Pole 2

LA LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE EN AFRIQUE : ASPECTS ACTUELS

M. BOUSSINESQ, J-M. HOUGARD

RESUME • L'onchocercose peut être combattue de deux façons. La première, dont l'effet est différé dans le temps, consiste à abaisser ou interrompre la transmission du parasite par une lutte contre le vecteur à son stade le plus vulnérable, le stade larvaire. La seconde, dont l'effet sur la maladie est plus rapide, consiste à abaisser dans la population la densité du stade pathogène du parasite, les microfilaires, par le seul médicament pouvant aujourd'hui être distribué à large échelle, l'ivermectine. Ces deux méthodes sont utilisées dans le cadre de deux programmes internationaux : le Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'ouest (OCP), débuté en 1974 et qui doit se terminer fin 2002, et le Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC), lancé en 1995 et qui doit se poursuivre pendant 12 ans. Cet article fait le point sur l'efficacité et les modalités d'utilisation des outils de lutte disponibles, ainsi que sur les objectifs, les stratégies, l'organisation, les résultats et l'évaluation de ces deux programmes. Certains aspects touchant à l'avenir de la lutte contre l'onchocercose, notamment la surveillance nécessaire au maintien des acquis d'OCP et la poursuite des recherches en vue d'élaborer de nouveaux outils de lutte et d'optimiser l'efficacité des programmes, sont également exposés.

MOTS-CLES • Onchocercose - Lutte antivectorielle - Chimiothérapie - Ivermectine - Afrique noire.

CONTROL OF ONCHOCERCIASIS : UPDATE

ABSTRACT • Two methods are being used to control onchocerciasis. The first has a delayed effect and consists in reducing or interrupting transmission of Onchocerca volvulus *by eradication of the vector at its most vulnerable developmental stage, i.e. the larval stage. The second method has more immediate effects and consists in mass treatment using ivermectin, the only widely available drug, to reduce the density of microfilariae (the pathogenic stage of the parasite) in the population. Both strategies have been implemented within the framework of two international programs: the Onchocerciasis Control Program (OCP) in West Africa, which started in 1974 and will continue until the end of 2002, and the African Program for Onchocerciasis Control (APOC), which was launched in 1995 and will last for 12 years. This article presents an overview of the efficacy of available control tools, as well as the objectives, strategies, organization, and results of the two ongoing control programs. Also dealt with are future perspectives of onchocerciasis control including monitoring techniques to maintain OCP gains, and research to develop new control tools and optimize the program efficacy.*

KEY WORDS - Onchocerciasis - Vector control - Chemotherapy - Ivermectin - Black Africa.

Med. Trop. • 1998 • 58 • 285-296

L'importance de l'onchocercose en tant que problème de santé publique n'est réellement apparue que dans les années 1950. Quelques auteurs, menant des enquêtes dans des régions éloignées des grands axes de communication, ont alors pris conscience de l'étendue des zones d'endémie et de la gravité des répercussions oculaires de la maladie. Ils ont pu également constater que, dans certains villages de savane d'Afrique de l'ouest, plus de 5 % de la population totale était aveugle du fait de l'onchocercose et que l'impact socio-économique de la maladie dans ces communautés était considérable.

Cette prise de conscience a conduit à la mise en œuvre progressive de deux types de recherches, complémentaires. Les premières avaient pour objectifs la mise au point de médicaments filaricides et de stratégies de traitements chimiothérapiques à large échelle. Les secondes visaient à acquérir des données sur la biologie des simulies, sur les facteurs influençant l'intensité de la transmission et plus généralement sur l'épidémiologie de l'onchocercose, en vue de poser les bases de programmes de lutte antivectorielle efficaces.

• *Travail de l'ORSTOM (M.B., Médecin parasitologiste, Chargé de Recherche ; J-M.H., Entomologiste médical, Directeur de Recherche), ORSTOM, Paris, France.*

• *Correspondance : M. BOUSSINESQ, ORSTOM, CS n°5, 213 rue La Fayette, 75480 Paris Cedex 10, France • Fax : 01 42 49 38 15 • e-mail : mboussi@club-internet.fr •*

• *Article sollicité.*

Fonds Documentaire ORSTOM
Cote : B 18164 Ex : 1
Fonds Documentaire ORSTOM
010018164

Pour ce qui est de la lutte chimiothérapique, il est vite apparu qu'aucun des médicaments disponibles avant les années 1980 ne pouvait être utilisé à large échelle. En effet, ils possédaient une toxicité intrinsèque (suramine, arsenicaux) et/ou provoquaient des réactions indésirables nécessitant leur administration en doses fractionnées sur plusieurs jours (diéthylcarbamazine ou DEC) ou plusieurs semaines (suramine) ; de plus, certains d'entre eux devaient être administrés par voie parentérale sous-cutanée ou intramusculaire (arsenicaux) ou intraveineuse (suramine).

L'absence de médicament filaricide utilisable en campagne de masse ne laissait qu'une arme aux responsables impliqués dans la lutte contre l'onchocercose : la lutte antivectorielle. Le principe de celle-ci était d'interrompre la transmission du parasite pendant une durée suffisamment longue pour aboutir à une réduction progressive du réservoir de parasites. Il fut rapidement évident que l'effort devait porter sur le stade larvaire de l'insecte, confiné aux zones de rapides des cours d'eau. Les premières campagnes de lutte larvicide, menées à petite échelle, mirent en évidence les capacités de dispersion considérables des simulies adultes et donc la nécessité de mettre en place des programmes de lutte larvicide à l'échelle régionale. Ces principes conduisirent au lancement par l'OMS, grâce au financement d'organismes internationaux et de pays donateurs, du Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'ouest *(Onchocerciasis Control Programme* ou OCP). Débuté en 1974 dans les régions de savane où les répercussions oculaires de la maladie étaient les plus sévères, le programme s'est progressivement étendu jusqu'à couvrir une superficie de 1 235 000 km². Plus de 20 ans après son lancement, l'OCP est considéré aussi bien comme un modèle d'efficacité que comme un exemple de coopération internationale.

Au début des années 1980, alors que l'impact de l'OCP était déjà nettement perceptible, les efforts se poursuivaient en vue de mettre au point un médicament utilisable en traitement à large échelle. En effet, l'OCP ne concernait que les pays d'Afrique de l'ouest et les enquêtes menées en Afrique centrale et en Afrique de l'est avaient montré que l'onchocercose constituait dans ces régions un problème de santé publique parfois aussi grave que dans l'aire initiale de l'OCP. Une extension des activités de lutte anti-vectorielle à l'ensemble des zones d'endémie n'était pas envisageable car l'effort financier requis était considéré comme prohibitif. De plus, bien que la lutte antivectorielle soit très efficace, son impact sur la santé des populations est différé car un délai de plus de 10 ans est nécessaire avant que l'interruption de la transmission n'entraîne une réduction significative des charges microfilariennes. Dans ce contexte, la découverte de l'ivermectine en 1975 par les Laboratoires Merck Sharp & Dohme (MSD, actuellement Merck & Co., Inc.) et la mise en évidence dans les années 1980 de son efficacité remarquable sur *Onchocerca volvulus* constituèrent un véritable bouleversement.

Le présent article complète une revue précédente où étaient présentées les notions actuelles concernant la clinique, l'épidémiologie, les méthodes diagnostiques et l'impact socio-économique de l'onchocercose (1). Nous tenterons ici de faire le point sur la situation concernant les modalités et les programmes de lutte contre la maladie. Nous aborderons notamment les aspects opérationnels de ces programmes, qu'il s'agisse de l'OCP, qui se termine en 2002, ou du Programme africain de lutte contre l'onchocercose *(African Programme for Onchocerciasis Control* ou APOC) mis en place en décembre 1995 et qui doit durer 12 ans.

LA LUTTE CONTRE LES VECTEURS DE L'ONCHOCERCOSE EN AFRIQUE

En Afrique, l'onchocercose est transmise essentiellement par des simulies appartenant aux complexes *Simulium damnosum* et *Simulium neavei.* Comme la plupart des maladies transmises par les insectes, l'onchocercose peut être combattue par une lutte antivectorielle appropriée. Selon le contexte géographique et l'identité du vecteur, il convient de distinguer deux stratégies. La première consiste à supprimer la transmission du parasite par l'élimination rapide et définitive du vecteur. L'objectif est donc l'éradication de l'insecte et, à terme, de la maladie. Cette stratégie a été adoptée par l'APOC. En raison de ses difficultés d'application, elle ne constitue cependant qu'une infime partie de la stratégie globale de lutte qui repose avant tout sur une chimiothérapie durable par ivermectine (2). L'autre stratégie de lutte, fondamentalement différente, a pour objectif d'interrompre la transmission du parasite pendant une période supérieure à la longévité du ver adulte chez l'homme, estimée à environ 14 ans (3). Elle n'implique donc pas l'élimination du vecteur mais son contrôle à un niveau tel que la transmission ne peut plus être assurée. Cette stratégie a été de 1974 à 1989 la seule utilisée par l'OCP. Elle reste et restera jusqu'à la fin de ce programme, en association avec l'ivermectine, une méthode de lutte privilégiée (4).

Les méthodes de lutte.

En raison de la dispersion des adultes et de la variété de leurs lieux de repos, la lutte antivectorielle est essentiellement basée sur l'élimination de l'insecte à son stade le plus vulnérable, le stade larvaire. Les exemples de lutte réussie contre les adultes restent en effet anecdotiques et ne concernent que des foyers très limités d'onchocercose transmise par les simulies du groupe *Simulium neavei,* espèces dont les capacités de dispersion sont assez restreintes. Tel a été le cas du petit foyer de Riana au Kenya (42 km²) où le simple fait de détruire le couvert végétal situé à proximité des deux rivières incriminées a suffi à éliminer totalement et de façon définitive la population simulidienne de ce foyer (5). En ce qui concerne *Simulium damnosum,* les rares opérations de lutte ayant pour objectif principal de tuer les adultes par pulvérisation aérienne d'insecticides ne furent guère couronnées de succès, qu'il s'agisse des campagnes de lutte entreprises à Kinshasa en République Démocratique du Congo (6), sur le Mayo Kebbi au Tchad (7) ou encore sur le Nil Victoria en Ouganda (8). Dès ce moment, il devint évident que le comportement rhéophile des stades préimaginaux des simulies

favorisait une lutte dirigée contre les larves. Cette lutte consiste soit en une modification physique du milieu aquatique, soit en l'épandage d'insecticides en amont des gîtes larvaires. L'aménagement des rivières ne doit toutefois pas être considéré comme une méthode de lutte à part entière dans la mesure où la motivation véritable de ces aménagements est avant tout d'ordre socio-économique. Il n'empêche que la construction de grands ouvrages, tels que les barrages, peut créer, en amont, de grands lacs de retenue incompatibles avec le développement de larves de simulies (9). A l'inverse, la création par les communautés rurales de petits ouvrages, comme les radiers ou les petites retenues d'eau à des fins d'irrigation ou de pêche, peut créer des conditions favorables à l'installation de gîtes parfois très productifs (10).

