

Apport de l'ivermectine dans le contrôle de l'onchocercose

Jean-Philippe Chippaux, Michel Boussinesq, Jacques Prod'hon

L'onchocercose est une helminthiase responsable d'un nombre considérable de cécités en Afrique au sud du Sahara. La découverte de l'activité anti-helminthique de l'ivermectine a donné à ce médicament une place de choix dans la lutte contre l'onchocercose, dont c'est actuellement l'indication principale. L'efficacité remarquable de cette molécule sur les charges microfiliariennes a fait l'objet de nombreux travaux. Cependant, l'étude de son effet sur les atteintes chroniques de l'onchocercose, notamment les lésions entraînant la cécité, et sur la transmission du parasite exige encore de longues séries d'observations longitudinales. Par ailleurs, la distribution à grande échelle de l'ivermectine, bien que le médicament soit gratuit, pose de nombreux problèmes logistiques. Cet article se propose d'aborder les différents aspects de la lutte contre l'onchocercose par une large distribution d'ivermectine.

L'ivermectine

L'ivermectine est un mélange de deux disaccharides lactones macrocycliques, dérivés de macrolides (avermectines), produits naturels de l'actinomycète *Streptomyces avermitilis*. L'ivermectine possède une activité remarquable sur de nombreux nématodes parasites et arthropodes. Ses modes d'action sont encore

peu connus. Elle n'inhibe pas la synthèse des protéines ni celle de la chitine comme le font les macrolides. On considère que les avermectines provoquent une paralysie neuromusculaire due à une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions Cl^- . À dose thérapeutique, cet effet s'exercerait sur les canaux Cl^- indépendants de ceux du système GABA (acide α -aminobutyrique) [1]. Certains auteurs ont suggéré que les avermectines agiraient au niveau des canaux dépendants du glutamate [2]. Une action sur les canaux Cl^- dépendants du système GABA survient à des doses significativement plus élevées que pour les mêmes canaux indépendants du système GABA. D'autres phénomènes, dont l'importance n'est pas encore démontrée, sont observés pour des concentrations encore plus fortes [1]. L'ivermectine absorbée *per os* est éliminée en 72 heures environ et sa demi-vie est voisine de 12 heures (figure 1) [3]. La distribution dans les tissus est bonne et homogène. Les concentrations les plus élevées se retrouvent dans le chyme présent à la fin du tube digestif (côlon, cæcum et rectum), la peau et, à des taux près de cinquante fois supérieurs, dans le cérumen [4].

L'onchocercose

L'onchocercose humaine, due à *Onchocerca volvulus*, est une filariose à microfilières dermiques transmise par des diptères hématophages de la famille des *Simuliidae* (figure 2). Le parasite est spécifiquement humain. Les larves de simuliées se développent dans l'eau courante et aérée des cours d'eau rapides, accrochées à un support fixe ou mobile (photo 1).

Cette contrainte écologique conditionne la distribution géographique de l'onchocercose. Elle est présente dans toute l'Afrique intertropicale. En Afrique de l'Ouest, les vecteurs de l'onchocercose appartiennent au complexe *Simulium damnosum*. En Afrique Orientale et Centrale, l'onchocercose peut être transmise par les membres du complexe *S. damnosum* mais aussi par des espèces du groupe *Simulium neavei*. Plusieurs foyers, assez limités, existent en Amérique latine et au Yémen. Les complications de l'onchocercose, qui en font toute la gravité, sont en relation avec la charge parasitaire et l'ancienneté de l'infection. Sa sévérité tient aux risques de cécité qui lui ont valu son nom de « cécité des rivières » (photo 2). Par ailleurs, l'onchocercose provoque des lésions cutanées (prurit, dépigmentation, pachydermie, atrophie). Les filaires adultes vivent dans le tissu sous-cutané à l'état libre ou se regroupent dans des nodules appelés onchocercomes (photo 3). La période de reproduction dure de neuf à onze ans. Chaque femelle mature libère en moyenne 1 000 à 2 000 embryons ou microfilières par jour. Ces dernières, qui constituent le stade pathogène du parasite, circulent dans les vaisseaux lymphatiques du derme [5]. Leur irruption hors de ces vaisseaux est à l'origine des processus inflammatoires conduisant aux lésions cutanées de l'onchocercose. Les microfilières pénètrent dans tous les tissus de l'œil et provoquent des lésions dont certaines sont irréversibles et conduisent à la cécité (encadré 1). Les simuliées, prenant leur repas sanguin sur des sujets onchocercariens, ingèrent des microfilières qui, après deux mues successives, se transforment en larves de stade 3. Celles-ci, devenues larves infectantes, peuvent être retransmises à l'homme à l'occasion

J.P. Chippaux, M. Boussinesq, J. Prod'hon : Orstom, Centre Pasteur du Cameroun, BP 1274, Yaoundé, Cameroun.
J.P. Chippaux (adresse actuelle) : CERMES, BP 10887, Niamey, Niger.

Tirés à part : J.P. Chippaux

ORSTOM Documentation



010003786

19 FEB. 1996

Cahiers Santé 1995 ; 5 : 149-58



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

N° : 43286

Date : B ex 1

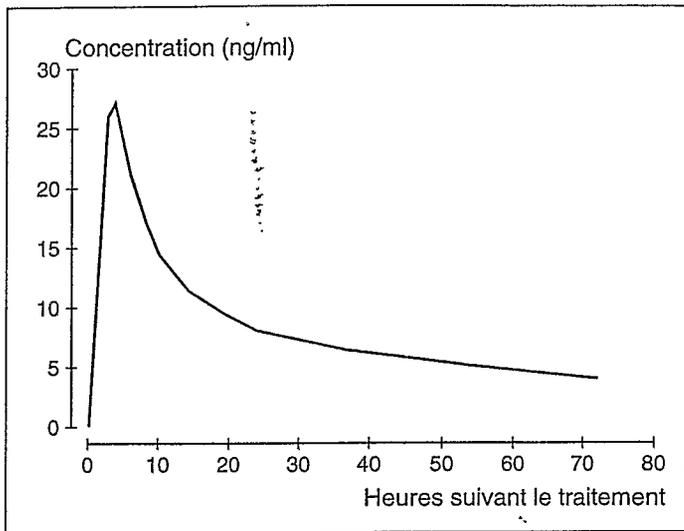


Figure 1. Évolution de la concentration sanguine d'ivermectine au cours des 72 heures suivant un traitement *per os* (d'après Fink et Porras [3]).

Figure 1. Ivermectin concentration in blood during the 72 hours following administration.

Figure 2. Cycle de développement d'*Onchocerca volvulus* (OMS, 1985).

