



L'onchocercose : données actuelles et nouvel horizon thérapeutique : le rôle de la doxycycline dans le traitement de l'onchocercose

Anne-Sophie Lepori

► To cite this version:

Anne-Sophie Lepori. L'onchocercose : données actuelles et nouvel horizon thérapeutique : le rôle de la doxycycline dans le traitement de l'onchocercose. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01732568

HAL Id: hal-01732568

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732568>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

**L'ONCHOCERCOSE : DONNEES ACTUELLES
ET NOUVEL HORIZON THERAPEUTIQUE**

LE ROLE DE LA DOXYCYCLINE DANS LE TRAITEMENT DE L'ONCHOCERCOSE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 septembre 2013

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Anne-Sophie LEPORI**

Née le 05 juillet 1987 à Nancy (54)

Membres du Jury

Directeur : Mme Sandrine BANAS, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Président : M. Joël COULON, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Raphaël DUVAL, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Mlle Anne-Laure WENNERT, Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS*Section CNU***Discipline d'enseignement***PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ		
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI ✕	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND ✕	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE		
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)**Section CNU*****Discipline d'enseignement**

Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✧ En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

AU DR. SANDRINE BANAS

Je tiens à vous remercier très sincèrement pour avoir accepté sans hésitation de diriger mon travail, pour votre sympathie et vos précieux conseils... et pour m'avoir donné l'idée de traiter ce sujet passionnant ! Merci également pour votre relecture attentive.

De la première à la dernière année, je garde de votre enseignement d'excellents souvenirs. Par la clarté de vos diaporamas (toujours très illustrés) et de vos explications, vous avez su transmettre vos connaissances de façon très efficace et agréable. Votre disponibilité pour les étudiants fait de vous un professeur remarquable et très apprécié.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde estime et de ma plus vive reconnaissance.

AU DR. JOËL COULON

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury
Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements.

AUX AUTRES MEMBRES DU JURY

Dr. Raphaël DUVAL

Pour avoir accepté de consacrer un peu de votre temps pour juger mon travail.

Dr. Anne-Laure WENNERT

Pour m'avoir spontanément proposé de faire partie de mon jury et pour ton soutien.

Merci pour votre présence aujourd'hui.
Veuillez croire en ma profonde gratitude.

A TOUS CEUX QUI M'ONT FAIT PROFITER DE LEURS EXPERIENCES ET DE LEURS CONNAISSANCES ET M'ONT APPRIS MON FUTUR METIER. A MME NICAISE ET A MES EX-COLLEGUES.

J'ai énormément appris auprès de vous. Merci pour votre soutien, vos conseils et votre écoute.

A MA FAMILLE

A mes parents.

Je vous remercie du fond du cœur pour m'avoir guidée dans la vie et pour m'avoir donné les moyens de faire et de réussir mes études. Merci d'être toujours là pour moi. Maman, merci pour les explications que tu as su me donner et les connaissances scientifiques que tu m'as apportées, et pour la relecture de ma thèse.

A Phil, mes tatas et tontons de France et d'Italie, mes cousin et cousines et à ma belle-famille.

Merci pour le soutien moral et la confiance que vous m'avez toujours témoignés. Votre présence et vos encouragements m'ont été d'une grande aide tout au long de mes études.

A Franck.

Parce que tu es celui qui a su m'attendre et me motiver, me soutenir, me supporter, me consoler. Parce que tu as cru en moi plus que moi-même et que tu es fier du résultat. Parce que tu as finalement accepté Heiki Ko avant que je passe ma thèse alors que tu savais qu'elle allait me distraire, et que c'est une petite chienne formidable.

Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien.

A vous tous.

Je m'excuse pour toutes les fois où je ne pouvais pas être auprès de vous, et d'avoir fait appel à votre patience lorsqu'il s'agissait de me supporter avant et pendant les examens (et même parfois en dehors)!!!

Recevez ici, ma profonde reconnaissance ainsi que tout mon amour.

A MES AMIES D'AMPHI.

Laura, tu n'as tenu que les 2 premières années mais elles nous ont unies. Moins l'épreuve t'inspirait, plus longue était la lettre qui m'attendait alors merci d'avoir rentabilisé tes brouillons pour me raconter des histoires drôles que je garderai toujours ! Merci de m'avoir tenu compagnie même quand tu ne voulais pas aller en cours. Ton amitié est précieuse.

« **Ginette** », binôme de choc, je me rappellerai toujours des gaffes et des rigolades qui nous ont liées. Je pense à la pompe à reflux, à notre « amour » de la chimie orga, à nos nuits passées sur nos rapports de TP mais aussi à notre réussite car on s'en est toujours bien tirées ! Bravo pour ton brillant parcours !

Sarah, Audrey et Sophie, je suis très heureuse d'avoir passé ces années à vos côtés, je vous estime beaucoup et j'espère que nous resterons toujours en contact malgré la distance qui nous sépare !

Stéphanie, bien que nos études nous aient pris beaucoup de temps, nous avons su garder contact et cela compte beaucoup pour moi. Nous allons enfin pouvoir rattraper nos rendez-vous loupés !

A TOUS CEUX ET CELLES QUE MES ETUDES M'ONT PERMIS DE RENCONTRER ET AUX ETUDIANTS QUI ONT FAIT LA RICHESSE DE LA PROMOTION 2012.

A tous les bons moments passés et à venir.

A TOUS CEUX QUI SONT VENUS AUJOURD'HUI.

Je suis heureuse que nous soyons réunis. Merci pour votre présence.

Sommaire

Table des illustrations	13
Liste des figures	13
Liste des tableaux	15
Abréviations	16
Introduction	17
Première partie : Généralités sur les nématodes du sang et les filarioses humaines	18
I. Caractères généraux des nématodes	19
1) Organisation générale des nématodes	19
a. Système digestif	20
b. Système excréteur	20
c. Respiration et circulation	20
d. Système reproducteur	20
e. Système nerveux	20
f. Organes sensoriels	20
g. Système locomoteur	21
2) Diversité biologique et écologique des nématodes	21
a. Les formes libres	21
b. Les formes parasites	21
II. Les filarioses humaines à filarioidea autres que l'onchocercose	22
1) Caractères communs	22
a. Une incubation longue et silencieuse	22
b. Diagnostic	22
c. Cycle évolutif	23
2) La loase ou loaose	24
a. Épidémiologie	24
b. Une co-endémie problématique	25
c. Cycle évolutif	26
d. Clinique	26
e. Traitement	27
f. Prophylaxie	27
3) Les filarioses lymphatiques (Wuchereriose, Bancroftose ou Brugiose)	28
a. Épidémiologie	28
b. Agents responsables	28
c. Cycle évolutif	28
d. Clinique	29
e. Traitement	30
f. Prophylaxie	31