L'épandage d'insecticides (larvicides) en amont des gîtes larvaires reste donc la méthode privilégiée de lutte contre les vecteurs de l'onchocercose. Les véritables campagnes de ce type n'ont réellement débuté qu'à partir de 1945 avec l'arrivée du DDT, insecticide organochloré découvert en 1939 par Müller en Suisse et utilisé largement sur toute la surface du globe pendant plus d'un quart de siècle, tant en agriculture qu'en santé publique. La première utilisation du DDT comme larvicide a été décrite pour la première fois à la fin de la deuxième guerre mondiale contre *Simulium damnosum* (11). Bien que ce travail soit le premier de l'ère du DDT, il s'agissait plus de recherche opérationnelle que d'une campagne de lutte à des fins de contrôle de la transmission. C'est en fait la lutte contre *Simulium neavei* qui, en 1946, a véritablement inauguré les campagnes de lutte antilarvaire contre les simulies (12). Après deux mois d'une lutte intensive dans les rivières Sanda et Kitare, au Kenya, mais non sans provoquer de sérieux dégâts sur l'environnement, notamment sur les poissons, la dernière simulie était capturée sur ce foyer d'environ 170 km² et surnommé «le pays de l'aveugle». Par la suite, une trentaine de campagnes de lutte contre les simulies par le DDT ont été menées sur le continent africain, la plupart du temps au sol ou par bateau, à des fins tantôt d'éradication du vecteur et donc de la maladie, tantôt de réduction de la transmission ou de lutte contre la nuisance. Trois campagnes de lutte utilisèrent deux autres organochlorés, le lindane et la dieldrine (13), mais les résultats restèrent mitigés en raison notamment de la toxicité de ces produits vis-à-vis de la faune non-cible et des poissons en particulier. A l'heure actuelle, les produits utilisés sont biodégradables et sélectifs par souci de protection de l'environnement. Leur sélection est le fruit d'une longue recherche initiée à partir de 1960 par des entomologistes de l'Institut français de recherche pour le développement en coopération (ORSTOM) dans le cadre de campagnes pilotes de lutte contre l'onchocercose en zone de savane ouest-africaine (14). Il fallut tout d'abord renoncer au DDT dont l'impact sur le milieu aquatique et la chaîne alimentaire n'était pas acceptable. De nouveaux insecticides furent donc testés et on put mettre en évidence les très bonnes performances d'un organophosphoré, le téméphos, formulé en concentré émulsifiable à 20 % de matière active. Il sera d'ailleurs pendant des années, de 1974 à 1979 inclus, le seul insecticide utilisé par l'OCP (15). Contrairement aux organochlorés, il est biodégradable, a un impact négligeable sur les invertébrés aquatiques non-cibles (insectes, crustacés) et ne présente aucune toxicité envers les mammifères et les poissons (16). Plusieurs cas de résistance des simulies à ce composé limiteront son utilisation à partir de 1980 (17, 18). Malgré cela, le téméphos reste encore l'insecticide de prédilection de toutes les campagnes de lutte contre les simulies entreprises de par le monde, au sol ou par voie aérienne, à des fins de lutte contre la nuisance ou de contrôle de la transmission. Dans le cadre de l'OCP, le téméphos est utilisé depuis le début des années 1980 en alternance avec d'autres insecticides, partout où le développement de la résistance des simulies à ce composé n'appelle pas son remplacement. Il s'agit à l'heure actuelle du phoxim et du pyraclofos (deux autres organophosphorés), du *Bacillus thuringiensis* H-14 (un insecticide d'origine biologique), de la perméthrine (un pyréthrinoïde), du carbosulfan (un carbamate) et de l'étofenprox (un pseudo-pyréthrinoïde). Ces produits sont utilisés selon une stratégie de rotation qui prend en considération les caractéristiques de chaque insecticide, notamment leur coût, leur efficacité et leur innocuité pour la faune non-cible (19). Leur utilisation alternée permet de maîtriser avec succès les phénomènes de résistance et de préserver l'environnement avec le meilleur rapport coût / efficacité.

L'épandage des insecticides en rivières peut se réaliser de deux manières. La première, réservée aux opérations de grande envergure, consiste à utiliser des aéronefs, à l'instar des opérations de démoustication ou de protection des cultures. Dans le cas de l'OCP, il s'agit d'hélicoptères dotés d'un réservoir de 200 litres et d'un système d'épandage à huit buses (à cône dispersant ou à jet dirigé, à fort ou à faible débit). Le pilote peut ainsi choisir le mode d'épandage le mieux adapté à l'insecticide utilisé, à la configuration du gîte et à la quantité d'insecticide à déverser. Il est aidé en cela par un petit ordinateur de bord situé à portée de main et qui lui permet de réaliser un épandage idéal en toute sécurité et avec la précision désirée (20). La deuxième manière d'épandre les insecticides consiste à traiter les rivières par voie terrestre, avec des techniques variant selon la configuration des gîtes larvaires et le régime hydrologique des cours d'eau. Cela va de l'épandage par un simple récipient dans lequel est mélangée la dose requise d'insecticide, à l'épandage par bateau en une large bande transversale, en passant par l'utilisation d'un pulvérisateur à gros débit dont le jet peut porter à plus de dix mètres (21). Quelle que soit la méthode utilisée, une erreur d'appréciation dans la quantité de produit à déverser ne peut être tolérée. Un surdosage peut en effet avoir des conséquences financières ou écologiques importantes si le produit utilisé est coûteux ou relativement toxique. A l'inverse, les sous-dosages peuvent provoquer une remontée des taux de piqûres et donc de la transmission. C'est pourquoi, outre la précision nécessaire des systèmes d'épandage, une connaissance précise du débit des rivières est indispensable. Dans le cas de l'OCP, un réseau performant de surveillance hydrologique a été mis en place sur l'ensemble des rivières traitées (22). Il comprend actuellement 185 échelles de crue dont 78 sont équipées de balises hydrologiques permettant une transmission en temps réel par satellite des hauteurs d'eau enregistrées.

Le rythme des traitements est conditionné par la durée de vie larvaire, période au cours de laquelle les simulies sont sensibles aux insecticides. En effet, à l'issue de cette période, la larve mue en une nymphe protégée par un cocon et qui ne se nourrit pas. La durée de vie larvaire est variable selon les espèces et la température de l'eau. Pour les espèces du complexe *Simulium damnosum,* elle est en moyenne de huit à dix jours mais peut exceptionnellement diminuer jusqu'à cinq à sept jours lorsque la température est très élevée (23). C'est pourquoi la lutte contre ce vecteur est fondée sur un rythme hebdomadaire qui empêche toute larve d'atteindre le stade nymphal et qui présente une très grande commodité pour la planification des circuits de traitement. Par contre, pour les simulies du groupe *Simulium neavei,* la durée de vie préimaginale, bien qu'imparfaitement connue, reste supérieure à deux semaines (24). Aussi, et par mesure de sécurité, les traitements sont le plus souvent effectués sur une base bihebdomadaire, comme cela est le cas pour les projets d'élimination du vecteur réalisés dans le cadre de l'APOC (25).

L'évaluation de l'efficacité des traitements.

Un programme de lutte antivectorielle ne peut être crédible sans une évaluation très fine de l'efficacité des traitements. Dans le cas d'un programme visant à éliminer le vecteur (stratégie APOC), l'évaluation entomologique consiste essentiellement à vérifier l'efficacité des épandages d'insecticides, au niveau des gîtes traités d'une part, par estimation de la mortalité larvaire, et au niveau des adultes d'autre part, par détermination des taux de piqûres. Dans le cas d'un contrôle de la transmission (stratégie OCP), l'évaluation entomologique consiste à vérifier également l'efficacité des traitements en suivant les paramètres de transmission de l'onchocercose (26). Les paramètres les plus importants pour apprécier l'efficacité des traitements sont le taux annuel de piqûres (TAP) et le potentiel annuel de transmission (PAT). Le TAP est la quantité annuelle théorique de piqûres de *Simulium damnosum* s.l. que recevrait une personne placée en permanence au point de capture. Il est calculé par cumul des taux mensuels de piqûres. Le PAT est l'estimation théorique du nombre total des larves infectantes du parasite, indifférenciables d'*Onchocerca volvulus*, que recevrait en une année un sujet placé en un point donné. Il est établi par le cumul des potentiels mensuels de transmission. En fait, le terme «indifférenciable» ne fait plus partie de la définition actuelle car, depuis l'avènement en 1992 de sondes d'ADN génomiques capables de distinguer *Onchocerca volvulus* des autres espèces d'onchocerques (27), les valeurs du PAT ne prennent désormais en considération que la transmission du parasite de l'onchocercose humaine. Le TAP et le PAT quantifient l'agression simulidienne et la transmission du parasite pour un sujet placé en un point représentatif de la situation la plus dangereuse qui prévaut dans la région. Ils demeurent toutefois de bons indicateurs comparatifs de la situation entomologique et constituent les bases de l'évaluation des résultats de la lutte antivectorielle. Ainsi, en zone de savane d'Afrique de l'ouest, il a été constaté avant le début des opérations de lutte qu'un PAT de 800 larves indifférenciables d'*Onchocerca volvulus* par homme et par an équivalait à une situation hyperendémique et qu'un PAT de 100 était la limite supérieure tolérable pour que les vallées puissent être occupées sans risque d'apparition de lésions oculaires sévères d'origine onchocerquienne (28).

