



Contrôle, élimination, éradication : où en est-on dans les MTN ? Le cas de l'onchocercose

Michel BOUSSINESQ

Journée scientifique de la SFMTSI
25 novembre 2021



Rappel sur l'onchocercose



Chutes Nachtigal, Cameroun, John P. Sullivan

vecteur : similie



Oklahoma State University

mf, L1, L2, L3

L3 → L4
→ vers adultes

Adultes d'*Onchocerca volvulus*



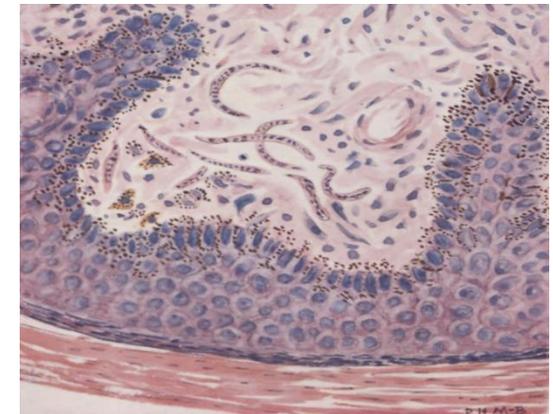
OMS

nodules
onchocerquiens



Crédit : P. Soboslay

microfilaires (mfs)



P. Manson-Bahr in Browne, TRSTIMH 1960

mfs dermiques

Oncho = « Cécité des rivières »



H. Hurd, BugBitten 2015

kératite sclérosante

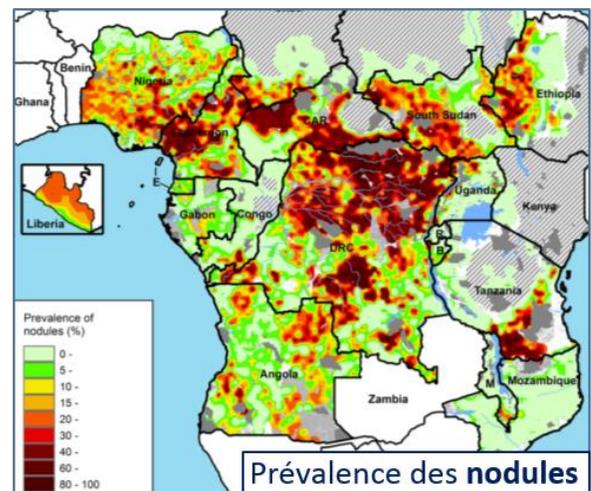
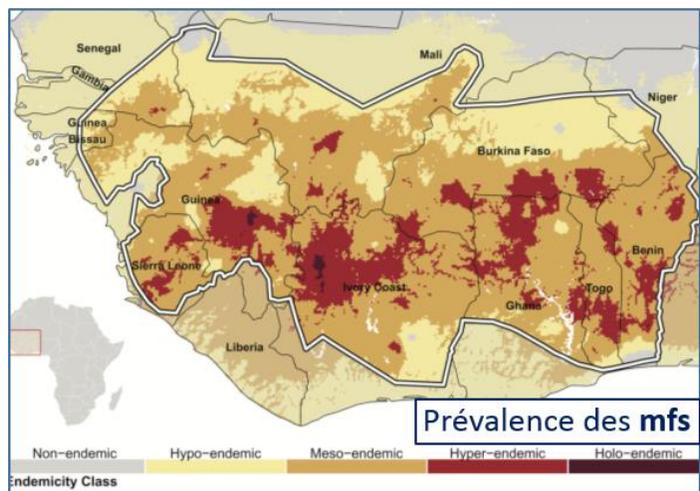


Murdoch, JCD 2008

« gale filarienne »

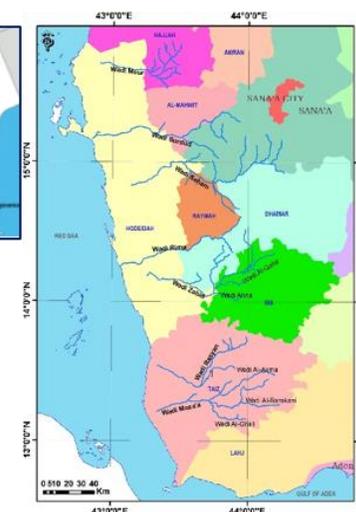
mfs = stade
pathogène

Répartition géographique initiale : 99% en Afrique



Définition des niveaux d'endémie

Niveau d'endémie	Prévalence des mfs chez les >5 ans	Prévalence des nodules chez les adultes >20 ans	Impact en termes de santé publique
Holoendémique	≥ 80 %		+++
Hyperendémique	60 – 79 %	≥ 40 %	++
Mésoendémique	35 – 59 %	20 – 39 %	+
Hypoendémique	10 – 34 %	1 – 19 %	0
Non endémique	< 10%		0



Les outils pour lutter contre l'onchocercose

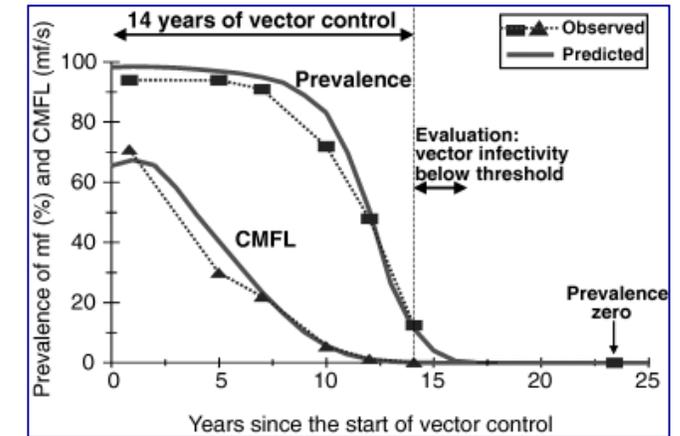
Lutte antivectorielle

- Épandages hebdomadaires de larvicides sur les gîtes de reproduction des simulies
- ▶ Interruption permanente de la transmission
- ▶ **Attrition progressive** du réservoir de parasites



OMS/OCP

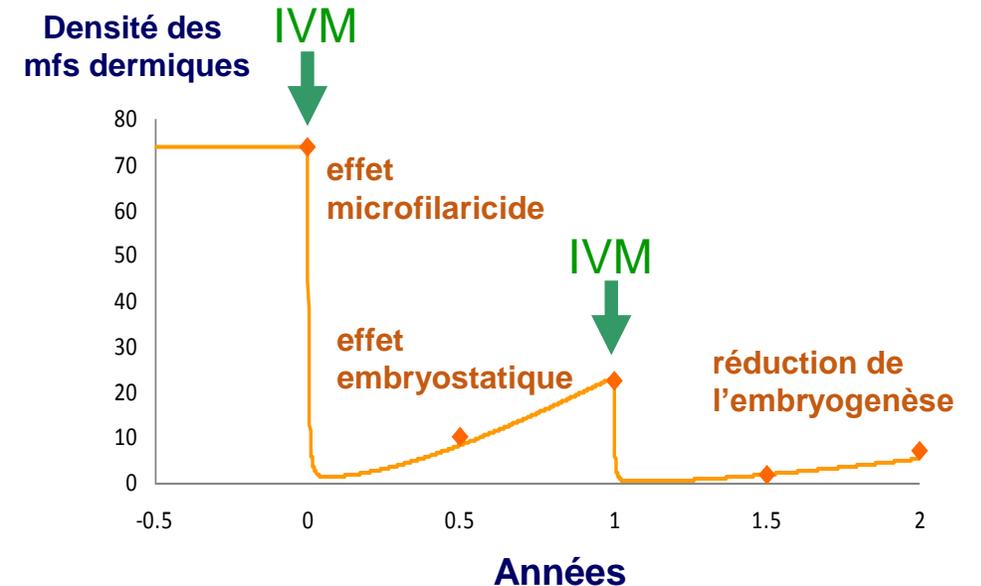
Baisse prédite et baisse observée des indicateurs parasitologiques



Remme, TMIH 2004

Traitements de masse par ivermectine (IVM)

