)
Beposo	13.8 (1.5)	10 (12)	2.24	0	0	0.37 (16.50%)
Hiampe	12.3 (3.8)	18 (22)	2.97	0	0.07 (2.16%)	0.48 (16.16%)
Senyase	13.1 (3.4)	10 (13)	1.69	0	0 (0)	0.27 (15.97%)
Kyingakrom	13.2 (2.1)	38 (42)	6.44	0.03 (0.47%)	1.36 (21.12%)	3.47 (53.88%)
New Longoro	12.5 (2.9)	62 (70)	5.91	0.04 (0.67%)	0.42 (7.11%)	1.33 (22.50%)
Jagbenbendo	10.4 (1.6)	65 (70)	8.01	0.01 (0.12%)	0.91 (11.36%)	2.91 (36.32%)
Wiae	8.6 (1.4)	25 (30)	3.41	0	0.29 (8.50%)	1.01 (29.61%)
Begbomdo†	1 (0)	40 (45)	30.09	0.04 (0.13%)	0.87 (2.89%)	3.79 (12.60%)

Tableau 3 : Illustration des résultats de la densité en microfilaires d'*Onchocerca volvulus* chez les communautés évaluées à J+30/+90/+180 ; Source : Osei-Atweneboana Mike Y et al, 2007

- **A J+90 après le traitement :** On observe une augmentation de la densité parasitaire dans six communautés dans le repeuplement des microfilaires cutanées dans six communautés dont Begbomdo (Tableau 3). Et, il y a eu une forte recrudescence, entre le jour 30 et le jour 90, dans quatre communautés (Kyingakrom, Jagbenbendo, New Longoro et Waie).
- **A J+180 après le traitement :** Les scientifiques découvrent « un schéma alarmant de repeuplement dans deux communautés : Kyingakrom et Jagbenbendo avec des densités de repeuplement supérieures à 30% par rapport au pré-traitement » (Tableau 3).

Mais comment expliquer cette résistance ?

La bêta-tubuline est le principal composant des microtubules qui sont impliqués dans les fonctions essentielles des cellules comme le transport et le mouvement et peuvent jouer un rôle important dans la réponse d'*O. volvulus* à l'ivermectine.

Dans ce contexte, dans l'étude de Bourguinat Catherine et al (2006) menée dans la vallée de Mbam au Cameroun, les scientifiques ont analysé les génotypes et phénotypes de vers adultes d'*O. volvulus* recueillis sur 100 nodules avant l'introduction de l'ivermectine. Puis, ils ont exposé la répartition des fréquences des allèles beta-tubulines et le lien avec le taux de fertilité. Sur les 230 vers femelles génotypés, les fréquences des allèles a et b étaient respectivement de 0,793 et 0,207. Les fréquences génotypiques observées et attendues sont présentées dans la figure 75 :

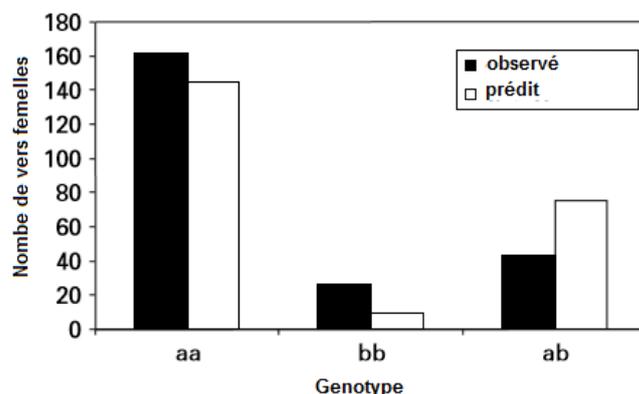


Figure 75 : Fréquences génotypiques observées et prévues pour les 230 femelles d'*Onchocerca volvulus* génotypées de l'étude ; Source : Bourguinat Catherine et al, 2006

Sur les 319 vers femelles phénotypes, on a observé 8.8% de vers non fertiles, 34,5% peu fertiles et 56,7% fertiles. Enfin, l'analyse de la relation entre le génotype et le phénotype reproductif des 230 femelles a montré que les 2 groupes de vers homozygotes (161 aa et 26bb) avaient une distribution similaire (Figure 76).

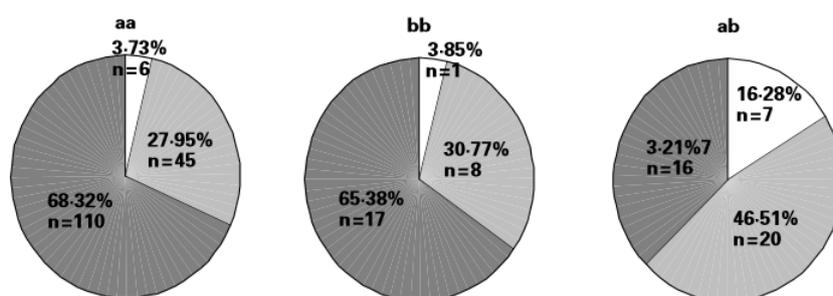


Figure 76 : Distribution des phénotypes en fonction des génotypes des vers femelles d'*Onchocerca volvulus* de l'étude ; Source : Bourguinat Catherine et al, 2006

Aussi, il a démontré que les femelles hétérozygotes (N = 43) étaient beaucoup moins fertiles que les homozygotes.

Dans l'étude antérieure présentée ci-dessus, les scientifiques avaient donc démontré que les vers femelles adultes présentant un génotype homozygote pour la b-tubuline étaient plus fertiles que les vers adultes hétérozygotes.

Dans l'étude de Bourguinat Catherine et al (2007), les scientifiques ont décidé d'aller plus loin et d'analyser les caractéristiques génétiques et phénotypiques (fécondité féminine) de parasites collectés avant et après 4 ou 13 traitements sur une période de trois ans. L'étude a été menée dans la vallée de Mbam au Cameroun, où l'ivermectine n'avait jamais été administrée.

Au total, 73 patients ont participé à l'étude et ils ont été répartis selon quatre catégories de traitement :

- Groupe 1 : 150 µg/kg/année

- Groupe 2 : 150 µg/kg/trois mois
- Groupe 3 : 800 µg/kg/an
- Groupe 4 : 800 µg/kg/trois mois

Après administration du traitement, quel que soit le groupe, au sein des 153 femelles, on retrouvait une augmentation de la proportion de vers hétérozygotes « ab » de la b-tubuline (Figure 77). La réduction de la proportion des vers homozygotes « aa » pour la b-tubuline était très marquée dans le groupe 150 mg/kg (73,6%).

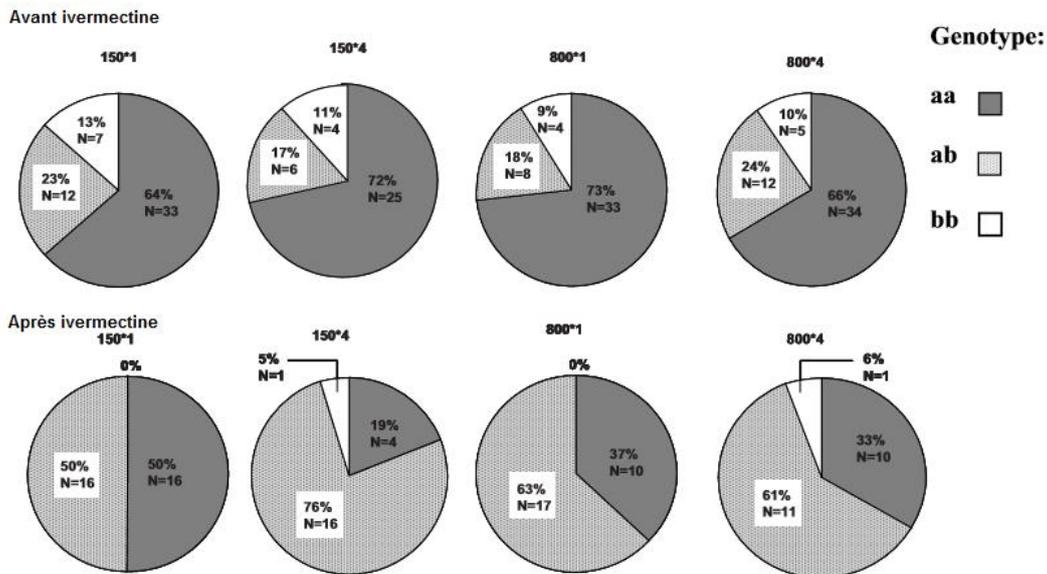


Figure 77 : Génotype de la beta tubuline chez les vers femelles d'Onchocerca volvulus étudiés avant et après différents types de traitement ; Source : Bourguinat Catherine et al en 2006

De part toutes ces études, on peut en déduire que « si l'effet embryostatique de l'ivermectine se traduit par une accumulation des microfilaries dans les utérus et si un ver femelle présente moins de microfilaries dans l'utérus après un traitement, c'est peut-être que l'effet embryostatique s'exerce moins donc, il est possible que la molécule sélectionne des vers moins sensibles à l'effet embryostatique » (Boussinesq M, 2012).

Pour pallier à ce souci qui pourrait devenir majeur, il existerait des associations de médicaments qui permettrait de renverser ces problèmes de résistance et ainsi atteindre une meilleure couverture thérapeutique (voir chapitre 5.2).

5.2.10.3 OEPA :

L'OEPA ou Programme d'élimination de l'onchocercose pour les Amériques (OMS(9), 2017) a débuté en 1993 et comprenait six pays endémiques des Amériques : le Brésil, la Colombie, l'Équateur, le Guatemala, le Mexique et le Venezuela (Figure 78) (Duvallier Gérard, Fontenille Didier, Rober Vincent, 2017).



Figure 78 : Distribution géographique de l'onchocercose dans les Amériques
Source : OMS(9), 2017

Il est né d'une initiative régionale ayant pour but d'éliminer la transmission de l'onchocercose. On retrouve un fort partenariat associant les six pays endémiques, l'Organisation Panaméricaine de Santé (PAHO), le secteur privé (Merck & Co., Inc.), une institution spécialisée (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) et trois ONGD internationales (Le Carter Center, la Fondation Internationale des Lions Clubs et la CBM) (OMS(9), 2017).

Le but du programme est pouvoir fournir un traitement de masse aux différents pays tous les 6 mois pour obtenir une couverture de minimum 85%. (OMS(9), 2017).

Au final, l'OEPA a éliminé avec succès la transmission de l'onchocercose en Colombie (2013), Équateur (2014), Mexique (2015) et Guatemala (2016) (Carter Center, 2017). En décembre 2016, un total de 11 foyers des 13 zones d'endémie ont éliminé ou interrompu la transmission grâce à l'éducation sanitaire et à l'administration massive de l'ivermectine (Figure 79 et 80). De plus, grâce aux nombreux efforts du programme, la prévalence de l'onchocercose a diminuée de 95% (Carter Center, 2017).



Figure 79 : Au Guatemala, un enfant prenant une dose d'ivermectine.
Source : Carter Center, 2017

Aujourd'hui, la transmission dans les Amériques ne se produit que chez les Yanomami indigènes nomades vivant profondément dans la forêt amazonienne dans une région qui chevauche la frontière du Venezuela et du Brésil. Les deux pays se sont engagés à éliminer la maladie de leur frontière partagée le plus tôt possible (Carter Center, 2017).

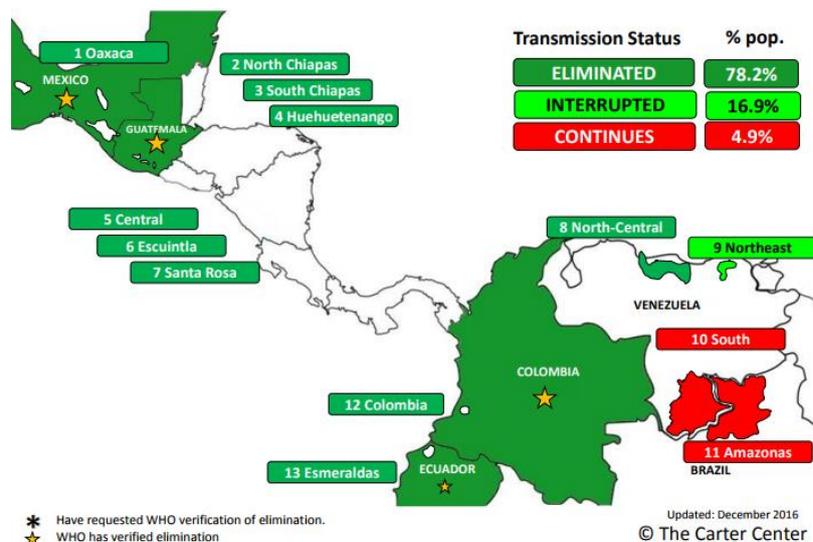


Figure 80 : Etat de la transmission de l'Onchocercose dans les Amériques en 2016
Source : Carter Center, 2017

5.2.10.4 VISION 2020 :

VISION 2020 ou "le droit à la vue" est né le 18 février 1999 suite à une initiative mondiale qui vise à éliminer la cécité évitable d'ici l'an 2020 (80% des cas de cécité sont considérés comme évitables) (OMS(2), 2017). Elle fait suite à un partenariat entre l'Organisation mondiale de la Santé ainsi que plus de 20 ONG internationales impliquées dans la prévention de la cécité et regroupées dans l'Agence Internationale pour la Prévention de la Cécité (IAPB).

La cécité des rivières est une des maladies prioritaires de VISION 2020 au côté de quatre autres (cataracte, glaucome, trachome, pathologies de cécité chez l'enfant). Elle a 3 objectifs principaux : (OMS(2), 2017)

- Lutte contre la maladie en facilitant la création de programmes de lutte contre les causes de cécité
- Développement des ressources humaines en renforçant les formations
- Aider à la mise en place d'infrastructures et de technologies pour que les soins oculaires soient plus accessibles et plus disponibles

5.3 Autres traitements :

5.3.1 Les microfilaricides :

5.3.1.1 Diéthylcarbamazine ou DEC :

La DEC (Notézine®) a été découverte en 1947 par R. Hewitt et a été utilisée dans le traitement de l'onchocercose en 1948 au Mexique par Mazzotti et Hewitt (OCCGE, 1984). La diéthylcarbamazine est un dérivé de la pipérazine ayant une action microfilaricide (Thériaque). Elle agit par sensibilisation des microfilaires à l'action phagocytaire du système réticulo-histiocytaire et à l'action destructrice des plaquettes (Develoux M, 2012). Sa formule chimique est : $C_{10}H_{21}N_3O$ (Figure 81). Elle est fortement absorbée par voie orale et diffuse largement dans les tissus non graisseux. Elle est rapidement métabolisée et est retrouvée dans les urines au cours en 48 heures. Sa demi-vie plasmatique est en général de 6 à 12 heures (OMS(10), 1997).