4) Les mansonelloses	31
a. Épidémiologie	31
b. Agents responsables	31
c. Cycle évolutif.....	32
d. Clinique	32
e. Traitement	32
5) L'onchocercose	32
III. <i>Wolbachia</i> , un symbiote répandu dans le monde animal	33
1) Le genre <i>Wolbachia</i>	33
a. Généralités.....	33
b. Historique : les moments clés de la découverte.....	33
2) Nature de la relation hôte/bactérie.....	34
a. Les différentes interactions du monde vivant	34
b. Les conditions nécessaires à l'association de deux partenaires.....	35
c. Nature de la relation unissant <i>Wolbachia</i> à ses hôtes	35
d. Hypothèses sur la nature de la relation unissant <i>Wolbachia</i> aux filaires.....	36
2° partie : Étude d'une filariose humaine : l'onchocercose.....	39
I. Constat épidémiologique : importance et répartition géographique de l'onchocercose	40
1) Dans le monde	40
2) En France.....	40
II. L'agent pathogène et sa transmission à l'homme	41
1) Le parasite : <i>Onchocerca volvulus</i>	41
a. Le cycle du parasite.....	41
b. Morphologie des microfilaires et de la forme adulte	42
c. Interactions immunologiques	43
d. Le réservoir	43
2) La bactérie : <i>Wolbachia</i>	43
a. Classification	43
b. Localisation et transmission de la bactérie.....	44
c. Description.....	45
3) Le vecteur : la simule	45
a. Cycle de vie	46
b. Morphologie des différentes formes.....	46
c. Biologie des simules.....	48
4) Les facteurs influençant la transmission à l'homme.....	48
III. Les manifestations cliniques	49
1) Le syndrome cutané : les onchodermes	49
2) Le syndrome kystique : nodules onchocerquiens ou « onchocercomes »	50

3) Le syndrome oculaire.....	51
a. Rappel anatomique : structure de l'œil	51
b. Les atteintes du segment antérieur.....	52
c. Les atteintes du segment postérieur	53
4) « Des » onchocercoses ? Le rôle majeur de l'immunité de l'hôte.....	53
a. Notions d'immunologie	54
b. Onchocercose commune dite « généralisée » ou « dermatite intermittente » : GEO.....	54
c. Onchodermatite lichenifiée ou Sowda	55
d. Onchocercose infection (asymptomatique) : PI	55
5) Rôle de <i>Wolbachia</i> dans la pathogénie de l'onchocercose : quels effets sur l'Homme ?	55
a. <i>Wolbachia</i> et la modulation de l'immunité	56
b. Les ligands potentiels de <i>Wolbachia</i>	56
c. <i>Wolbachia</i> et symptômes cutanés.....	57
d. <i>Wolbachia</i> et lésions oculaires	57
e. <i>Wolbachia</i> et réactions indésirables aux traitements antihelminthiques	58
6) Autres conséquences de l'infection à <i>Onchocerca volvulus</i>	58
a. L'onchocercose et les enfants.....	58
b. Retentissement socio-économique	58
c. Surmortalité	59
d. Une incidence d'épilepsie corrélée à l'onchocercose.....	59
IV. Diagnostic de l'onchocercose.....	60
1) Diagnostic de présomption.....	60
a. Examen des signes cliniques	60
b. Anamnèse	60
c. Hyperéosinophilie sanguine.....	60
d. Le test de Mazzotti.....	61
e. « Patch test »	61
f. Imagerie médicale : échographie.....	61
g. Sérodiagnostic : mise en évidence d'anticorps spécifiques par sérologie.....	61
h. Détection d'antigènes spécifiques par test urinaire.....	64
2) Diagnostic de certitude : diagnostic parasitologique	65
a. Recherche des microfilaries dans le suc dermique par biopsie cutanée exsangue (BCE).	65
b. Examen ophtalmologique à la lampe à fente	67
c. Autres examens permettant la recherche des microfilaries	67
d. Coupes anatomopathologiques de nodules onchocercariens	67
V. Le traitement individuel	67
1) Les microfilaricides.....	67
a. Diéthylcarbamazine = DEC (Notézine®).....	67
b. Ivermectine (Mectizan®).....	68

c. Albendazole	72
d. Moxidectine (en développement)	73
e. Bilan	73
2) Un macrofilaricide très toxique : la suramine.....	74
a. Schéma thérapeutique.....	74
b. Contre-indications et précautions	74
3) Les nouveaux macrofilaricides : les antibiotiques	74
a. Observations préliminaires.....	74
b. Doxycycline	75
c. Rifampicine	78
d. Azithromycine	79
e. Fosfomycine	80
f. Quel avenir pour l'antibiothérapie ?.....	81
4) Recherche de nouvelles alternatives	81
a. Observations préliminaires.....	81
b. Inhibiteurs de la biosynthèse de l'hème.....	82
c. La coralopyronine A	82
d. La berbérine	83
5) Méthode non médicamenteuse : la nodulectomie	84
VI. Prophylaxie et lutte antilarienne	84
1) Prophylaxie individuelle.....	84
2) Prophylaxie communautaire.....	85
a. Lutte anti vectorielle	85
b. Les programmes de lutte	86
c. Vision 2020 : « le droit à la vue ».....	89
3) Des limites.....	89
a. Résistance à l'ivermectine	89
b. Maintien des traitements de masse sur la durée	89
c. Risque de résurgence de l'onchocercose à la fin des interventions.....	90
Conclusion générale.....	91
Références	92