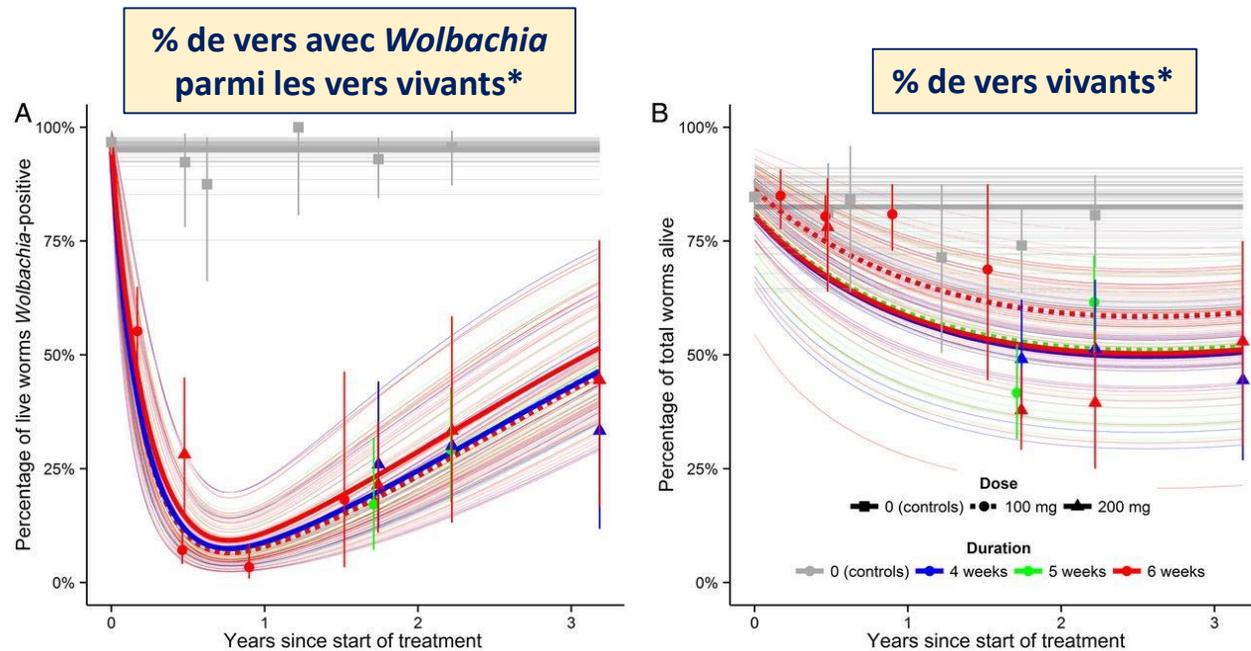
- 1987 : donation du Mectizan® par Merck & Co
- Dose orale unique
- **A toute la population-cible** (sans diagnostic individuel préalable)
- Tue les mfs et bloque pendant 3-4 mois la libération de nouvelles mfs par les vers adultes
- Ne tue pas les vers adultes, donc nécessité de **traitements répétés** annuels (ou + fréquents)
- **Bénéfice clinique individuel** + impact sur la **transmission**



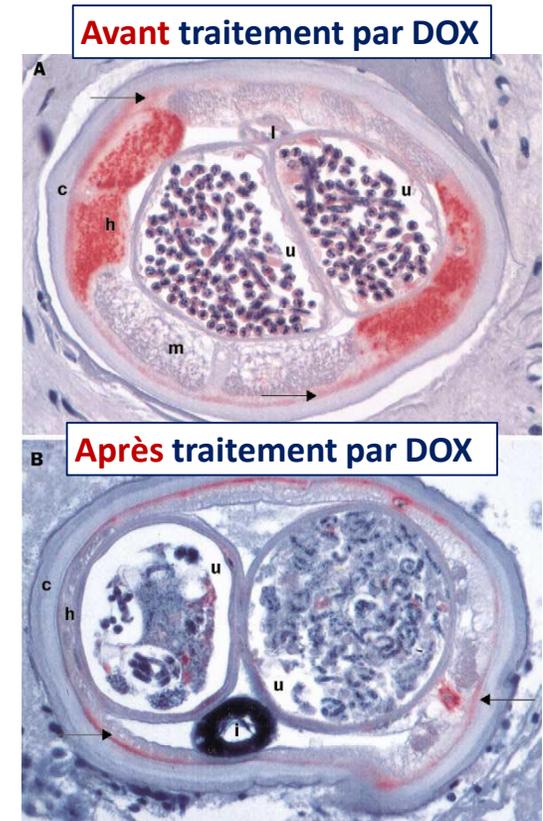
Les outils pour lutter contre l'onchocercose

Traitement individuel par antibiotique (doxycycline)

- Un traitement par DOX (100 ou 200 mg/jour pendant 4-6 semaines) entraîne :
 - une déplétion des bactéries symbiotiques du genre *Wolbachia*
 - une stérilisation des vers femelles
 - une réduction de la longévité des vers, qui passe de ~10 ans à 2-3 ans



Walker et al., CID 2015



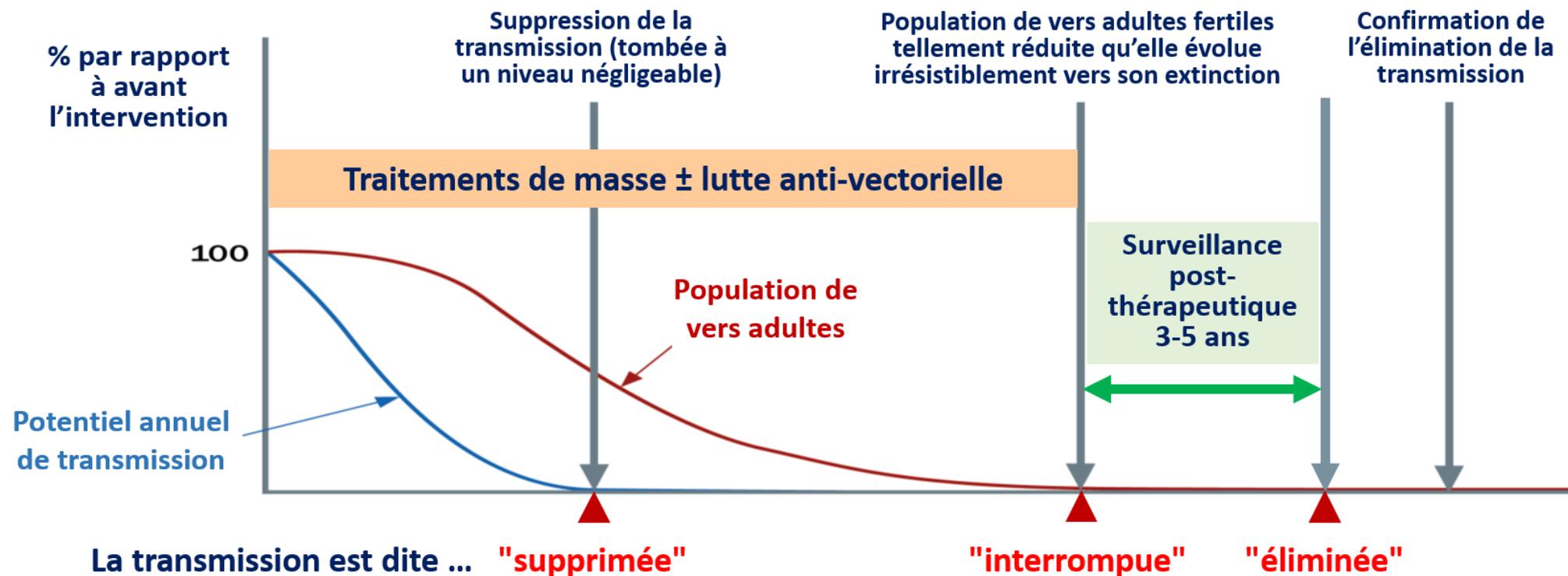
Hoerauf et al., Lancet 2000

Les *Wolbachia* (colorées en rouge) sont localisées dans l'hypoderme des vers adultes et dans les embryons (morulas, mfs) contenus dans les utérus

* chez des sujets vivant en zone de transmission et donc soumis à des réinfections

Outils actuels de suivi des progrès jusqu'à l'élimination :

- **sérologie** chez les enfants : IgG4 anti-Ov16
- **biologie moléculaire**: PCR pour détecter la séquence O-150 chez les vecteurs et dans des biopsies cutanées