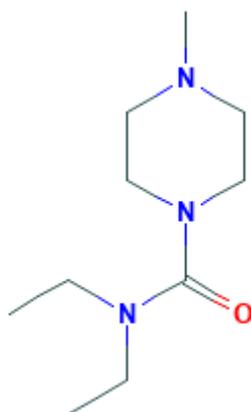


Figure 81 : Structure chimique de la Notézine® : 1-Diéthylcarbamil-4-Méthylpipérazine ; Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Le médicament se présente sous forme de comprimés dosés à 100 mg et il est administré à la posologie de 400mg par jour en cures renouvelables de 10 jours (OCCGE, 1984) ou en cure

continue de 21 jours (UMVF, 2006). L'administration se fait en prises fractionnées, après les repas (Thériaque).

Pour permettre de limiter la survenue d'effets secondaires (type réactions de Mazzotti), le traitement doit être initié à faibles doses et progressivement croissantes (Thériaque) :

- J1 : 0,5mg/kg en une seule prise
- Puis, selon l'état clinique du patient, la dose est augmentée progressivement jusqu'à la dose efficace de 3mg/kg/jour en 2 prises.

La Notézine® est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, la femme enceinte/allaitante, en cas d'atteinte oculaire grave et d'altération de l'état général (Thériaque/Boussinesq M, 2007). Son excrétion urinaire est réduite si la fonction rénale est altérée ; ainsi, les doses doivent être ajustées. Des précautions doivent également être prises en cas de troubles cardiaques (Boussinesq M, 2007). Ajoutons que la DEC ne doit pas être administrée aux personnes présentant une forte infestation à Loa Loa, car il y a un risque d'encéphalopathie sévère comme avec l'ivermectine (Boussinesq M, 2007).

La DEC est aujourd'hui largement remplacée (par l'ivermectine notamment) car elle entraîne le plus souvent de graves réactions (type Mazzotti) et d'importantes lésions oculaires (OMS(10), 1997). Ces manifestations seraient liées à un processus inflammatoire déclenché à la suite de la lyse brutale et importante des microfilaires et à la libération de produits de dégradation (Thériaque). En effet, la réaction de Mazzotti, décrite en 1948, se caractérise par une fièvre, un rash cutané, une tachycardie, de l'hypotension, de l'adénite, un prurit et arthralgie (Keiser PB et al, 2002). L'administration de la Notézine® provoque des fortes réactions au niveau de l'œil : un larmolement, une photophobie et parfois des iridocyclites (=inflammation de l'iris) dans les cas bénins. De plus, chez les patients fortement infestés, on a observé des cas d'iridocyclite grave avec atteinte de l'acuité visuelle, de rétinite, l'apparition ou l'aggravation de lésions de kératite ponctuée, l'aggravation d'une kératite sclérosante (OCCGE, 1984).

Afin d'atténuer ou de prévenir la survenue de ces effets, une corticothérapie (0,5mg/kg en équivalent prednisolone) peut être associée à la DEC (Thériaque). En dépit de cela et de son effet microfilaricide marqué, ce médicament est devenu inutilisable sauf à très petites doses pour des tests de diagnostic (Bynum H, 2005).

5.3.1.2 Albendazole :

C'est un antihelminthique de la famille des benzimidazolés (Brenier-Pinchart MP, 2015). Sa formule chimique est $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ (Figure 82). Il exerce son activité sur les nématodes, les cestodes et certains protozoaires (E-POPI, 2016). L'albendazole va inhiber la

polymérisation des tubulines et leur incorporation dans les microtubules d'où un blocage de l'absorption du glucose par les parasites provoquant leur mort (E-POPI, 2016).

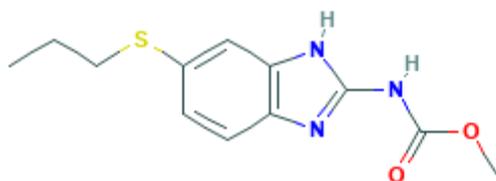


Figure 82 : Structure chimique de l'albendazole® : ((Propylthio)-5 1H-benzimidazolyl-2) carbamate demethyle ; Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

La molécule présente une faible absorption par voie orale, <5%. Cette proportion est métabolisée en deux composés : sulfoxyde (actif) et sulfone (Thériaque). La demi-vie plasmatique du métabolite actif est de 8 heures (Ajana F, 2010). Et, on retrouve une élimination majoritairement par voie biliaire et faiblement par voies urinaire et fécale (Ajana F, 2010). Le médicament se présente sous la forme d'un comprimé sécable dosé à 400mg. L'administration se fait en une prise unique au cours d'un repas riche car on retrouve une augmentation de l'absorption de la molécule (Ajana F, 2010).

Concernant les effets indésirables, on retrouve surtout des troubles digestifs du type douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées (Brenier-Pinchart MP, 2015). On observe une cytolysé hépatique très souvent passagère, une hématotoxicité de type neutropénie, thrombopénie (Ajana F, 2010). De façon plus rare, on peut retrouver une alopécie, des céphalées, rash, urticaire, fièvre (Ajana F, 2010/Brenier-Pinchart MP, 2015).

L'albendazole est contre-indiqué chez l'enfant de moins d'un an, chez la femme enceinte en raison d'études faites chez l'animal ayant mis en évidence un effet tératogène et chez la femme allaitante en raison d'un passage dans le lait non connu (Thériaque/CRAT). Par ailleurs, il a été observé quelques cas de leucopénie et d'élévation des transaminases hépatiques après un traitement par albendazole et une surveillance biologique est conseillée en cas de traitement prolongé (Boussinesq M, 2007).

Dans une étude d'Awadzi et al (2003), a été évaluée la co-administration de l'ivermectine à l'albendazole. Les scientifiques n'ont pas observés d'effets secondaires plus importants qu'avec l'ivermectine seule donc l'association était rassurante. Cependant, elle ne présentait pas d'avantage par rapport à l'ivermectine seule car les molécules présentaient une efficacité similaire quant à la lyse des microfilaires et n'avaient ni l'une ni l'autre une action macrofilaricide.

II a finalement conclu que la moxidectine était suffisamment sûre pour une évaluation en phase III.

Puis, une étude de phase III chez des individus de 12 ans avec 10 microfilaires/mg de peau a été menée au Ghana, au Libéria et au Congo (Kuesel C. Annette, 2016). Comme dans l'étude de phase II, la moxidectine a été plus efficace dans la réduction des taux de microfilaires cutanées que l'ivermectine. Plus important encore, la moxidectine a empêché le repeuplement de la peau plus efficacement que l'ivermectine : les niveaux de microfilaires de la peau 12 mois après le traitement par la moxidectine étaient semblables à ceux un mois après un traitement par ivermectine (Kuesel C. Annette, 2016). La moxidectine semble être un traitement très prometteur.

5.3.2 Les macrofilaricides :

5.3.2.1 La suramine :

C'est un composé polyanionique avec un mécanisme d'action inconnu. Sa formule chimique est : $C_{51}H_{40}N_6O_{23}S_6$ (Figure 84). Son activité sur *O. volvulus* fut mise en évidence en 1947 (Boussinesq M et Hougard J.M, 1998). La suramine, à dose efficace, tue les filaires adultes (OMS(10), 1997). Cependant, son effet létal sur les vers adultes est très progressif et incomplet : un an après la cure, plus de 30 % des vers femelles sont encore vivantes (Boussinesq M et Hougard J.M, 1998).

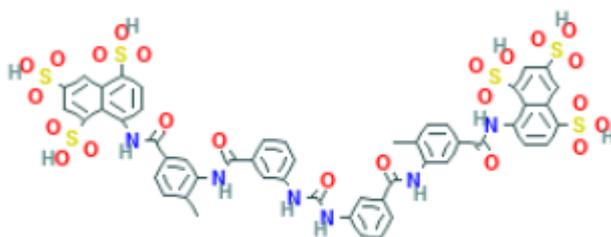


Figure 84 : Structure chimique de la suramine : 1,3,5-Naphthalenetrisulfonic acid, 8,8'-[carbonylbis[imino-3,1-phenylenecarbonylimino(4-methyl-3,1-phenylene)carbonylimino]]bis-(9Cl) ; Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Ce médicament antifilarien se présente sous la forme d'une préparation injectable en flacon de 1g. Elle est administrée par voie IV lente en solution 10% dans de l'eau PPI (OMS(10), 1997).

Auparavant, on faisait intervenir de fortes doses et non progressives qui conduisaient à de bons résultats sur le plan parasitologique. Cependant, ceci impliquait de nombreux effets secondaires graves voire mortels (Rougemont A et al, 1980). Ainsi, après plusieurs études chez l'adulte, la dose totale actuelle est de 66,7 mg/kg en doses hebdomadaires progressives selon le tableau suivant : (OMS(10), 1997)

Semaine	1	2	3	4	5	6
Dose (mg/kg)	3.3	6.7	10.0	13.3	16.7	16.7

En dépit de ces nombreuses précautions, la suramine reste un médicament très toxique pour les individus traités et nécessite une surveillance médicale à l'hôpital. Certains effets secondaires sont dus à sa toxicité intrinsèque : un choc peut survenir après la première dose, albuminurie intense, dermatite exfoliative, diarrhée sévère, fièvre élevée et prolongée (Boussinesq M et Hougard J.M, 1998). Des symptômes plus bénins sont courants : fatigue, anorexie, malaise général, polyurie, soif intense et hyperesthésie palmo-plantaire (OMS(10), 1997). Ils existent d'autres réactions qui sont liées à l'action du médicament sur le parasite adulte : urticaire, œdème, abcès autour des filaires adultes, éruption urtico-papuleuse, apparition d'iridocyclites et de lésions chorioretiniennes et de la papille (Boussinesq M et Hougard J.M, 1998).

La suramine est contre-indiquée chez les personnes âgées ou infirmes, en cas d'atteinte rénale/hépatique, enfant de moins de 10 ans, personne ayant une cécité totale, femme enceinte (Boussinesq M et Hougard J.M, 1998). Une adaptation de posologie est requise en cas d'albuminurie modérée. Si elle est intense, le traitement n'est pas administrable (Boussinesq M et Hougard J.M, 1998).

5.3.2.2 Doxycycline :

Les bactéries endosymbiotiques *Wolbachia* jouent un rôle important dans la cécité des rivières, en partie responsables de la réponse inflammatoire de la cornée. Ainsi, les traitements antibiotiques pourraient prévenir ou freiner l'évolution de la maladie. Ils seraient d'autant plus intéressant de cibler *Wolbachia* face à la résistance grandissante rencontrée avec l'ivermectine.

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines inhibant la synthèse protéique des bactéries (Thériaque). Sa formule chimique est : $C_{22}H_{24}N_2O_8$ (Figure 85). Elle présente une absorption rapide et presque complète au niveau de la partie haute du tube digestif. Elle a une demi-vie sérique de 16 à 22 heures. Environ 40% de la dose est éliminée en 72h sous forme active dans les urines et 32% dans les fèces (Thériaque).

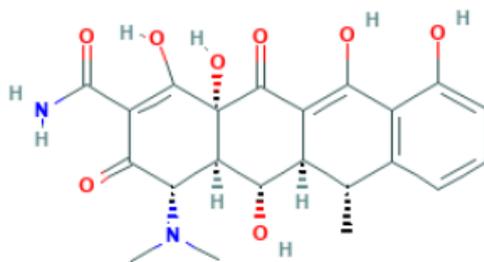


Figure 85 : Structure chimique de doxycycline : (2E,4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-2-[amino(hydroxy)methylidene]-4-(diméthylamino)-5,10,11,12a-tetrahydroxy-6-méthyl-4a,5,5a,6-tetrahydro-4H-tétracène-1,3,12-trione ; Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

La doxycycline est contre-indiquée en cas d'allergie aux tétracyclines, chez l'enfant de moins de 8 ans en raison d'une coloration permanente des dents et de l'hypoplasie de l'émail dentaire (Boussinesq M, 2007), chez la femme enceinte à partir du 2^{ème} trimestre. Son utilisation est déconseillée pendant l'allaitement (Thériaque). Elle peut entraîner une photosensibilisation et doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance rénale/hépatique. Des interactions médicamenteuses existent avec les rétinoïdes (risque hypertension intracrânienne donc contre-indiqué) les anti-acides (diminution absorption des cyclines donc intervalle de 2h souhaité), les sels de fer (formation de complexe donc prise à distance au moins 2h), les anticonvulsivants (ils sont inducteurs enzymatiques d'où augmentation métabolisme hépatique de la cycline nécessitant une adaptation de la posologie) et certains anticoagulants (risque hémorragique donc adaptation posologie de l'anticoagulant orale pendant le traitement et après l'arrêt de la doxycycline) (Boussinesq M, 2007/VIDAL).

Selon une méta-analyse (Walker M et al, 2015), il existe peu d'essais dont les résultats sont utilisables au sujet de *Wolbachia*. Seuls trois ont permis de rassembler des données sur cette dernière et la viabilité des vers adultes d'*O. volvulus* après un traitement quotidien de 4, 5 ou 6 semaines avec la doxycycline 100 ou 200 mg. Plus précisément, elles proviennent d'un essai randomisé, contrôlé par placebo (Hoerauf A et al, 2008) et 2 essais ouverts (non randomisés, non traités) (Hoerauf A et al, 2003/Hoerauf A et al, 2009). Selon la méta-analyse, l'efficacité de la doxycycline (ou réduction du pourcentage de femelles adultes d'*O. volvulus* positives à *Wolbachia*) est de 91% à 94% en moyenne, quel que soit le schéma thérapeutique. La durée de vie des vers appauvris de *Wolbachia* est réduite de 70% à 80%, passant d'environ 10 ans à 2-3 ans.