Dans le cadre de l'OCP, un vaste réseau d'évaluation entomologique permet de suivre depuis 25 ans la progression des opérations et de faire le bilan de leur impact sur le vecteur et sur la transmission du parasite. A quelques exceptions près, liées à des problèmes, vite résolus, de résistance aux insecticides ou de réinvasions de simulies infectieuses, la lutte antivectorielle a atteint son but partout où elle a été appliquée avec rigueur et persévérance (29). Dans les zones les plus exposées à la maladie, et pendant toute la durée de la lutte, les potentiels de transmission ont été abaissés en dessous de la limite acceptable des 100 larves infectantes par homme et par an. C'est ainsi que, conformément aux prévisions, les opérations ont déjà cessé dans les deux tiers des rivières traitées, permettant aux simulies de recoloniser les cours d'eau sans résurgence de la maladie. A la fin de l'an 2002, les derniers épandages insecticides cesseront définitivement, après que l'on se soit assuré que l'onchocercose ne constitue plus un problème de santé publique ni un obstacle au développement socio-économique. Une surveillance attentive, tant sur le plan entomologique qu'épidémiologique, devra toutefois être assurée par les pays qui auront la charge de détecter toute recrudescence éventuelle de l'infection et, le cas échéant, de la maîtriser (30).

Le futur de la lutte antivectorielle.

En association avec l'ivermectine, la lutte anti-simulidienne reste encore à l'OCP une méthode de lutte privilégiée (31). Par contre, dans d'autres régions de ce programme mais surtout dans les pays de l'APOC, la chimiothérapie à l'ivermectine est, et restera, l'arme principale dans le traitement de l'onchocercose et la prévention de ses manifestations cliniques (32). Le 31 décembre 2002, date de fin des activités de l'OCP, sera donc une étape importante dans l'histoire de la lutte contre les vecteurs de l'onchocercose en Afrique. La quasi-totalité des bassins de l'OCP sera libérée de l'onchocercose (33) et la plupart des projets d'élimination du vecteur, entrepris dans le cadre de l'APOC, seront achevés. L'élimination durable du vecteur (stratégie APOC) ne peut en effet se limiter qu'aux rares bassins hydrologiques où les possibilités de contamination par des simulies exogènes sont pratiquement inexistantes. Quant à l'interruption durable de la transmission (stratégie OCP), elle est désormais considérée comme un investissement trop important sur le plan financier, aussi bien par les donateurs que par les pays concernés. Les seules opérations de lutte antivectorielle qui survivront après le 31 décembre 2002 seront en fait des fins de programmes engagés les années précédentes dans le cadre d'opérations de l'OCP et de l'APOC (34). Par contre, le contrôle de la nuisance simulidienne devrait prendre de l'importance, en particulier dans les zones de l'OCP où l'arrêt des traitements a entraîné la réapparition en grand nombre de simulies non infectées (35).

LA LUTTE CHIMIOTHERAPIQUE CONTRE *ONCHOCERCA VOLVULUS*

Plusieurs médicaments actifs contre *Onchocerca volvulus* ont été découverts depuis une cinquantaine d'années. Certains d'entre eux sont efficaces sur le stade adulte du parasite et les sujets traités restant en zone d'endémie ne retrouvent leur niveau d'infestation initial qu'après plusieurs années de réinfestations continues. D'autres ne sont actifs que sur les microfilaires, stade pathogène du parasite ; dans ce cas, les adultes continuent à produire des embryons et les traitements doivent être répétés pour éviter l'apparition des complications de la maladie. Avant la découverte de l'ivermectine, cependant, il n'existait aucun moyen de traiter les populations à large échelle et donc d'avoir un impact à court terme sur le parasite. L'ivermectine ayant maintenant un rôle primordial, sinon prépondérant, dans la lutte contre l'onchocercose, nous détaillerons d'abord les différents aspects concernant l'efficacité et les stratégies de distribution de ce médicament. Le statut actuel des autres molécules sera ensuite abordé brièvement.

La découverte de l'ivermectine.

Les avermectines sont une famille de lactones macrocycliques produites par la fermentation d'un actinomycète découvert en 1975, *Streptomyces avermitilis.* L'ivermectine, composée de deux dérivés semi-synthétiques de l'avermectine B1, est très efficace contre un grand nombre d'helminthes intestinaux et d'ectoparasites d'animaux (36). Il semble que les avermectines provoquent une paralysie neuromusculaire de l'organisme cible par augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlores (37). En 1978, la démonstration de l'efficacité microfilaricide de l'ivermectine sur *Onchocerca cervicalis,* parasite du cheval, puis sur *Onchocerca gibsoni* et *Onchocerca gutturosa,* parasites du bétail, conduisit les Laboratoires MSD à encourager son évaluation sur *Onchocerca volvulus.* Les premiers essais chez l'homme, menés en 1981 à Dakar et en 1982 à Paris, montrèrent qu'une dose orale unique égale ou supérieure à 30 µg/kg entraîne une chute rapide, importante et prolongée des charges microfilariennes d'*Onchocerca volvulus* (38, 39). Les essais suivants établirent que la dose optimale pour le traitement de l'onchocercose était de 150 µg/kg et qu'à cette dose l'ivermectine était beaucoup mieux tolérée que la DEC, jusqu'alors médicament de référence contre l'onchocercose (40, 41). Ces résultats conduisirent à la mise en place, en 1987, d'essais en phase IV dans plusieurs pays d'Afrique et d'Amérique latine.

Les effets de l'ivermectine sur le parasite.

L'efficacité remarquable de l'ivermectine sur *Onchocerca volvulus* est due au fait que le médicament agit à plusieurs niveaux. Tout d'abord, l'ivermectine provoque une paralysie des microfilaires, qui vivent habituellement dans les vaisseaux lymphatiques du derme ; après traitement, les microfilaires sont entraînées passivement vers le réseau lymphatique profond et les ganglions régionaux, où elles sont détruites (42, 43). Ceci explique la chute importante et rapide de la microfilarodermie après la prise du médicament. Par ailleurs, l'ivermectine bloque pendant plusieurs mois la sortie des microfilaires hors du tractus génital des femelles adultes ; les microfilaires accumulées dans les utérus dégénèrent et sont résorbées *in situ* (44, 45). Cet effet est perceptible plus d'un an après une première dose standard de 150 µg/kg (46), ce qui explique l'effet à long terme du traitement sur la microfilarodermie (47). Enfin, on a pu observer une baisse transitoire, pendant au moins 4 mois, du nombre moyen de vers mâles dans les nodules (46) ; ce résultat n'a cependant pas été confirmé par d'autres auteurs (48). Une prise unique d'ivermectine n'a aucun effet ni sur l'oogenèse ni sur la quantité de sperme ou d'oocytes dans les réceptacles séminaux (49) ni sur le déroulement de l'embryogenèse jusqu'au stade de microfilaire (46, 48) ; chez les vers mâles, une prise unique n'entraîne pas de perturbation de la spermatogenèse (50).

Des traitements répétés à 6 ou 12 mois d'intervalle entraînent des perturbations supplémentaires, non observées après une première prise : si l'oogenèse n'est semble-t-il que modérément altérée, on note, six mois après plusieurs traitements semestriels, une réduction marquée de l'insémination des femelles qui conduit à une interruption presque complète de la fécondation des oocytes et donc de l'embryogenèse (49, 51). La réduction de l'insémination pourrait être due à divers mécanismes : troubles de la spermatogenèse chez les vers mâles, diminution des chances de rencontre entre vers mâles et femelles, perturbation de l'accouplement des vers, blocage du sperme par la masse des microfilaires en voie de dégénérescence dans les utérus. Les effets de l'ivermectine sur les capacités de reproduction, notamment sur l'oogenèse et l'insémination, sont des phénomènes réversibles (52, 53) ; cependant, la récupération de ces fonctions est assez lente : les traitements successifs par ivermectine ont donc un effet cumulatif sur la fécondité des vers adultes.

Outre l'effet sur les capacités de reproduction, des traitements semestriels ou annuels répétés provoquent une surmortalité des vers femelles et une réduction du nombre moyen de femelles par nodule (51-53). La proportion de nodules hébergeant des vers mâles et le nombre moyen de vers mâles par nodule ont également tendance à baisser au fur et à mesure des prises successives (51, 53) ; ceci pourrait expliquer en partie l'effet des traitements sur l'insémination. De plus, après plusieurs traitements semestriels ou annuels, on note une augmentation de l'âge moyen des vers présents dans les nodules (52, 53). Ceci pourrait être dû soit à un processus de vieillissement accéléré des vers sous l'influence des traitements, soit à une altération du processus de formation des nodules autour des vers jeunes, soit à un effet « prophylactique» de l'ivermectine qui perturberait le développement des larves de quatrième stade (L4) en jeunes adultes (52).

Du fait de la biologie du parasite, une éventuelle action prophylactique de l'ivermectine est difficile à démontrer. Dans le foyer du Mbam (Cameroun), où la transmission se poursuit toute l'année, nous avons constaté que l'incidence de la microfilarodermie était identique chez des enfants traités par ivermectine et chez des enfants non trai-

tés (M. Boussinesq, données non publiées). En réalité, une réponse définitive à cette question pourrait être obtenue en traitant, juste avant la période de transmission, des sujets vivant dans un foyer où cette dernière est limitée à 2-3 mois. L'ivermectine semble avoir un effet partiel sur les larves de troisième stade (L3) d'*Onchocerca* sp., en prévenant leur mue en L4 (54) ; l'impact pratique d'un tel effet est cependant limité car cette mue survient moins d'une semaine après la piqûre infectante. En revanche, les résultats d'une étude menée sur *Onchocerca ochengi* montrant que des traitements mensuels permettent de prévenir l'apparition des microfilaires et des nodules (55) pourraient avoir des conséquences importantes en terme de stratégie de distribution à large échelle ou pour le traitement de personnes ne séjournant que temporairement dans une zone d'endémie.

L'efficacité clinique de l'ivermectine.

Les effets des traitements sur l'onchocercose oculaire sont maintenant bien documentés (56). On note, dès la première dose, une chute du nombre de microfilaires dans la chambre antérieure et du nombre de kératites ponctuées. Par ailleurs, il semble que les traitements répétés puissent entraîner dans certains cas une régression de certaines uvéites et kératites sclérosantes, lésions cécitantes auparavant considérées comme irréversibles (57-60). En ce qui concerne les lésions du segment postérieur, une régression des lésions d'atrophie optique a été signalée par une équipe, mais les auteurs eux-mêmes considèrent que ce résultat est probablement lié à un problème de variation de l'appréciation entre observateurs (60). En revanche, point essentiel, il a été montré que des traitements répétés entraînent une baisse de l'incidence des atteintes du nerf optique chez les sujets initialement indemnes (61). Les résultats concernant l'effet de l'ivermectine sur les lésions choriorétiniennes sont en revanche décevants : un grand nombre de lésions constituées, débutantes ou avancées, continuent à s'aggraver malgré les traitements répétés (60, 62, 63). Faute de groupe témoin approprié, on ne sait pas encore si cette progression est ralentie par le traitement (60). Par ailleurs, les informations disponibles laissent à penser que l'ivermectine ne prévient pas l'apparition des lésions choriorétiniennes (63) ; des études supplémentaires sont donc nécessaires pour documenter ce point important. Du point de vue opérationnel, il est intéressant de noter que l'efficacité des traitements annuels sur les lésions oculaires est similaire à celle de traitements pris à 6 mois d'intervalle (60).