Transmission interrompue si :

- Séroprévalence $< 0,1\%$ chez les **enfants < 10 ans**
- **et** Taux d'infectivité (L3) des **simulies** $< 1/2000$ (PCR sur pools (< 200) de têtes d'au moins 6000 simulies)

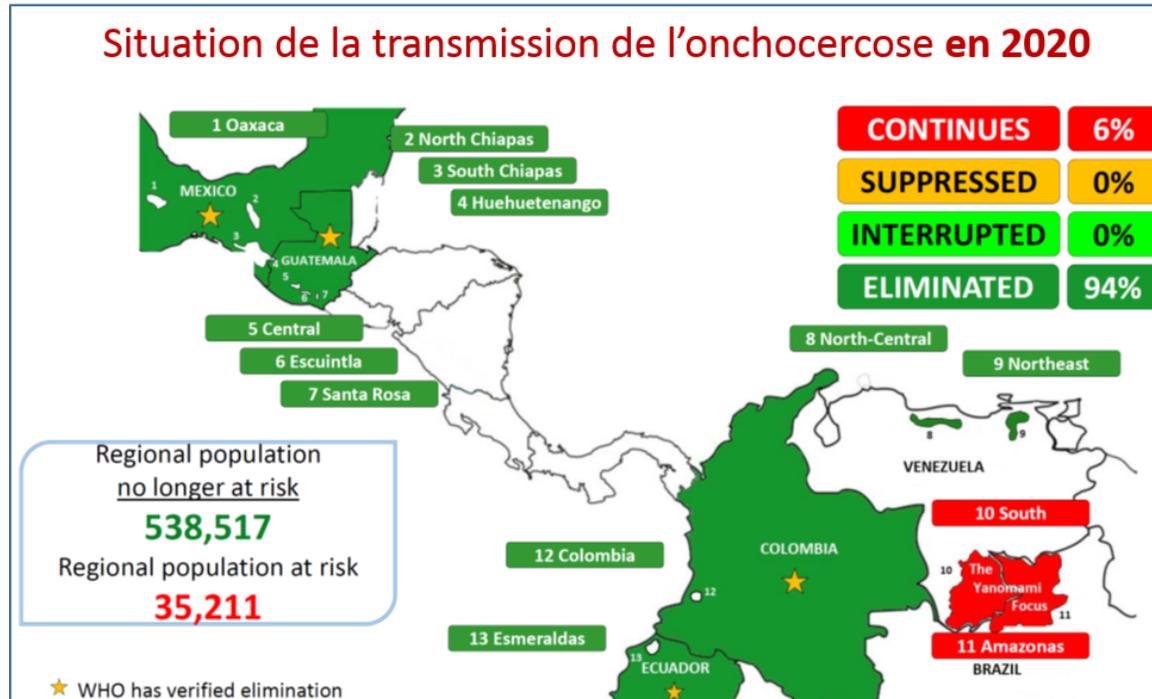
Transmission éliminée si :

- Taux d'infectivité (L3) des **simulies** $< 1/2000$
- Ou : Taux d'infectivité des simulies $> 1/2000$ mais % d'**enfants < 10 ans** avec biopsie PCR+ $< 0,1\%$ (biopsie faite uniquement chez les Ov16+)

Le programme d'élimination en Amérique latine (1992 – présent)



- Traitements par IVM distribués par des « brigadistas »
- Dose unique tous les six mois, voire tous les trois mois
- Elimination dans 11 foyers ; ne reste que le « foyer Yanomami »

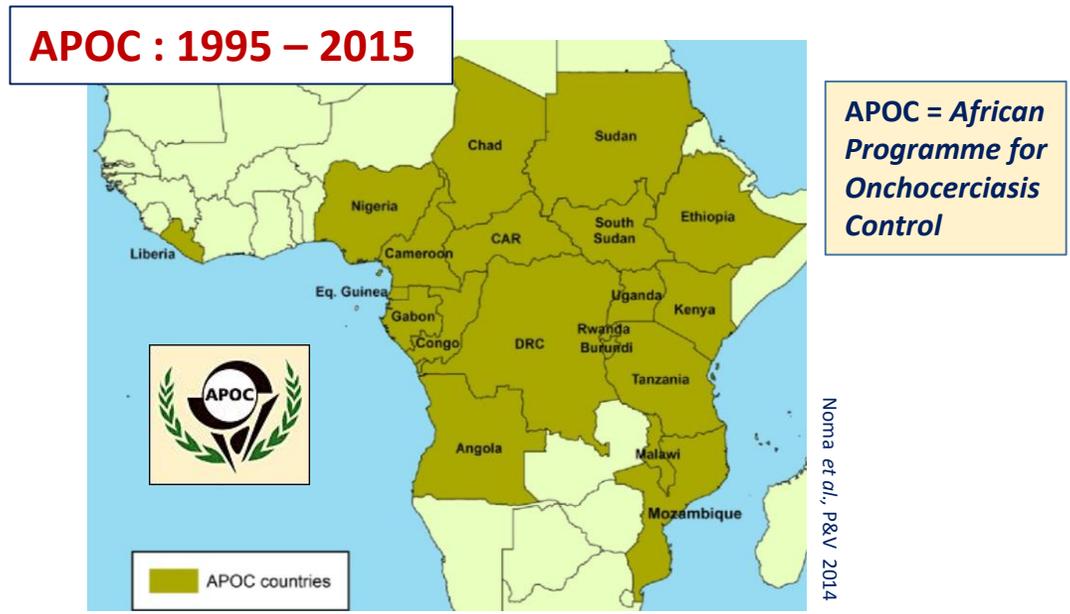
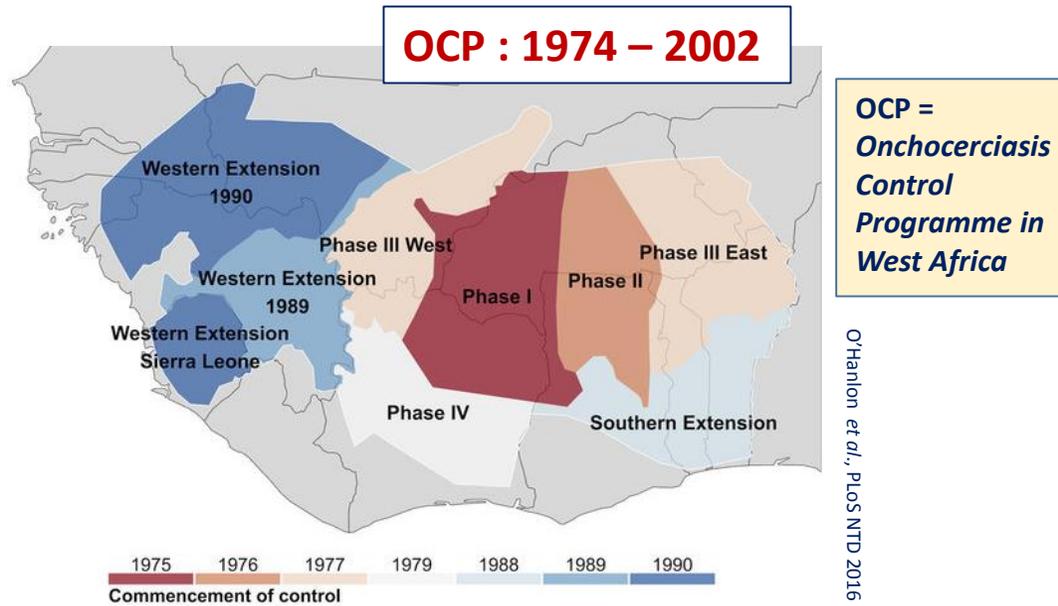