Ainsi, le ciblage de *Wolbachia* dans *O. volvulus* est efficace chez les patients atteints de microfilariémie persistante. Des stratégies qui comprennent la doxycycline pour lutter contre l'onchocercose dans les zones où les infections persistent malgré l'utilisation fréquente de l'ivermectine sont maintenant envisageables.

Dans ce sens, l'étude de Turner JD et al (2010), les chercheurs ont tenté de démontrer l'intérêt d'associer l'ivermectine à la doxycycline. Pour cela, ils ont réalisé une étude en double aveugle, randomisée et ont déterminé l'efficacité du traitement à 4, 12 et 21 mois après le début du traitement.

L'étude s'est déroulée en suivant le schéma de la figure 86.

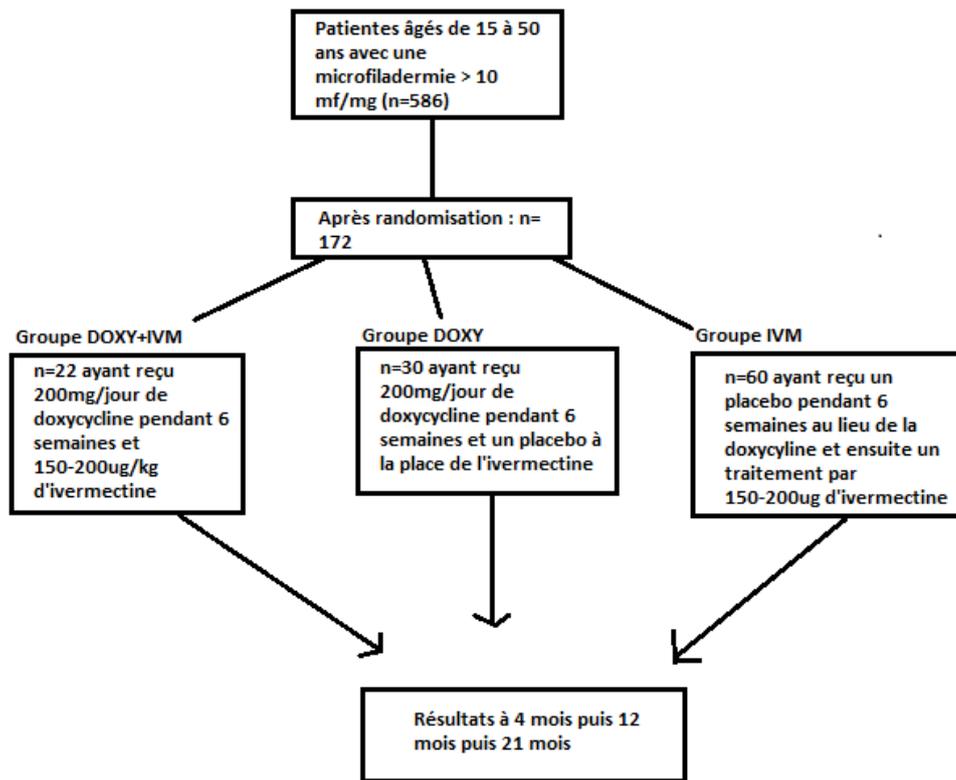


Figure 86 : Schéma de l'étude de Turner JD et al, 2010

Les chercheurs ont raisonné en terme de pourcentage sans microfilaries après traitement (= amicrofilaridémie). Il a été observé :

- Amicrofilaridémie à 4 mois était respectivement de 13% (Doxycycline+IVM), 23,8% (Doxycycline) et 18,9% (Placebo+IVM) : On retrouve donc une diminution en microfilaries dans tous les groupes sauf celui de la doxycycline seule.
- Amicrofilaridémie à 12 mois était respectivement de 76,1% (Doxycycline+IVM), 38,1 (Doxycycline) et 21,6% (Placebo+IVM) : On retrouve une nette diminution de la charge parasitaire dans tous les groupes de traitement mais on observe de grands écarts. En effet, on retrouvait une forte amicrofilaridémie dans le groupe traité par doxycycline+ivermectine.

- Amicrofilaridermie à 21 mois était respectivement de 89,1% (Doxycycline+IVM), 66,7 (Doxycycline) et 21,6% (Placebo+IVM) : Le groupe de traitement avec la doxycycline seule a montré une franche diminution de la charge parasitaire donc une augmentation de l'amicrofilaridermie par rapport à l'ivermectine seule. En comparant entre doxycycline + ivermectine et doxycycline seulement, le groupe de traitement combiné a montré une augmentation significative de la fréquence de l'amicrofilaridermie.

Ainsi, la doxycycline peut être développée comme médicament de deuxième intention pour l'onchocercose, à administrer dans les zones sans transmission, dans les foyers avec résistance à l'ivermectine et dans les zones à co-infection de *Loa*. De plus, des études supplémentaires peuvent être intéressantes à mener pour confirmer l'intérêt de la combinaison de l'ivermectine avec la doxycycline.

5.3.2.3 Rifampicine :

La rifampicine est un antibiotique antibactérien de la famille des rifamycines, antituberculeux, antilépreux, dont le mode d'action est la formation d'un complexe stable avec la RNA polymérase des bactéries (VIDAL). Sa formule chimique est : C₄₃H₅₈N₄O₁₂ (Figure 87).

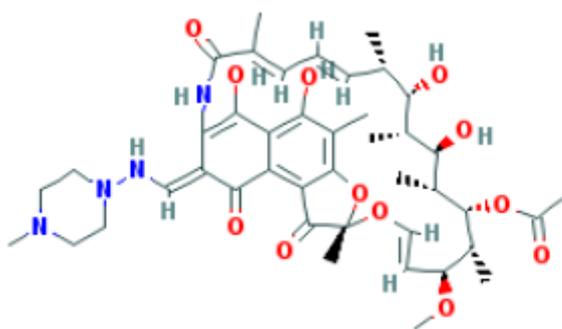


Figure 87 : Structure chimique de la rifampicine : (7*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*S*,14*R*,15*R*,16*R*,17*S*,18*S*,19*E*,21*Z*)-2,15,17,27,29-pentahydroxy-11-méthoxy-3,7,12,14,16,18,22-heptaméthyl-26-[(*E*)-[(4-méthylpiperazin-1-yl)imino]méthyl]-6,23-dioxo-8,30-dioxa-24-azatétracyclo[23.3.1.1⁴.7.0⁵.28]triaconta-1(28),2,4,9,19,21,25(29),26-octaèn-13-yl acétate ; Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Comme exposé ci-dessus, la doxycycline a été introduite comme nouvel agent chimio thérapeutique ciblant *Wolbachia*. Administré pendant 6 semaines à 100 mg/jour, la doxycycline a conduit à l'épuisement de *Wolbachia* et à la stérilisation des vers femelles jusqu'à 18 mois. A 200 mg/jour pendant 4 semaines et plus, la doxycycline a également montré une efficacité macrofilaricide (Specht et al, 2008).

En raison de la longue durée d'un traitement de 6 semaines et des contre-indications de la doxycycline, d'autres antibiotiques doivent être pris en considération. La rifampicine a

montré une bonne activité contre *Wolbachia* dans des essais expérimentaux (Specht et al, 2008). De plus, c'est aussi un médicament sûr et qui peut être administré à de jeunes enfants.

En 2007, des chercheurs ont évalué si la rifampicine (ou l'azithromycine) utilisée dans un traitement de 5 jours pourrait tuer *Wolbachia*. Dans cet essai, au Guatemala, les scientifiques n'ont retrouvé aucune différence significative. Ainsi, les traitements de courte durée ne vont pas permettre d'éradiquer *Wolbachia* d'*O. volvulus* (Richards Frank O., et al, 2007).

En 2008, une étude (Specht et al, 2008) visait à étudier les effets de la rifampicine sur les endobactéries, sur l'embryogenèse et la production d'*O. volvulus* à raison de 10mg/kg/jour en traitement plus long de 2 ou 4 semaines. Cette étude a été menée chez 17 patients traités et 9 patients non traités. Un et 18 mois après le traitement par la rifampicine, la proportion de vers positifs à *Wolbachia* a été considérablement réduite par rapport au groupe non traité. En effet, chez les patients traités 4 semaines avec la rifampicine, seulement 21% et 18% des femelles infectées contenaient *Wolbachia* après 1 et 18 mois, respectivement, contre 92% chez les patients non traités.

La réduction de *Wolbachia* après 2 semaines de rifampicine était moins importante mais aussi significative. L'embryogenèse et la charge parasitaire ont été réduites après 4 semaines de traitement par la rifampicine. Ceci démontre que la rifampicine est un antibiotique avec une efficacité anti-wolbachienne dans l'onchocercose humaine. Ce traitement se montre moins efficace que le traitement avec 6 semaines de doxycycline mais il pourrait représenter une alternative pour les cas ne pouvant pas se voir administrer la doxycycline comme les enfants où l'on pourrait donc développer une thérapie combinée avec l'ivermectine. En conclusion, les chercheurs ont trouvé une légère réduction des endobactéries après 2 semaines de traitement par la rifampicine et une réduction significative après 4 semaines de traitement. Cependant, l'épuisement n'était pas complet.

Dans une autre étude (Aljayyousi Ghait et al, 2017), des chercheurs ont cherché à tester l'efficacité d'une élévation de dose de la rifampicine. Ils ont identifié que le niveau d'exposition cible requis pour épuiser > 90% de *Wolbachia* en 1-2 semaines est de 35 mg/kg. De plus, il est important de noter que les données cliniques soutiennent que, pour des doses allant jusqu'à 35 mg/kg, administrées pour des périodes de plus de 2 semaines, aucun effet secondaire grave n'a été observé. Ainsi, il serait judicieux qu'une dose de rifampicine de 35 mg/kg soit examinée de manière plus approfondie dans des essais cliniques pour vérifier si ce schéma de traitement de courte durée est suffisant pour avoir des résultats semblables à la doxycycline en traitement de longue durée.

Dans une étude de Richards Frank O et al (2007) menée auprès de 73 patients, 20 patients ayant reçu de l'azithromycine eurent, après 5 jours, une dose unique d'ivermectine. Neuf mois après le traitement, les nodules ont été retirés et les vers ont été examinés. Il n'y avait pas de différence significative.

En conclusion, pour le moment, le traitement idéal n'a pas encore été découvert. Mais les antibiotiques ont ouvert la possibilité d'une thérapie macrofilaricide sans danger. L'efficacité macrofilaricide et de stérilisation à long terme obtenue en ciblant *Wolbachia* permettrait de réduire considérablement la durée des programmes de lutte par rapport à la seule administration d'ivermectine.

6. Prophylaxie et vaccin :

6.1 Action antivectorielle :

La lutte antivectorielle a été largement utilisée au cours du Projet OCP en Afrique de l'Ouest par une lutte chimique (5.2.10.1).

A cela, on peut préconiser des méthodes physiques comme la construction de barrages pour réduire la vitesse des courants (Carme B. & Ripert C, 1999). Peut être réalisé, l'assèchement périodique des gîtes pré-imaginaux ou l'élimination des supports végétaux utilisés par les simulies pour leur développement larvaire comme l'ont proposé Carme B. & Ripert C. (1999). Ceci n'est possible que si les cours d'eau canalisés soient régulièrement surveillés et entretenus.

6.2 Prophylaxie individuelle :

Aucune chimioprophylaxie systématique n'est préconisée (Carme B. & Esterre P, 2012). Cependant, chez un sujet émigré d'une région d'endémie et ayant été exposé, la prescription d'ivermectine après le retour est envisageable s'il présente des modifications biologiques suspectes (Carme B. & Ripert C, 1999).

La protection vis-à-vis des simulies est compliquée mais les autochtones connaissent les lieux et horaires d'activité des insectes d'où la possibilité pour les voyageurs de les éviter (Carme B. & Ripert C, 1999). Cette perspective n'est pas suffisante pour se protéger. Ainsi, une tenue vestimentaire adaptée (notamment pantalon et chaussettes) et l'application de produits répulsifs sur les parties découvertes aux heures d'activité des simulies sont à conseiller pour la prévention chez les voyageurs au moment des expositions prévisibles (Carme B. & Esterre P,

2012). Il faut privilégier les produits répulsifs sur les parties basses du corps car elles sont les plus visées (Carme B. & Ripert C, 1999) par les simulies.

Dans les recommandations émises par le gouvernement français concernant les simulies transmettant l'Onchocercose, mises à jour en 2016, on confirme les recommandations émises par Carme B, Esterre P et Ripert C. Les simulies piquent généralement le jour et, en prévention il faut user de vêtements couvrants et de répulsifs cutanés (Tableau 4).

Insectes	Maladie transmise	Période d'activité	Zones à risque	Prévention
<u>Phlébotomes</u>	<ul style="list-style-type: none"> Leishmanioses cutanées Leishmanioses viscérales Arboviroses Bartonellose (<i>B. bacilli formis</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Du coucher au lever du soleil Parfois en journée en forêt tropicale 	<ul style="list-style-type: none"> Amérique centrale et du Sud Afrique Moyen-Orient Sous-continent indien Asie centrale et du Sud Pourtour méditerranéen 	<ul style="list-style-type: none"> Vêtements couvrants imprégnés Utilisation de répulsifs cutanés Utilisation de moustiquaires imprégnées
<u>Simulies</u>	<ul style="list-style-type: none"> Onchocercose 	<ul style="list-style-type: none"> Le jour 	<ul style="list-style-type: none"> Amérique latine Afrique tropicale 	<ul style="list-style-type: none"> Vêtements couvrants imprégnés Utilisation de répulsifs cutanés
<u>Glossines</u>	<ul style="list-style-type: none"> Maladie du sommeil 	<ul style="list-style-type: none"> Le jour 	<ul style="list-style-type: none"> Afrique tropicale 	<ul style="list-style-type: none"> Vêtements couvrants imprégnés Utilisation de répulsifs cutanés

Tableau 4 : Extrait d'un tableau exposant les insectes piqueurs autres que les moustiques, les maladies transmises et prévention. Cas de l'onchocercose encadré en rouge.