En ce qui concerne la fonction visuelle, des traitements répétés par ivermectine entraînent, chez les sujets qui présentent une atrophie optique, une réduction de l'incidence des altérations du champ visuel (64). Par ailleurs, il semble que les traitements n'entraînent pas d'amélioration de l'acuité visuelle chez les sujets présentant initialement un déficit ; en revanche, ils peuvent prévenir ou ralentir une dégradation de l'acuité visuelle (63).

Les résultats des premières études ayant abouti à des conclusions contradictoires (59, 65-67), une étude multicentrique a été mise en place en vue de comparer l'effet de traitements répétés par placebo ou par ivermectine (donnée à 3, 6 ou 12 mois d'intervalle) sur la prévalence et la sévérité du prurit et des lésions cutanées d'origine onchocerquienne. Neuf mois après la première prise, la prévalence et la sévérité des lésions cutanées étaient significativement plus faibles dans les groupes traités par ivermectine. On a également noté une baisse progressive de la prévalence du prurit sévère dans les groupes traités par ivermectine, celle-ci devenant significativement plus faible que dans le groupe témoin 12 mois après la première prise (68).

Les réactions secondaires au traitement par l'ivermectine.

Du fait de son mode d'action, différent de ceux des médicaments utilisés auparavant, l'ivermectine ne provoque habituellement que des effets secondaires modérés : un prurit, une éruption, des arthralgies, des céphalées, une asthénie modérée, un œdème localisé peuvent survenir dans les trois jours suivant la prise. Leur fréquence et leur sévérité sont liées à la charge microfilarienne. En zone hyperendémique, après une première distribution, des réactions sont observées chez 10 % à 30 % des sujets ; cette fréquence diminue au fur et à mesure des traitements successifs (69, 70). Un traitement par voie orale (paracétamol, aspirine, antihistaminiques, rarement corticoïdes) permet de contrôler facilement ces réactions. Outre ces effets indésirables, l'ivermectine provoque une expulsion massive des ascaris, ce qui constitue un facteur incitant les populations à participer aux distributions (71).

Le seul problème sérieux relevé à ce jour est celui des quelques cas d'encéphalopathie observés en zone de forêt d'Afrique centrale, 3 à 4 jours après la prise d'ivermectine, chez des sujets présentant une microfilarémie à *Loa loa* supérieure à 50 000 microfilaires par ml de sang (72, 73). Chez ces sujets très fortement infectés, l'ivermectine provoque le passage de microfilaires de *Loa loa* dans le liquide céphalorachidien (74). Le tableau clinique est moins sévère que celui des encéphalopathies survenant après un traitement par DEC : si le patient bénéficie d'une prise en charge médicale précoce, le coma ne dure que quelques jours et les signes neurologiques régressent progressivement en un mois environ (73). Dans les zones où la loase est fortement endémique, des procédures spécifiques de surveillance des effets secondaires doivent être mises en place. La survenue, deux jours après la prise, d'hémorragies de la conjonctive palpébrale constitue un signe d'alarme permettant d'identifier les patients susceptibles de présenter des troubles neurologiques dans les deux jours suivants (75).

Jusqu'en 1997, la grossesse était une contre-indication au traitement. Toutefois, il est apparu qu'une proportion assez élevée de femmes enceintes était traitée par inadvertance lors des distributions à large échelle. L'étude rétrospective du déroulement des grossesses et l'examen des enfants nouveau-nés de ces femmes n'ont pas révélé d'effet tératogène de l'ivermectine quand celle-ci est utilisée à dose thérapeutique (76-78). Ces résultats ont conduit les Laboratoires Merck & Co. à envisager le traitement des femmes enceintes. Cependant, celui-ci «doit être limité aux distributions de masse dans des zones où le risque de survenue de complications de l'onchocercose est supérieur au risque potentiel du traitement pour le fœtus. La décision de traiter ou non les femmes enceintes lors des distributions de masse doit être prise par les autorités compétentes du pays».

L'impact des traitements par ivermectine sur la transmission d'*Onchocerca volvulus*.

La réduction de la charge microfilarienne moyenne dans les communautés à la suite des campagnes de distribution provoque une chute marquée du taux et de l'intensité d'infestation des simulies (70, 79-82). Ceci conduit à une réduction de l'incidence de l'infestation chez les sujets n'ayant jamais reçu d'ivermectine mais vivant dans les communautés traitées (83-85). Ces résultats laissent à penser que des traitements répétés permettraient d'abaisser l'intensité de transmission au dessous du seuil au delà duquel l'onchocercose constitue un problème de santé publique. L'impact sur la transmission dépend des capacités vectorielles des simulies locales, de l'étendue de la zone traitée, de la période de l'année pendant laquelle la campagne est menée (l'impact sera maximal si le traitement est fait au début de la saison de forte transmission) et surtout de la couverture thérapeutique atteinte lors des distributions successives (86, 87). Dès lors, il est légitime de se demander si ces traitements répétés peuvent conduire à une interruption de la transmission du parasite (88). Les simulations réalisées grâce aux modèles mathématiques élaborés dans le cadre d'OCP semblent indiquer que des traitements par ivermectine utilisés isolément et répétés annuellement avec une couverture de 65 % ne permettront jamais d'éradiquer le parasite en zone de savane d'Afrique de l'ouest (89). En revanche, une telle éventualité semble possible dans les foyers limités d'Amérique latine (81).

Les programmes de lutte contre l'onchocercose par l'ivermectine.

A la fin des années 1980, les résultats des essais en phase IV de l'ivermectine contre *Onchocerca volvulus* avaient montré que le médicament pouvait être utilisé en traitement à large échelle. L'OMS recommandait que les distributions se fassent sur un rythme annuel. En octobre 1987, l'ivermectine fut enregistrée en France sous le nom de Mectizan® pour le traitement de l'onchocercose humaine. Le même mois, les Laboratoires MSD prirent la décision de «fournir gratuitement le Mectizan® pour le traitement de l'onchocercose à tous ceux qui en ont besoin, et ce aussi longtemps que nécessaire». Grâce à cette initiative sans précédent, des programmes de lutte contre l'onchocercose se mirent en place dans la plupart des pays où la maladie était endémique. Ces programmes étaient en général menés en collaboration par les ministères de la santé des pays concernés et plusieurs organisations non gouvernementales (ONG).

En 1994, seulement 15 % de la population infectée par *Onchocerca volvulus* vivant en dehors de l'aire de l'OCP avait été traitée par l'ivermectine. Il est apparu que le seul moyen d'augmenter cette couverture était de coordonner les programmes de traitement au niveau régional. C'est ainsi que furent créés en 1991 le Programme d'élimination de l'onchocercose dans les Amériques (*Onchocerciasis Elimination Programme for the Americas* ou OEPA), en 1992 le Groupe de coordination des ONG pour la distribution de l'ivermectine et, en 1995 le Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC) (90, 91). Il est apparu également nécessaire, pour améliorer l'efficacité et assurer la pérennisation des distributions, de mettre en place une stratégie basée sur une décentralisation maximale des activités. Ce souci est exprimé par l'évolution des objectifs de l'APOC, qui étaient initialement «d'établir en 12 ans des systèmes efficaces et auto-pérennisables de traitement par ivermectine à base communautaire dans toutes les zones d'endémie situées en Afrique en dehors de l'aire de l'OCP, et, si possible, d'éliminer la maladie dans certains foyers grâce à une éradication du vecteur» (90). Suite à une étude multicentrique visant à comparer les stratégies de distribution (92), le concept de «traitement à base communautaire» a été remplacé par celui de «traitement par l'ivermectine sous directives communautaires» (TIDC) : cette dernière stratégie diffère de la précédente par «l'implication de la population dans la conception du dispositif et de la méthode de traitement ainsi que dans l'exécution des activités que la distribution nécessite» (93). Le but ultime de l'APOC est «d'éliminer, dans toute l'Afrique, l'onchocercose comme maladie importante en terme de santé publique et de par ses conséquences socio-économiques» (2).

Compte tenu de l'importance des enjeux, la plupart des structures impliquées dans la lutte contre l'onchocercose sont partie prenante et collaborent au sein de l'APOC, dont l'organisation est similaire à celle de l'OCP (94). L'APOC est dirigé par un Forum d'action conjointe (FAC) composé des bailleurs de fonds, des pays africains participants, des organismes co-parrainants (OMS, FAO, PNUD et Banque mondiale), des ONG et d'organismes apportant un appui financier, opérationnel ou scientifique au programme. L'agent financier de l'APOC est la Banque mondiale et son agent d'exécution l'OMS. Les organismes co-parrainants constituent le Comité des agences parrainantes (CAP) qui joue le rôle de secrétariat exécutif du FAC, prend des décisions concernant l'allocation des fonds et veille à la coordination et à la cohérence des activités de l'APOC (et de l'OCP). Un Comité consultatif technique (CCT), constitué de scientifiques et de représentants du Groupe de coordination des ONG pour la distribution de l'ivermectine, du Centre Carter, du Comité d'experts Mectizan et du Comité consultatif d'experts de l'OCP est chargé d'examiner les demandes de crédit pour l'exécution des projets de traitement, de suivre le déroulement des projets financés et de conseiller l'administration d'APOC sur des questions techniques et de recherche.