PAHO



PAHO

Deux programmes de lutte spécifiques en Afrique



▶
1991

+

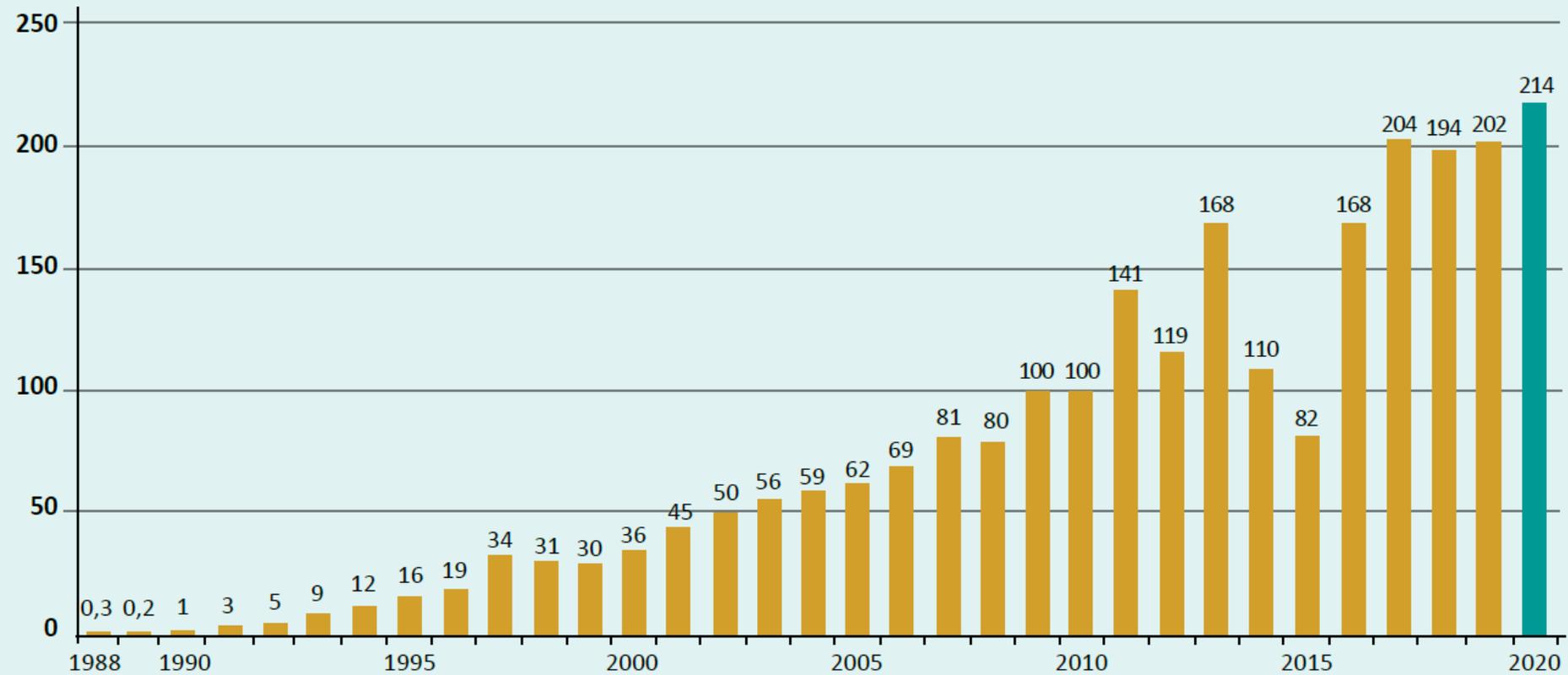


Hopkins, CEH 2019

- Traitements par ivermectine sous directives communautaires (TIDC)
- Uniquement dans les zones méso- ou hyperendémiques

Augmentation des traitements de masse par IVM

Figure 2 : Nombre total de traitements contre la cécité des rivières approuvés, entre 1988 et 2020 (en millions)



MDP Annual Highlights 2020

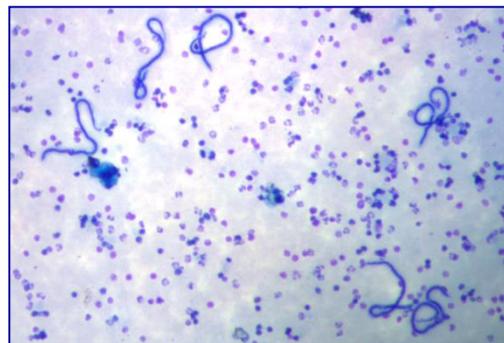
APOC face à un problème majeur en Afrique centrale : la coendémie avec la loase

- Loase : filariose à microfilaires sanguines, souvent considérée (à tort) comme n'étant pas un problème de santé publique



Tyagi et al., BMJ 2011

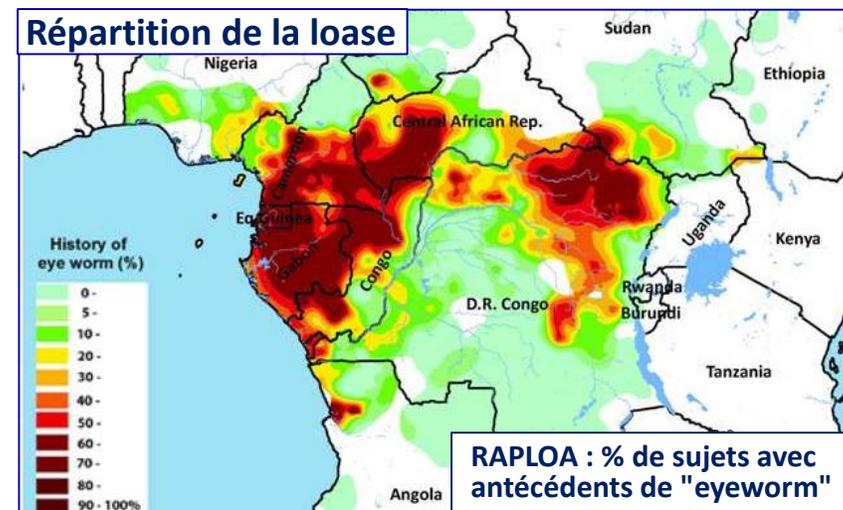
Passage sous-conjonctival du ver adulte ("eyeworm")



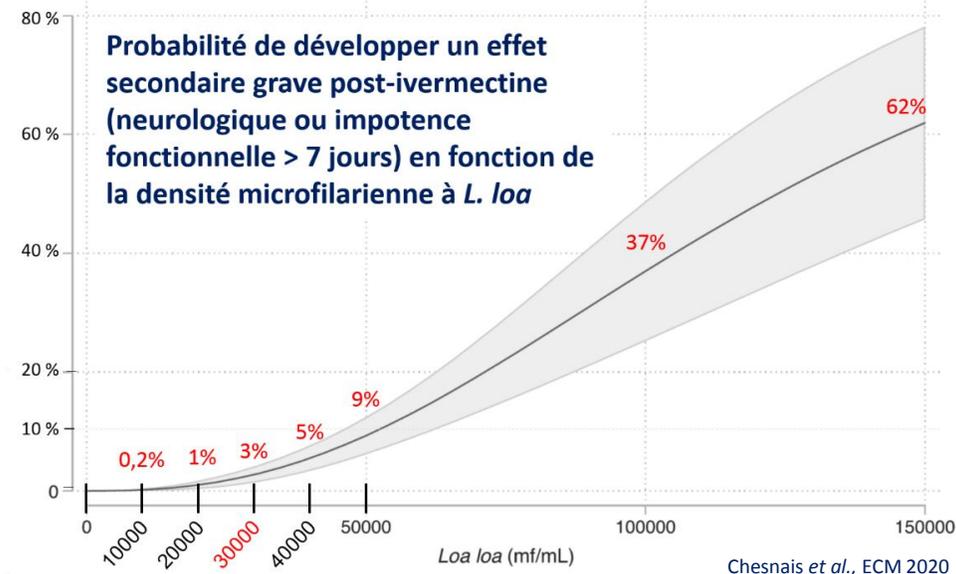
Crédit : C. Mackenzie

mfs de *Loa loa* sur une goutte épaisse

- Mais les sujets ayant >30.000 mfs/mL risquent de développer une **encéphalopathie après la prise d'IVM (> 500 cas rapportés)**
- Si l'onchocercose est hyper-mésioendémique, le TIDC peut quand même être organisé (avec surveillance renforcée) car ses bénéfices individuels sont jugés supérieurs au risque
- Plus **faibles couvertures des TIDC** dans les zones à *Loa loa*