Source : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_repulsif_recos_mars_2016.pdf

Selon les recommandations sanitaires pour les voyageurs (Caumes Éric, 2014), il a été établi un tableau indicatif quant à l'efficacité des moyens de prévention disponibles : on retrouve pour les filarioses, l'utilisation d'une moustiquaire pour les enfants en bas âge, les répulsifs cutanés et les vêtements imprégnés d'insecticide (Tableau 5).

Genres de moustiques vecteurs potentiels	Anophèles et <i>Culex</i> <i>Piquent souvent la nuit</i>	<i>Aedes</i> <i>Piquent souvent le jour</i>
	Paludisme, Filarioses, Arboviroses	Arboviroses (Dengue et Chikungunya) Filarioses
Maladies potentiellement transmises		
Moyens		
Moustiquaire, imprégnée ou non, de berceau, de poussette... *	++++	++++
Moustiquaire imprégnée d'insecticide	++++	++
Moustiquaires grillagées aux fenêtres et portes *	+++	+++
Répulsifs cutanés *	+++	+++
Vêtements imprégnés d'insecticide *	++	++
Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)	++	++
Raquettes électriques	+	++
Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides (disponibles dans le commerce)	+	+
Climatisation	+	+
Ventilation	+	+
Serpentin fumigène (extérieur)	+	+

Tableau 5 : Efficacité relative des différents moyens de protection vis à vis des piqûres de moustiques. Les étoiles indiquent les meilleurs moyens de prévention dans le cas d'une filariose.

Source : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Invs_BEH_3-06-2014_reco_voyageurs.pdf

Il existe différents types de répulsifs cutanés pour les voyageurs, ils sont listés dans le tableau 6 disponible sur le site santé du gouvernement français (<http://solidarites-sante.gouv.fr>).

Substance active et concentration	Nom commercial et présentation du produit (liste non exhaustive, donnée à titre indicatif et ne constituant pas une recommandation officielle des produits)	Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s).					
		A partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu' à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes	
DEET ^{2,3} (N ₁ ,N-diéthyl-m-toluamide)	20%	Derm'Alpes King ® gel insectifuge	1	2	2	3	3
	30 à 50%	Biovectrol® Tropic 2 ; 50% (en instruction) Bushman® répulsif (roll-on-gel, dry-gel ou atomiseur), ;34%(en instruction) Care Plus® anti-insect DEET ,spray 50% ; (en instruction) Care Plus® anti-insect DEET Spray 40% ; (en instruction) Derm'Alpes King ® Lotion -ou Spray- insectifuge 34%; (en instruction) Insect Ecran ® zones infestées adultes (spray 50%) dispose d'une AMM Moustifluid® zones à hauts risques (spray), 30% (en instruction) Répulsif Anti-moustiques corporel Spring®, 30% ; dispose d'une AMM Ulthathon ® répulsif insectes 34% (crème ou spray) (en instruction) Verotex® Antimoustique, 30% ; dispose d'une AMM			Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle. Posologie en fonction des préconisations du fabricant	Posologie en fonction des préconisations du fabricant	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle. Posologie en fonction des préconisations du fabricant
IR3535 ⁴	20%	Apaisy® répulsif moustique Aptonia® spray antimoustique	1	2	2	3	3
(N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)		Biovectrol ® Famille Cinq sur Cinq ® famille Flash frais anti moustique Quies® Kapo® répulsif corporel (spray) Labell ® Spray répulsif anti-moustiques Marie Rose® spray Anti-moustique 2en1 Marie Rose® spray répulsif antimoustique 8h Medicels® Spray répulsif anti-moustiques Moustifluid® lotion zone tempérée, Moustifluid® jeunes enfants, Moustifluid® lingettes, Moustikill ® spray antimoustique Moustikologne ® haute tolérance (lotion), Moustirol ® antimoustiques Parazeet® Zones Tropicales Peaux Sensibles Picsol ® anti-moustiques, PicSun Antimoustiques Prebutix® lait corporel répulsif Pyrel ® lotion anti-moustiques SagaCaralbes® Tropic lotion repulsive insectes piqueurs Vapo Les Botaniques ® insectes (spray), Vendome ® adultes (spray) Vulcano® spray anti moustiques,					
	25%	Akipik® lotion anti insectes Cinq sur Cinq ® zones tempérées (lotion), Cinq sur Cinq Tropic enfants (lotion) Manouka® lotion (ou roll-on) zone tropicale Moustifluid® lotion haute protection zones tropicales et à risques Prébutix® gel roll'on répulsif extrême zones tropicales, Prébutix® lotion répulsive zone Europe (spray, roll-on) Steripan ® Anti-moustiques			2	3	
	30%	Bouclier Insect' ® spray Medicels ® Spray répulsif anti-moustiques tropique Moustifluid® zone tropicale et à risque lotion haute protection, Moustifluid® kit de protection extrême Stopig® bouclier extrême			2	3	
	35%	Cinq sur Cinq ® Tropic (lotion)			2	3	
KBR3023 ¹ (Carboxylate de Sec-butyl)	20%	Apaisy® répulsif moustiques haute protection Autan® Protection Plus lotion, Autan® active spray Centaura ® (spray)			2	3	3
2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)		Doctan® classique Insect écran ® familles ; Insect Free® Moskito guard® (spray) Répuls' Total ® (émulsion) Skin2P Body®					
	25%	Doctan® ultra Insect Ecran ® spécial tropiques (spray) Mousticologne® special zones infestées (lotion) Moustidose® lait répulsif famille (lait) Moustikologne ® protection extrême (lotion) Prebutix®, lotion répulsive spécial voyageurs			2	3	
PMDRBO ⁴ (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy-α,α,4-triméthylcyclohexaneméthanol	19 à 20%	Anti-piqûe Puressentiel® (spray) Biovectrol ® naturel (spray) Mousticare ® spray peau, spray famille, lingettes répulsives, Orphea® antimoustique (lotion et spray) Phytosun aroms ® répulsif moustiques (spray),	1	2	2	3	
	25%	Mosi-guard® naturel (spray et stick) Mousticare ® zones infestées (spray), Spray peau Penn'tyb® Bio (dosé à 50 %)	1	2	2	3	

¹ Disponible sur <http://www.medicine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>

² En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30%.

³ Le DEET a fait l'objet d'une évaluation au niveau européen et cette substance a été autorisée au 1^{er} août 2012, avec une restriction d'usage émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant.

⁴ La substance IR3535a été autorisée au plan européen au 1^{er} novembre 2015 et les produits qui en contiennent doivent désormais demander une AMM. Les substances picaridine et PMDRBO sont en cours d'évaluation au niveau européen.

Tableau 6 : Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes : Composition, nom commercial, présentation et mode d'utilisation

Source : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_repulsif_recos_mars_2016.pdf

De même, il existe une liste des produits disponibles pour imprégner les vêtements avant le voyage (Tableau 7).

Substance active	Nom commercial	Présentation	Indications
Perméthrine	Biovectrol® Tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Cinq sur Cinq Tropic®, spray Vêtements	vaporisateur	vêtements
	Insect Ecran®, Vêtements spray	vaporisateur	vêtements
	Insect Ecran® concentré insecticide, Trempage tissus	solution à diluer	vêtements, tissus, moustiquaires
	King® Barrière insectifuge ; 100cc	vaporisateur	vêtements, tissus
	Manouka® : spray, vêtements/tissus, spray Défense Extrême	vaporisateur	vêtements, tissus
	Moskito Guard® textiles	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousti 6 semaines, Tracy®	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousticologne® spray tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Moustifluid®, lotion tissus & vêtements Zones Tropicales et à Risques	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Nep Anti-insectes vêtements	vaporisateur	vêtements, tissus
	Parazeet® Spécial Tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Prebutix® lotion vêtements tissus voilages	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Repel Insect, vaporisateur vêtements	vaporisateur	vêtements
	Repel Insect®, Spécial trempage vêtements et voilages	solution à diluer	vêtements, tissus, moustiquaires
	Skito stop® spray, Anti-insectes pour tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Steripan® Lotion insecticide anti-insectes, vêtements-tissus	vaporisateur	vêtements, tissus
W2000® Barrage aux insectes	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires	
Deltaméthrine + trans-tétraméthrine	Insecticide pour imprégnation de moustiquaires (King®) SICO		vêtements, tissus, moustiquaires

Tableau 7 : Liste des produits insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires
 Source : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_repulsif_recos_mars_2016.pdf

Pour l'imprégnation des vêtements, on utilise la perméthrine, pyréthrine synthétique. Elle a un effet à la fois répulsif et insecticide. L'imprégnation s'avère très utile puisque les moustiques peuvent piquer à travers les vêtements. Cette dernière persiste après au moins un lavage mais à la longue il faudra ré-imprégner (CMETE, 2018).

Il est également possible de traiter les vêtements avec un répulsif de type DEET, très efficace mais dure moins longtemps que la perméthrine et ne résiste pas au lavage (CMETE, 2018). Cependant, l'imprégnation des vêtements par le diéthyloluamide (DEET) est efficace et d'autant plus en forêt qu'en savane (5 jours de rémanence contre 3) (Robert LL et al, 1992).

Ces méthodes de prophylaxie individuelle sont plus compliquées à mettre en œuvre chez les populations autochtones mais une éducation sanitaire menée par un personnel médical pourrait contribuer à diminuer l'exposition (Carne B. & Ripert C, 1999).

6.3 Prophylaxie communautaire :

Par traitement de masse par l'ivermectine au travers des différents programmes de lutte, se rapporter au point 5.2.10 de cette thèse.

6.4 Vaccination :

6.4.1 Le vaccin contre l'onchocercose pour l'Afrique : TOVA-Initiative :

En dépit de cinquante années de traitement par l'ivermectine, le réservoir parasitaire n'est pas complètement éradiqué (Steisslinger V. et al, 2015). De plus, en raison de la résistance croissante de l'ivermectine, il est devenu nécessaire de mettre en place des mesures supplémentaires comme le développement de nouveaux médicaments et/ou d'un vaccin. En effet, un vaccin contre *O. volvulus* représenterait un outil primordial pour une élimination totale de la pathologie (Turner Hugo C. et al, 2015).

Dans ce contexte, un nouveau partenariat transatlantique est né pour développer et tester un vaccin contre la cécité des rivières en Afrique : en 2015, le *Sabin Vaccine Institute Development Partnership* et des partenaires universitaires des États-Unis, d'Europe et d'Afrique ont mis en place l'**initiative pour un vaccin contre l'onchocercose en Afrique** (TOVA-Initiative: *The Onchocerciasis Vaccine for Africa Initiative*) dont le but est de promouvoir la recherche pour le développement d'un vaccin contre l'onchocercose (Hotez Peter J. et al, 2015).

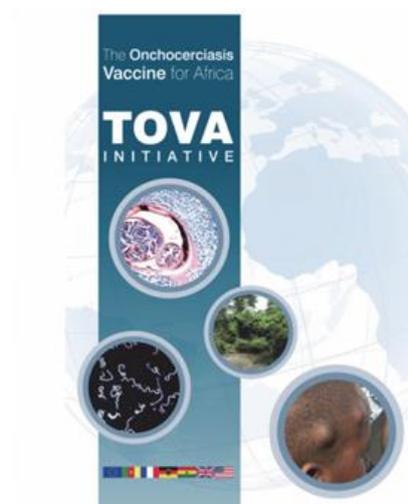


Figure 89 : Image de couverture du prospectus pour TOVA-Initiative
Source : Hotez Peter J. et al, 2015

Pour TOVA-Initiative, il existe deux profils cibles pour le développement de ce vaccin : (Hotez Peter J. et al, 2015)

- Développement d'un vaccin préventif pour les enfants de moins de cinq ans qui ne reçoivent pas d'ivermectine
- Ou développement d'un vaccin thérapeutique pour les enfants et les adultes atteints d'une infection à *O. volvulus*.

TOVA-Initiative a établi une feuille de route pour développer un vaccin répondant à l'un des deux profils ci-dessus avec l'intention de faire passer au moins un candidat à la phase II d'ici 2020.

Au final, les chercheurs avaient à leur disposition plus d'une douzaine d'antigènes vaccinaux candidats dont huit ont été testés sur des bovins infestés par *O. ochengi*. Et, à ce jour, trois antigènes se sont révélés efficaces : Ov-103, Ov-RAL-2 et Ov-CPI-2M (Hotez Peter J. et al, 2015).

Une étude de Hess Jessica A. et al (2014) avait pour objectif de produire tous les antigènes vaccinaux candidats, dans des conditions contrôlées, en utilisant la bactérie *Escherichia coli* et la levure *Pichia pastoris* et d'évaluer leur efficacité vaccinale en utilisant un seul protocole d'immunisation chez la souris. En d'autres mots, ces chercheurs ont testé l'hypothèse selon laquelle l'utilisation d'antigènes protecteurs en tant que protéines de fusion ou en combinaison, dans un vaccin multivalent, améliorerait la capacité du vaccin à induire une immunité protectrice. Parmi les antigènes candidats à cette étude, Ov-103, Ov-RAL-2 et Ov-CPI-2M ont induit de manière reproductible une immunité protectrice lorsqu'ils sont administrés individuellement, sous forme de protéines de fusion ou en combinaison. Même s'il n'y avait pas d'amélioration du niveau d'immunité en combinant les antigènes, ils restent de bons candidats pour un vaccin. Plus précisément, ils ont obtenu les résultats suivants :

Immunisation avec les antigènes uniques pour induire une immunité protectrice contre *O. volvulus* :

- Des souris ont été immunisées avec de l'Ov-103 et de l'alun comme adjuvant : la protéine exprimée par *E. coli* a conduit à une réduction de 8% de la survie larvaire et un niveau de protection de 50%, alors que les souris immunisées avec *P. pastoris* ont eu une réduction de 30% de la survie parasitaire et une protection de 63%.
- Des souris immunisées avec Ov-RAL-2 : la protéine exprimée par *E. coli* a induit une réduction de 39% de la survie larvaire et un niveau de protection de 64%, alors que les souris immunisées avec la protéine exprimée par *P. pastoris* ont entraîné une réduction de 24% de la survie du parasite et 55% de protection de l'hôte.