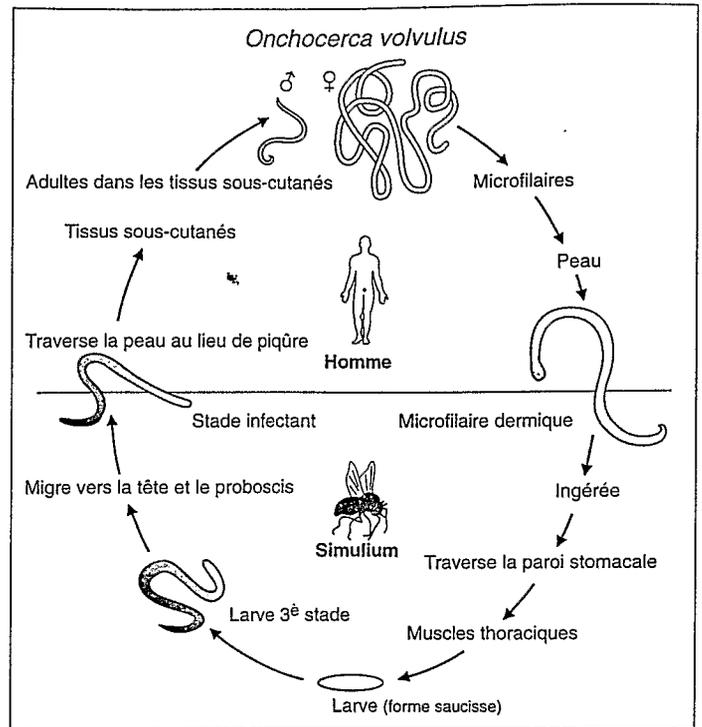


Figure 2. The life cycle of *Onchocerca volvulus*.

d'un nouveau repas sanguin de la simule. Chez l'homme, se produisent deux mues supplémentaires conduisant aux larves de stade 4 puis aux vers adultes. Les femelles, après insémination, commencent à produire des microfilaries qui seront retrouvées dans le derme de l'hôte six à trente mois après la piqûre infestante. Ce délai, variable en fonction de la souche parasitaire, est appelé période prépatente.

les cours d'eau porteurs de gîtes. Le Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP, *Onchocerciasis Control Programme*), fondé sur cette stratégie, a permis d'interrompre la transmission du parasite dans de vastes zones endémiques. Le coût élevé de l'OCP et l'apparition de l'ivermectine, dont les premiers essais thérapeutiques chez l'homme ont débuté en 1981, conduisent à considérer ce médicament

(Mectizan®) comme une solution révolutionnaire. Dans cette indication, la posologie d'ivermectine recommandée est de 150 µg/kg, renouvelée chaque année. Le traitement est contre-indiqué chez les enfants de moins de 5 ans ou dont le poids est inférieur à 15 kilogrammes, chez les femmes enceintes et au cours de la première semaine d'allaitement et chez les sujets présentant une affection neurologique ou un mauvais état général.

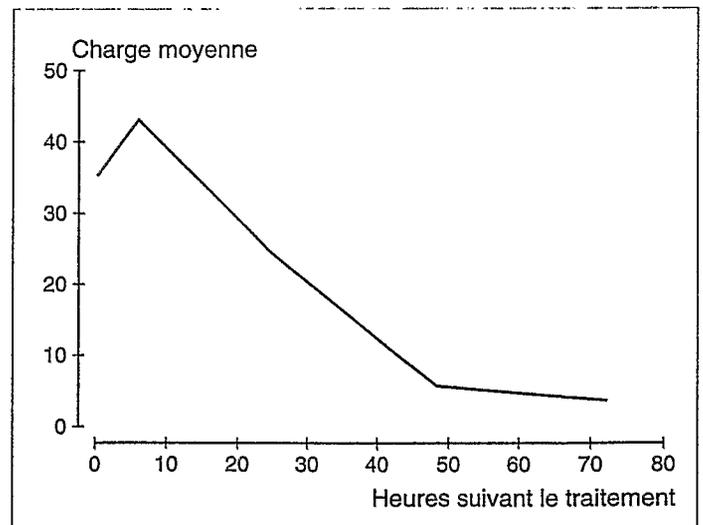
Les traitements

Les produits

Avant l'apparition de l'ivermectine, aucun médicament efficace contre l'onchocercose ne pouvait être administré à grande échelle du fait de leur toxicité, de la sévérité de leurs effets secondaires ou de la complexité des protocoles de traitement utilisés. La diéthylcarbamazine (DEC) peut provoquer ou aggraver une atrophie optique et des lésions chorioretiniennes chez les sujets onchocerciens [9, 10]. En conséquence, la lutte contre la maladie restait basée sur la destruction des larves des simules au moyen d'épandages d'insecticides dans

Figure 3. Réduction de la charge microfilarodermique au cours des 72 heures suivant un traitement par ivermectine (d'après Richards *et al.* [11]).

Figure 3. The decrease in the microfilariae count in the skin during the 72 hours following ivermectin administration.





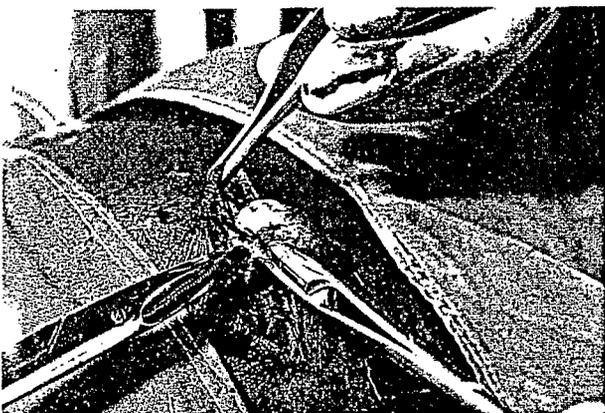
▲ Photo 1. Gîte simuliéen : les chutes de Nachtigal au Cameroun. (cliché D. Heuclin)

Photo 1. Simulids sites : Nachtigal falls in Cameroon.



▲ Photo 2. Aveugles onchocerquiens. (cliché D. Heuclin)

Photo 2. People who are blind due to onchocerciasis.



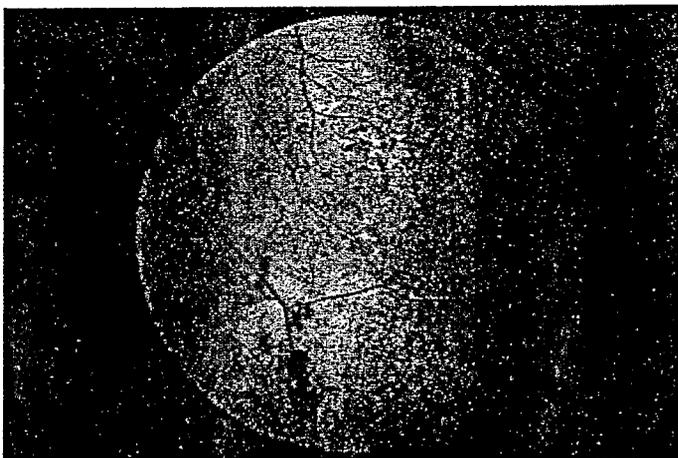
◀ Photo 3. Exérèse d'un nodule onchocerquien. (cliché D. Heuclin)

Photo 3. Removal of *Onchocerca* nodules.



▲ Photo 4. Lésions cornéennes de l'onchocercose. (cliché D. Heuclin)

Photo 4. Onchocerciasis-induced corneal lesions.



▲ Photo 5. Lésions rétiniennes de l'onchocercose. (cliché ORSTOM/CPC)

Photo 5. Onchocerciasis-induced retinal lesions.

L'ivermectine provoque une chute rapide, intense et prolongée des charges microfilarieuses dermiques. Cette réduction atteint 95 % dès les premiers jours (figure 3) [11] et reste importante après un délai de deux à trois ans [12, 13]. Plusieurs modes d'action sont à l'origine de cette remarquable efficacité. En premier lieu, l'ivermectine provoque une paralysie des microfaires qui sont alors entraînées passivement dans les vaisseaux lymphatiques des couches profondes du derme et sous-cutanés vers les ganglions lymphatiques, où elles sont détruites [14-16]. L'action microfilaricide de la DEC est différente. Les microfaires quittent les vaisseaux lymphatiques, ce qui s'accompagne d'un processus inflammatoire important à l'origine de réactions secondaires sévères connues sous le nom de « réaction de Mazzotti ». Par ailleurs, la réduction prolongée des charges microfilarieuses dermiques est due à une action de l'ivermectine sur les vers adultes : une prise unique d'ivermectine à la dose habituelle de 150 µg/kg entraîne une inhibition de la ponte des microfaires qui s'accumulent et dégèrent dans l'utérus des femelles adultes [17]. Cet effet est réversible : la ponte des microfaires reprend progressivement neuf à douze mois après le traitement et redevient normale dans un délai de deux ans [18].