Table des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Organisation générale chez le mâle et la femelle nématode : coupe longitudinale d' <i>Ascaris</i> .	19
Figure 2 : Cycle parasitaire simplifié des filarioses humaines.....	23
Figure 3: Cycle parasitaire des filarioidés étudiés dans ce travail.	24
Figure 4: Carte de l'histoire de la prévalence estimative du ver de l'œil en Afrique	25
Figure 5: Carte des forêts tropicales humides africaines	25
Figure 6: Loase oculaire et œdème de Calabar.	27
Figure 7: Cartographie de la répartition géographique des filarioses lymphatiques dans le monde.	28
Figure 8: Manifestations aiguës et chroniques des filarioses lymphatiques.....	29
Figure 9: Aspects cliniques des filarioses lymphatiques.	30
Figure 10: Carte de la répartition géographique des mansonelloses.....	31
Figure 11: Frottis des ovaires de <i>Culex pipiens</i> montrant la présence de <i>Wolbachia</i> (1924).....	33
Figure 12 : Carte mondiale de l'onchocercose	40
Figure 13: Cycle biologique d' <i>Onchocerca volvulus</i>	41
Figure 14: transformation d'une larve d' <i>Onchocerca volvulus</i> : passage du stade L2 au stade L3	42
Figure 15: <i>Onchocerca volvulus</i> adultes.....	42
Figure 16: Diagramme schématique représentant la phylogénie de <i>W. pipientis</i> obtenue grâce à l'étude phylogénique de 4 gènes (<i>ftsZ</i> , <i>groEL</i> , <i>gltA</i> et <i>dnaA</i>).....	44
Figure 17: Coupes transversales d' <i>Onchocerca volvulus</i> adulte montrant la localisation de <i>Wolbachia</i> ...	45
Figure 18 : Cycle de vie de la simule	46
Figure 19 : Oeufs de simule sur un végétal.....	46
Figure 20: Larves de simule.....	47
Figure 21: Photographies de simules adultes	47
Figure 22 : Femmes et enfants lavant du linge dans une rivière	48
Figure 23: Localisations des manifestations de l'onchocercose	49
Figure 24: Différentes manifestations cutanées de l'onchocercose.	50
Figure 25: Exemples de nodules cutanés.....	50
Figure 26: Homme aveugle atteint d'onchocercose.....	51
Figure 27 : Schéma d'un œil vu de profil (coupe longitudinale).....	51
Figure 28: Les kératites dues à l'onchocercose.	52
Figure 29: Chorioretinite dite "de Ridley"	53
Figure 30 : Les trois types de réponses immunitaires : rôles et cytokines associées.	54
Figure 31 : Aspect clinique de l'onchodermatite lichénifiée (Sowda)	55
Figure 32: Composition des onchocercomes avant et après traitement par la doxycycline.....	57

Figure 33: Schématisation de la séquence d'évènements conduisant à la kératite onchocerquienne. .	58
Figure 34: Rôle de <i>Wolbachia</i> dans la survenue d'effets indésirables après traitement antifilarien.....	58
Figure 35 : Exemples d'érythèmes survenus suite à l'application d'un patch à la DEC.....	61
Figure 36: Les étapes de l'immunoélectrophorèse.....	62
Figure 37: Exemple de résultat obtenu par immunoélectrophorèse.	63
Figure 38 : Schématisation de la coélectrosynérèse.	63
Figure 39: Les étapes de la technique ELISA.....	64
Figure 40: Les étapes de l'immunofluorescence indirecte.	64
Figure 41: Illustration des deux modes de prélèvement des biopsies cutanées.....	65
Figure 42: Résultats obtenus par immunofluorescence directe.....	66
Figure 43: Effets de l'ivermectine sur <i>Onchocerca volvulus</i>	69
Figure 44: Diversité allélique de Walker A1 observée avant et après traitement à l'ivermectine.....	71
Figure 45: Résultats obtenus sur <i>Wolbachia</i> après 14 jours de traitement par fosfomycine (différentes concentrations) ou par tétracycline.....	80
Figure 46: Épandage d'insecticides par hélicoptère.	85
Figure 47: Carte précisant la portée géographique des différents programmes mondiaux de lutte contre l'onchocercose.....	86
Figure 48: Carte des pays concernés par le programme OCP.....	86
Figure 49: Carte des pays concernés par le programme APOC	88
Figure 50: Carte des pays concernés par le programme OEPA.	88

Liste des tableaux

Tableau 1: Principales caractéristiques des filarioses humaines à Filarioidea	22
Tableau 2 : Caractéristiques des différentes mansonelloses.	32
Tableau 3: Présence ou absence de <i>Wolbachia</i> au sein de différentes espèces de nématodes filaires	34
Tableau 4 : Classification des 3 espèces de <i>Wolbachia</i> selon l'ITIS	43
Tableau 5 : Classification des 3 espèces de <i>Wolbachia</i> selon NCBI	43
Tableau 6 : Schéma thérapeutique de la suramine.	74
Tableau 7: Résultats comparatifs obtenus après traitement à l'ivermectine seule, à la doxycycline seule ou à l'association des 2	76
Tableau 8 : Complémentarité des cibles de l'ivermectine et de la doxycycline.	77
Tableau 9 : Résultats comparatifs obtenus après des traitements par rifampicine de 2 ou 4 semaines, administrée à raison de 10 mg/kg/jour	78
Tableau 10 : Les protocoles actuels de traitements de l'onchocercose.	81

Abréviations

%	Pour cent
°C	Degré celsius
[Ca ⁺⁺]	Concentration en ions Calcium
AC	Anticorps
ADN	Acide Désoxyribonucléique
APOC	African Program for Onchocerciasis Control
ARN	Acide Ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
<i>B. malayi</i>	<i>Brugia malayi</i>
BCE	Biopsie Cutanée Exsangue
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
cf.	Confer
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigènes
DEC	Diéthylcarbamazine
FAD	Flavine Adénine Dinucléotide
FtsZ	Filamenting Temperature Sensitive protein
h	Heure
hsp	Heat Shock Protein
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
ITIS	Integrated Taxonomic Information System
IVM	Ivermectine
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LT	Lymphocyte T
LTreg	Lymphocyte T régulateur
mf	Microfilaire
min	Minute
ml	Millilitre
MyD88	Myeloid Differentiation primary response gene
NAD	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
n°	Numéro
P-gp	P-glycoprotéine
PG	Peptidoglycane
pH	Potentiel hydrogène
µm	Micromètre
OCP	Onchocerciasis Control Program in West Africa
OEPA	Onchocerciasis Elimination Program for the Americas
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Oo ou <i>O. ochengi</i>	<i>Onchocerca ochengi</i>
Ov ou <i>O. volvulus</i>	<i>Onchocerca volvulus</i>
RAPLOA	Rapid Assessment Procedure for Loiasis
REMO	Rapid Epidemiological Mapping of Onchocerciasis
TIDC	Traitement à l'Ivermectine sous Directives Communautaires
TGF-β	Tumor Growth Factor β
TLR	Toll-like receptor
TNF-β	Tumor Necrosis Factor β
ttt	Traitement
wBm	<i>Wolbachia</i> dans <i>Brugia malayi</i>
wOo	<i>Wolbachia</i> dans <i>Onchocerca ochengi</i>

Introduction

L'onchocercose ou « cécité des rivières » est une maladie parasitaire grave causée par un ver parasite du groupe des filaires, *Onchocerca volvulus*.