- L'immunisation avec Ov-CPI-2M exprimée dans *E. coli* et *P. pastoris* a induit des réductions de 30% de la survie larvaire et de 17% des niveaux de protection.

Protéines de fusion ou immunisation simultanée avec Ov-103, Ov-RAL-2 et Ov-CPI-2M :

- Des souris ont été immunisées avec la protéine de fusion Ov-RAL-2/103. L'immunisation par *E. coli* a entraîné une réduction de 21% de la survie larvaire et un niveau de protection de 58%, alors que l'immunisation avec la protéine exprimée par *P. pastoris* a réduit la survie larvaire de 11% et un niveau de protection de 45%
- L'immunisation avec la protéine de fusion Ov-RAL-2/CPI-2M chez *E. coli* a induit une réduction du parasite de 34% et un niveau de protection de 50%.
- Une protéine de fusion constituée de Ov-103/Ov-RAL-2/ Ov-CPI-2M a été faite pour évaluer si l'immunité protectrice serait renforcée avec un antigène triple fusionné. L'immunisation avec la protéine de fusion a entraîné une réduction de 20% de la survie larvaire et un niveau de protection de l'hôte de 45%.

Plus tard une étude d'Hess Jessica A. et al (2016) - et suite à l'étude antérieure qui a démontré que l'immunisation de souris avec Ov-103 et Ov-RAL-2, lorsqu'il est formulé avec de l'alun, induit une immunité protectrice - a émis l'hypothèse que l'immunité protectrice induite avec les deux antigènes recombinants formulés avec de l'alun serait améliorée avec d'autres adjuvants. Ainsi, dans cette étude, l'objectif était de tester l'hypothèse selon laquelle les niveaux d'immunité induits avec Ov-103 et Ov-RAL-2 formulés avec de l'alun pourraient être augmentés en formulant ces antigènes avec des adjuvants renforçant l'immunité. De là, 5 adjuvants (alun, Advax 1, Advax 2, oligonucléotide CpG (CpG) et MF59) ont été sélectionnés. Cette étude a démontré qu'en immunisant des souris avec Ov-103 et Ov-RAL-2 conjointement avec de l'alun, Advax 2 et MF59, on retrouvait des niveaux significatifs de destruction des larves et de protection de l'hôte. Plus précisément :

- Des souris ont été immunisées avec Ov-103 formulé avec l'un des adjuvants suivants : l'alun, Advax 2 ou MF59. Des réductions statistiquement significatives ont été observées :
 - Avec alun : réduction de survie larvaire de 30% et protection de 80%
 - Avec Advax 2 : réduction de 39% de la survie larvaire et 90% de protection de l'hôte
 - Avec MF59 : 32% de réduction de la survie larvaire et 75% de protection

- Des souris ont été immunisées avec Ov-RAL-2 formulé avec l'un des trois adjuvants qui induisaient une immunité protectrice avec Ov-103 :
 - Avec de l'alun : réduction de la survie larvaire de 27% et 68% de protection
 - Avec Advax 2 : réduction de 35% de la survie larvaire et de 85% de protection
 - Avec MF59 : réduction de 28% de la survie larvaire et 87% de protection

- Enfin, des souris ont été immunisées avec Ov-103/Ov-RAL-2 formulé avec l'un des trois adjuvants :
 - Avec de l'alun : réduction de la survie larvaire moyenne de 38% et protection de 100%
 - Avec Advax 2 : réduction de 47% de la survie larvaire et 80% de protection
 - Avec MF59 : réduction de 29% de la survie larvaire et 67% de protection

En janvier 2016 dans un communiqué transmis, des chercheurs de l'université d'Edimbourg au Royaume-Uni, ont annoncé pouvoir tester dans cinq ans le premier vaccin contre l'onchocercose. En effet, les recherches précédemment citées ont permis d'identifier « les trois composés de vaccins potentiels qui pourraient offrir une protection contre le parasite responsable de la cécité des rivières, les scientifiques espérant prendre au moins un de ces vaccins potentiels pour des essais de sécurité en 2020, puis des essais pour tester son efficacité en 2025. Ce vaccin aiderait à atteindre l'objectif de l'OMS d'élimination de la cécité des rivières en Afrique. »

7. Conclusion :

Le but de cette thèse était d'expliquer ce qu'est l'Onchocercose ou cécité des rivières et le rôle central de l'ivermectine au sein de la lutte contre cette maladie. Comme décrit dans ce travail, l'ivermectine est le seul médicament sur lequel repose la lutte actuelle de par sa sécurité d'utilisation et son efficacité, notamment par rapport aux médicaments antérieurs. Sa distribution en masse a permis de réduire la prévalence de la maladie à chaque endroit où il a été utilisé depuis sa disponibilité en 1987.

Cependant, face au risque d'encéphalopathie en cas de co-infestation à *Loa loa* et l'émergence d'une résistance à cette molécule, il est devenu nécessaire de trouver des médicaments alternatifs et si possible un vaccin.

La symbiose entre *Onchocerca volvulus* et *Wolbachia* a permis d'ouvrir de nouvelles stratégies thérapeutiques en utilisant des antibiotiques (en combinaison ou non à l'ivermectine)

pour détruire la bactérie indispensable à la survie du parasite. La doxycycline semble être une molécule très prometteuse cependant elle nécessite des études plus poussées pour avoir un schéma de traitement adapté à une grande échelle et reste contre-indiquée pour les enfants et femmes enceintes/allaitantes.

La moxidectine est une molécule très prometteuse. Des études de phase III confirment qu'elle a été plus efficace dans la réduction des microfilaires cutanées que l'ivermectine.

Au final, de nos jours, aucun médicament n'a pu égaler véritablement l'efficacité de l'ivermectine pour mettre en œuvre d'autres programmes d'éradication. Mais l'espoir se dessinerait avec les avancées concernant un possible vaccin pour éradiquer complètement l'onchocercose.

Bibliographie :

Agoua H., Quillevere D., Back C., Poudiougou P., Guillet P., Zerbo D.G., Henderickx J.E.E., Seketeli A. & Sowah S. Evaluation des moyens de lutte contre les simules dans le cadre du programme OCP. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.*, 1991 ; 71(1) : 49-63.

Albiez E.J. et al. Assessment of onchocerciasis two years after nodulectomy in a region with interrupted transmission. *Zentralblatt für Bakteriologie*, 1980 ; 167 : 313

Aljayyousi Ghaith, Hayley E. Tyrer, Louise Ford, Hanna Sjoberg, Nicolas Pionnier, David Waterhouse, Jill Davies, Joanne Gamble, Haelly Metugene, Darren A. N. Cook, Andrew Steven, Raman Sharma, Ana F. Guimaraes, Rachel H. Clare, Andrew Cassidy, Kelly L. Johnston, Laura Myhill, Laura Hayward, Samuel Wanji, Joseph D. Turner, Mark J. Taylor¹ & Stephen A. Ward. Short-Course, High-Dose Rifampicin Achieves Wolbachia Depletion Predictive of Curative Outcomes in Preclinical Models of Lymphatic Filariasis and Onchocerciasis. *Scientific reports*, 2017 ; 7 : 210

Awadzi K., Dadzie, K. Y., Klager, S., Gilles, H. M. The chemotherapy of onchocerciasis. XIII. Studies with ivermectin in onchocerciasis patients in northern Ghana, a region with long lasting vector control. *Trop. Med. Parasitol.*, 1989 ; 40 : 361-66

Awadzi K, Edwards G, Duke BOL, Opoku NO, Attah SK, Addy ET, Ardrey AE, Quartey BT. The co-administration of ivermectin and albendazole - safety, pharmacokinetics and efficacy against *Onchocerca volvulus*. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003 ; 97 : 165-178

Awadzi K, Opoku Nicholas O, Attah Simon K, Lazdins-Helds J, Kuesel Annette C. A Randomized, Single-Ascending-Dose, Ivermectin Controlled, Double-Blind Study of Moxidectin in *Onchocerca volvulus* infection. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2014 ; 8(6) : e2953.

Bado J-P. Médecine coloniale et grandes endémies en Afrique 1900-1960 : *Lèpre, trypanosomiase humaine et onchocercose*. Paris : Editions Karthala, 1996. Collection Hommes et Sociétés. ISBN : 2-86537-653-2

Benton Bruce. Les programmes de lutte contre l'onchocercose (cécité des rivières). [En ligne] Banque mondiale, Janvier 2002 [Consulté le 05/09/2017]. Disponible à l'adresse : <http://documents.banquemondiale.org/curated/fr/196721468156883914/pdf/547850BRI0Box31740Jan0200201PUBLIC1.pdf>

Barragry B. Thomas. A review of the pharmacology and clinical uses of Ivermectin. *Can Vet J*, 1987 ; Vol 28 : 512-517.

Beaver PC, Horner GS, Bilos JZ. Zoonotic onchocerciasis in a resident of Illinois and observations on the identification of *Onchocerca* species. *Am J Trop Med Hyg*, 1974 ; 23 : 595-607

Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian G, Nieguitsila A & Martin C. The symbiotic role of *Wolbachia* in *Onchocercidae* and its impact on filariasis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2013 ; 19 : 131-140

Bourguinat Catherine, Pion D. S Sébastien, Kamgno Joseph, Gardon Jacques, Gardon-Wendel N, Duke Brian O. L., Prichard Roger K., Boussinesq Michel. Genetic polymorphism of the *b-tubulin* gene of *Onchocerca volvulus* in ivermectin naive patients from Cameroon, and its relationship with fertility of the worms. *Parasitology*, 2006 ; 132 : 255–262

Bourguinat Catherine, Pion D. S Sébastien, Kamgno Joseph, Gardon Jacques, Duke Brian O. L., Boussinesq Michel, Prichard Roger K. Genetic Selection of Low Fertile *Onchocerca volvulus* by Ivermectin Treatment. *PLoS Negl Trop Dis*, 2007 ; 1(1): e72

Boussinesq M. L'onchocercose humaine en Afrique. *Med. Trop.*, 1997 ; 57 : 389-400

Boussinesq M et Hougard J.M. La lutte contre l'onchocercose en Afrique : Aspects actuels. *Médecine tropicale*, 1998 ; 58(3) : 285-296

Boussinesq M. Actualités dans les filarioses. *La lettre de l'Infectiologie*, 2007 ; 22(2) : 47-55

Boussinesq M et al. Facteurs influençant le phénotype de réponse d'*Onchocerca volvulus* à l'Ivermectine (consulté le 02/08/2017). Agence nationale de la recherche, 2011 [En ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/user_upload/documents/2011/SEST2006/SEST2006-10-BOUSSINESQ.pdf

Boussinesq M. Filarioses : *Sémiologie, épidémiologie et programmes de lutte*. IMEA [En ligne]. Cours du DIU Médecine tropicale – Santé internationale, Mars 2012. [Consulté le 09/06/2017]. Disponible à l'adresse : http://imea.fr/imea-fichiersjoints/cours_DIU_medecine_sante/diutop-Filarioses-Boussinesq.pdf

Boussinesq Michel. Eradication des parasitoses helminthiques. [En ligne]. IRD, 2015. [Consulté le 07/09/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/diaporamas/CEMI/2015/2015-CEMI-BOUSSINESQ.pdf>

Brenier-Pinchart MP. Traitements antiparasitaires des helminthes [En ligne]. *DU Thérapeutiques anti-infectieuses*, 2015. [Consulté le 20/12/2017]. Disponible à l'adresse : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/2015-DUTAI-Gre_anti-helminthes-DMaubon.pdf

Bronsvort Barend M de C al. Repeated high doses of avermectins cause prolonged sterilisation, but do not kill, *Onchocerca* adult worms in African cattle. *Filaria Journal*, Aout 2005 ; Vol 4 : 8

Bruschi Fabrizio. Helminth infections and their impact on global public health. Université de Pisa, Italie, Springer : 2014. Dipartimento di Ricerca Traslazionale. ISBN n° 978-3-7091-1781-1

Burbelo P. et al. A Four-Antigen Mixture For Rapid Assessment of *Onchocerca volvulus* Infection. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, Mai 2009 ; Vol 3 n°5 : e438

Burg W. Richard et al. Avermectins, New Family Of Potent Anthelmintic Agents : Producing Organism and Fermentation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Mars 1979 ; Vol 15 n°3 : 361-367

Burnham G. Onchocerciasis. *Lancet*, 1998 ; 351 : 1341-1346

Bynum H. Succès en Afrique : *Le Programme de Lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest, 1974-2002*. Organisation Mondiale de la Santé, 2005. ISBN : 9-24-256227-0

Cahiers d'études et de recherches francophones. Onchocercose (Cécité des rivières) [En ligne]. Janvier-Février 2000, volume 10. [Consulté le 07/09/2017]. Disponible à l'adresse : http://www.jle.com/fr/revues/san/e-docs/onchocercose_cecite_des_rivieres_1348/breve.phtml