Au niveau de chaque pays, le ministère de la santé et les ONG partenaires doivent constituer un Groupe de travail national de lutte contre l'onchocercose (GTNO) chargé de préparer un plan national de lutte et d'élaborer les projets (souvent à l'échelle d'une province) de TIDC ; après examen des propositions, le CCT élabore, pour le CAP, des recommandations portant sur le financement des projets. Pour être financé par l'APOC, un projet doit répondre à plusieurs critères (25) : une carte de répartition de l'onchocercose dans la région concernée, élaborée grâce à la méthode d'évaluation rapide des niveaux d'endémie (95), doit être disponible ; le TIDC doit être limité aux zones où l'onchocercose est

méso- ou hyperendémique ; le support financier requis ne doit pas excéder 2 dollars US par personne traitée ; le pays et les ONG partenaires doivent supporter au moins 25 % des dépenses du projet, en espèce ou par la mise à disposition de personnel, de locaux, etc. ; le TIDC doit être conçu de manière à devenir autogérable et à se passer, cinq ans après son lancement, du soutien de l'APOC ou de tout autre appui extérieur. Ainsi, des indicateurs de pérennité des projets ont été définis ; un des indicateurs-clés est le coût par personne traitée, qui doit chuter progressivement pour atteindre environ 0,20 dollar US après cinq ans (25). Une fois les projets financés, le GTNO est responsable de l'exécution du plan national de lutte contre l'onchocercose dans le pays.

L'APOC concerne actuellement 19 pays situés en dehors de l'aire de l'OCP. Dans ces pays vivent environ 15 millions de personnes infectées par *Onchocerca volvulus* et 35 millions d'individus exposés au parasite et éligibles pour le traitement. Le budget total d'APOC, pour les 12 ans que durera le programme, est de 161 millions de dollars, dont 131 millions apportés par les pays donateurs et 30 millions par les pays africains participants et les ONG. Les projets de TIDC seront financés à hauteur de 120 millions de dollars, tandis que 2,5 millions seront utilisés pour les opérations ponctuelles d'éradication des simulies, 8,5 millions pour l'évaluation et la recherche opérationnelle et 7 millions pour la recherche d'un médicament macrofilaricide.

Les médicaments efficaces contre *Onchocerca volvulus*, hors ivermectine.

La DEC, dérivé de la pipérazine découvert en 1947, généralement utilisée par voie orale, fut longtemps considérée comme le médicament de référence contre les filarioses (96, 97). La DEC n'a aucune action filaricide *in vitro. In vivo,* chez les sujets infectés par *Onchocerca volvulus*, elle entraîne une issue massive des microfilaires hors des lymphatiques du derme. Ce phénomène provoque une réaction inflammatoire aiguë, la réaction de Mazzotti, qui aboutit à la destruction des microfilaires. La DEC n'a aucun effet sur la longévité des vers adultes et n'a qu'une action limitée et transitoire sur l'embryogenèse (98, 99). Elle n'a pas d'effet prophylactique sur *Onchocerca volvulus* (100). Du fait de la réaction de Mazzotti, les cures de DEC doivent être administrées à doses croissantes sur plusieurs jours ou plusieurs semaines (101) et le médicament n'est donc pas utilisable en traitement de masse : les quelques tentatives de distribution à large échelle n'ont en fait concerné que quelques centaines de sujets. A la fin des années 1970, il a été montré que la DEC pouvait provoquer ou accélérer l'évolution de lésions choriorétiniennes ou de la papille (97). C'est pourquoi elle «n'est plus recommandée pour le traitement de l'onchocercose» (102).

L'activité de la suramine sur *Onchocerca volvulus* fut mise en évidence en 1947. Le médicament doit être administré par voie intraveineuse en doses hebdomadaires progressivement croissantes ; la cure complète, pendant laquelle au total 4 à 6 g de suramine sont administrés, dure au moins six semaines (97, 102, 103). L'effet létal sur les vers adultes est très progressif et incomplet : un an après la cure, plus de 30 % des vers femelles sont encore vivants (104). Le médicament étant plus actif sur les vers mâles que sur les femelles, l'interruption prolongée de l'embryogenèse observée chez les femelles survivantes pourrait être due en partie au fait que ces dernières ne sont plus inséminées (99). L'effet sur les microfilaires ne se manifeste habituellement qu'après la quatrième dose ; la charge microfilarienne décroît ensuite progressivement pour atteindre un niveau inférieur à 10 % de la charge initiale (105). Parmi les effets secondaires de la suramine, certains sont dus à sa toxicité intrinsèque : un choc peut survenir après la première dose en cas d'injection trop rapide ; les autres réactions toxiques (albuminurie, hyperesthésie de la paume des mains et de la plante des pieds, dermatite exfoliative, asthénie, diarrhée, etc.) sont réversibles à l'arrêt du traitement. D'autres réactions sont liées à l'action du médicament sur le parasite : prurit, éruptions, œdèmes, abcès profonds autour des vers adultes, apparition d'iridocyclites et de lésions choriorétiniennes et de la papille. Actuellement, l'utilisation de la suramine ne doit être «envisagée que dans deux cas : a) traitement curatif de certains sujets dans les régions où il n'y a pas de transmission de l'onchocercose ou des personnes quittant une aire d'endémie ; b) présence d'une onchodermite hyperactive grave, lorsque les symptômes ne sont pas bien jugulés après traitements répétés par l'ivermectine» (102).

L'efficacité des arsenicaux sur les adultes d'*Onchocerca volvulus* fut mise en évidence en 1960. En 1966, un traitement de masse par le trimélarsan (Mel W) fut organisé dans la région de Sikasso (Mali) ; après traitement de 4300 personnes, la campagne fut interrompue du fait de la survenue de quatre décès par encéphalopathie arsenicale (106). L'usage des arsenicaux est donc actuellement prohibé dans le traitement de l'onchocercose.

Les benzimidazoles possèdent une activité micro- ou macrofilaricide nulle ou faible mais bloquent l'embryogenèse des parasites au stade morula et donc une baisse à long terme des charges microfilariennes. Leur utilité dans le traitement de l'onchocercose est limitée par leur toxicité et leurs effets secondaires, leur possible tératogénicité (mébendazole), leur mode d'administration parentérale (flubendazole), leur faible absorption intestinale (mébendazole) et la nécessité de fractionner les doses sur plusieurs jours, ainsi que par leur coût. L'albendazole, qui peut être administré par voie orale et qui est alors mieux absorbé que le mébendazole, a fait récemment l'objet d'essais cliniques. Les résulats obtenus ne sont pas en faveur de son utilisation contre *Onchocerca volvulus* (107, 108). La combinaison albendazole-ivermectine semble ne rien apporter par rapport au traitement par ivermectine seule (109). Un précurseur du flubendazole, l'UMF 078, a été testé sur le modèle *Onchocerca ochengi*-bovins ; administrée en dose intramusculaire unique ou en doses orales répétées trois jours de suite, l'UMF 078 présente une efficacité macrofilaricide ; les essais précliniques sur cette molécule se poursuivent.

L'amocarzine (CGP 6140), dérivé pipérazinylique de l'amoscanate, a fait l'objet de plusieurs essais cliniques en Afrique et en Amérique latine (110-113). Administrée par voie orale à la dose de 3mg/kg deux fois par jour et pendant trois jours de suite, elle a montré, au Guatemala et en Equateur, une

activité macrofilaricide marquée contre *Onchocerca volvulus* : quatre mois après la cure, plus de 70 % des vers adultes étaient morts ou moribonds. Les effets secondaires (asthénie, prurit, éruption, troubles neurologiques transitoires) sont modérés quand la prise est post-prandiale. Ces résultats prometteurs n'ont hélas pas été confirmés lors d'un essai mené au Ghana où l'amocarzine a montré une efficacité micro- et macrofilaricide moindre que celle de l'ivermectine (113). L'alimentation influençant largement l'absorption de l'amocarzine, il est possible que la différence d'efficacité observée en Amérique et en Afrique soit en relation avec le régime alimentaire. L'explication selon laquelle les souches parasitaires africaines seraient moins sensibles au traitement que les souches américaines est peu probable car une telle différence n'a été observée avec aucun autre médicament efficace contre *Onchocerca volvulus* (113).

Enfin, des essais sur les modèles animaux ont été menés avec des molécules de la famille des milbémycines qui, comme les avermectines, sont des lactones macrocycliques. L'une d'entre elles, la moxidectine, présente une activité filaricide supérieure à celle de l'ivermectine (114). Des essais en phase I chez l'homme pourraient débuter prochainement.

CONCLUSIONS

L'onchocercose est probablement une des maladies tropicales dont le poids sur les populations a le plus diminué au cours des 20 dernières années. Cet état de fait est le fruit de la conjonction de plusieurs facteurs favorables dont les plus importants sont probablement d'une part l'existence d'outils très efficaces permettant de lutter contre le vecteur et le parasite et d'autre part une volonté politique forte ayant permis de mettre en place des programmes de lutte à une échelle régionale. Un bilan de l'OCP a été établi par la Banque mondiale et on peut rappeler certains chiffres (4) : l'OCP a permis de prévenir 125 000 à 200 000 cas de cécité ; 1,5 millions de personnes initialement infectées par *Onchocerca volvulus* ne le sont plus ; 25 millions d'hectares de terre arable, qui pourraient nourrir 17 millions de personnes, ont été libérés et des communautés s'y installent spontanément ; les opérations d'OCP entre 1974 et 2004 auront coûté 437 millions de dollars, ce qui correspond à 0,45 dollar US par personne protégée et par an ; le taux de rendement économique d'OCP serait de 20 %, c'est-à-dire beaucoup plus important que dans la plupart des programmes de santé.

Les résultats de l'OCP, qui mettent en évidence l'impact que peut avoir un programme de lutte bien mené, alliés à la décision sans précédent de Merck & Co. de fournir gratuitement le Mectizan®, ont été déterminants dans la création de l'APOC. Incontestablement, une nouvelle phase de l'histoire de la lutte contre l'onchocercose a débuté en décembre 1995. Si les résultats attendus sont connus, tant au niveau de la santé publique qu'en termes économiques (115), l'impact réel des activités ne pourra être établi que dans une dizaine d'années. L'APOC s'est donné les moyens d'évaluer cet impact et de réagir rapidement aux difficultés qui pourraient se poser. En effet, suivant en cela l'exemple de l'OCP, un volet de recherche opérationnelle a été intégré au programme. Cette recherche est fortement orientée vers les sciences humaines, ce qui est fort logique car le plus grand défi de l'APOC est d'assurer la pérennité à long terme des activités : compte tenu du caractère insidieux de l'onchocercose et malgré la décentralisation des activités, il est en effet possible que dans certaines zones la couverture thérapeutique ne se maintienne pas à un niveau satisfaisant pendant toute la durée du programme. Il faudra dans ce cas définir avec les communautés elles-mêmes les moyens de résoudre ce problème.