Elle sévit principalement en **Afrique équatoriale**, mais également en **Amérique** et au **Yémen**. A l'échelle mondiale, elle représente la **deuxième cause infectieuse de cécité** derrière le trachome, et la 4^e cause de cécité évitable.

Les communautés rurales qui vivent à proximité des cours d'eau agités sont les plus exposées : c'est là que se reproduisent les **simulies**, vectrices de la maladie.

La maladie se manifeste par des **atteintes cutanées** particulièrement invalidantes et par des **troubles oculaires** pouvant aller jusqu'à la **cécité**, privant les malades de leur capacité à travailler en pleine fleur de l'âge. Dépourvus de leur population la plus productive, les villages des riches vallées fertiles furent les premiers à subir les **répercussions socio-économiques** de la parasitose.

Pour fuir ce fléau, les populations délaissèrent les terres fertiles au profit de zones forestières moins infestées mais peu exploitables. Dans les années 1970, des millions d'hectares fertiles étaient ainsi désertés.

Fort heureusement, depuis 1974, des **programmes internationaux** ont permis de faire reculer l'onchocercose. Mais pour assurer notre victoire sur cette filariose, il est urgent de trouver de nouvelles armes. Car depuis 1987, la lutte contre l'onchocercose repose presque exclusivement sur l'ivermectine... dont l'efficacité commence à fluctuer.

Pour cela, une piste innovante et passionnante s'est offerte aux chercheurs : la découverte d'une **symbiose** entre *Onchocerca volvulus* et **Wolbachia**, une bactérie qui s'avère indispensable à la reproduction du ver.

L'**objectif** de ce travail est de regrouper des données actuelles sur l'onchocercose et ses traitements (actuels et passés).

La **première partie** permet de situer l'onchocercose et *Onchocerca volvulus* parmi les autres filarioses et les filaires qui y sont associées. L'onchocercose faisant partie des nématodes, nous rappellerons d'abord les caractères généraux de cet embranchement. Nous détaillerons ensuite les différentes filarioses humaines à Filarioidea afin de cerner leurs points communs et leurs spécificités. Enfin nous présenterons *Wolbachia*, ce symbiote dont on a longtemps sous-estimé l'importance.

La **seconde partie** sera consacrée à l'étude détaillée de l'onchocercose : épidémiologie, agent responsable, vecteur, clinique, diagnostic, traitement et prophylaxie.

Première partie

Généralités sur les nématodes du sang et les filarioses humaines

I. CARACTERES GENERAUX DES NEMATODES

L'embranchement des nématodes (= Nemata ; Nematoda étant devenu invalide d'après l'ITIS [1]) regroupe les **vers ronds** (non segmentés).

Ce sont des métazoaires triploblastiques pseudocoelomates, donc :

- Ce sont des animaux pluricellulaires
- Composés de 3 feuilletts : ectoderme, endoderme, mésoderme
- Possédant une cavité interne entre le tube digestif et la paroi du corps, non entièrement fermée par le mésoderme (reliquat du blastocœle embryonnaire)

Cette cavité renferme un plasma contenant des cellules amiboïdes et des substances toxiques hémolytiques pour l'hôte [2].

Leur corps est cylindrique, à symétrie bilatérale et effilé à ses deux extrémités, recouvert d'une épaisse cuticule externe qui impose des mues successives pour permettre la croissance.

Chez les nématodes, le nombre de cellules est fixe pour une espèce donnée et pour chacun des organes au sein de cette espèce: une fois ce nombre atteint, la mitose est stoppée. La croissance se fait ensuite par augmentation du volume des cellules : on parle d'**eutélie**.

1) ORGANISATION GENERALE DES NEMATODES

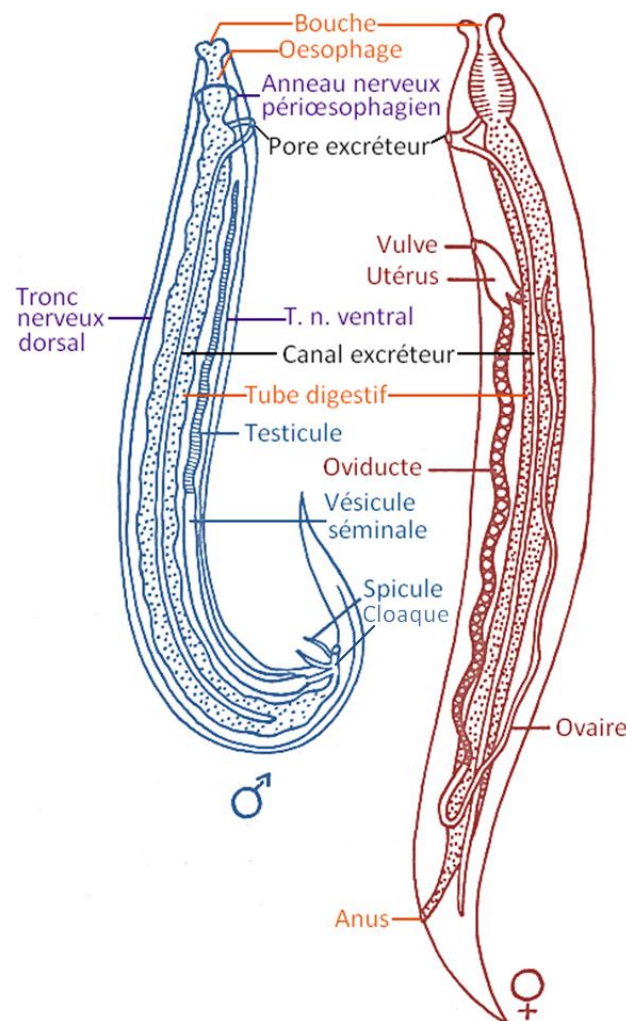


Figure 1: Organisation générale chez le mâle et la femelle nématode : coupe longitudinale d'*Ascaris*. Modifié d'après [3]. Les légendes en rouge se rapportent au système reproducteur femelle, et en bleu au système reproducteur mâle. Sont communs aux 2 sexes le système digestif (légendes en orange); le système nerveux (en violet) ; le système excréteur (en noir).

a. SYSTEME DIGESTIF

Ces vers cylindriques ont un tube digestif complet, rectiligne, non ramifié : de l'extrémité céphalique à l'extrémité caudale, celui-ci est constitué d'une bouche, de l'œsophage (ou pharynx), de l'intestin, du rectum et de l'anus, situé à la face ventrale.

b. SYSTEME EXCRETEUR

Il est tubulaire, très simple, dépourvu de protonéphridie. Deux canaux excréteurs latéraux (« cordes latérales » hypodermiques) permettent l'élimination des déchets. Ils se terminent par un unique pore excréteur, qui s'ouvre généralement vers l'extrémité antérieure du ver.