L'ivermectine est mieux tolérée que la DEC. La fréquence et l'intensité des effets secondaires sont globalement corrélés à la charge microfilarienne avant traitement et diminuent donc progressivement au fur et à mesure des prises successives. Dans la vallée de la Vina, la fréquence des réactions indésirables considérées comme les plus sévères (œdèmes, adénopathies) est passée de 2,7 % après le premier traitement à 0,7 % après le sixième traitement. Les cas observés après la sixième campagne de traitements correspondent, le plus souvent, à des sujets recevant l'ivermectine pour la première fois ou irrégulièrement traités. Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été noté jusqu'à présent [19-22], la grossesse reste une contre-indication au traitement par ivermectine.

Les schémas thérapeutiques

Le choix d'un protocole optimal de traitement, notamment de l'intervalle entre les prises d'ivermectine, doit prendre en compte les effets de traitements répétés sur les charges microfilarieuses der-

Encadré 1

Les lésions oculaires de l'onchocercose

Les microfaires, dont la présence a été signalée dans tous les tissus oculaires, sont observées dans la cornée et dans la chambre antérieure de l'œil. On distingue anatomiquement les lésions du segment antérieur de l'œil (cornée et iris) et celles du segment postérieur (choriorétine et nerf optique).

Les lésions de la cornée, kératites ponctuées (KP) et kératites sclérosantes (KS), sont les plus fréquentes des lésions du segment antérieur. Les uvéites ou iridocyclites sont plus rares. Les KP, lésions blanchâtres mal délimitées d'environ 0,5 millimètre de diamètre, correspondent à des amas d'éosinophiles et de cellules inflammatoires qui se regroupent autour des microfaires mortes. Ces réactions disparaissent progressivement après élimination des débris des microfaires. Ce type de lésion est plus fréquent chez les sujets jeunes ou en cours d'immunisation. La KS est constituée d'un pannus fibrovasculaire superficiel accompagné d'un infiltrat inflammatoire et d'une migration de pigment. En progressant vers le haut, la KS peut affecter l'axe visuel et entraîner la cécité (photo 4). Cette lésion serait due à une présence massive de microfaires dans la cornée. Avant l'apparition de l'ivermectine, les KS et les uvéites étaient considérées comme des lésions irréversibles. L'uvéite onchocercarienne ne se distingue pas, du point de vue anatomopathologique, de celles liées à d'autres causes. Elle évolue en plusieurs stades, de l'iritis torpide à la forme chronique associée à des synéchies et à une déformation de la pupille.

Les lésions du segment postérieur sont à l'origine de plus de la moitié des cécités onchocercariennes. Les lésions débutantes de la choriorétine correspondent à des dépôts intrarétiniens et à une atrophie de l'épithélium pigmentaire avec migration du pigment choriorétinien (photo 5). Le stade ultime est caractérisé par une sclérose choroïdienne généralisée qui présente un aspect de « boue séchée ». 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 (vision en « canon de fusil ») pouvant évoluer vers la cécité complète.

Des études comparatives menées dans plusieurs foyers d'Afrique de l'Ouest ont montré que certaines souches d'*Onchocerca volvulus* sont plus invasives et plus pathogènes pour l'œil que d'autres. L'identité de la souche parasitaire semble jouer un rôle important dans la pathogénie des KS et des iridocyclites [6]. Le risque de présenter des lésions oculaires est lié à la charge microfilarienne dermique et au nombre de microfaires présentes dans la chambre antérieure de l'œil. Ce facteur intervient pour chacune des lésions, mais la relation est particulièrement nette en ce qui concerne les lésions provoquant la cécité du segment antérieur de l'œil [7]. L'apparition des lésions serait due à des phénomènes mécaniques, toxiques et immunologiques. Certains auteurs ont suggéré que les lésions choriorétiniennes pouvaient être liées à des anticorps circulants antirétiniens ou au dépôt d'immun-complexes. Il semble, cependant, que ces lésions soient dues à la présence de microfaires dans la choriorétine ou à l'action de leurs toxines [8].

Onchocerciasis-induced ophthalmologic lesions

miques, sur les complications de la maladie, sur la longévité et les capacités de reproduction des vers adultes et sur la transmission du parasite.

Dans la vallée de la Vina, au Nord-Cameroun, Prod'hon *et al.* [19] ont comparé l'effet sur les charges microfilarieuses dermiques de plusieurs protocoles de traitement. Dans les zones très

fortement infectées, il est préférable d'administrer les deux premiers traitements à six mois d'intervalle afin d'abaisser rapidement et efficacement les charges microfilarieuses. En revanche, les prises suivantes peuvent être données annuellement ; il semble même que l'absence à une ou deux séances de distribution en l'espace de cinq ans n'ait

qu'un effet négligeable sur la charge microfilarienne finale [23]. Actuellement, dans la plupart des programmes de traitement à grande échelle, l'ivermectine est administrée selon un rythme annuel.

Certaines lésions de dermatite onchocercienne, notamment les excoriations et les érythèmes, régressent dès la première prise d'ivermectine. Cette amélioration est transitoire et les lésions récidivent entre le troisième et le sixième mois suivant le traitement [24]. L'effet de traitements répétés par l'ivermectine sur le parasite a été évalué en Sierra Leone. Six mois après quatre traitements semestriels, aucune diminution de la prévalence n'a été observée [25]. Après un premier traitement par ivermectine, on note une réduction spectaculaire des charges microfilariennes dans la chambre antérieure de l'œil et une régression des lésions débutantes de kératite ponctuée. Les traitements ultérieurs permettent d'améliorer ces résultats et d'observer une régression de certaines lésions entraînant la cécité du segment antérieur de l'œil considérées comme irréversibles, telles les iridocyclites et les kératites sclérosantes [26-28]. L'effet de traitements répétés sur les lésions du segment postérieur provoquant la cécité (lésions chorioretiniennes et atteintes du nerf optique) est en cours d'évaluation. Il semble que ces traitements permettent d'obtenir une réduction de l'incidence des atrophies optiques [29]. Au Cameroun, où un suivi rétinographique des lésions du fond d'œil a été effectué (encadré 2), nous avons constaté qu'environ 50 % des lésions anciennes de chorioretinite existant avant traitement continuent de s'étendre malgré le traitement [28, 30]. Toutefois, l'effet préventif de l'ivermectine sur ces lésions reste à démontrer [19, 27].