- Campbell William C. Ivermectin as an antiparasitic agent for use in humans. *Annual Review Microbiology*, 1991 ; Vol 45 : 445-474
- Canga Gonzalez Aranzazu et al. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans – A mini-review. *The AAPS Journal*, Mars 2008 ; Vol 10 n°1 : 42-46
- Carne B. & Ripert C. Onchocercose. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1999 ; 8-514-A-40
- Carne B. & Esterre P. Filarioses. EMC – Maladies infectieuses, Mai 2012 ; Vol 9 n°2 : 1-19
- Carter Center. Onchocerciasis Elimination Program for Americas (OEPA). [En ligne]. Carter Center, 2017. [Consulté le 17/09/2017]. Disponible à l'adresse : https://www.cartercenter.org/health/river_blindness/oeпа.html
- Caumes Éric. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, INVS, 2014 ; n°16-17 : 261-311
- Chippaux J-P, Boussinesq M & Prod'hon J. Apport de l'ivermectine dans le contrôle de l'Onchocercose. *Cahiers Santé*, 1995 ; 5 : 149-58
- CMETE. Prévention des piqûres d'insectes [En ligne]. MAJ 2018. [Consulté le 29/12/2017]. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.cmete.com/bilan-de-sante/recommandations-generales-aux-voyageurs/prevention-des-piqures-d-insectes>
- Coffeng E. Luc, Wilma A. Stolk, Honorat G. M. Zouré, J. Lennert Veerman, Koffi B. Agblewonu, Michele E. Murdoch, Mounkaila Noma, Grace Fobi, Jan Hendrik Richardus, Donald A. P. Bundy, Dik Habbema, Sake J. de Vlas, Uche V. Amazigo. African Programme for Onchocerciasis Control 1995–2015: Model-Estimated Health Impact and Cost. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, Janvier 2013 ; 7(1) : e2032
- Comité d'Experts du Mectizan. Recommandations pour le traitement de l'onchocercose au Mectizan® dans des régions coendémiques à l'onchocercose et la loase. [En ligne]. Juin 2004. [Consulté le 11/09/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/apoc/publications/recommendations/FrenchMECTCCLoaRecs-June04.pdf?ua=1>
- Coulaud, J. P., Lariviere, M., Aziz, M. A., Gervais, M. C., Gaxotte, P., et al. Ivermectin in onchocerciasis. *Lancet*, 1984 ; vol 2 : 526-27
- CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes [En ligne]. [Consulté le 21/12/2014]. Disponible à l'adresse : https://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=12
- Crump Andy & Omura Satoshi. Ivermectin, Wonder Drug from Japan : *the human use perspective*. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 2011 ; Vol 87 n°2 : 13-28
- Dadzie Yankum. Le programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC) : caractéristiques essentielles. *Cahiers Santé*, 1998 ; 8 : 42
- Dadzie K. Y., Bird, A. c., Awadzi, K., Schulz-Key, H., Gilles, H. M., Aziz, M. A. Ocular findings in a double-blind study of ivermectin versus diethylcarbamazine versus placebo in the treatment of onchocerciasis. *Br. J. Ophthalmol*, 1987 ; 71:78-85
- Daehnel K, Hise A, Gillette-Ferguson I, Pearlman E. Wolbachia and *Onchocerca volvulus*: Pathogenesis of River Blindness. *Wolbachia: A Bug's Life in another Bug*, 2007 ; vol 5 : 133-145

Debrah AY, Specht S, Klarmann-Schulz U, Batsa L, Mand S, Marfo-Debrekeye Y, Fimmers R, Dubben B, Kwarteng A, Osei-Atweneboana M, Boakye D, Ricchiuto A, Buttner M, Adjei O, Mackenzie CD, Hoerauf A. Doxycycline Leads to Sterility and Enhanced Killing of Female *Onchocerca volvulus* Worms in an Area With Persistent Microfilaridemia After Repeated Ivermectin Treatment: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2015 ; 61(4) : 517-26

Desdevises Yves. Interactions durables en milieu marin. Observatoire Océanologique de Banyuls [En ligne]. Université Pierre et Marie Curie, Paris. [Consulté le 01/12/2017]. Disponible à l'adresse : http://www.edu.upmc.fr/sdv/desdevises/master_sduue/PDFs/NotesIntDurMarM4.pdf

Develoux M. Filarioses. [En ligne]. Thérapeutique Dermatologique, un manuel de référence en dermatologie. [Consulté le 04/03/2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1331>

Develoux M. Revue Générale : Ivermectine. *Ann Dermatol Venereol*, 2014 ; 131 : 561-570

Diallo, S., Lariviere, M., Diop-Mar, I., N'Dir, O., N'Diaye, O., et al. Conduite au Sénégal des premières études d'efficacité et de tolérance de l'ivermectine (MK-933) dans l'onchocercose humaine. *Bull. Soc. Pathol* , 1984 ; Vol 1 n°77 : 196—205

Dominique Richard-Lenoble. *Onchocerca volvulus*. Elsevier, 2003 ; Biologie Médicale 90-40-0160

Don N. Udall. Recent Updates on Onchocerciasis : *Diagnosis and Treatment*. *CID*, 2007 ; 44 : 53-60

Duke Brian O.L, Guillermo Zea-Flores, Julio Castro, Eddie W. Cupp, Beatriz Muñoz. Effects of Multiple Monthly Doses of Ivermectin on Adult *Onchocerca volvulus*. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1990 ; 43(6) : 657-664

Duvallet Gérard, Fontenille Didier, Rober Vincent. Entomologie médicale et vétérinaire. Marseille, France : Editions QUAE, 2017. 688p. ISBN 978-2-7592-2676-4.

Egerton J.R. et al. Avermectins, New Family of Potent Anthelmintic Agents : Efficacy of the B1a Component. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Mars 1979 ; Vol 15 n°3 : 372-378

Eng JK, Blackhall WJ, Osei-Atweneboana MY, Bourguinat C, Galazzo D, et al. Ivermectin selection on beta-tubulin: evidence in *Onchocerca volvulus* and *Haemonchus contortus*. *Mol Biochem Parasitol*, 2006 ; 150: 229–235

E-POPI. Albendazole [En ligne]. Maladies infectieuses et tropicales – Guide de traitement, référence pour une bonne pratique médicale, septembre 2016 [Consulté le 20/12/2017]. Disponible à l'adresse : https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=707&cat_id=460

Esch Gerald. *Parasites and Infectious Disease : Discovery by Serendipity and Otherwise*. New York : Cambridge University Press, 2007. Cambridge University Press. ISBN : 978-0-521-85882-3

Fenn K & Blaxter M. Are filarial nematode Wolbachia obligate mutualist symbionts ? *Trends Ecol Evol* 2004 ; 19 : 163–166

Figuroa H. The Discovery of Robles Disease. *Tropical Medicine and Health*, 2015 ; Vol n°4 : 7-14

- Fox Leanne M. Ivermectin : Uses and Impact 20 years on. *Curentt Opinion in Infectious Diseases*, Décembre 2006 ; Vol 19 n°6 : 588-593
- Gentilini Marc, Caumes Eric, Danis Martin, Richard-Lenoble Dominique, Bégué Pierre, Touze Jean-Etienne, Kerouédan Dominique. *Médecine tropicale*. Paris : Medecine Sciences Publications, Lavoisier, 2012. 6^e édition. ISBN : 978-2-257-20396-0
- Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, Sciberras DG, Hsieh JY, Lassetter KC. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*, Octobre 2002 ; 42(10) : 1122-33
- Globisch D. et al. *Onchocerca volvulus*-neurotransmitter tyramine is a biomarker for river blindness. *PNAS*, Mars 2013 ; Vol 110 n°11 : 4218-4223
- Globisch D. et al. Validation of onchocerciasis biomarker N-acetyltyramine-O-glucuronide (NATOG), Mai 2017 ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.05.082>
- Greene, B. M., Taylor, H. R., Cupp, E. W., Murphy, R. P., White, A. T., et al. Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *New Engl. J. Med*, 1985 ; 313 : 133-38
- Guillaume. *Biologie Animale : Chapitre 3. Métazoaires triploblastiques : Acoelomates et Pseudo-coelomates*. Biodeug [En ligne]. Cours de biologie et géologie (L1 à M1), 2015. [Consulté le 24/11/2016]. Disponible à l'adresse : <http://www.biodeug.com/licence-3-biologie-animale-chapitre-3-metazoaires-triploblastiques-acoelomates-et-pseudo-coelomates/>
- Hajji T. 2003. *Biologie Animale* [En ligne]. Cours niveau L1. Sidi Thabet : Institut supérieur de biotechnologique, Université de la Manouba, 2003. [Consulté le 24/11/2016]. Disponible à l'adresse : <https://fr.scribd.com/doc/77505756/BIOLOGIE-ANIMALE-cours>
- Hess Jessica A, Zhan Bin, Bonne-Année Sandra, Deckman Jessica M, Bottazzi Maria Elena, Hotez Peter J, Klei Thomas R, Lustigman Sara, Abraham David. Vaccines to combat river blindness: expression, selection and formulation of vaccines against infection with *Onchocerca volvulus* in a mouse model. *Int J Parasitol*, 2014 ; 44(9) : 637-646
- Hess Jessica A, Zhan Bin, Torigian April R, Patton John B, Pretovsky Nikolai, Zhan Tingting, Bottazzi Maria Elena, Hotez Peter H, Klei Thomas R, Lustigman Sara, Abraham David. The Immunomodulatory Role of Adjuvants in Vaccines Formulated with the Recombinant Antigens Ov-103 and Ov-RAL-2 against *Onchocerca volvulus* in Mice. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2016 ; 10(7) : e0004797
- Hoerauf A, Mand S, Volkmann L, Buttner M, Marfo-Debrekyei Y, Taylor M, Adjei O, Buttner DW. Doxycycline in the treatment of human onchocerciasis : kinetics of *Wolbachia* endobacteria reduction and of inhibition of embryogenesis in female *Onchocerca* worms. *Microbes and Infection*, 2003 ; 5 : 261-273
- Hoerauf A, Specht A, Buttner M, Pfarr K, Mand S, Fimmers R, Marfo-Debrekyei Y, Konadu P, Debrah AY, Bandi C, Brattig N, Albers A, Larbi J, Batsa L, Taylor JM, Adjei O, Buttner DW. *Wolbachia* endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis : a randomized placebo-controlled study. *Med Microbio Immunol*, 2008 ; 197 : 295-311

Hoerauf A, Marfo-Debrekeyei Y, Buttner M, Debrah AY, Konadu P, Mand S, Adjei O, Buttner DW. Effects of 6-week azithromycin treatment on the Wolbachia endobacteria of *Onchocerca volvulus*. *Parasitol Res*, 2008 ; 103 : 279-286

Hoerauf A, Specht S, Marfo-Debrekeyei Y, Büttner M, Debrah AY, Mand S, Batsa L, Brattig N, Konadu P, Bandi C, Fimmers R, Adjei O, Büttner DW. Efficacy of 5-week doxycycline treatment on adult *Onchocerca volvulus*. *Parasitol Res*, 2009 ; 104 : 437-447

Hotez Peter J, Bottazzi Maria Elena, Zhan Bin, Makepeace Benjamin L, Klei Thomas R, Abraham David, Taylor David W, Lustigman Sara . The Onchocerciasis Vaccine for Africa—TOVA—Initiative. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 2015 ; 9(1) : e0003422

Inchem. Ivermectine. Inchem [En ligne]. IPCS (International Programme on Chemical Safety) : Fiche complète sur la molécule d'ivermectine, 2015. [Consulté le 11/07/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/ivermect.html>

Infosplusgabon. Côte d'Ivoire : Lancement prochain du test du vaccin contre l'onchocercose. *Abidjan.net*, Janvier 2016 [En ligne]. [Consulté le 04/01/2018]. Disponible à l'adresse : <http://news.abidjan.net/h/578924.html>

Katawa G, Layland L, Debrah A, Von Horn C, Batsa L, Kwarteng A, Arriens S, Taylor W D, Specht S, Hoerauf A, Adjobimey T. Hyperreactive Onchocerciasis is characterized by a combination of Th17-Th2 immune responses and reduced regulatory T cells. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, Janvier 2015 ; 9(1) : e3414

Keiser PB, Reynolds SM, Awadzi K, Ottesen EA, Taylor MJ, Nutman TB. Bacterial endosymbionts of *Onchocerca volvulus* in the pathogenesis of posttreatment reactions. *J Infect Dis*. 2002 ; 185 : 805-811

Kelly Jim, Shiff Clive, Goodman Howard, Dash Larry, Brown Antoinette et Galaydh Ali Khalif. Etude de l'impact du Programme de Lutte Contre l'Onchocercose : Rapport d'évaluation de l'impact du projet n°63 de l'AID. Agence pour le développement international, Mai 1986. 1-32.

Kremer N, Voronin D, Charif D, Mavingui P, Mollereau B, Vavre F. Wolbachia interferes with ferritin expression and iron metabolism in insects. *PLoS Pathog*, 2009 ; 5: e1000630.

Kuesel C. Annette. Research for new drugs for elimination of onchocerciasis in Africa. *International Journal for Parasitol Drugs and Drug Resistance*, 2016 ; 6(3) : 272–286.

Laing Roz, Gillan Victoria & Devaney Eileen. Review : Ivermectin – Old Drug, New Tricks ? *Trends in Parasitology*, Juin 2017 ; Vol 33 n°6 : 463-472

Lagatie O. et al. Evaluation of the diagnostic potential of urinary N-acetytyramibe-O-B-glucuronide (NATOG) as diagnostic biomarker for *Onchocerca volvulus* infection. *Parasites & Vectors*, 2016 ; 9 : 302

Lariviere, M., Vingtain, P., Aziz, M., Beuvais, B., Weimann, D., et al. Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in african onchocerciasis patients with ocular involvement. *Lancet*, 1985 ; 2:174-77

Le Berre R., Ovazza M. & Juge E. Résultats d'une campagne larvicide contre *Simulium damnosum* Theobald (Diptera-Smiuliidae) en Afrique de l'Ouest. *International congress of entomology*. Londres : International Congress of Entomology, 811. International Congress of Entomology, 12, Londres (GB), 1964.

Lepori Anne-Sophie. L'Onchocercose : Données actuelles et nouvel horizon thérapeutique. Thèse de doctorat en Pharmacie, sous la direction de Banas Sandrine. Lorraine, Faculté de Pharmacie, 2013 ; 103 pages.