Les déchets azotés, en revanche, sont éliminés à travers la paroi.

c. RESPIRATION ET CIRCULATION

Leur épiderme est recouvert d'une cuticule imperméable. Toutefois, des pores permettent les échanges gazeux, les nématodes étant dépourvus de système respiratoire.

Ils n'ont pas non plus de système circulatoire : seul le fluide du pseudocœlome circule au sein de la cavité interne.

d. SYSTEME REPRODUCTEUR

Les nématodes se reproduisent exclusivement par voie sexuée. Ils sont gonochoriques (sexes séparés) et le dimorphisme sexuel est souvent marqué : les vers mâles sont généralement 20 à 30% plus petits que les vers femelles. Il existe toutefois quelques cas d'hermaphrodisme et d'autofécondation.

Les gonades sont filiformes.

i. MALES

Ils sont pourvus d'un testicule impair prolongé par une vésicule séminale. Les canaux déférents s'ouvrent dans la partie postérieure du rectum qui constitue un cloaque garni de spicules copulateurs. Dans les formes primitives, les mâles possèdent deux testicules [2].

Leurs spermatozoïdes sont caractérisés par l'absence de flagelle.

ii. FEMELLES

Elles ont deux ovaires filiformes pairs, prolongés par un oviducte puis un utérus. L'orifice génital (ou vulve) est situé ventralement, dans le tiers antérieur voire au milieu du corps.

e. SYSTEME NERVEUX

Rudimentaire, il se compose d'un centre nerveux et des nerfs. Le centre nerveux comprend un anneau péri-œsophagien relié à des ganglions qui contiennent les cellules nerveuses. L'anneau se prolonge par deux cordons nerveux, l'un ventral, l'autre dorsal, qui parcourent le ver jusqu'à son extrémité caudale.

f. ORGANES SENSORIELS

Ils sont peu développés. Les papilles labiales et céphaliques ont une fonction tactile. A la partie antérieure du ver, on remarque deux amphides latérales : ce sont des organes primaires, chémorécepteurs et thermorécepteurs [4], qui permettent l'analyse du milieu ; les organes sensoriels postérieurs sont appelés phasmides et sont au nombre de deux.

g. SYSTEME LOCOMOTEUR

La cuticule de collagène forme un exosquelette mobile déformable mais non élastique et le fluide du pseudocœlome rend le ver turgescent: l'ensemble forme un efficace hydrosquelette sous pression. Le liquide interne peut circuler au sein de la cavité générale et permet d'absorber les chocs.

Les nématodes ont des muscles uniquement longitudinaux, qui leur permettent d'onduler. Les cellules musculaires, de type myoépithélial, se raccordent aux cordons nerveux.

Leurs mouvements sont imprécis car les myofibrilles ne peuvent se contracter que dans le sens antéro-postérieur. Ils n'ont ni cil, ni flagelle.

2) DIVERSITE BIOLOGIQUE ET ECOLOGIQUE DES NEMATODES

Les nématodes ont colonisé tous les milieux, toutes les latitudes et toutes les altitudes. Leur régime alimentaire est très varié. On distingue des formes libres et des formes parasites.

a. LES FORMES LIBRES

Elles constituent plus de 50% des espèces et sont de petite taille (100 µm à quelques mm). Très abondantes, elles vivent dans des habitats extrêmement diversifiés. Elles sont saprophages, herbivores ou carnivores.

Elles représentent la majeure partie de la biomasse des sols (en nombre d'espèces et d'individus): elles se nourrissent de racines de végétaux et participent à la dégradation de la litière. On les retrouve également dans les milieux aquatiques aussi bien polaires que tropicaux (eau douce, eau de mer : sédiments, eaux thermales), les déserts, les glaciers, les matières organiques en décomposition... et même dans le vinaigre : *Turbatrix aceti* (« anguillule du vinaigre ») accepte des pH allant de 2,7 à 11,5 ! [2]

b. LES FORMES PARASITES

i. *LES PHYTOPARASITES*

De petite taille (quelques millimètres), ce sont de redoutables destructeurs des plantes cultivées (ou non): ils interrompent leur croissance, forment des galles, les font dépérir et peuvent les rendre stériles. Leur impact agronomique est important.

Exemples :

- L'anguillule du blé (*Anguina tritici*), autrefois très commune en Europe (blé, orge, avoine, seigle), cause encore actuellement de graves pertes dans les récoltes de blé et de seigle dans les pays pauvres ;
- Dans les régions tropicales, les nématodes à galles ou nématodes des racines (genre *Meloidogyne*) s'attaquent aux cultures horticoles et céréalières.

ii. *LES ZOOPARASITES*

Leur taille est souvent bien plus imposante : de plusieurs millimètres à 1,20m (filaire de Médine). Ils parasitent tous les vertébrés, y compris l'homme. Ils vivent dans le système digestif, la cavité viscérale ou les vaisseaux sanguins de leur hôte. Certains peuvent causer de graves affections.

Exemples :

- L'oxyure, *Enterobius vermicularis*, et l'ascaris, *Ascaris lumbricoides*, vivent dans l'intestin de l'homme

- Les nématodes filaires représentent un groupe important d'agents pathogènes humains et sont à l'origine de maladies endémiques tropicales, les filarioses: *Wuchereria bancrofti*, *Onchocerca volvulus*...

Nous allons rapidement détailler les filarioses et les agents responsables.

II. LES FILARIOSES HUMAINES A FILARIOIDEA AUTRES QUE L'ONCHOCERCOSE

Les filarioses sont des affections parasitaires très fréquentes dues aux nématodes filaires que sont *Loa loa*, les filaires des genres *Brugia* et *Mansonella*, *Wuchereria bancrofti*, et *Onchocerca volvulus*.

Tous ces vers appartiennent à la superfamille des Filarioïdés. Ils vivent dans les vaisseaux lymphatiques ou les tissus sous cutanés de l'Homme. Parmi eux, seules les mansonella ne sont pas pathogènes (Tableau 1).

Les filarioses pathogènes affectent plus de 150 millions de personnes dans les pays tropicaux. Plus de 1,5 milliard d'habitants sont à risque d'infection.