Les effets de traitements répétés par ivermectine sur la longévité et les capacités de reproduction des vers adultes sont en cours d'évaluation. La durée des programmes de distribution mis en place dans de nombreux pays dépend pour une large part des résultats de ces travaux. En effet, dans l'hypothèse où des prises répétées n'auraient qu'une action microfilaricide, les programmes de distribution devraient être poursuivis indéfiniment [31]. À l'inverse, une stérilisation définitive des vers adultes permettrait de réduire considérablement le réservoir de microfilaries et, éventuellement, d'interrompre la transmission du parasite. La

Summary

The contribution of ivermectin to the control of onchocerciasis

J.P. Chippaux, M. Boussinesq, J. Prod'homme

*Onchocerciasis is an infection with the nematode *Onchocerca volvulus*. The main clinical symptoms are caused by the microfilariae. They include ocular lesions leading to blindness. Onchocerciasis is widely distributed in Africa from the Sahara to the southern tip, and is also found in some areas of South and Central America. Ivermectin was shown to be an effective treatment in the early 1980's, and is safe and better tolerated than diethylcarbamazine. We report the results of ivermectin treatment of onchocerciasis, and various features of the control obtained by large-scale ivermectin treatment programs.*

In large-scale programs, ivermectin (150 µg/kg) is administered once a year. This dose paralyzes the microfilariae, such that they are carried away by the lymph to the lymph nodes where they are destroyed. This dose thereby reduces the load of microfilaria by 90%. The effects of a dose of ivermectin last about two or three years, and the lesions in the anterior segment of the eye can be cured or substantially reduced. Regular treatment prevents severe lesions of the posterior segment of the eye. The effects of repeated treatment on lesions of the retina are currently under investigation. Frequent doses of ivermectin prevent the development of embryo parasites in the females, and reduces the number of adults by attrition. Large-scale treatment programs reduce the transmission of the parasite by its vectors.

There are several problems impeding large-scale treatment programs. Choosing patients for priority treatment requires expensive and sometimes aggressive methods of diagnosis. Thus new techniques for the identification of communities in which onchocerciasis is a serious public health problem are required. The choice of strategies for distribution, to optimize the cost, benefit ratio and feasibility, remain controversial. Wide distribution by mobile teams is effective, but expensive. Active distribution by trained community distributors is a cheaper potential alternative. Clinic-based or passive distribution requires the population to present to be able to obtain ivermectin. Thus, although cheap, this approach is generally poorly effective. A further complication is the clearly defined criteria on which these methods should be evaluated.

Cahiers Santé 1995 ; 5 : 149-58.

maladie pourrait alors théoriquement être éradiquée en quelques années. Des traitements administrés selon un rythme annuel ne semblent pas capables d'atteindre ce but : une proportion importante de sujets traités à cinq ou six reprises présentent toujours des microfilaries dermiques [23, 32]. En revanche, des doses prises à des intervalles inférieurs à un an semblent avoir des effets sur la longévité et les capacités de reproduction des vers adultes (encadré 3).

À la suite de traitements à grande échelle par l'ivermectine, la baisse des charges

microfilariennes dermiques dans les communautés entraîne une réduction de l'intensité de la transmission d'*O. volvulus* (encadré 4). Cet impact est évalué en comparant les taux d'infection des similes avant et après les campagnes de distribution [7, 19, 48, 49, 56]. Cet effet a également été mis en évidence de manière indirecte au Liberia, où Taylor *et al.* [57] ont observé une réduction de l'incidence de l'infection de plus de 35 % chez des enfants n'ayant pas reçu d'ivermectine mais vivant dans des communautés traitées à deux reprises. De même,



Encadré 2

Résultats de traitements répétés par l'ivermectine sur les lésions oculaires

Le programme de recherche mené de 1987 à 1992 dans la vallée de la Vina au Nord-Cameroun a eu pour objectifs d'observer l'évolution des lésions ophtalmologiques chez des sujets masculins de 15 à 45 ans traités annuellement par l'ivermectine et d'évaluer le degré de protection conféré par un traitement à grande échelle chez les sujets exempts d'atteintes oculaires [19, 28, 30]. Deux approches ont été utilisées. La première a consisté à surveiller l'évolution des lésions existant avant le premier traitement, au cours d'examens successifs. Ce suivi longitudinal a été effectué au sein de trois cohortes de sujets caractérisées à la fois par la date d'inclusion dans l'étude et par le niveau d'endémie initial des villages dont les sujets sont originaires. Par ailleurs, nous avons comparé la prévalence et la gravité des lésions observées chez des hommes âgés de 15 à 20 ans avant la première prise d'ivermectine avec celles des sujets du même âge après plusieurs traitements annuels.

Au sein des cohortes, la prévalence des microfilaraires dans la chambre antérieure de l'œil (MFCA), des kératites ponctuées (KP) et des kératites sclérosantes (KS) chute respectivement de 90, 50 et 30 % après deux ou trois traitements par l'ivermectine, puis se stabilise. La baisse de prévalence des MFCA et des KP chez les hommes de 15 à 20 ans suggère que des prises répétées d'ivermectine entraînent une réduction de leur incidence. La prévalence des atrophies optiques n'évolue pas significativement chez les sujets présentant initialement les plus faibles charges microfilarieuses, alors qu'elle augmente chez les habitants des villages où le niveau initial d'endémie était le plus élevé. Nous n'avons observé, en 1992, aucune lésion d'atrophie optique chez les sujets de moins de 20 ans alors que la prévalence de cette lésion dans la même classe d'âge en 1987 était de 1 %.

L'ivermectine apporte une réelle amélioration des lésions du segment antérieur, y compris de certaines d'entre elles considérées jusqu'ici comme irréversibles. En revanche, les lésions du segment postérieur ne régressent pas. Certaines poursuivent même leur évolution. Nos résultats sont insuffisants pour déterminer si le traitement à grande échelle d'une population soumise à un risque élevé permet d'éviter la progression des lésions acquises avant le début du traitement. Toutefois, il semble raisonnable de penser que l'ivermectine, si elle est administrée très précocement, préviendrait leur apparition. Une nouvelle série d'examens, prévue pour 1995, permettra de préciser ces résultats.

The effects of repeated ivermectin treatment on ophthalmologic lesions

au Cameroun, nous avons constaté, dans des communautés ayant reçu cinq traitements annuels successifs, que les charges microfilarieuses des enfants n'ayant jamais été traités s'étaient abaissées de plus de 75 % par rapport à celles des enfants qui avaient le même âge avant la première séance de distribution (Boussinesq *et al.*, non publié). Malgré ces résultats encourageants, les simulations mathématiques menées par le programme OCP indiquent que la transmission du parasite ne pourra jamais être totalement interrompue par le seul moyen des traitements annuels par l'ivermectine (figure 4) [58].

Les programmes de distribution

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ivermectine dans le traitement de l'onchocercose ont conduit de nombreux pays à élaborer des programmes de distribution à grande échelle. Ces programmes ont été encouragés par la décision, prise en octobre 1987 par les laboratoires Merck, Sharp et Dohme, de fournir gratuitement le Mectizan® aux pays ou aux organisations qui en feraient la demande, et ceci indéfiniment. Cependant, compte tenu des difficultés économiques rencontrées par les États

Encadré 3

Effets sur les onchocercques adultes de traitements répétés à intervalles inférieurs à un an

L'effet de traitements répétés tous les six mois sur la longévité et les capacités de reproduction des vers adultes a été étudié au Guatemala [33] et en Sierra Leone [34], où l'on a mis en évidence, après quatre traitements semestriels, une interruption de l'embryogenèse des microfilaraires. Elle semble en rapport avec une réduction de l'insémination des vers femelles par les mâles ou du contact entre les oocytes et les spermatozoïdes [35]. Ce phénomène pourrait être dû à un blocage du passage du sperme vers les réceptacles séminaux par la masse des microfilaraires qui s'accumulent dans l'utérus des femelles [36, 37]. Par ailleurs, des traitements répétés par l'ivermectine semblent altérer le déroulement de l'oogenèse [35]. Klägger *et al.* [38] ont montré que l'effet de quatre traitements semestriels sur l'embryogenèse était transitoire, bien qu'encore perceptible dix-huit mois après la dernière prise d'ivermectine. L'effet sur les vers adultes de traitements administrés à intervalles rapprochés de deux semaines, un mois et trois mois a également été évalué [37, 39, 40]. Ces posologies entraînent une surmortalité des vers femelles adultes et, peut-être, une baisse du nombre moyen de mâles par nodule. Ce phénomène pourrait expliquer la diminution de l'insémination des femelles observée lors des traitements semestriels.