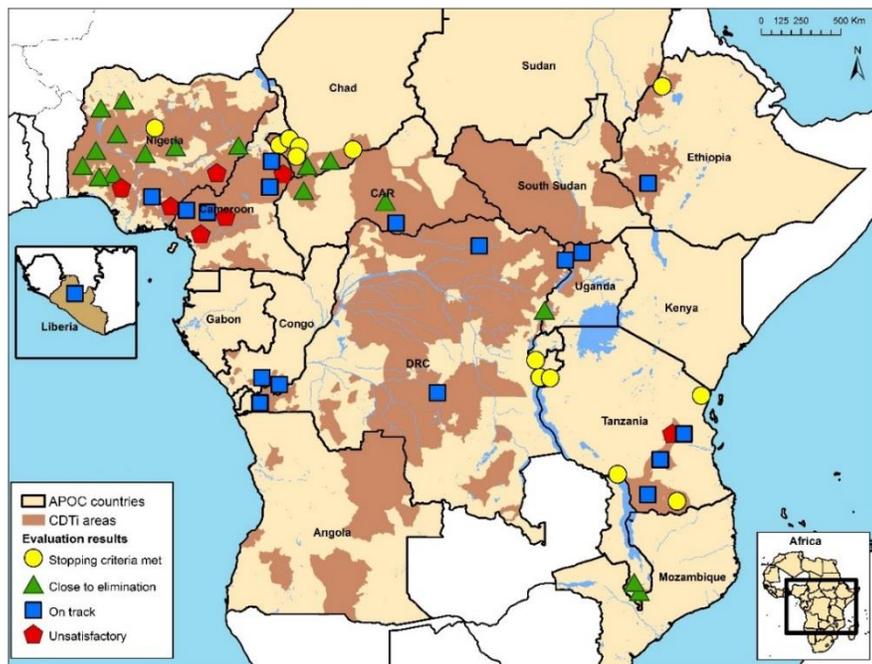


Zouré et al., PLoS NTD 2011



Malgré cela, bons résultats d'APOC à sa clôture (2015)

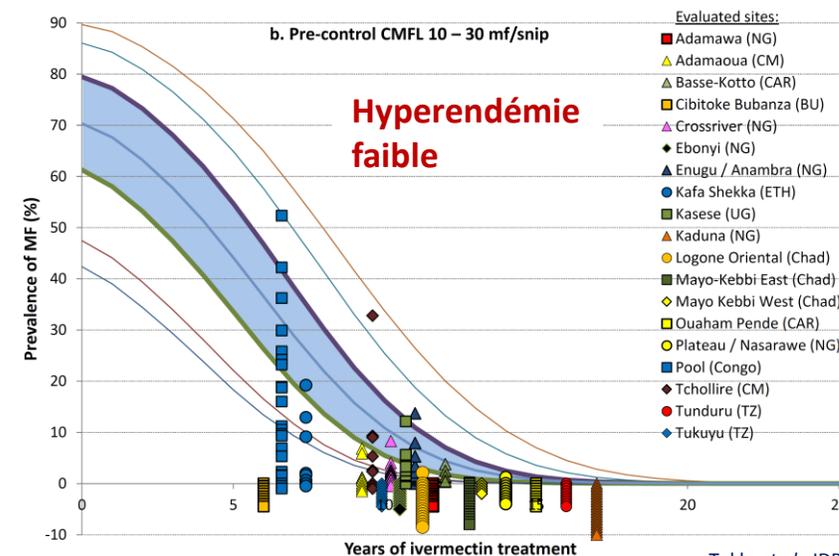
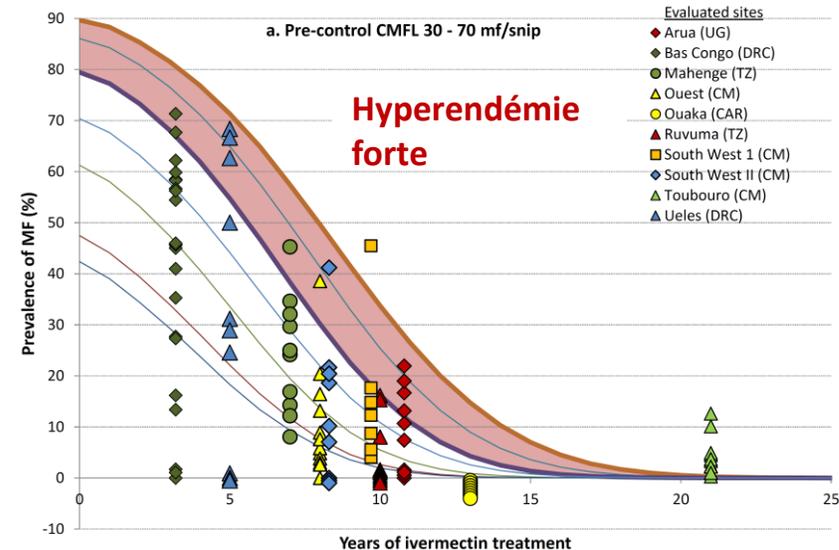
- Des prévalences d'infection souvent plus faibles que celles prévues par les modèles mathématiques, même dans les foyers très fortement endémiques initialement
- Des foyers où l'on était proche de l'élimination de l'infection



Tekle et al., IDP 2026



Baisse de prévalence prédite (bandes colorées) versus baisse observée (1 symbole = 1 village)



Tekle et al., IDP 2026

2016 : Création d'ESPEN au sein de l'OMS-AFRO

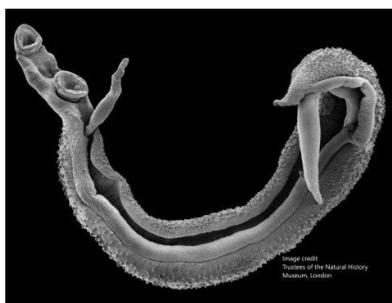
"Projet spécial élargi pour l'élimination des maladies tropicales négligées"



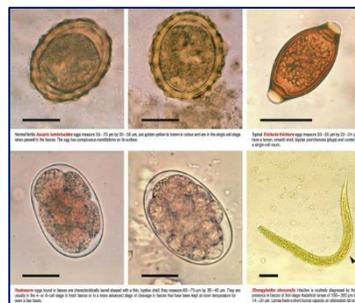
- Equipe de ~10 personnes basée à Brazzaville
- Objectifs d'ESPEN : "Accélérer l'élimination des 5 maladies tropicales négligées (MTN) à chimiothérapie préventive pour protéger 600 millions de personnes en Afrique"
 - Onchocercose (IVM)
 - Filariose lymphatique (IVM+ALB)
 - Schistosomiases (PZQ)
 - Géohelminthiases (ALB, MEB)
 - Trachome (Azithromycine)