Tableau 1: Principales caractéristiques des filarioses humaines à Filarioidea

Pathogénicité	Filaire	Localisation des adultes	Localisation des microfilaires	Vecteur
Pathogènes	<i>O. volvulus</i>	Derme	Derme	Simulie
	<i>Loa loa</i>			Chrysops
	<i>W. bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i> <i>Brugia timori</i>	Système lymphatique	Sang	Culicidés : moustiques (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Culex</i> , <i>Mansonia</i>)
Non pathogènes	<i>Mansonella perstans</i>	Séreuses	Sang	Culicoïdes (et simulies pour <i>M. ozzardi</i>)
	<i>M. ozzardi</i>	Derme ou séreuses		
	<i>M. streptocerca</i>	Derme	Derme	

Bien que la dracunculose (due à *Dracunculus medinensis* ou filaire de Médine) soit souvent considérée comme une filariose, nous ne l'aborderons pas dans ce travail. En effet, ce ver appartient à la superfamille des Dracunculoidés [5] et n'est donc pas *stricto sensu* une filaire, car la transmission se fait par l'ingestion d'un copépode (petit crustacé) et non par la piqûre d'un insecte vecteur.

1) CARACTERES COMMUNS

a. UNE INCUBATION LONGUE ET SILENCIEUSE

L'incubation de ces filarioses dure plus de trois mois. Elle est habituellement asymptomatique ; un syndrome allergique, lié à la migration des microfilaires, peut exceptionnellement apparaître.

b. DIAGNOSTIC

L'hyperéosinophilie est souvent importante, mais elle n'est pas spécifique. Le diagnostic biologique s'appuie donc sur une sérologie et la mise en évidence des microfilaires sur un frottis sanguin, une goutte épaisse voire une biopsie cutanée exsangue dans le cas de l'onchocercose.

c. CYCLE EVOLUTIF

Le cycle évolutif désigne l'ensemble des transformations que doit subir un parasite pour assurer la pérennité de son espèce.

Le cycle parasitologique des filarioidés est dit **indirect** ou **hétéroxène**, car leur maturation fait intervenir, en plus de l'hôte définitif, un hôte intermédiaire qui sert de vecteur (Figure 2). Le terme d'hôte désigne un organisme vivant qui héberge un agent pathogène. Ici, l'hôte définitif est un vertébré (l'homme), l'hôte intermédiaire est un invertébré.

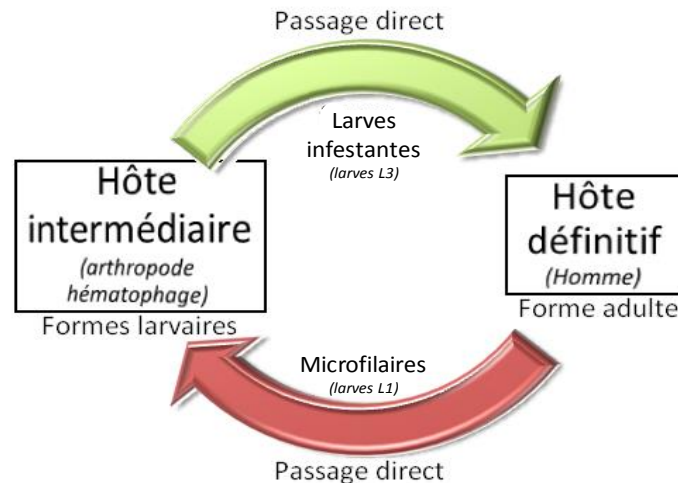


Figure 2 : Cycle parasitaire simplifié des filarioses humaines.

i. L'HÔTE DÉFINITIF

L'Homme héberge la forme sexuée (= adulte) du parasite et lui permet de se multiplier : c'est donc l'hôte définitif.

ii. L'HÔTE INTERMÉDIAIRE

Dans le cas des filarioses à filarioidea, c'est un arthropode hématophage (insecte ou acarien) qui remplit la fonction de vecteur :

- Pseudo mouche
- Moustique
- Ou taon.

Il est indispensable au cycle évolutif du parasite.

iii. CYCLE EVOLUTIF

Au cours d'un repas sanguin, le vecteur transmet des larves infectantes L3 à l'hôte définitif (l'homme).

Ces larves pénètrent dans la peau lors de la piqûre et migrent soit vers les tissus sous-cutanés, soit dans les vaisseaux lymphatiques (selon le parasite considéré). Après avoir mué, elles deviennent des larves L4. Une fois adultes, les filaires vivent plusieurs années durant lesquelles elles se reproduisent. Les femelles émettent des microfilaires (stade L1) qui seront absorbées par le vecteur. Elles s'y transformeront, en 1 à 2 semaines, en larves L2 puis en larves infectantes L3 (Figure 3).

Lors du repas sanguin suivant, l'insecte transmettra ces larves infectantes à son hôte [6].

N.B. : Les filarioidés ont tous une reproduction sexuée et leur maturation implique un passage par un vecteur : toute augmentation de la charge parasitaire des adultes nécessite une réexposition de l'Homme aux larves du stade L3.