Effects of repeated ivermectin treatment at intervals of less than one year on Onchocerca adults

demandeurs, deux problèmes doivent être résolus avant de mettre en place les programmes de traitement. D'une part, il importe d'identifier les communautés devant être traitées en priorité et, d'autre part, il convient de définir les stratégies de distribution appropriées en fonction de l'intensité de la transmission.

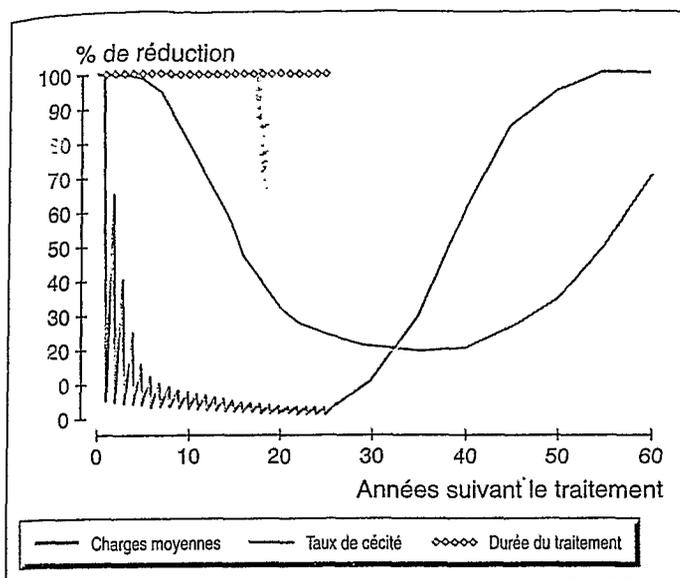


Figure 4. Impact d'un traitement annuel répété sur les principaux indices parasitologiques et ophtalmologiques (d'après Habbema *et al.* [58]).

Figure 4. Impact of repeated annual treatment with ivermectin on parasitological and ophthalmologic indicators.

L'ivermectine doit être distribuée prioritairement aux communautés pour lesquelles l'onchocercose constitue un problème de santé publique. Les indications d'un traitement de masse sont fondées sur des indicateurs qui restent encore essentiellement parasitologiques. La prévalence de l'infection et les charges microfilariennes moyennes sont évaluées grâce à des biopsies cutanées standardisées. Ces prélèvements sont souvent mal acceptés par la population. Ils exigent des précautions d'asepsie rigoureuses en raison des risques de transmission des virus de l'immunodéficience humaine acquise et de l'hépatite B. En outre, l'examen microscopique des prélèvements nécessite un personnel qualifié et requiert beaucoup de temps. C'est pourquoi des méthodes d'évaluation rapide des niveaux d'endémie, basées sur un simple examen clinique, ont été proposées. La prévalence des dépigmentations cutanées est corrélée à la charge microfilarienne dermique moyenne dans certains foyers d'onchocercose situés en zone de forêt [59-61]. Cependant, à l'heure actuelle, la prévalence des nodules est l'indicateur le plus utilisé pour évaluer les niveaux d'endémie onchocercienne [62, 63]. Taylor *et al.* [63] ont proposé que la recherche des nodules soit effectuée dans chaque village chez trente hommes de plus de 20 ans. La communauté devra être traitée si au moins trois de ces sujets (soit 10 %) présentent des nodules. Le traitement est « hautement désirable » si la prévalence est comprise entre 20 et 39 % et il est « urgent » si elle dépasse 40 %

[64]. Ces seuils devront être adaptés à chaque foyer particulier : une étude menée au Cameroun a en effet montré que, à charge microfilarienne moyenne égale, la prévalence des nodules en zone de transition savane/forêt est supérieure à celle observée en zone de savane [65].

Le choix des modalités de distribution de l'ivermectine dépend principalement du niveau d'endémie onchocercienne dans le foyer considéré, des structures sanitaires existantes et du rapport coût/efficacité des différentes méthodes envisageables. Trois méthodes sont utilisées à l'heure actuelle : la distribution par des équipes mobiles qui se déplacent de village en village et qui administrent le traitement en un point central de chaque localité, la distribution à base communautaire par des agents de santé villageois (ASV) qui se déplacent de maison en maison, et la distribution de type hospitalier où les patients se présentent individuellement au niveau d'une structure sanitaire centrale. Cette dernière stratégie, peu coûteuse, a l'inconvénient de n'atteindre qu'une faible partie de la population. Elle doit être réservée aux zones d'hypoendémie onchocercienne, c'est-à-dire où la prévalence de la microfilarodermie est inférieure à 35 % et où les risques de complications oculaires sont faibles. En revanche, dans les communautés où l'onchocercose constitue un problème de santé publique, on préférera l'une des deux autres méthodes de distribution afin d'obtenir une couverture thérapeutique très large. Le coût et les résultats de ces deux stratégies ont été

comparés dans l'État de Kwara, au Nigeria. Il est apparu que la méthode de distribution communautaire par les ASV était la plus avantageuse, aussi bien en termes de coût (0,50 \$ par sujet traité contre 0,82 \$ en utilisant les équipes mobiles) que de couverture thérapeutique obtenue (respectivement 93 et 72 % de la population nécessitant le traitement) [66]. L'efficacité relative des différentes stratégies de distribution dépend de nombreux facteurs dont l'importance n'est souvent perceptible que localement [67]. La qualité de l'information apportée aux communautés sur les bénéfiques qu'elles peuvent tirer du traitement joue un rôle considérable dans le succès des campagnes de distribution. C'est pourquoi des enquêtes préalables, visant à définir le comportement des communautés vis-à-vis des problèmes de santé, doivent être effectuées afin de définir une stratégie de distribution optimale [68, 69]. Ces études préliminaires sont essentielles dans les régions où la distribution d'ivermectine est intégrée dans le système de soins de santé primaires et où, suivant en cela les principes de l'Initiative de Bamako, un recouvrement des coûts est institué.

Des programmes de distribution à grande échelle existent déjà dans la plupart des pays touchés par l'onchocercose. Ils sont souvent menés en collaboration entre les ministères de la Santé des différents pays et des organisations non gouvernementales. Dès leur mise en place, les responsables sont confrontés à leur évaluation. L'efficacité des stratégies utilisées doit être appréciée à court et long termes en utilisant des indicateurs appropriés (encadré 5).