CDC



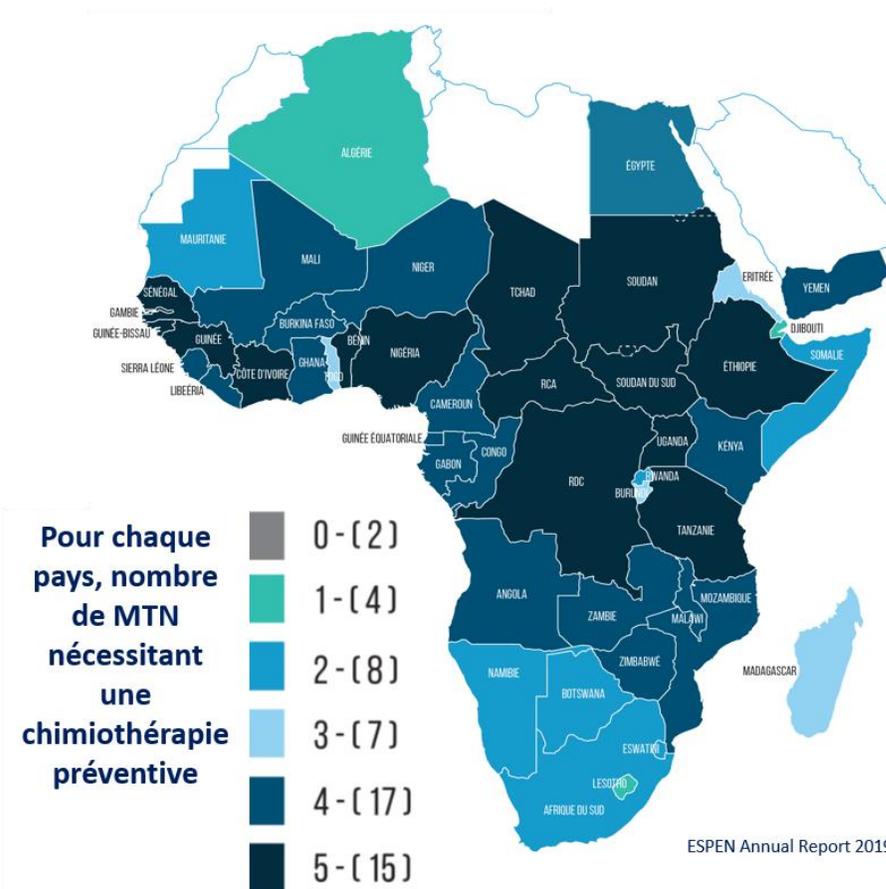
National History Museum, London



OMS



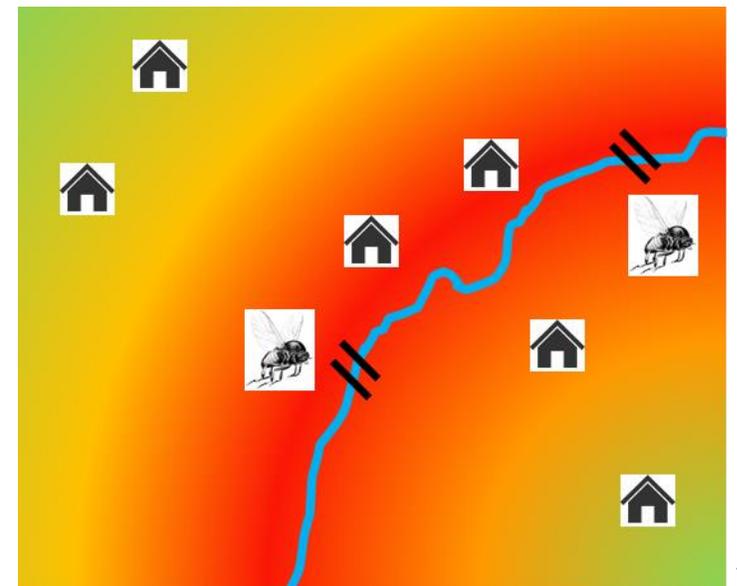
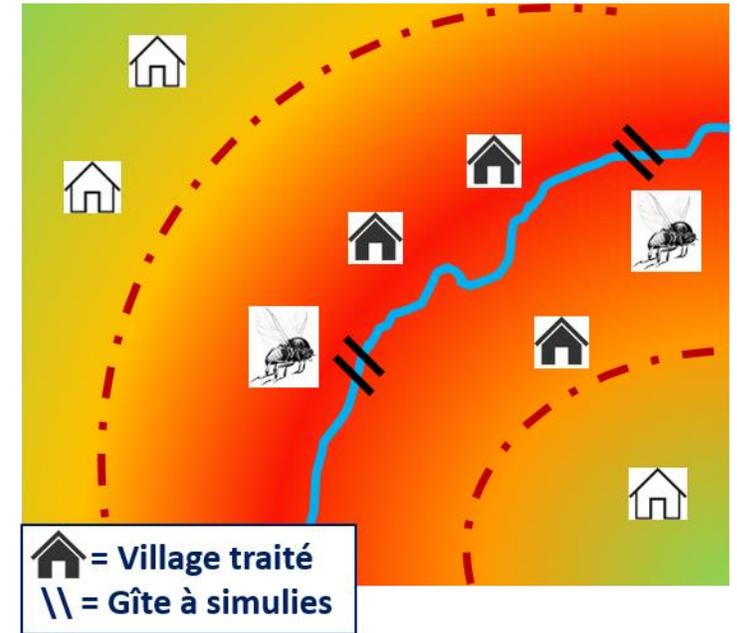
Buchan., TD 2003



ESPEN Annual Report 2019

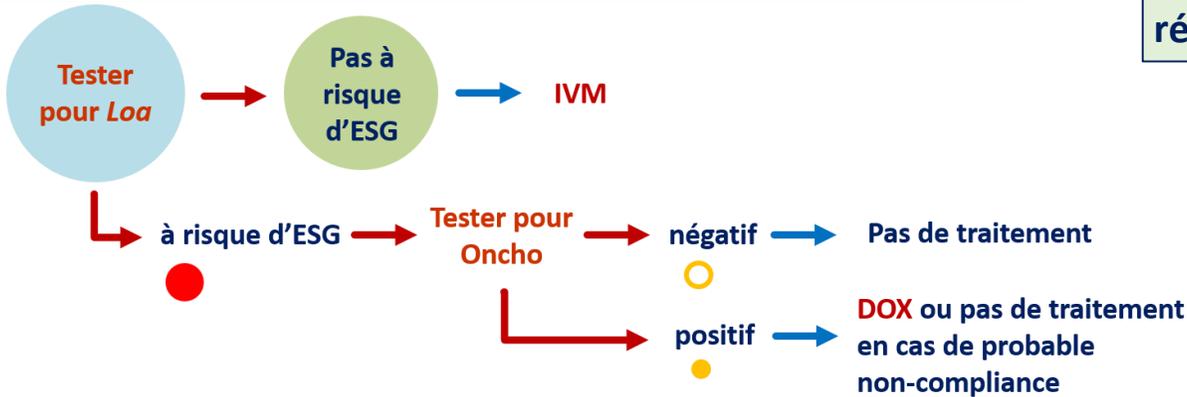
Premier défi pour ESPEN (concernant l'onchocercose) : l'extension des traitements

- Dès 2012, changement d'objectif : passage de "l'élimination en tant que problème de santé publique" (= contrôle) à l'élimination de l'infection
- L'extension des traitements aux zones hypoendémiques accélérerait sans doute l'élimination
- Mais deux obstacles à surmonter :
 - Il faut refaire des enquêtes pour délimiter ces zones hypoendémiques
 - Certaines d'entre elles sont coendémiques pour la loase
- Dans les zones hypoendémiques où la loase est aussi présente :
 - La stratégie TIDC ne peut pas être appliquée (risque ESG > bénéfice)
 - Il faut utiliser des "stratégies de traitement alternatives" (ATS)
- Parmi les ATS envisageables, deux stratégies Test-and-Treat

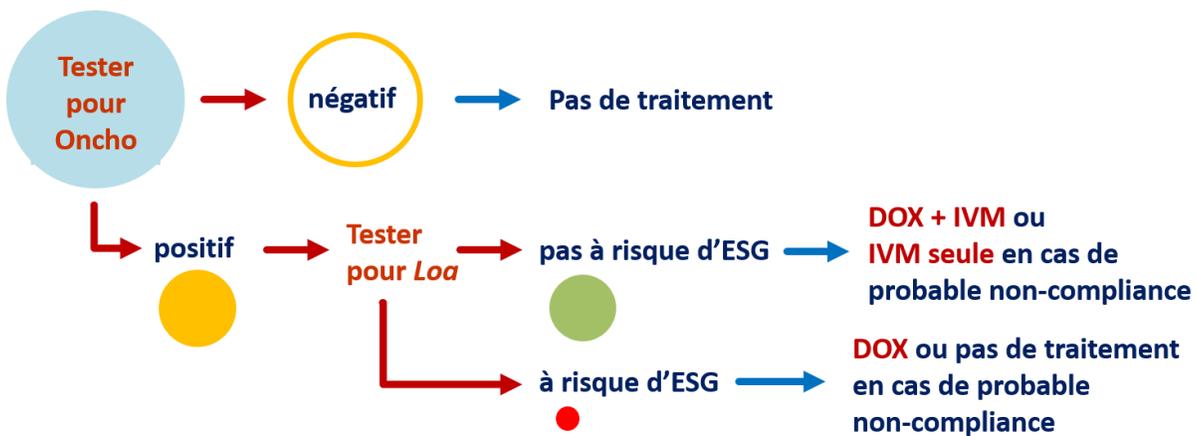


Les deux stratégies Test-and-Treat

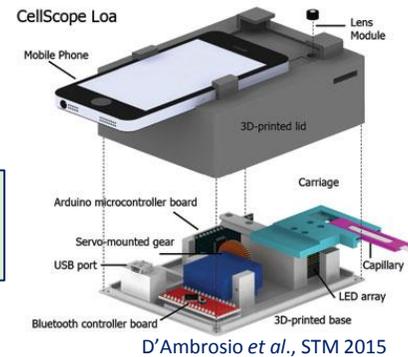
TnT Loa-first : identifier et exclure du traitement par IVM les quelques sujets à risque d'ESG (< 3% de la population)