Dans ce contexte de programme établi sur le long terme, il est certain que la recherche d'un médicament efficace sur les vers adultes est toujours d'actualité. Bien qu'aucune molécule nouvelle ne soit actuellement disponible, on sait que des traitements par ivermectine répétés à intervalles de un à trois mois ont un effet marqué sur la longévité et les capacités de reproduction des vers adultes (116). Les résultats définitifs d'une étude menée au Cameroun sur les potentialités macrofilaricides de l'ivermectine administrée à des doses élevées (800 µg/kg) et / ou relativement rapprochées (trimestrielles) seront disponibles prochainement. S'ils répondent à notre attente, on peut imaginer que des stratégies de distribution nouvelles puissent être recommandées dans les zones où l'onchocercose est particulièrement grave. Les travaux menés en vue de trouver un traitement macrofilaricide ne doivent pas occulter ceux portant sur un vaccin, qui doivent également être poursuivis. Enfin, des recherches sont en cours pour évaluer, à partir de modèles mathématiques, les risques d'apparition d'une résistance du parasite à l'ivermectine et pour mettre au point des sondes moléculaires capables de détecter précocément les gènes liés à la résistance dans une population d'*Onchocerca volvulus*. Si un tel phénomène survenait, il serait nécessaire de trouver un médicament de remplacement ; la moxidectine pourrait être un candidat mais, sa structure étant proche de celle de l'ivermectine, il est probable qu'une résistance croisée surviendrait alors à court terme (117).

En conclusion, on peut dire que les programmes de lutte contre l'onchocercose menés depuis 25 ans ont largement tenu leurs promesses. Toutefois, les efforts humains, financiers, de surveillance et de recherche doivent être poursuivis car une erreur fatale serait de considérer que le problème de l'onchocercose est résolu par le succès de l'OCP et par l'existence et la mise à disposition gratuite de l'ivermectine. Compte tenu de la valeur d'exemple qu'ont ces programmes, leur échec serait catastrophique. *A contrario,* de nombreux signes laissent à penser que l'OCP et l'APOC joueront, au delà du strict problème de l'onchocercose, un rôle essentiel dans l'évolution des systèmes de santé en Afrique. Ainsi, le processus de dévolution des activités de l'OCP devrait aboutir à l'intégration de personnels qualifiés au sein d'équipes nationales chargées non seulement de surveiller les acquis du programme mais aussi de lutter contre les autres grandes endémies tropicales, notamment la trypanosomiase, le paludisme, les bilharzioses et la dracunculose (118).

***Remerciements** - Aux Docteurs B.O.L. Duke et J. Gardon d'avoir accepté de relire le manuscrit de cet article et de nous avoir fait part de leurs commentaires.*

REFERENCES

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

2 - DADZIE K.Y. - Onchocerciasis control : the APOC strategy. *Africa Health* 1997 ; n° mars : pp 13-15.

3 - PLAISIER A.P., VAN OORTMARSSEN J., REMME J., HABBEMA J.D.F. - The reproductive lifespan of *Onchocerca volvulus* in West African savanna. *Acta Trop.* 1991 ; **48** : 271-284.

4 - MOLYNEUX D.H. - Onchocerciasis control in West Africa : current status and future of the Onchocerciasis Control Programme. *Parasitol. Today* 1995 ; **11** : 399-402.

5 - BUCKLEY J.J.C. - Studies on human onchocerciasis and *Simulium* in Nyanza Province, Kenya. II. The disappearance of *S. neavei* from a bush-cleared focus. *J. Helminthol.* 1951 ; **25** : 213-222.

6 - WANSON M., COURTOIS L., LEBIED B. - L'éradication de *Simulium damnosum* (Theobald) à Léopoldville. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1949 ; **29** : 373-403.

7 - TAUFFLIEB R. - Une campagne de lutte contre *Simulium damnosum* au Mayo Kebbi. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1955 ; **48** : 564-576.

8 - BARNLEY G.R. - Control of *Simulium* vectors of onchocerciasis in Uganda. In «Proceedings of the Xth International Congress of Entomology». Montréal (Canada), 17-25 août 1956, Vol. 3, pp 535-537.

9 - HOUGARD J.M., QUILLEVERE D. - Twenty five years of blackfly control in a localized moist forest area of Cameroon : a review. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; **86** : 326-328.

10 - AKPOBOUA K.L.B., HOUGARD J.M., AGOUA H. et Coll. - L'importance et le rôle des épandages larvicides au sol dans l'aire du programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'ouest. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1994 ; **87** : 278-282.

11 - FAIRCHILD G.B., BARREDA E.A. - DDT as a larvicide against *Simulium. J. Econ. Ent.* 1945 ; **38** : 694-699.

12 - GARNHAM P.C.C., McMAHON J.P. - The eradication of *Simulium neavei,* Roubaud, from an onchocerciasis area in Kenya Colony. *Bull. Ent. Res.* 1947 ; **37** : 619-628.

13 - WALSH J.F. - Review of vector control prior to OCP. *Acta Leiden* 1990 ; **59** : 61-78.

14 - LE BERRE R. - Bilan sommaire pour 1967 de la lutte contre le vecteur de l'onchocercose. *Med. Afr. Noire* 1968 ; **15** : 71-72.

15 - WALSH J.F., DAVIES J.B., CLIFF B. - World Health Organization Onchocerciasis Control Programme in the Volta River Bassin. In «LAIRD M. - Blackflies, the future for biological control methods in integrated control». Academic Press ed, Canada, 1981, pp 85-103.

16 - YAMEOGO L., LEVEQUE C., TRAORE K., FAIRHURST C.P. - Dix ans de surveillance de la faune aquatique des rivières d'Afrique de l'Ouest traitées contre les simulies *(Diptera: Simuliidae),* agents vecteurs de l'onchocercose humaine. *Naturaliste Can. (Rev. Ecol. Syst.)* 1988 ; **115** : 287-298.

17 - GUILLET P., ESCAFFRE H., OUEDRAOGO M., QUILLEVERE D. - Mise en évidence d'une résistance au téméphos dans le complexe *S. damnosum (S. sanctipauli et S. soubrense)* en Côte d'Ivoire (zone du Programme de lutte contre l'onchocercose dans la région du bassin de la Volta). *Cah. ORSTOM, Ser. Ent. Med. Parasitol.* 1980 ; **18** : 291-299.

18 - TRAORE-LAMIZANA M., BERL D., CHAUVET G. - Mise en évidence d'une résistance au téméphos (Abate®) dans le complexe *Simulium damnosum,* sur le site du barrage de Song Loulou (Sanaga Maritime, Cameroun). *Cah. ORSTOM, Ser. Ent. Med. Parasitol.* 1985 ; **23** : 143-148.

19 - HOUGARD J.M., POUDIOUGO P., GUILLET P. et Coll. - Criteria for the selection of larvicides by the Onchocerciasis Control Programme in West Africa. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1993 ; **87** : 435-442.

20 - HOUGARD J.M., QUILLEVERE D., CAMPBELL J. et Coll. - Aerial control of «river blindness» in West Africa. *A.G. Pilot International* 1996 ; n° mai : pp 16-22.

21 - ANONYME - Techniques de contrôle au sol des gîtes larvaires de simulies. Rapport OMS/OCP/307/VCU/TEC/3.15. OMS, Ouagadougou, 1991, 10 p.

22 - SERVAT E., LAPETITE J.M. - Hydrologie, informatique et satellite. *ORSTOM Actualites* 1990 ; **29** : 22-26.

23 - ELSEN P. - Rythmes circadiens des métamorphoses et durée de développement des stades préimaginaux de *Simulium damnosum* s.l. *(Diptera, Simuliidae)* en Côte d'Ivoire. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1979 ; **59** : 371-384.

24 - BARNLEY G.R., PRENTICE M.A. - *Simulium neavei* in Uganda. *East Afr. Med. J.* 1958 ; **35** : 475-483.

25 - MOLYNEUX D.H., DAVIES J.B. - Onchocerciasis control : moving towards the millennium. *Parasitol. Today* 1997 ; **13** : 418-425.

26 - WALSH J.F., DAVIES J.B., LE BERRE R., GARMS R. - Standardization of criteria for assessing the effect of *Simulium* control in onchocerciasis control programmes. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1978 ; **72** : 675-676.

27 - MEREDITH S.O.E., UNNASCH T.R., KARAM M. et Coll. - Cloning and characterization of an *Onchocerca volvulus* specific DNA sequence. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1989 ; **36** : 1-10.

28 - THYLEFORS B., PHILIPPON B., PROST A. - Transmission potentials of *Onchocerca volvulus* and the associated intensity of onchocerciasis in a Sudan-savanna area. *Tropenmed. Parasit.* 1978 ; **29** : 346-354.

29 - HOUGARD J.M., AKPOBOUA K.L.B., POUDIOUGO P. et Coll. - De la nécessité de mener à terme les activités de lutte antivectorielle du Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest : rappel des enjeux et proposition d'un budget a minima pour la période 1998-2002. *Parasite* 1994 ; **1** : 295-303.

30 - BOATIN B., HOUGARD J.M., SEKETELI A. et Coll. - Progress and devolution of the Onchocerciasis Control Programme in West Africa. XIVth International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Nagasaki (Japon), 17-22 novembre 1996 ; Ref. B-36-1.

31 - HOUGARD J.M., YAMEOGO L., SEKETELI A. et Coll. - Twenty-two years of blackfly control in the Onchocerciasis Control Programme in West Africa. *Parasitol. Today* 1997 ; **13** : 425-431.

32 - CHIPPAUX J-P., BOUSSINESQ M., PROD'HON J. - Apport de l'ivermectine dans le contrôle de l'onchocercose. *Cahiers Sante* 1995 ; **5** : 149-158.

33 - BOATIN B., MOLYNEUX D.H., HOUGARD J-M. et Coll. - Patterns of epidemiology and control of onchocerciasis in West Africa. *J. Helminthol.* 1997 ; **71** : 91-101.

34 - HOUGARD J-M., SEKETELI A. - Combating onchocerciasis in Africa after 2002 : the place of vector control. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998 ; **92 Suppl. 1** : S165-S166.

35 - HOUGARD J-M., AGOUA H., YAMEOGO L. et Coll. - Blackfly control : what choices after onchocerciasis ? *World Health Forum* 1997 ; **18** : 1-7.

36 - CAMPBELL W.C. - Ivermectin : an update. *Parasitol. Today* 1985 ; **1** : 10-16.

37 - ARENA J.P. - Expression of *Caenorhabditis elegans* mRNA in *Xenopus* oocytes : a model system to study the mechanism of action of avermectins. *Parasitol. Today* 1994 ; **10** : 35-37.