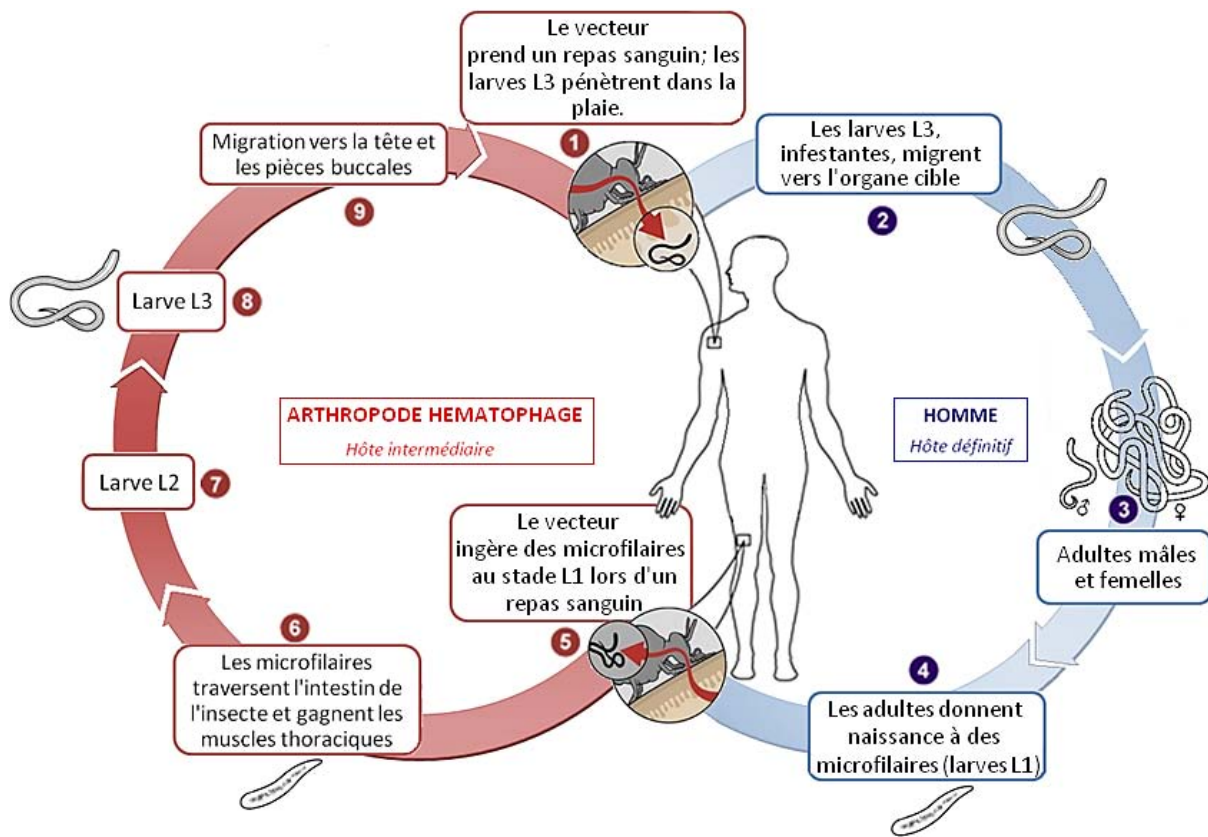


Figure 3: Cycle parasitaire des filarioidés étudiés dans ce travail.

2) LA LOASE OU LOAOSE

Cette filariose chronique est due à *Loa loa*, communément appelée « ver de l'œil africain ».

a. EPIDEMIOLOGIE

La loase est endémique en Afrique Centrale et Occidentale. Sont particulièrement touchés le Cameroun, la République Centrafricaine, le Congo et la République Démocratique du Congo, le Gabon et la Guinée Équatoriale (Figure 4). On trouve également des zones endémiques au sud du Nigéria, au Tchad, au Soudan et au niveau de sa frontière avec le Kenya, ainsi qu'en Angola.

La limite Ouest de la zone endémique est difficile à définir précisément et fait l'objet de controverses. Le Bénin est souvent retenu, avec un foyer de faible endémicité ; des cas ont été reportés du Ghana jusqu'en Guinée, mais ils auraient été contractés à l'Est du Bénin (aucun cas autochtone n'ayant été remarqué lors des surveillances épidémiologiques de la zone). [7]

La carte ci-après (Figure 4) résulte d'une procédure d'évaluation rapide de la loase (RAPLOA = Rapid Assessment Procedure for Loiasis) menée dans 11 pays potentiellement touchés. Elle est donc estimative et non exhaustive (notamment pour la limite Ouest), mais illustre clairement les principaux foyers d'endémicité.

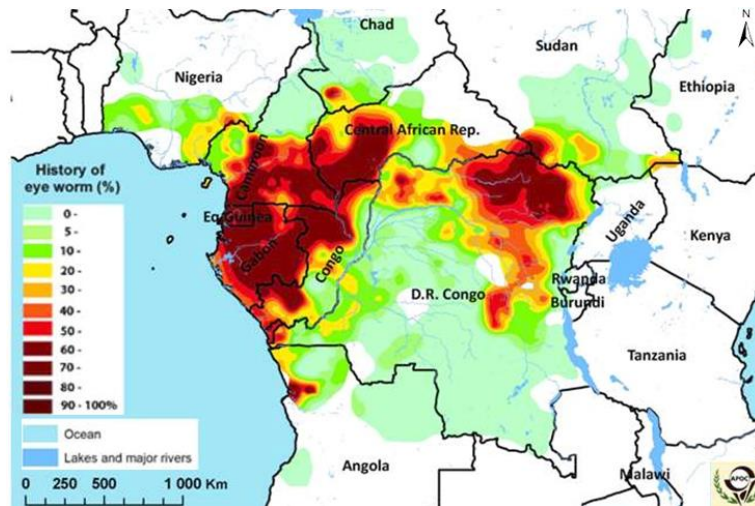


Figure 4: Carte de l'histoire de la prévalence estimative du ver de l'œil en Afrique [8]

Il est intéressant de superposer cette carte à la répartition de la végétation ci-dessous (Figure 5) :

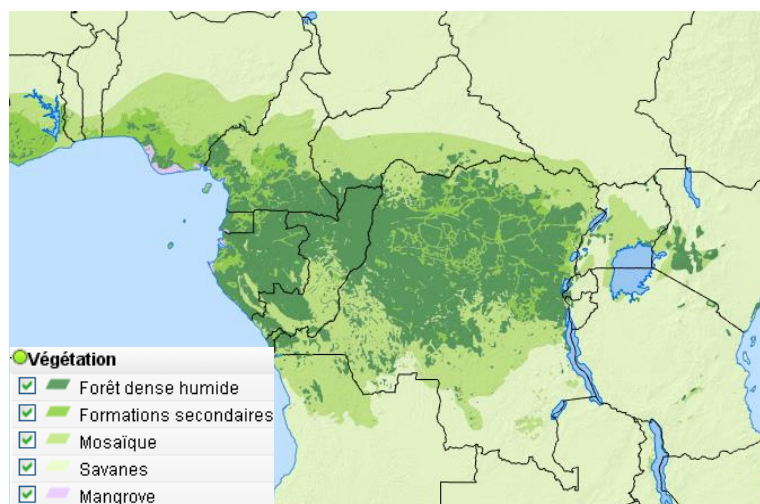


Figure 5: Carte des forêts tropicales humides africaines [9]

Si des cas sporadiques sont observés chez les voyageurs et les émigrants, la loase se limite essentiellement à la grande forêt africaine et à ses formations secondaires. Elle concerne également quelques régions de savane (Figure 5).

b. UNE CO-ENDEMIÉ PROBLÉMATIQUE

Cantonnée à l'Afrique centrale et longtemps considérée comme une filariose plus ou moins bénigne, la loase fait partie des maladies tropicales négligées. Elle a été relativement peu étudiée jusqu'à ce que de nouvelles données forcent l'attention des scientifiques.

En Afrique Centrale, elle est ainsi devenue un obstacle majeur au traitement de masse de l'onchocercose et des filarioses lymphatiques par ivermectine (Mectizan®).