Conclusion

Toutes les études démontrent l'intérêt de l'ivermectine dans la lutte contre l'onchocercose. Son action microfilariicide rapide et durable, sa prise annuelle unique et son absence d'effets secondaires sévères, notamment oculaires, en font un médicament adapté à un traitement à grande échelle, d'autant que la pathogénicité est due aux microfilaries. Les recherches actuelles préciseront si l'ivermectine a la capacité de contrôler la transmission de cette filariose humaine dans des proportions suffisantes pour maintenir un niveau d'endémie acceptable, voire négligeable. Mais surtout, les

Encadré 4

Impact d'un traitement à grande échelle sur la transmission de la maladie

L'impact d'un traitement à grande échelle sur la transmission de l'onchocercose peut être influencé par deux phénomènes :

- l'ingestion des microfilaries par les simulies est caractérisée par une grande hétérogénéité, un excès de microfilaries ingérées pouvant être fatal pour le vecteur [41, 42]. En dehors de toute intervention prophylactique ou thérapeutique, il existe une corrélation entre la charge microfilarienne dermique et le nombre de microfilaries ingérées [43]. Une faible densité microfilarienne chez l'hôte conduit à un taux d'infection des simulies voisin de 25 %, alors qu'une forte densité se traduit par un taux d'infection pouvant atteindre 75 % ;
- le rendement parasitaire correspondant au rapport entre le nombre de larves infectantes et le nombre de microfilaries ingérées. Il dépend principalement du passage de la membrane stomacale par les microfilaries, en proportion variable selon les espèces simuliennes. Chez les simulies savanicoles davantage que chez les espèces de forêt, le taux moyen de passage de la membrane stomacale par les microfilaries décroît lorsque le nombre de microfilaries ingérées augmente. Ce phénomène a été décrit sous le nom de phénomène de limitation [44-46].

Plusieurs travaux ont permis d'apprécier l'impact de l'ivermectine sur la transmission d'*O. volvulus* [47]. Remme *et al.* [7] ont montré, dans un foyer de savane guinéenne du Ghana, que la transmission d'*O. volvulus* par *S. sirbanum* et *S. damnosum* ss. était abaissée de 65 à 85 % au cours du trimestre suivant un traitement de masse par l'ivermectine. Au Liberia, en région forestière où le vecteur est *S. yahense*, Trpis *et al.* [48] ont constaté une réduction de 75 % du potentiel de transmission. Au Nord-Cameroun, également en savane guinéenne, le taux de réduction des indices entomologiques était de 63 % deux mois après la distribution de l'ivermectine [49, 50]. La forte diminution de la densité de microfilaries dermiques après traitement par ivermectine explique, dans une large mesure, cet impact sur la transmission. Elle entraîne une réduction de l'ingestion des microfilaries par les simulies et, par conséquent, une baisse du taux de femelles infectieuses. En revanche, le phénomène de limitation, parce qu'il correspond à une augmentation du rendement parasitaire chez le vecteur lorsque la densité de parasite décroît, risque, en zone de savane principalement, de relativiser l'impact de l'ivermectine sur la transmission.

D'autres phénomènes interviennent sur l'impact du traitement :

- l'existence d'une « sous-ingestion » des microfilaries [51] au cours des deux mois suivant la prise du médicament [52]. Elle se traduit par l'ingestion d'un nombre de microfilaries significativement moins élevé que celui escompté en fonction de la microfilarodermie. Ce phénomène est lié à une migration des microfilaries dans les couches profondes du derme les rendant inaccessibles aux simulies [53] ;
- diminution de la capacité des microfilaries ingérées à traverser la membrane stomacale après traitement [52]. La réduction du passage de microfilaries ingérées dans l'hémocèle, encore appelé « sous-passage », peut atteindre 60 à 90 % [54]. Ces résultats sembleraient montrer que la vitalité des larves d'*O. volvulus* survivantes est nettement diminuée par l'ivermectine.

L'effet d'un traitement par l'ivermectine sur le développement d'*O. volvulus*, après son passage dans l'hémocèle, n'a pas été étudié. Toutefois, des études expérimentales récentes, menées sur un parasite voisin (*O. lienalis*), ont permis de noter que l'ivermectine réduisait la capacité des microfilaries à migrer de l'abdomen vers le thorax [55].

Impact of large-scale treatment on onchocerciasis transmission

Encadré 5

Évaluation des programmes de distribution

Les indicateurs de fonctionnement mesurent la capacité des équipes à traiter la population cible et à gérer le processus de distribution. Il est essentiel, notamment, d'apprécier les taux de couverture thérapeutique et d'assiduité obtenus au cours des traitements successifs. Ces taux doivent être évalués au sein de communautés représentatives des diverses situations observées dans le foyer. Un taux de couverture médiocre peut être expliqué par une carence dans la transmission de l'information, par un mauvais choix des lieux de distribution ; un taux d'assiduité faible pourra être lié à la crainte des effets secondaires ressentis au cours des premiers traitements ou à la méfiance des patients vis-à-vis des agents chargés de la distribution. Des enquêtes sociologiques soigneuses doivent permettre d'apprécier le rôle relatif de ces différents facteurs et d'améliorer la stratégie de distribution.

Le suivi de l'évolution à long terme de divers indicateurs épidémiologiques sur un échantillon réduit de la population doit permettre d'apprécier le bénéfice réel du traitement. Cette surveillance concerne les indicateurs parasitologiques (prévalence et incidence de la microfilarodermie, charges microfilariennes moyennes), cliniques (prévalence des lésions cutanées aiguës ou chroniques) et ophtalmologiques (acuité visuelle moyenne et taux de cécité). Il est impossible, à l'heure actuelle, de prévoir l'évolution de ces indices, qui sera fonction du maintien ou non d'un important réservoir de parasites, dans le foyer considéré. L'impact des traitements répétés sur certains de ces indicateurs, notamment le taux de cécité, ne pourra être mis en évidence qu'à long terme en raison de la couverture thérapeutique qui ne pourra excéder 70 % de la population concernée et de la réintroduction de parasites à partir de régions endémiques non traitées soit par des sujets migrants, soit par les simulies dont les capacités de déplacement sont considérables.

Evaluation of ivermectin distribution programs



recherches opérationnelles en cours devront, le plus rapidement possible, nous fournir les critères permettant l'identification des communautés devant être traitées en priorité, le choix des stratégies de distribution ainsi que l'évaluation des programmes de lutte.