38 - AZIZ M.A., DIALLO S., DIOP I.M. et Coll. - Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet* 1982 ; **ii** : 171-173.

39 - COULAUD J.P., LARIVIERE M., GERVAIS M.C. et Coll. - Traitement de l'onchocercose humaine par l'ivermectine. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1983 ; **76** : 681-688.

40 - BROWN K.R., NEU D.C. - Ivermectin - clinical trials and treatment schedules in onchocerciasis. *Acta Leiden* 1990 ; **59** : 169-175.

41 - TAYLOR H.R. - Ivermectin treatment of ocular onchocerciasis. *Acta Leiden* 1990 ; **59** : 201-206.

42 - DUKE B.O.L., SOULA G., ZEA-FLORES G. et Coll. - Migration and death of skin-dwelling *Onchocerca volvulus* microfilariae after treatment with ivermectin. *Trop. Med. Parasitol.* 1991 ; **42** : 25-30.

43 - VUONG P.N., TRAORE S., WANJI S. et Coll. - Ivermectin in human onchocerciasis : a clinical-pathological study of skin lesions before and after three days after treatment. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* 1992 ; **67** : 194-196.

44 - AWADZI K., DADZIE K.Y., SCHULZ-KEY H. et Coll. - The chemotherapy of onchocerciasis. XI. A double-blind comparative study of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo in human onchocerciasis in Northern Ghana. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1986 ; **80** : 433-442.

45 - ALBIEZ E.J., WALTER G., KAISER A. et Coll. - Histological examination of onchocercomata after therapy with ivermectin. *Trop. Med. Parasitol.* 1988 ; **39** : 93-99.

46 - DUKE B.O.L., ZEA-FLORES G., MUNOZ B. - The embryogenesis of *Onchocerca volvulus* over the first year after a single dose of ivermectin. *Trop. Med. Parasitol.* 1991 ; **42** : 175-180.

47 - BOUSSINESQ M., PROD'HON J., CHIPPAUX J.P., QUILLEVERE 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** : 189-196.

48 - CHAVASSE D.C., POST R.J., LEMOH P.A., WHITWORTH J.A.G. - The effect of repeated doses of ivermectin on adult female *Onchocerca volvulus* in Sierra Leone. *Trop. Med. Parasitol.* 1992 ; **43** : 256-262.

49 - CHAVASSE D.C., POST R.J., DAVIES J.B., WHITWORTH J.A.G. - Absence of sperm from the seminal receptacle of female *Onchocerca volvulus* following multiple doses of ivermectin. *Trop. Med. Parasitol.* 1993 ; **44** : 155-158.

50 - KLAGER S. - Investigations of enzymatically isolated male *Onchocerca volvulus* : qualitative and quantitative aspects of spermatogenesis. *Trop. Med. Parasitol.* 1988 ; **39** : 441-445.

51 - DUKE B.O.L., ZEA-FLORES G., CASTRO J. et Coll. - 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** : 132-137.

52 - KLAGER S., WHITWORTH J.A.G., POST R.J. et Coll. - How long do the effects of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus* persist ? *Trop. Med. Parasitol.* 1993 ; **44** : 305-310.

53 - KLAGER S., WHITWORTH J.A.G., DOWNHAM M.D. - Viability and fertility of adult *Onchocerca volvulus* after 6 years of treatment with ivermectin. *Trop. Med. Int. Health* 1996 ; **1** : 581-589.

54 - TAYLOR H.R., TRPIS M., CUPP E.W. et Coll. - Ivermectin prophylaxis against experimental *Onchocerca volvulus* infection in chimpanzees. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1988 ; **39** : 86-90.

55 - TREES A.J., WOOD V.L., BRONSVOORT M. - Animal models - *Onchocerca ochengi* and the development of chemotherapeutic and chemoprophylactic agents for onchocerciasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998 ; **92 Suppl. 1** : S175-S179.

56 - RESNIKOFF S. - Contribution du Mectizan® au contrôle de l'onchocercose. Impact sur les lésions oculaires. *Cahiers Sante* 1998 ; **8** : 12-14.

57 - TAYLOR H.R., SEMBA R.D., NEWLAND H.S. et Coll. - Ivermectin treatment of patients with severe ocular onchocerciasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989 ; **40** : 494-500.

58 - DADZIE K.Y., 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** : 267-271.

59 - MOYOU SOMO R., NGOSSO A., DINGA J.S. et Coll. - 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.

60 - MABEY D., WHITWORTH J.A., ECKSTEIN M. et Coll. - The effects of multiple doses of ivermectin on ocular onchocerciasis. A six-year follow-up. *Ophthalmology* 1996 ; **103** : 1001-1008.

61 - ABIOSE A., JONES B.R., COUSENS S.N. et Coll. - Reduction in incidence of optic nerve disease with annual ivermectin to control onchocerciasis. *Lancet* 1993 ; **341** : 130-134.

62 - BOUSSINESQ M., LAFLEUR C., AUDUGE A. et Coll. - Effect of ivermectin on ocular onchocerciasis : analysis of serial fundus photographs in Cameroon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994 ; **51 Suppl.** : 188-189 (Abstract).

63 - CHIPPAUX J.P., BOUSSINESQ M., FOBI G. et Coll. - Effect of repeated ivermectin treatments on ocular onchocerciasis : evaluation after six to eight dosings. *Ophthal. Epidemiol.* (Sous presse).

64 - COUSENS S.N., CASSELS-BROWN A., MURDOCH I. et Coll. - Impact of annual dosing with ivermectin on progression of onchocercal visual field loss. *Bull. WHO* 1997 ; **75** : 229-236.

65 - PACQUE M., ELMETS C., DUKULY Z.D. et Coll. - Improvement in severe onchocercal skin disease after a single dose of ivermectin. *Am. J. Med.* 1991 ; **90** : 590-594.

66 - WHITWORTH J.A.G., LUTY A.J.F., MAUDE G.H. et Coll. - Ivermectin does not reduce the burden of itching in an onchocerciasis endemic community. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; **86** : 281-283.

67 - BURNHAM G. - Ivermectin treatment of onchocercal skin lesions : observations from a placebo-controlled, double-blind trial in Malawi. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995 ; **52** : 270-276.

68 - OGBUAGU K.F., ENEANYA C.I. - A multi-centre study of the effect of Mectizan treatment on onchocercal skin disease : clinical findings. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998 ; **92 Suppl. 1** : S139-S145.

69 - DE SOLE G., REMME J., AWADZI K. et Coll. - Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin : combined results from eight community trials. *Bull. OMS* 1989 ; **67** : 707-719.

70 - PROD'HON J., BOUSSINESQ M., FOBI G. et Coll. - Lutte contre l'onchocercose par ivermectine : résultats d'une campagne de masse au Nord-Cameroun. *Bull. OMS* 1991 ; **69** : 443-450.

71 - RICHARD-LENOBLE D. - Indications du Mectizan® en médecine humaine hors onchocercose. *Cahiers Sante* 1998 ; **8** : 84-87.

72 - GARDON J., GARDON-WENDEL N., DAMANGA-NGANGUE et Coll. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet* 1997 ; **350** : 18-22.

73 - BOUSSINESQ M., GARDON J., GARDON-WENDEL N. et Coll. - Three probable cases of *Loa loa* encephalopathy following ivermectin treatment for onchocerciasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998 ; **58** : 461-469.

74 - DUCORPS M., GARDON-WENDEL N., RANQUE S. et Coll. - Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1995 ; **88** : 105-112.

75 - FOBI G., GARDON J., SANTIAGO M. et Coll. - Ocular findings after ivermectin treatment of patients with high *Loa loa* microfilaremia. *Ophthal. Epidemiol.* (Sous presse).

76 - PACQUE M., MUNOZ B., POETSCHKE G. et Coll. - Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet* 1990 ; **336** : 1486-1489.

77 - DOUMBO O., SOULA G., KODIO B., PERRENOUD M. - Ivermectine et grossesses en traitement de masse au Mali. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1992 ; **85** : 247-251.

78 - CHIPPAUX J.P., GARDON-WENDEL N., GARDON J., ERNOULD J.C. - Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993 ; **87** : 318.

79 - REMME J., BAKER R.H.A., DE SOLE G. et Coll. - A community trial of ivermectin in the onchocerciasis focus of Asubende, Ghana. I. Effects on the microfilarial reservoir and the transmission of *Onchocerca volvulus*. *Trop. Med. Parasitol.* 1989 ; **40** : 367-374.

80 - CUPP E.W., OCHOA J.O., COLLINS R.C. et Coll. - The effects of repetitive community-wide ivermectin treatment on transmission of *Onchocerca volvulus* in Guatemala. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; **47** : 170-180.

81 - GUDERIAN R.H., ANSELMI M., ESPINEL M. et Coll. - Successful control of onchocerciasis with community-based ivermectin distribution in the Rio Santiago focus in Ecuador. *Trop. Med. Int. Health* 1997 ; **2** : 982-988.

82 - GUILLET P., SEKETELI A., ALLEY E.S. - Impact of combined large-scale ivermectin distribution and vector control on transmission of *Onchocerca volvulus* in the Niger basin, Guinea. *Bull. WHO* 1995 ; **73** : 199-205.

83 - TAYLOR H.R., PACQUE M., MUNOZ B., GREENE B.M. - Impact of mass treatment of onchocerciasis with ivermectin on the transmission of infection. *Science* 1990 ; **250** : 116-118.

84 - BOUSSINESQ M., PROD'HON J., CHIPPAUX J.P. - *Onchocerca volvulus* : striking decrease in transmission in the Vina valley (Cameroon) after eight annual large scale ivermectin treatment. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997 ; **91** : 82-86.

85 - NEWELL E.D. - Effect of mass treatments with ivermectin, with only partial compliance, on prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection in adults and in untreated 4 and 5 year-old children in Burundi. *Trop. Med. Int. Health* 1997 ; **2** : 912-916.

86 - BOUSSINESQ M. - Contribution du Mectizan® au contrôle de l'onchocercose. Impact sur la transmission après huit années de traitement. *Cahiers Sante* 1998 ; **8** : 20-24.

87 - BOATIN B.A., HOUGARD J.M., ALLEY E.S. et Coll. - The impact of Mectizan on the transmission of onchocerciasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998 ; **92 Suppl. 1** : S47-S60.

88 - DUKE B.O.L. - Onchocerciasis (river blindness). Can it be eradicated ? *Parasitol. Today* 1990 ; **6** : 82-84.