Miller Thomas W. et al. Avermectins, New Family of Potent Anthelmintic Agents : Isolation and Chromatographic Propertis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Mars 1979 ; Vol 15 n°3 : 368-371

Molineux David & Taylor R. Hugh. The discovery of Ivermectin. Trends in Parasitology, Janvier 2015 ; Vol 3 n°1 : 1

Mouchet J. L'onchocercose ou cécité des rivières. *Revue du Palais de la Découverte*, Mai 1986 ; Vol 14 n°138 : 15-31

Nana-Djeunga Hugues C. et al. Reproductive dtatus of *Onchocerca volvulus* after Ivermectin treatment in an Ivermetin-Naïve and a frequently treated population from Cameroon. PLOS Neglected Tropical Diseases, Avril 2014 ; Vol 8 n°4 : e2824

NCBI. *The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information : Taxonomy browser* [En ligne]. USA. [Consulté le 14/11/2016]. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>

Newland, H. S., White, A. T., Greene, B. M., D'Anna, S. A., Keyvan Larijani, E., et al. Effect of single-dose ivermectin therapy on human *Onchocerca volvulus* infection with onchocercal ocular involvement. *Br. J. Ophthalmol* , 1988 ; 72 : 561-69

OCCGE. Bobo Dioulasso : L'OCCGE et l'onchocercose. Fonds IRD, 1984 ; 190p (Documents Techniques – OCCGE ; 8554)

Ogoussan T. Kisito, Hopkins Adrian. Mectizan® procurement and delivery for onchocerciasis mass drug admnistration programmes. *Acta Tropica*, 2011 ; 120(S) : 173-176

OMS(1). Programme africain de lutte contre l'Onchocercose (APOC). [En ligne]. OMS, 2017 [Consulté le 26/08/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/apoc/cdti/ivermectin/fr/>

OMS(2). VISION 2020 qu'est-ce que c'est ? [En ligne]. OMS, 2017 [Consulté le 02/02/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/blindness/partnerships/vision2020/fr/>

OMS(3). Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'ouest (OCP). [En ligne]. OMS, 2017. [Consulté le 02/09/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/apoc/onchocerciasis/ocp/fr/>

OMS(4). Traitement et lutte contre l'onchocercose. [En ligne]. OMS, 2017. [Consulté le 06/09/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/apoc/onchocerciasis/control/fr/>

OMS(5). Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC). [En ligne]. OMS, 2017. [Consulté le 08/09/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/blindness/partnerships/APOC/fr/>

OMS(6). Cartographie épidémiologique rapide de l'onchocercose (REMO). [En ligne]. OMS, 2017. [Consulté le 08/09/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/apoc/cdti/remo/fr/>

OMS(7). Objectifs de l'APOC. [En ligne]. OMS, 2017. [Consulté le 09/09/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/apoc/about/objectives/fr/>

- OMS(8). Cartographie de la co-infection avec la loase (RAPLOA). [En ligne]. OMS, 2017. [Consulté le 11/09/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/apoc/cdti/raploa/fr/>
- OMS(9). Programme d'élimination de l'onchocercose pour les Amériques (OEPA). [En ligne]. OMS, 2017. [Consulté le 17/09/2017]. Disponible à l'adresse : http://www.who.int/blindness/partnerships/onchocerciasis_oepa/fr/
- OMS(10). Fiches modèles d'information à l'usage des prescripteurs : Médicaments utilisés en parasitologie – Deuxième édition. [En ligne]. OMS, 1997. [Consulté le 19/12/2017]. Disponible à l'adresse : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2923f/>
- OMS(11). Cécité des rivières : essai cliniques pour un nouveau médicament [En ligne]. OMS, Juillet 2009. [Consulté le 22/12/2017]. Disponible à l'adresse : http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/river_blindness_20090701/fr/
- Omura S. Ivermectin : 25 years and still going strong. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 2008 ; 31(2) : 91-98
- Osei-Atweneboana Mike Y, Eng Jeffrey K L, Boakye Daniel A, Gyapong John O, Prichard Roger K. Prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: a two-phase epidemiological study. *Lancet*, 2007; 369: 2021–29
- Osei-Atweneboana Y. Mike, Boakye A. Daniel, Awadzi Kwablah, Gyapong O. John, Prichard K. Roger. Genotypic analysis of beta-tubulin in *Onchocerca volvulus* from communities and individuals showing poor parasitological response to ivermectin treatment. *International Journal For Parasitology : Drugs and Drug Resistance*, 2012 ; 2 : 20-28
- Pacqué Michel. Mectizan® et l'onchocercose : dix années de Mectizan® en Afrique, un partenariat pour un succès prolongé. *Cahiers Santé*, 1998 ; 8 : 77-78
- Pacqué M, Muñoz B, Poetschke G, Foose J, Greene BM, Taylor HR. Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *The Lancet*, Décembre 1990 ; 336(8729) : 1486-1489
- Pal R. Complexes d'espèces chez les Simuliidae. *Bulletin Organisation Mondiale de la Santé*, 1978 ; 56(1) : 53-61.
- Paugy Didier. Vingt ans de lutte contre l'onchocercose : bilan écologique. [En ligne]. Institut de Recherche pour le Développement France, juin 2001. [Consulté le 05/09/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.ird.fr/la-mediatheque/fiches-d-actualite-scientifique/137-vingt-ans-de-lutte-contre-l-onchocercose-bilan-ecologique>
- Pharmacorama. Gabamimétiques indirects [En ligne]. Cours de Pierre Allain : Docteur en Médecine, Professeur Agrégé de Pharmacologie à la faculté de Médecine d'Angers, 2017 [Consulté le 24/07/2017]. Disponible à l'adresse : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-gabaergique-glutamnergique/>
- Philippon Bernard & Azodoga Sékétéli. Genèse de l'OCP et situation de l'onchocercose en Afrique occidentale avant les mesures de contrôle. *Cahiers Santé*, 1998 ; 8 : 27-31

Philippon B. Transmission de l'onchocercose humaine en zone de savane d'Afrique Occidentale : *Passage des microfilaires d'Onchocerca volvulus Leuckart dans l'hémocèle de la femelle de Simulium damnosum*. *Cah ORSTOM Ser Ent Med Parasitol*, 1972 ; 10 : 251-261

Philippon B. L'onchocercose humaine en Afrique de l'Ouest : *Vecteurs, agent pathogène, épidémiologie, lutte*. Paris : ORSTOM, 1978. Initiations – Documentations techniques n°37. ISBN : 2-7099-0509-4

Pichon Samuel. Système de sécrétion de type IV et protéines à domaines ankyrines dans les interactions Wolbachia-arthropodes. Thèse de doctorat en sciences fondamentales et appliquées, sous la direction de Greve Pierre et Bouchon Didier. Poitiers, Faculté des sciences fondamentales et appliquées, 2009 ; 164 pages.

Pietri E. Jose, Debruhl Heather & Sullivan William. The rich somatic life of Wolbachia. *MicrobiologyOpen*, 2016 ; 5 : 923-926

Pius N. NDE et al. Sensitive and specific serodiagnosis of onchocerciasis with recombinant hybrid proteins. *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002 ; 66(5) : 566-571

Prost A. et Prod'hon J. Le diagnostic parasitologiques de l'Onchocercose : *Revue critique des méthodes en usage*. *Médecine tropicale*, Octobre 1978 ; Vol 38 n°5 : 519-532

Remme J., De Sole G., Van Oortmarsen G.J. The predicted and observed decline in onchocerciasis infection during 14 years of successful control of Simulium spp. In West Africa. *Bulletin Of the World Health Organization*, 1990 ; 68(3) : 331-339.

Richards Frank O., Josef Amann, Byron Arana, George Punkosdy, Robert Klein, Carlos Blanco, Beatriz Lopez, Carlos Mendoza, Alfredo Domínguez, Jeannette Guarner, James H. Maguire, and Mark Eberhard. No Depletion of Wolbachia from *Onchocerca volvulus* after a Short Course of Rifampin and/or Azithromycin. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 2007 ; 77(5) : p 878-882.

Robert LL, Coleman RE, Lapointe DA, Martin PJ, Kelly R, Edman JD. Laboratory and field evaluation of five repellents against the black flies *Prosimulium mixtum* and *P. fuscum* (Diptera: Simuliidae). *J Med Entomol*, 1992 ; 29(2) : 267-72

Robert P-Y, Yaya G and Darde M-L. Onchocercose. *EMC – Ophtalmologie*, Juillet 2012 ; Vol 9 n°3 : 1-7

Rothova Aniki, Van der L. Allegonda, Stilma S. Jan, Wilson R. William and Barbe F. Robert. Side-effects of ivermectin in treatment of onchocerciasis. *The Lancet*, Juin 1989 ; 1(8652) : 1439-1441

Rougemont A, Thylefors B, Ducam M, Prost A, Ranque PH, Delmont J. Traitement de l'onchocercose par la suramine à faibles doses progressives dans les collectivités hyperendémiques d'Afrique occidentale : Résultats parasitologiques et surveillance ophtalmique en zone de transmission non interrompue. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1980 ; 58(6) : 917-922

Shu E. N., E. O. Onwujekwe, and P. O. Okonkwo. Do alcoholic beverages enhance availability of ivermectin? *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 2000 ; 56 : 437-438

Specht S, Mand D, Marfo-Debrekyei Y, Debrah AY, Konadu P, Adjei O, Buttner DW, Hoerauf A. Efficacy of 2- and 4-week rifampicin treatment on the Wolbachia of *Onchocerca volvulus*. *Parasitol Res*, 2008 ; 103 : 1303-1309

Steisslinger Vera, Simone Korten, Norbert W. Brattig, Klaus D.Erttmann. DNA vaccine encoding the moonlighting protein *Onchocerca volvulus* glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*Ov*-GAPDH) leads to partial protection in a mouse model of human filariasis. *Vaccine*, 2015 ; 33(43) : 5861-5867

Sunil Thomas. Rickettsiales : Biology, Molecular Biology, Epidemiology, and Vaccine Development. Wynnewood, PA, USA. Springer International Publishing, 2016. Lankenau Institute for Medical Research. ISBN n° 978-3-319-46857-0

Tamarozzi Francesca, Halliday Alice, Gentil Katrin, Hoerauf Achim, Pearlman Eric & Taylor J-M. Onchocerciasis : The role of Wolbachia bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis and treatment. *Clinical Microbiology Reviews*, Juillet 2011 ; 24(3) : 459-468

Taylor Hugh R. Progrès récents dans le traitement de l'onchocercose. *Bulletin de l'Organisation mondiale de Santé*, 1984 ; 62(5) : 687-693

Taylor J-M, Hoerauf A, Bockaie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet*, 2010 ; 376 : 1175-85

Taylor J-M, Voronin D, Johnston L. K, Ford L. Wolbachia filarial interactions. *Cellular Microbiology*, 2013 ; 15(4) : 520-526

Tekle H. Afework, Zouré GM Honorath, Noma Mounkaila, Boussinesq Michel, Coffeng E. Luc, Stolk A. Wilma, Remme J. Progress towards onchocerciasis elimination in the participating countries of the African Programme for Onchocerciasis Control : epidemiological evaluation results. *Infectious Diseases of Poverty*, 2016 ; 5 : 66

Theriaque. Banque de données sur les médicaments [En ligne]. [Consulté le 25/08/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.theriaque.org/>

Thylefors B, Alleman M. Towards the elimination of onchocerciasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2006 ; 100(8) : 733-746

Turner Hugo C, Walker Martin, Lustigman Sara, Taylor David W, Basanez Maria-Gloria. Human Onchocerciasis: Modelling the Potential Long-term Consequences of a Vaccination Programme. *Plos Negl Trop Dis*, 2015 ; 9(7) : e0003938

Turner JD, Tendongfor N, Esum M, Johnston KL, Langley RS, Ford L, Faragher B, Specht S, Mand S, Hoerauf A, Enyong P, Wanji S, Taylor MJ. Macrophilicidal Activity after Doxycycline Only Treatment of *Onchocerca volvulus* in an Area of Loa loa Co-Endemicity : A Randomized Controlled Trial. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2010 ; 4(4) : e660

Twum-Danso AY Nana. Serious adverse events following treatment with ivermectin for onchocerciasis control : a review of reported cases. *Filarial Journal*, 2003 ; 2(I) : 1-10

UMVF (Université Médicale Virtuelle Francophone). Filarioses humaines [En ligne]. Cours réalisé par l'Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), 2006. [Consulté le 15/04/2017]. Disponible à l'adresse : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/filarioses/site/html/cours.pdf>

Vanapalli S. R., Y. Chen, V. L. Ellingrod, et al. Orange juice decreases the oral bioavailability of ivermectin in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2003 ; 73(2) : 94

Vavre Fabrice et Mavingui Patrick. Les bactéries symbiotiques d'arthropodes et de nématodes : De nouvelles alliées dans le contrôle des maladies infectieuses. *Medecine/sciences*, 2011 ; 27 : 953-8

VIDAL. E-VIDAL version 3 [En ligne]. [Consulté le 23/12/2017]. Disponible à l'adresse : <https://evidal.vidal.fr/>

Walker M, Specht S, Churcher ST, Hoerauf A, Taylor JM, Basanez MG. Therapeutic efficacy and macrofilaricidal activity of doxycycline for the treatment of river blindness. *Clin Infect Dis*, 2015 ; 60(8) : 1199-207

Whitworth J. *Principles and Practice Of Clinical Parasitology*. Chichester, USA : John Wiley & Sons Ltd, 2001. 18b : 456-458. ISBN : 0-47-97729-2

Wieslaw J. Kozek & Horacio Figueroa Marroquin. Intracytoplasmic Bacteria in *Onchocerca volvulus*. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1977 ; 6(4) : 663-678

Ajana F. L'albendazole, l'antiparasitaire à connaître [En ligne]. Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur du Pr Yazdanpanah, 2010 [Consulté le 21/12/2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.infectio-lille.com>

Zouré Honorat GM, Noma Mounkaila, Tekle Afework H., Amazigo Uche V., Diggle Peter J, Giorgi Emanuele & Remme J. The geographic distribution of onchocerciasis the 20 participating countries of the African Programme for Onchocerciasis Control : pre-control endemicity levels and estimate number infected. *Parasites & Vectors*, 2014 ; 7 : 326

Liste des figures :