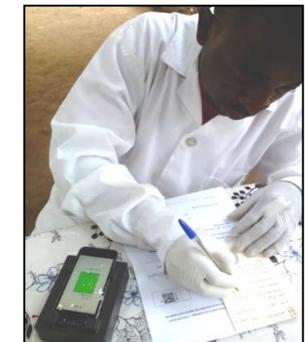
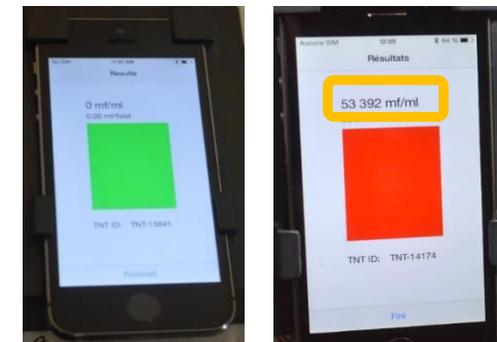
TnT Oncho-first : identifier les sujets réellement infectés par *Ov* (< 20%) et ne traiter que ceux-là (par IVM ou DOX)



LoaScope : résultat en 2 mn



Crédit : D. Fletcher



Crédit : P. Nwane

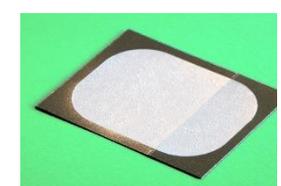


Test sérologique rapide
Résultat après 20 mn



Si OV16+, recherche de mfs d'Ov dans biopsie cutanée

DEC patch-test
pansement à la diéthylcarbamazine



24 h



Le défi d'ESPEN concernant l'extension des traitements en zone de loase

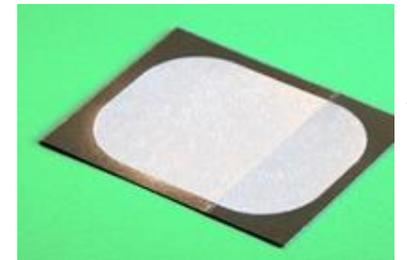
- Concernant la stratégie TnT Loa-first, certains considèrent :
 - qu'elle est **trop coûteuse** (au Cameroun : 5,2 \$ par personne traitée)
 - qu'il existe un niveau d'endémie de la loase au-dessous duquel on peut faire des TIDC car **le risque d'ESG est "acceptable"** :
 - seuil proposé : < 1% des sujets avec >20.000 mf/mL
 - problème éthique, car le risque peut être évité. **Le MDP n'accepte pas ce risque**
 - LoaScope produits en faible nombre (100) et destinés à cartographier la loase
- Concernant la stratégie TnT Oncho-first, les tests rapides pour dépister les sujets réellement infectés par *O. volvulus* posent problème :
 - les performances du **DEC patch test** (Se, Sp) n'ont pas encore été évaluées
 - le **test sérologique rapide Ov16**
 - a des performances suboptimales (moins bonnes que celles de l'Ov16-ELISA)
 - la présence d'anticorps ne donne pas d'information sur une infection présente

► **Statu quo** sur les zones de loase



Fletcher, WHO OTS 2018

LoaScope V3



Kuesel, JAF APOC 2011



Standard Diagnostic, Inc.

Mais, quand même, des progrès vers l'élimination entre 2015 et 2020

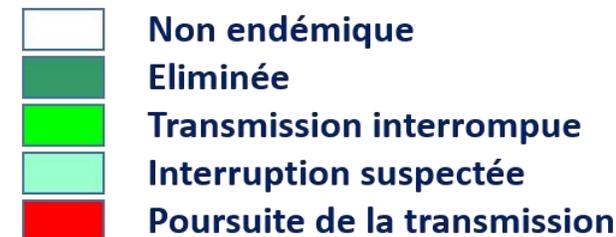
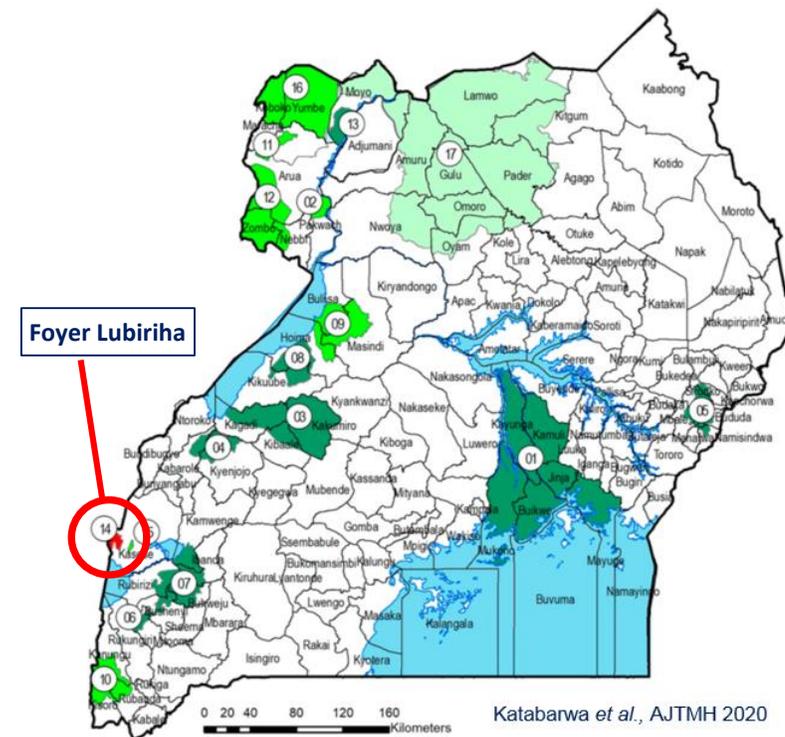
Statut des différents pays en 2020

TIDC pas commencé	TIDC commencé mais pas partout	TIDC commencé dans tous les districts	TIDC arrêté dans au moins un foyer
Equatorial Guinea Gabon Kenya+ Mozambique Niger+ * Rwanda+	Angola Central African Republic Chad South Sudan Yemen	Benin Brazil Burkina Faso Burundi Cameroon Côte d'Ivoire Congo Democratic Republic of Congo Ghana Guinea Guinea-Bissau Liberia Malawi Sierra-Leone Togo	Ethiopia* Mali Nigeria* Senegal Sudan* United Republic of Tanzania Uganda* Venezuela* (Bolivarian Republic of)
6 (16%)	5 (13%)	15 (39%)	8 (21%)

* Pays où une enquête de surveillance post-thérapeutique a été commencée ou terminée dans au moins un foyer

Cantey, P_DOLF, 2019

Situation en Ouganda en 2019



Le futur ...

- **De nouvelles stratégies**

- TIDC semestriels dans les "hot spots"
- Lutte antivectorielle "Slash & clear"

- **De nouveaux médicaments**

- **Moxidectine (+++)**

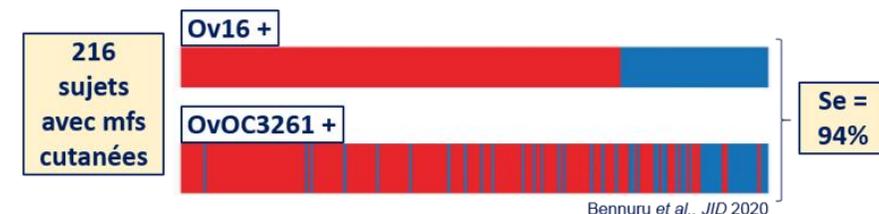
- lactone macrocyclique (comme IVM), demi-vie beaucoup plus longue (>20 jours vs. < 1 jour) ► effet prolongé sur les mfs
- enregistrée par la FDA en 2018 pour le traitement de l'onchocercose
- modélisation : impact de traitements de masse annuels probablement similaire à celui de TIDC semestriels
- essais en cours (i) chez l'enfant et (ii) avec doses IVM et MOX répétées, en vue d'une recommandation de l'OMS

- **TylAMac (ABBV-4083)** : anti-*Wolbachia* ; phase 2 en préparation avec traitement de 7 ou 14 jours, ± albendazole