Références

- Turner MJ, Schaeffer JM. Mode of action of ivermectin. In : Campbell WC, ed. *Ivermectin and Abamectin*. New York : Springer Verlag, 1989 ; 73-88.
- Arena JP. Expression of *Caenorhabditis elegans* mRNA in *Xenopus* oocytes : a model system to study the mechanism of action of avermectins. *Parasitology Today* 1994 ; 10 : 35-7.
- Fink DW, Porras AG. Pharmacokinetics of ivermectin in animals and humans. In : Campbell WC, ed. *Ivermectin and Abamectin*. New York : Springer Verlag, 1989 ; 113-30.
- Scott EW, McKellar QA. The distribution and some pharmacokinetic parameters of ivermectin in pigs. *Vet Res Commun* 1992 ; 16 : 139-46.
- Vuong PN, Bain O, Cabaret J, et al. Forest and savanna onchocerciasis : comparative morphometric histopathology of skin lesions. *Trop Med Parasit* 1988 ; 39 : 105-10.
- Dadzie KY, Remme J, Rolland A, Thylefors B. Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. II. West African rainforest foci of the vector *Simulium yahense*. *Trop Med Parasitol* 1989 ; 40 : 348-54.
- Remme J, Baker RHA, De Sole G, et al. A community trial of ivermectin in the onchocerciasis focus of Asubende, Ghana. I. Effect on the microfilarial reservoir and the transmission of *Onchocerca volvulus*. *Trop Med Parasit* 1989 ; 40 : 367-4.
- Van Der Lelij A, Rothova A, Stilma JS, Hoekzema R, Kijlstra A. Cell-mediated immunity against human retinal extract, S-antigen, and interphotoreceptor retinoid binding protein in onchocercal chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990 ; 31 : 2031-6.
- Bird AC, El-Sheikh H, Anderson J, Fuglsang H. Changes in visual function and in the posterior segment of the eye during treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine citrate. *Br J Ophthalmol* 1980 ; 64 : 191-200.
- Taylor HR, Greene BM. Ocular changes with oral and transepidermal diethylcarbamazine therapy of onchocerciasis. *Br J Ophthalmol* 1981 ; 65 : 494-502.
- Richards FO, Zea Flores R Jr, Duke BOL. Dynamics of microfilariae of *Onchocerca volvulus* over the first 72 hours after treatment with ivermectin. *Trop Med Parasit* 1989 ; 40 : 299-303.
- Schulz-Key H, Soboslay PT, Hoffman WH. Ivermectin-facilitated immunity. *Parasitology Today* 1992 ; 8 : 152-3.
- Boussinesq M, Prod'hon J, Chippaux JP, Quilleveré D. Effet à long terme d'une prise unique d'ivermectine sur les charges microfilariennes dermiques dans un foyer d'onchocercose du Nord-Cameroun. *Ann Soc Belg Med Trop* 1993 ; 73 : 189-96.
- Duke BOL, Soula G, Zea-Flores G, Brathauer GL, Doumbo O. Migration and death of skin-dwelling *Onchocerca volvulus* microfilariae after treatment with ivermectin. *Trop Med Parasit* 1991 ; 42 : 25-30.
- Darge K, Lucius R, Monson MH, Behrendsen J, Buttner DW. Immunohistological and electromicroscopic studies of microfilariae in skin and lymph nodes from onchocerciasis patients after ivermectin treatment. *Trop Med Parasit* 1991 ; 42 : 361-7.
- Vuong PN, Traore S, Wanji S, Diarrassouba S, Balaton A, Bain O. Ivermectin in human onchocerciasis : a clinical-pathological study of skin lesions before and three days after treatment. *Ann Parasit Hum Comp* 1992 ; 67 : 194-6.
- Awadzi K, Dadzie KY, Schulz-Key H, Gilles HM, Fulford AJ, Aziz MA. The chemotherapy of onchocerciasis XI. A double-blind comparative study of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo in human onchocerciasis in Northern Ghana. *Ann Trop Med Parasit* 1986 ; 80 : 433-42.
- Schulz-Key H. The collagenase technique : how to isolate and examine adult *Onchocerca volvulus* for the evaluation of drug effect. *Trop Med Parasit* 1988 ; 39 : 423-40.
- Prod'hon J, Boussinesq M, Fobi G, et al. Lutte contre l'onchocercose par ivermectine : résultats d'une campagne de masse au Nord-Cameroun. *Bull WHO* 1991 ; 69 : 443-50.
- Pacque M, Munoz B, Poetschke G, Foose J, Greene BM, Taylor HR. Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet* 1990 ; ii : 1486-9.
- Doumbo O, Soula G, Kodio B, Perrenoud M. Ivermectine et grossesses en traitement de masse au Mali. *Bull Soc Path Exot* 1992 ; 85 : 247-51.
- Chippaux JP, Gardon-Wendel N, Gardon J, Ernould JC. Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 87 : 318.
- Boussinesq M, Chippaux JP, Ernould JC, Prod'hon J, Quilleveré D. Efficacité parasitologique de traitements répétés par l'ivermectine dans un foyer d'onchocercose du Nord-Cameroun. *Bull Soc Path Exot* 1993 ; 86 : 112-5.
- Pacqué M, Elmets C, Dukuly ZD, et al. Improvement in severe onchocercal skin disease after a single dose of ivermectin. *Am J Med* 1991 ; 90 : 590-4.
- Whitworth JAG, Luty AJF, Maude GH, Morgan D, Downham MD, Taylor DW. Ivermectin does not reduce the burden of itching in an onchocerciasis endemic community. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 86 : 281-3.
- Dadzie KY, Remme J, De Sole G. Changes in ocular onchocerciasis after two rounds of community-based ivermectin treatment in a holo-endemic onchocerciasis focus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; 85 : 267-71.
- Moyou Somo R, Ngosso A, Dinga JS, Enyong PA, Fobi G. A community-based trial of ivermectin for onchocerciasis control in the forest of southwestern Cameroon : clinical and parasitologic findings after three treatments. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 48 : 9-13.
- Anonyme. The effect of repeated ivermectin treatment on ocular onchocerciasis. Report of an informal consultation. Document OMS non publié 1993 ; TDR/TDE/ONCHO/93.3.
- Abiose A, Jones BR, Cousens SN, et al. Reduction in incidence of optic nerve disease with annual ivermectin to control onchocerciasis. *Lancet* 1993 ; 341 : 130-4.
- Lafleur C, Boussinesq M, Fobi G, et al. Évolution sous traitement par ivermectine des lésions onchocercariennes du fond d'œil : résultats de l'analyse de rétinographies successives. 1er Cong Intern Asoc Sudocc Europeas Parasitol (ICASEP I), Valencia (Espagne), 1er-5 juillet 1991.
- Duke BL. Onchocerciasis (River blindness). Can it be eradicated ? *Parasitology Today* 1990 ; 6 : 82-4.
- Remme J, Dadzie KY, Thylefors B. Objectives and strategies for the control of onchocerciasis. Document OMS non publié, 1993 ; FIL/EC/93/WP.14.
- Duke BOL, Zea-Flores G, Castro J, Cupp EW, Munoz B. Comparison of the effects of a single dose and of four six-monthly doses of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus*. *Am J Trop Med Hyg* 1991 ; 45 : 132-7.
- Chavasse DC, Post RJ, Lemoh PA, Whitworth JAG. The effect of repeated doses of ivermectin on adult female *Onchocerca volvulus* in Sierra Leone. *Trop Med Parasitol* 1992 ; 43 : 256-62.
- Chavasse DC, Post RJ, Davies JB, Whitworth JAG. Absence of sperm from the seminal receptacle of female *Onchocerca volvulus* following multiple doses of ivermectin. *Trop Med Parasitol* 1993 ; 44 : 155-8.
- Albiez EJ, Walter G, Kaiser A, et al. Histological examination of onchocercosmata after therapy with ivermectin. *Trop Med Parasitol* 1988 ; 39 : 93-9.
- Duke BOL, Zea-Flores G, Castro J, Cupp EW, Munoz B. Effects of multiple monthly doses of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus*. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 43 : 657-64.
- Kläger S, Whitworth JAG, Post RJ, Chavasse DC, Downham MD. How long do the effects of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus* persist ? *Trop Med Parasitol* 1993 ; 44 : 305-10.
- Duke BOL, Pacque MC, Munoz B, Greene BM, Taylor HR. Viability of adult *Onchocerca volvulus* after six 2-weekly doses of ivermectin. *Bull WHO* 1991 ; 69 : 163-9.
- Duke BOL, Zea-Flores G, Castro J, Cupp EW, Munoz B. Effects of three-month doses of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus*. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; 46 : 189-94.
- Pichon G, Prod'hon J, Rivière F. Filarioses : surdispersion parasitaire et surinfection de l'hôte vertébré. *Cah Orstom, Ser Ent Med Parasit* 1980 ; 18 : 27-47.
- Philippon B. *Étude de la transmission d'Onchocerca volvulus (Leuckart, 1893) (Nematoda, Onchocercidae) par Simulium damnosum Theobald, 1903 (Diptera, Simuliidae) en Afrique tropicale*. Paris : Orstom, 1977.
- Basanez MG, Boussinesq M, Prod'hon J, et al. Density-dependent processes in the transmission of human onchocerciasis : intensity of microfilariae in the skin and their uptake by the simuliid host. *Parasitology* 1994 ; 108 : 115-27.
- Bain O, Philippon B, Sechan Y, Cassone J. Corrélation entre le nombre de microfilaries ingérées et l'épaisseur de la membrane péritrophique du vecteur dans l'onchocercose de savane africaine. *CR Acad Sc Paris* 1976 ; 283 : 391-2.