89 - HABBEMA J.D.F., ALLEY E.S., PLAISIER A.P. et Coll. - Epidemiological modelling for onchocerciasis control. *Parasitol. Today* 1992 ; **8** : 99-103.

90 - REMME J.H.F. - The African Programme for Onchocerciasis Control : preparing to launch. *Parasitol. Today* 1995 ; **11** : 403-406.

91 - ETYA'ALE D.E. - Mectizan as a stimulus for development of novel partnerships : the international organization's perspective. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998 ; **92 Suppl. 1** : S73-S77.

92 - OMS - Community directed treatment with ivermectin. Report of a multi-country study. Document TDR/AFR/RP/96.1. OMS, Genève, 1996, 80 p.

93 - DIARRA T. - La distribution et le traitement par l'ivermectine sous directives communautaires. *Cahiers Sante* 1998 ; **8** : 81-83.

94 - SAMBA E.M. - Le Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest. Un exemple de bonne gestion de santé publique. OMS ed., Genève, 1995, 108 p.

95 - NGOUMOU P., WALSH J.F., MACE J.M. - A rapid mapping technique for the prevalence and distribution of onchocerciasis : a Cameroon case study. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1994 ; **88** : 463-474.

96 - HAWKING F. - Diethylcarbamazine. A review of the literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity, and use in the therapy of onchocerciasis and other filarial infections. Document WHO/ONCHO/78.142. OMS, Genève, 1978, 82p.

97 - DUKE B.O.L., THYLEFORS B., ROUGEMONT A. - Current views on the treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine citrate and suramin. Document WHO/ONCHO/81.156. OMS, Genève, 1981, 19p.

98 - BUTTNER D.W., ALBIEZ E.J., von ESSEN J., ERICHSEN J. - Histological examination of adult *Onchocerca volvulus* and comparison with the collagenase technique. *Trop. Med. Parasitol.* 1988 ; **39** : 390-417.

99 - SCHULZ-KEY H. - The collagenase technique : how to isolate and examine adult *Onchocerca volvulus* for the evaluation of drug effects. *Trop. Med. Parasitol.* 1988 ; **39** : 423-440.

100 - DUKE B.O.L. - Experiments on the chemoprophylaxis of *Onchocerca volvulus* infection. *Bull. WHO* 1968 ; **39** : 179-186.

101 - PHILIPPON G., MOREAU J.P., LE CHAPOIS D. et Coll. - Evaluation de protocoles de traitement collectif de l'onchocercose par la diéthylcarbamazine. *Med. Trop.* 1981 ; **41** : 613-618.

102 - OMS - L'onchocercose et la lutte anti-onchocerquienne. Série de rapports techniques n° 852. OMS ed., Genève, 1995, 113 p.

103 - HAWKING F. - Suramin. A review of the literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity, and use in the therapy of onchocerciasis. Document WHO/ONCHO/78.143. OMS, Genève, 1978, 47p.

104 - AWADZI K., HERO M., OPOKU N.O. et Coll. - The chemotherapy of onchocerciasis XVIII. Aspects of treatment with suramin. *Trop. Med. Parasitol.* 1995 ; **46** : 19-26.

105 - DUKE B.O.L. - The effects of drugs on *Onchocerca volvulus*. 3-Trials of suramin at different dosages and a comparison of the brands Antrypol, Moranyl and Nagatol. *Bull. WHO* 1968 ; **39** : 157-167.

106 - ROLLAND A., THYLEFORS B. - Les bases du traitement et de la prévention de l'onchocercose oculaire. Société Française d'Ophtalmologie ed., Paris, 1983, 134 p.

107 - AWADZI K., HERO M., OPOKU O. et Coll. - The chemotherapy of onchocerciasis. XV- Studies with albendazole. *Trop. Med. Parasitol.* 1991 ; **42** : 356-360.

108 - CLINE B.L., HERNANDEZ J.L., MATHER F.J. et Coll. - Albendazole in the treatment of onchocerciasis : double-blind clinical trial in Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1991 ; **47** : 512-520.

109 - AWADZI K., ADDY E.T., OPOKU O. et Coll. - The chemotherapy of onchocerciasis. XX-Ivermectin in combination with albendazole. *Trop. Med. Parasitol.* 1995 ; **46** : 213-220.

110 - SOULA G., PICHARD E., DOUMBO O. et Coll. - Activity of thiocarbamazine in patients dually infected with *Schistosoma* and *Onchocerca volvulus*. *Lancet* 1989 ; **i** : 726.

111 - ZEA-FLORES G., BELTRANENA F., POLTERA A.A. et Coll. - Amocarzine investigated as oral onchocercacidal drug in 272 adult male patients from Guatemala. Results from three dose regimens spread over three days. *Trop. Med. Parasitol.* 1991 ; **42** : 240-262.

112 - GUDERIAN R.H., ANSELMI M., PROANO R. et Coll. - Onchocercacidal effect of three drug regimens of amocarzine in 148 patients of two races and both sexes from Esmeraldas, Ecuador. *Trop. Med. Parasitol.* 1991 ; **42** : 263-285.

113 - AWADZI K., OPOKU N.O., ATTAH S.K. et Coll. - The safety and efficacy of amocarzine in African onchocerciasis and the influence of ivermectin on the clinical and parasitological response to treatment. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1997 ; **91** : 281-296.

114 - TAGBOTO S.K., TOWNSON S. - *Onchocerca volvulus* and *O. lienalis* : the microfilaricidal activity of moxidectin compared with that of ivermectin *in vitro* and *in vivo*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1996 ; **90** : 497-505.

115 - BENTON B. - Economic impact of onchocerciasis control through the African Programme for Onchocerciasis Control : an overview. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998 ; **92 Suppl. 1** : S33-S39.

116 - DUKE B.O.L., ZEA-FLORES G., CASTRO J. et Coll. - Effects of three-month doses of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; **46** : 189-194.

117 - OCP - Rapport de la 18ème session du Comité consultatif d'experts, Ouagadougou, 2-6 juin 1997. OCP ed., Ouagadougou, 1997, 40 p.

118 - SEKETELI A., GUILLET P., COLUSSA B. et Coll. - Equipes nationales entomologiques de la zone d'extension ouest du Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP) de 1986 à 1990. *Bull. OMS* 1993 ; **71** : 737-753.

MEDECINE tropicale

Année 1998 • Volume 58 • Numéro 3

REVUE FRANÇAISE DE PATHOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE TROPICALES

Magazine

• *Actualités tropicales* • *Tribune* - **Humanisme et développement** par G. MOTTINI • *Avancée* - **Systèmes d'information géographique et lutte contre les maladies tropicales** par I. NUTTALL, K. O'NEILL, J-P. MEERT • *Image* - **d'hydatidose vertébrale** par P. RICHEZ, D. BAREA, C. ARTEAGA, J-P. BRIANT • *Pharmatrop* - **Rifampicine** par F. SIMON, X. BOHAND • *Destination Tropiques* - **Diagnostic d'un prurit chez le voyageur** par F. CARSUZAA, J-P. DE JAUREGUIBERRY, P. BRISOU, J-J. MORAND, B. GUENNOC • *Focus* - **Le Burkina Faso : une multitude d'urgences de santé publique** par A. NIAKARA, N. OUEDRAOGO, G. AUREGAN • *Le relevé des relevés.*

Lettres

• **Fréquence et causes de mortalité maternelle en milieu hospitalier de Ouagadougou, Burkina Faso** par J. LANKOANDE, C.M.R. OUEDRAOGO, A. OUEDRAOGO, J. SANOU, B. KONE • **Fréquence du paludisme chez les adultes expatriés consultant pour une fièvre dans 4 centres médico-sociaux d'Afrique** par D. BAUDON, M. MORILLON, J-P. DESFONTAINES, A. DUSSANTER, E. GARNOTEL, J. MASLIN, P. LAYEC, P. BARBE, G. MARTET • **Antibiorésistance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* isolées à Djibouti de 1995 à 1997** par T. MASSERON, P. HOVETTE • **Identification d'un foyer de béjel dans l'Adrar Mauritanien** par E. GALOO, P. SCHMOOR.

Editoriaux

Médecine d'urgence et réanimation en milieu tropical : un nouveau défi pour l'Afrique par J-M. SAISSY.

Moustiquaires imprégnées et paludismes par P. CARNEVALE.

Articles originaux

Gangrène périnéale : à propos de 30 cas observés à Abidjan par K. KOUADIO, Y.J. KOUAME, K.L. LEHIE BI, H.H. TURQUIN.

Abus sexuels chez l'enfant au Cameroun par D. MBASSA MENICK, F. NGOH.

Identification rapide par questionnaire des principaux foyers de bilharziose urinaire au centre de la Côte d'Ivoire par E.K. N'GORAN, J. UTZINGER, M. TRAORE, C. LENGELER, M. TANNER.

Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* sur les marges des Hautes Terres malgaches : perspectives pour le programme national de lutte par R. MILIJAONA, L. RAHARIMALALA, L. RAMAMBANIRINA, L.H. RANAIVO, R. JAMBOU.

Communications

Effets hypertenseurs du qât par G. MION, M. OBERTI, A.W. ALI.

Un cas d'infectivité mixte par *Onchocerca volvulus* et *Onchocerca ochengi* chez *Simulium damnosum* sl par L. TOE, A. ADJAMI, Y. BISSAN, J-M. HOUGARD.

Hématome sous-dural intracranien au décours d'une rachianesthésie par R. PETROGNANI, P. HOVETTE, G. BARBERET, C. BADIANE, P. CAMARA, P. BURGEL, X. THEOBALD.

Difficultés dans la prise en charge des fractures supracondyliennes de l'humérus de l'enfant en Centrafrique par A. GAUDEUILLE, P.M. DOUZIMA, B. MAKOLATI SANZE, J.K. NDEMANGA, J.L. MANDABA.

Economie

Un guide d'évaluation de la viabilité d'un centre de santé : test au Nord Cameroun par T. BENE, A. MEVEL, A. YOUGOUDA, D. FONTAINE.

Revues générales

La lutte contre l'onchocercose en Afrique : aspects actuels par M. BOUSSINESQ, J-M. HOUGARD.

Les myosites tropicales par J-M. SAISSY, J-P. DUCOURAU, R. TCHOUA, B. DIATTA.

Sur place

La transfusion sanguine en Ethiopie par D. MASSENET, G. TESFAYE, B. DANDERA.

Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées • Le Pharo • Marseille

PM 300
Santé