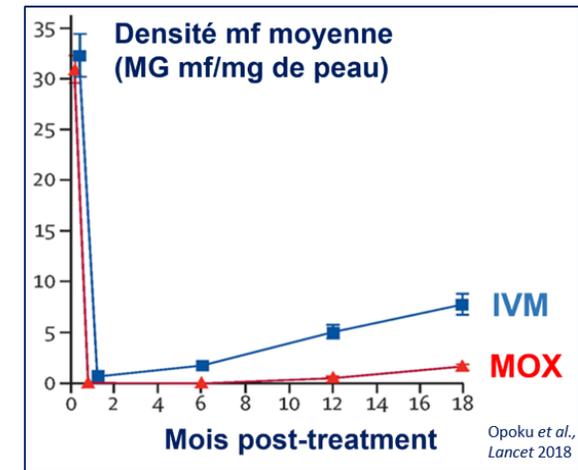
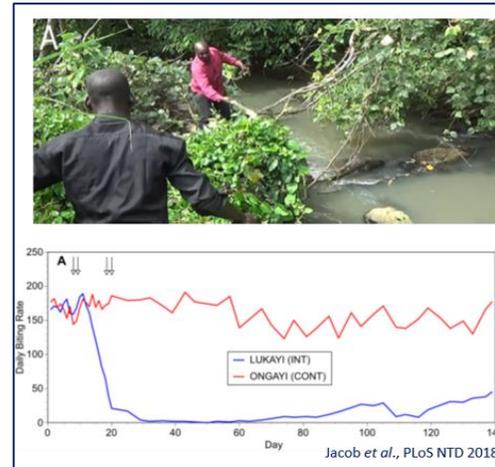
- **Emodepside et Oxfendazole**: effet macrofilaricide direct ; 1^{ères} phases 1 finies ; nouveaux essais avec formes comprimés

- **De nouveaux tests**

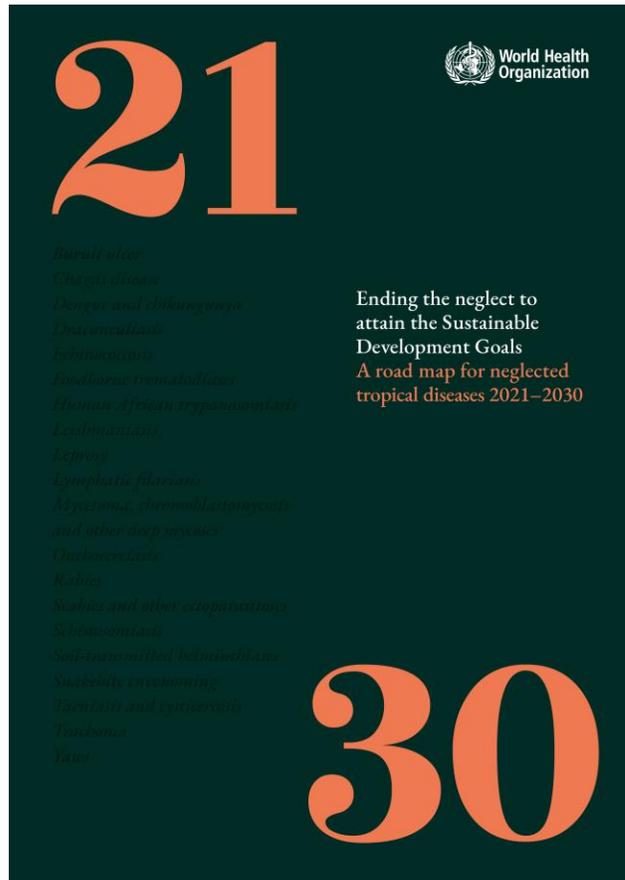
- **Des tests sérologiques rapides plus performants** (en incluant d'autres antigènes que l'Ov16)



- Des tests de dépistage d'une infection active : **aucun biomarqueur** identifié actuellement

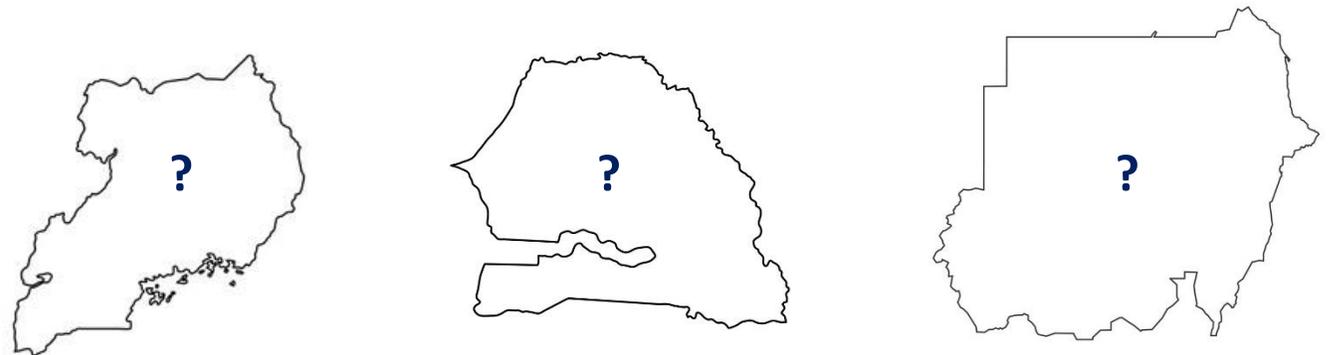


La feuille de route de l'OMS pour la période 2021 – 2030 :



Nombre de pays où l'interruption de la transmission aura été vérifiée			
2020	2023	2025	2030
4	5	8	12

- Les 4 pays de 2020 sont 4 pays latino-américains
- **Quel sera le prochain pays ?** (peut-être pas en 2023 ...)



Merci

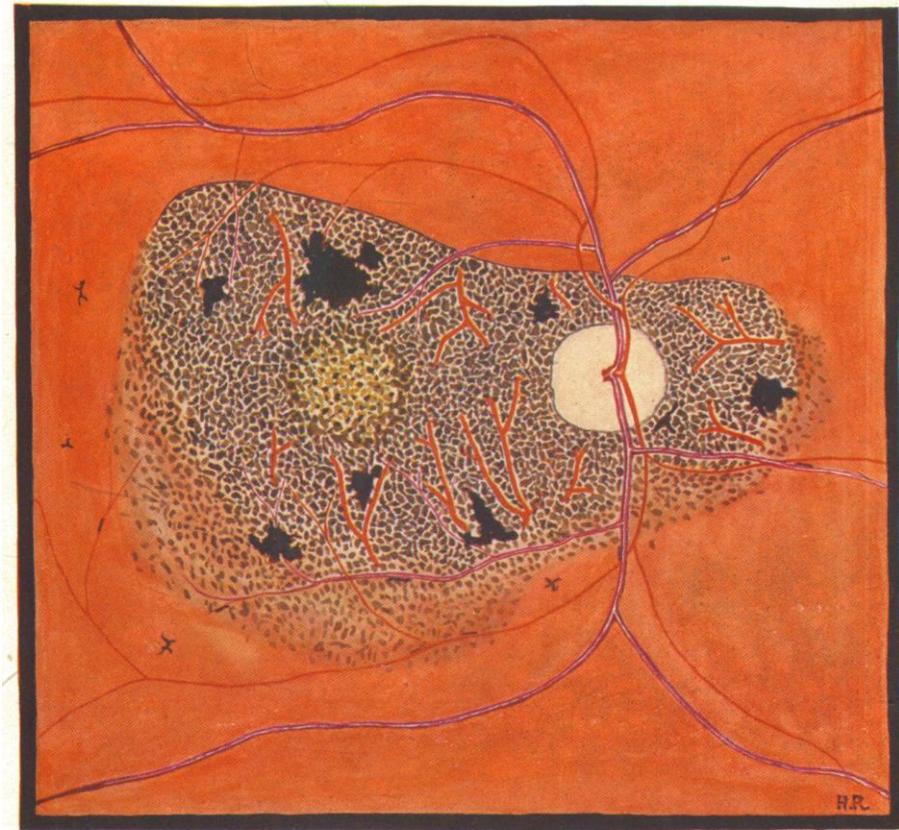


PLATE III.

Fundus oculi in Onchocerciasis, from a sketch of a case at Funsì.
Ridley, BJO 1946