45. Mougey Y, Bain O. Passage des microfilaries dans l'hémocèle du vecteur : modèles stochastiques appropriés à diverses hypothèses sur les mécanismes de la limitation. *Ann Parasit Hum Comp* 1976 ; 51 : 95-110.
46. Philippon B, Bain O. Transmission de l'onchocercose humaine en zone de savane d'Afrique occidentale, passage des microfilaries d'*Onchocerca volvulus* Leuckart dans l'hémocèle de la femelle de *Simulium damnosum* Theobald. *Cah Orstom, Ser Ent Med Parasit* 1972 ; 10 : 251-61.
47. Cupp EW, Bernardo MJ, Kiszewski AE, et al. The effects of ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus*. *Science* 1986 ; 231 : 740-2.
48. Trpis M, Childs JE, Fryauff DJ, et al. Effect of mass treatment of a human population with ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus* by *Simulium yahense* in Liberia, West Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 42 : 148-56.
49. Prud'hom JM, Boussinesq M, Enyong P, Prod'hon J. Impact d'un traitement de masse par l'ivermectine sur la transmission naturelle de l'onchocercose au Nord-Cameroun. 1er Cong Intern Asoc Sudocc Europeas Parasitol (ICASEP I), Valencia (Espagne), 1er-5 juillet 1991.
50. Prod'hon J, Boussinesq M, Prud'hom JM, Enyong P, Quilleveré D. Campagne de masse contre l'onchocercose par chimiothérapie (ivermectine) au Nord-Cameroun. *Bull Soc Fr Parasitol* 1990 ; 8 : 97-100.
51. Prod'hon J, Lardeux F, Bain O, Hébrard G, Prud'hom JM. Ivermectine et modalités de la réduction de l'infection des simuliés dans un foyer forestier d'onchocercose humaine. *Ann Parasitol Hum Comp* 1987 ; 62 : 590-8.
52. Boussinesq M, Prud'hom JM, Prod'hon J. Impact du traitement à l'ivermectine sur la transmission de l'onchocercose humaine. *Bull Soc Fr Parasitol* 1990 ; 8 (suppl 2) : 769.
53. Jurgens S, Schulz-Key H. Effect of ivermectin on the vertical distribution of *Onchocerca volvulus* microfilariae in the skin. *Trop Med Parasit* 1990 ; 41 : 165-8.
54. Boussinesq M. *Étude épidémiologique de l'onchocercose en zone de savane camerounaise. Effets d'un traitement de masse par l'ivermectine.* Thèse Doc Univ Montpellier II, 1991 ; 426 p.
55. Akumbi MD, Davies JB, Ham PJ. Incubating *Onchocerca* microfilariae in low concentrations of ivermectin affects their migration in the vector. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 86 : 334.
56. Cupp EW, Ochoa JO, Collins RC, et al. The effects of repetitive community-wide ivermectin treatment on transmission of *Onchocerca volvulus* in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; 47 : 170-80.
57. Taylor HR, Pacque MC, Munoz BE, Greene BM. Impact of mass treatment of onchocerciasis with ivermectin on the transmission of infection. *Science* 1990 ; 250 : 116-8.
58. Habbema JDF, Alley ES, Plaisier AP, Van Oortmarsen GJ, Remme JHF. Epidemiological modelling for onchocerciasis control. *Parasitology Today* 1992 ; 8 : 99-103.
59. Edungbola LD, Alabi TO, Oni GA, Asaolu SO, Ogunbanjo BO, Parakoyi BD. « Leopard skin » as a rapid diagnostic index for estimating the endemicity of African onchocerciasis. *Int J Epidemiol* 1987 ; 16 : 590-4.
60. Carme B, Ntsoumou-Madzou V, Samba Y, Yebakima A. Prevalence of depigmentation of the skins : a simple and cheap way to screen for severe endemic onchocerciasis in Africa. *Bull WHO* 1993 ; 71 : 755-8.
61. Kollo B, Mather FJ, Cline BL. Evaluation of alternate methods of rapid assessment of endemicity of *Onchocerca volvulus* in communities in Southern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 49 : 307.
62. Ngoumou P, Walsh JF. A manual for rapid epidemiological mapping of onchocerciasis. Document OMS non publié 1993 ; TDR/TDE/ONCHO/93.4.
63. Taylor HR, Duke BOL, Munoz B. The selection of communities for treatment of onchocerciasis with ivermectin. *Trop Med Parasitol* 1992 ; 43 : 267-70.
64. Anonyme. Methods for community diagnosis of onchocerciasis to guide ivermectin based control in Africa. Document OMS non publié 1992 ; TDR/TDE/ONCHO/92.2.
65. Boussinesq M, Prod'hon J, Chippaux JP. Rapid assessment of onchocerciasis in Cameroon : a study in savanna and in forest-savanna mosaic. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 49 : 213.
66. Anonyme. Strategies for ivermectin distribution through primary health care systems. Document OMS 1991 ; WHO/PBL/91.24.
67. Akpala C, Okonkwo PO, Nwagbo D, Nwako-by B. Comparison of three strategies for mass distribution of ivermectin in Achi, Nigeria. *Ann Trop Med Parasit* 1993 ; 87 : 399-402.
68. Richards F, Klein RE, Gonzales-Peralta C, Zea Flores R, Zea Flores G, Ramirez JC. Knowledge, attitudes and perceptions (KAP) of onchocerciasis : a survey among residents in an endemic area in Guatemala targeted for mass chemotherapy with ivermectin. *Soc Sci Med* 1991 ; 32 : 1275-81.
69. Hewlett B, Cline BL, Kollo B. The cultural context and control of « forest » onchocerciasis in South Province, Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 49 : 308.

Résumé

L'ivermectine a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de l'onchocercose, filariose dermique provoquant de nombreux cas de cécité en Afrique au sud du Sahara et dans quelques foyers d'Amérique centrale et du Sud. Depuis plusieurs années, l'ivermectine est utilisée en traitement à grande échelle à la dose de 150 µg/kg une fois par an. À cette dose, la charge microfilarienne est réduite de plus de 90 % et les lésions du segment antérieur de l'œil guérissent ou sont significativement réduites. L'ivermectine prévient l'apparition des lésions rétiniennees provoquant la cécité chez les sujets régulièrement traités. L'effet de l'ivermectine administrée à intervalles plus rapprochés sur les onchocercques adultes est en cours d'évaluation. Enfin, les traitements à grande échelle semblent pouvoir diminuer la transmission du parasite.

La mise en place de programmes de distribution à grande échelle pose encore de nombreux problèmes. Le choix des personnes devant être traitées en priorité repose sur des méthodes de diagnostic coûteuses et parfois invasives, ce qui nécessite l'identification de nouvelles techniques. Le choix des stratégies de distribution reste controversé en raison des différences du rapport coût/efficacité et de la faisabilité de chacune. Enfin, les critères d'évaluation de ces programmes ne sont pas parfaitement définis.