Figure 1 : Coupe transversale d'un nématode pour illustrer le terme de pseudocoelomate	18
Figure 2 : Schéma de l'anatomie générale des vers nématodes mâle et femelle.....	18
Figure 3 : Vers adultes : trois mâles (toujours de plus petite taille) et une femelle.....	19
Figure 4 : Microfiliaire d' <i>Onchocerca volvulus</i>	19
Figure 5 : Schéma présentant l'anatomie externe et le système nerveux des nématodes.....	20
Figure 6 : Vue latérale du système digestif des nématodes	20
Figure 7 : Vues latérale et antérieure de l'appareil reproducteur des nématodes	21
Figure 8 : Schéma illustrant l'accouplement des nématodes	21
Figure 9 : Cycle de développement d' <i>Onchocerca volvulus</i>	23
Figure 10 : Diagramme montrant les quantités de microfilaries ingérées par repas sanguin en fonction de la durée de celui-ci.....	24
Figure 11 : Section histologique d'une simulie juste après un repas sanguin.....	25
Figure 12 : Larve saucisse d' <i>Onchocerca volvulus</i> dans la simulie.....	26
Figure 13 : Simulie adulte	27
Figure 14 : La larve aquatique de <i>S. damnosum</i>	29
Figure 15 : Larve aquatique de <i>S. damnosum</i>	29
Figure 16 : (1) Nymphe de <i>S. damnosum</i> vue de face dans son cocon de soie (2) Nymphe vue de profil (3) Larve vue de face.....	31
Figure 17 : Nymphe de <i>S. damnosum</i> dans son cocon de soie	31
Figure 18 : <i>S. damnosum</i> adulte	32
Figure 19 : (1) Schéma des larves de simulie fixées sur un support immergé et des œufs en amas fixés sur une feuille	33
Figure 20 : Immunohistologie de sections transversales d' <i>O. volvulus</i> avec marquage par un antisérum de lapin contre hsp-60 bactérienne (ligand de <i>Wolbachia</i>).	36
Figure 21 : Différentes réponses suite à l'exposition de cellules immunitaires innées à <i>Wolbachia</i>	39

Figure 22 : Cascade d'évènements depuis la mort des microfilaires jusqu'à la cornée	41
Figure 23 : Répartition géographique de l'Onchocercose en Afrique et au Yémen selon l'OMS en 1995.....	43
Figure 24 : Répartition géographique de l'Onchocercose dans les Amériques selon l'OMS en 1995.....	43
Figure 25 : A gauche - Manifestations cutanées dues au prurit entraîné par <i>Onchocerca volvulus</i> : "gale filarienne"	45
Figure 26 : Observation de zones cutanées épaissies, sèches, lichénifiées évoquant "une peau de lézard" chez un patient atteint d'onchocercose ; Source : www.eanofel.fr	45
Figure 27 : Observation de la "peau de léopard" due aux lésions du prurit. Cette dépigmentation caractéristique est souvent observée à un stade avancé de la pathologie	46
Figure 28 : Observation d'une forme cutanée de l'onchocercose : "Sowda"	47
Figure 29 : Nodule sous-cutané onchocerquien.....	48
Figure 30 : Schéma récapitulant les lésions oculaires de l'onchocercose	49
Figure 31 : Kératite ponctuée due à <i>Onchocerca volvulus</i>	50
Figure 32 : Schéma décrivant l'évolution des lésions antérieures dues à <i>Onchocerca volvulus</i> . 50	
Figure 33 : Kératite sclérosante due à <i>Onchocerca volvulus</i>	51
Figure 34 : Choriorétinite dite de Ridley chez un patient atteint d'onchocercose	52
Figure 35 : Nodulescutomie chez un patient atteint d'onchocercose.....	54
Figure 36 : Lieux des prélèvements cutanés lors la biopsie cutanée exsangue (BEC)	55
Figure 37 : Pince à sclérotomie pour la biopsie cutanée exsangue (BCE)	55
Figure 38 : Examen au microscope pour visualiser les microfilaires d' <i>Onchocerca volvulus</i> mobiles dans le liquide pour diagnostic et évaluation de la charge parasitaire	57
Figure 39 : Biopsie cutanée exsangue (BCE) plongée dans du sérum physiologique.	57
Figure 40 : Morphologie des microfilaires <i>Mansonella streptocerca</i> et <i>Onchocerca volvulus</i>	58
Figure 41 : Patch test pour le diagnostic de l'onchocercose.....	59
Figure 42 : Exemples d'érythème suite à un patch test pour le diagnostic de l'onchocercose ...	59

Figure 43 : Mectizan®	64
Figure 44 : <i>Streptomyces avermitilis</i> vu au microscope électronique.....	65
Figure 45 : Structure des avermectines	65
Figure 46 : Structure chimique des avermectines B1a et B1b	67
Figure 47 : Structure chimique de l'ivermectine	68
Figure 48 : Mécanisme d'action de l'ivermectine	69
Figure 49 : Diminution de la charge en microfilaries d' <i>Onchocerca volvulus</i> au cours.....	71
Figure 50 : Reproduction d' <i>Onchocerca volvulus</i> avant traitement.....	72
Figure 51 : Schémas sur l'effet microfilaricide et embryostatique de l'ivermectine chez <i>Onchocerca</i> <i>volvulus</i> ; Source : http://imea.fr/imea-fichiers joints/cours_DIU_medicine_sante/diutop-Filarioses- Boussinesq.pdf	72
Figure 52 : Résumé des différents effets de l'ivermectine	73
Figure 53 : Carte montrant les pays sous le programme OCP.....	87
Figure 54 : Carte de l'Afrique de l'Ouest : Prévalence (%) de l'onchocercose avant 1974	89
Figure 55 : Carte de l'Afrique de l'Ouest : Prévalence (%) de l'onchocercose à la fin de l'OCP ..	89
Figure 56 : Carte OCP avant 1975 montrant les PAT	89
Figure 57 : Carte OCP en 1983 montrant les PAT.....	90
Figure 58 : Carte OCP en 1990 montrant les PAT.....	90
Figure 59 : Carte pour localiser les villages des différentes phases de l'étude présentée	91
Figure 60 : Prédications de CMFL (a) et prévalence de l'infection (b) en fonction des années de contrôle	91
Figure 61 : Selon niveau d'endémicité (30-90 mf/s, 10-30 mf/s et 3,3-10 mf/s), tendances des CMFL(a) et prévalence de l'infection(b) pour un niveau d'endémicité	92
Figure 62 : Carte de la prévalence des nodules dans les pays APOC.....	94
Figure 63 : Carte représentant les pays APOC	95
Figure 64 : Schéma des 108 projets de TIDC approuvés sous APOC.....	95
Figure 65 : Photos illustrant la distribution de l'ivermectine au sein de villages.....	96

Figure 66 : Nombre de doses approuvées entre 1988 et 2008 pour tous les programmes de lutte	97
.....	
Figure 67 : Nombre de médicaments d'ivermectine envoyés entre 1988 et 2008 dans tous les programmes.....	97
Figure 68 : Traitements approuvés d'ivermectine entre 1989 et 2015.....	98
Figure 69 : Modèle d'élimination de l'onchocercose	98
Figure 70 : Tendances prédites de la prévalence de macrofilaires	99
Figure 71 : Résultats des prévalences en microfilaires dans les villages interrogés	100
Figure 72 : Carte de l'APOC montrant l'avancée de l'élimination de l'onchocercose	101
Figure 73 : Distribution géographique des cas avec effets secondaires graves (ESG) de l'ivermectine rapportés entre 1989 et 2001 de l'étude ci-dessous citée.....	102
Figure 74 : Carte RAPLOA (cartographie de co-infection de l'onchocercose avec la Loase).....	103
Figure 75 : Fréquences génotypiques observées et prévues pour les 230 femelles d' <i>Onchocerca volvulus</i> génotypées de l'étude ; Source : Bourguinat Catherine et al, 2006.....	106
Figure 76 : Distribution des phénotypes en fonction des génotypes des vers femelles d' <i>Onchocerca volvulus</i> de l'étude ; Source : Bourguinat Catherine et al, 2006	106
Figure 77 : Génotype de la beta tubuline chez les vers femelles d' <i>Onchocerca volvulus</i> étudiées avant et après différents types de traitement ; Source : Bourguinat Catherine et al en 2006.....	107
Figure 78 : Distribution géographique de l'onchocercose dans les Amériques.....	108
Figure 79 : Au Guatemala, un enfant prenant une dose d'ivermectine.	109
Figure 80 : Etat de la transmission de l'Onchocercose dans les Amériques en 2016.....	109
Figure 81 : Structure chimique de la Notézine® : 1-Diethylcarbamyl-4-Methylpiperazine ; Source : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	110
Figure 82 : Structure chimique de l'albendazole® : ((Propylthio)-5 1H-benzimidazolyl-2) carbamate demethyle.....	112
Figure 83 : Structure chimique de la moxidectine :	
(2aE,4E,5'R,6R,6'S,8E,11R,13S,15S,17aR,20R,20aR,20bS)-6'-((E)-1,3-Dimethyl-1-butenyl)-	

5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-dodecahydro-20,20b-dihydroxy-5',6,8,19-tetramethylspiro(11,15-methano-2H,13H,17H-furo(4,3,2-pq)(2,6)benzodioxacyclooctadecin-13,2'-(2H)pyran)-4',17(3'H)-dione 4'-(E)-(O-methyloxime) ; Source : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	113
Figure 84 : Structure chimique de la suramine : 1,3,5-Naphthalenetrisulfonic acid, 8,8'-[carbonylbis[imino-3,1-phenylenecarbonylimino(4-methyl-3,1-phenylene)carbonylimino]]bis-(9Cl) ; Source : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	114
Figure 85 : Structure chimique de doxycycline : (2E,4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-2-[amino(hydroxy)methylidene]-4-(dimethylamino)-5,10,11,12a-tetrahydroxy-6-methyl-4a,5,5a,6-tetrahydro-4H-tetracene-1,3,12-trione ; Source : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	116
Figure 86 : Schéma de l'étude de Turner JD et al, 2010	117
Figure 87 : Structure chimique de la rifampicine : (7S,9E,11S,12R,13S,14R,15R,16R,17S,18S,19E,21Z)-2,15,17,27,29-pentahydroxy-11-méthoxy-3,7,12,14,16,18,22-heptaméthyl-26-{(E)-[(4-méthylpiperazin-1-yl)imino]méthyl}-6,23-dioxo-8,30-dioxa-24-azatétracyclo[23.3.1.1 ^{4,7} .0 ^{5,28}]triaconta-1(28),2,4,9,19,21,25(29),26-octaèn-13-yl acétate ; Source : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	118
Figure 88 : Structure chimique de l'azithromycine : 9-déoxy-9a-aza-9a-méthyl-9a-homoérythromycine ; Source : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	120
Figure 89 : Image de couverture du prospectus pour TOVA-Initiative	125

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Emergence comparée des microfilaires d' <i>Onchocerca volvulus</i> entre la 30 ^{ème} minute en eau distillée et la 24 ^{ème} heure en eau physiologique.....	56
Tableau 2 : Illustration des résultats de la prévalence en microfilaires d' <i>Onchocerca volvulus</i> et de la CMFL chez les communautés évaluées en pré-traitement et à J+30 ; Source : Osei-Atweneboana Mike Y et al, 2007.....	104
Tableau 3 : Illustration des résultats de la densité en microfilaires d' <i>Onchocerca volvulus</i> chez les communautés évaluées à J+30/+90/+180 ; Source : Osei-Atweneboana Mike Y et al, 2007.....	105
Tableau 4 : Extrait d'un tableau exposant les insectes piqueurs autres que les moustiques, les maladies transmises et prévention. Cas de l'onchocercose encadré en rouge.....	122
Tableau 5 : Efficacité relative des différents moyens de protection vis à vis des piqûres de moustiques. Les étoiles indiquent les meilleurs moyens de prévention dans le cas d'une filariose.	122
Tableau 6 : Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes : Composition, nom commercial, présentation et mode d'utilisation	123
Tableau 7 : Liste des produits insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires	124

RECU 10
09 MARS 2018
Rég: -----

Faculté de Pharmacie
de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59000 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://www.univ-lille.fr

Université
de Lille

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DOUREKOUK... LAURA... INE: 0901005079X..

Date, heure et lieu de soutenance : 18 avril 2018, 18h15, amph Curie

Le 18 | 04 | 2018 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Curie
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ALOUAT

Prénom : EL MOUKHJAR

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/02/18

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ALOUAT

Prénom : EL MOUKHJAR

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/02/18

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen
D. DÉCAUFIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

MAJ 2018

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2017/2018

Nom : Bourekouk

Prénom : Laura

Titre de la thèse : Onchocercose et ivermectine : l'espoir d'une éradication

Mots-clés : onchocercose, onchocerca volvulus, ivermectine, wolbachia

Résumé : L'onchocercose ou « cécité des rivières » est une maladie parasitaire causée par un ver du groupe des filaires : *Onchocerca volvulus* ayant pour vecteur un insecte qui se reproduit dans l'eau. Cette pathologie est retrouvée dans trente-six pays d'Afrique ainsi qu'au Guatemala, dans le Sud du Mexique, dans certaines zones du Venezuela, du Brésil, de la Colombie et d'Equateur, et dans la Péninsule arabique. Elle constitue la deuxième cause principale de cécité d'origine infectieuse dans le monde après la cataracte et la quatrième cause de cécité évitable : environ 18 millions de personnes sont infestées. Les microfilaires provoquent des réactions inflammatoires intenses, notamment lorsqu'elles meurent. De là, cette inflammation va mener à des atteintes cutanées très invalidantes et des atteintes oculaires pouvant mener jusqu'à la cécité. L'objectif de ce travail est consacré à l'ivermectine, espoir d'une éradication, qui a fait l'objet d'un prix Nobel en Octobre 2015. La première partie de ce travail sera consacrée à l'étude détaillée d'*Onchocerca volvulus* : classification, morphologie, cycle parasitaire, physiopathologie immunopathologie, épidémiologie, clinique et diagnostic mis en œuvre. Dans cette même partie, nous présenterons *Wolbachia*, bactérie qui vit en symbiose avec *O. volvulus* et qui constituerait une piste innovante dans le traitement de l'onchocercose. Dans la seconde partie, nous nous concentrerons sur l'ivermectine, objet principal de cette thèse. Ainsi, nous verrons son histoire, son mode d'action, ses effets indésirables, son usage par l'OMS pour tenter d'éradiquer cette maladie et ses limites d'utilisation. Enfin, nous étudierons les autres alternatives thérapeutiques et la prophylaxie.

Membres du jury :

Président : Aliouat El Moukhtar, PU, Service de Parasitologie

Directeur, conseiller de thèse : Aliouat El Moukhtar, PU, Service de Parasitologie

Assesseur(s) :

- Chabé Magali, MCU, Service de Parasitologie
- Foligné Benoît, PU, Service Virologie- Bactériologie
- Marquette Anne-Catherine, Pharmacien, Pharmacie du Pont de Neuville