En effet, dans certaines régions, elle représente l'une des trois causes les plus fréquentes de consultation médicale (avec le paludisme et les maladies pulmonaires). Or les patients présentant une forte microfilarémie à *Loa loa* sont susceptibles de développer des effets secondaires graves suite à l'administration de DEC (diéthylcarbamazine) voire même d'ivermectine, pouvant aller jusqu'au décès du malade.

Le risque de réaction sévère à l'ivermectine est jugé inacceptable pour les habitants des zones endémiques de l'onchocercose où plus de **20%** de la population présente également une **microfilarémie** à *Loa loa*.

Les zones de co-endémie loase/onchocercose ont dû être rapidement identifiées, d'où la cartographie à grande échelle financée par le Programme Africain de lutte contre l'Onchocercose (APOC) dans 11 pays potentiellement touchés [10]. La procédure, baptisée **RAPLOA** (voir §2.a), est originale : elle est basée sur un questionnaire simple dans lequel on demande aux habitants s'ils ont déjà vu un ver dans la partie inférieure de leur œil, photo à l'appui.

Une corrélation étroite entre la prévalence d'antécédents de vers dans l'œil et la prévalence de la microfilarémie à *Loa loa* au niveau communautaire a été démontrée : les communautés dans lesquelles plus de 40% de la population déclare avoir déjà observé le ver de l'œil sont des zones à haut risque, où la prévalence de la microfilarémie dépasse le seuil des 20% [11].

Les résultats, illustrés par la *figure 2*, permettent de cerner les régions où l'utilisation de masse de l'ivermectine doit s'entourer de précautions. Signalées en orange foncé jusqu'au brun, ce sont les zones à haut risque (prévalence de 40 à 100%). 14,4 millions de personnes vivraient dans ces zones.

Les zones à risque intermédiaire, représentées en jaune et orange clair (prévalence de 20 à 40%) hébergeraient plus de 15 millions de personnes [11]. Compte tenu des approximations de la méthode, des données plus détaillées sont nécessaires afin de définir quelle est la conduite à tenir pour chaque zone concernée.

c. CYCLE EVOLUTIF

La répartition de cette filariose s'explique par celle du vecteur, qui prolifère dans les forêts chaudes et humides d'Afrique équatoriale: il s'agit de la femelle hématophage d'un taon du genre *Chrysops*. Les espèces impliquées sont essentiellement *C. silacea* et *C. dimidiata*, qui ont une activité diurne avec un maximum d'agressivité vers midi.

Lors d'un repas sanguin sur l'homme, le taon transmet des larves L3 infectantes. Ces larves se transforment en vers adultes mâles (3 cm) et femelles (4 à 7 cm) qui se retrouvent dans le tissu sous-cutané, dans lequel ils migrent librement. Ils peuvent accidentellement traverser les tissus sous-conjonctifs superficiels, où ils sont facilement observables, d'où leur nom de « ver de l'œil tropical ». Ils donnent naissance à des microfilaries (larves L1) qui se retrouvent dans le sang en journée, permettant leur absorption par le vecteur, au sein duquel elles mûrissent en larves L2 puis L3.

d. CLINIQUE

Après une phase d'incubation muette, la loase reste peu parlante voire asymptomatique dans les infections chroniques non traitées, notamment chez les habitants des zones endémiques.

C'est une maladie d'accumulation : plusieurs piqûres infectantes sont nécessaires pour entraîner des symptômes. Les premières manifestations cliniques peuvent survenir très longtemps après la contamination (jusqu'à 15 ans). Il s'agit de la filariose la plus immunogène.

Deux symptômes sont très caractéristiques [12] (Figure 6):

- Au niveau oculaire : la migration du ver adulte sous la conjonctive (quelques minutes) se manifeste par un cordon visible, une sensation de corps étranger et s'accompagne d'une réaction inflammatoire : larmoiement, photophobie, œdème...
- Œdème de Calabar : angio-œdème cutané fugace (quelques heures à quelques jours), localisé, plus ou moins douloureux, de nature allergique, affectant surtout les membres supérieurs (mains, poignets), le thorax et le visage.

Au niveau cutané, le ver adulte forme un cordon mobile prurigineux lorsqu'il passe sous la peau. Une fois mortes, les filaires donnent des calcifications visibles en radiologie.

A long terme, des complications viscérales peuvent apparaître: insuffisance cardiaque par fibrose endocardique, glomérulopathie...



Figure 6: Loase oculaire et œdème de Calabar.

A gauche, photo montrant le ver de l'oeil migrant sous la conjonctive d'un homme adulte [13].

A droite, œdème de Calabar [14].

D'autre part, bien que l'évolution de cette filariose soit habituellement favorable, son traitement entraîne une libération massive d'antigènes. Les microfilaries peuvent alors être à l'origine de complications diverses [15]:

- Cardiaques : fibrose endocardique
- Rénales : protéinurie, syndrome néphrotique voire insuffisance rénale
- Neurologiques : encéphalite filarienne, hémiplégie...

L'encéphalite à *Loa loa* est la complication la plus redoutée des traitements antilariens. Elle résulte de l'invasion du système nerveux central par les microfilaries et aboutit au coma voire au décès. Si le principal facteur de risque est une forte microfilarémie à *Loa loa*, d'autres facteurs sont certainement impliqués, mais ils restent à identifier [16].

e. TRAITEMENT

La prise en charge optimale est surtout déterminée par la charge en microfilaries. On peut proposer [17]:

- Diéthylcarbamazine (Notézine®) : longtemps le seul traitement disponible, c'est la seule molécule pour laquelle il a été démontré un effet macrofilaricide. On peut donc la privilégier lorsque la microfilarémie est inférieure à 2000 microfilaries par ml de sang. Au-delà, la balance bénéfices/risques devient défavorable. L'encéphalite filarienne thérapeutique est un risque majeur au-delà de 30 000 mf/ml.
- Ivermectine (Mectizan®) : une dose unique de 150 à 200 µg/kg réduit considérablement la microfilarémie. Elle est habituellement associée à des troubles bénins qui surviennent 24 à 36 heures après la prise: fièvre, troubles digestifs, céphalées, prurit, arthralgies et myalgies [15]. A partir de 8000 mf/ml de sang, les effets secondaires peuvent rendre une assistance de quelques jours nécessaire. Cette molécule est à utiliser avec précaution chez les patients très infestés par *Loa loa* (>30 000 microfilaries par ml de sang) dans les foyers de co-endémie avec l'onchocercose, en raison du risque d'encéphalopathie.
- Albendazole : traitement très peu risqué, à privilégier au-delà de 30 000 mf/ml. On peut aussi l'utiliser pour diminuer la microfilarémie avant un traitement par ivermectine. A 200 mg matin et soir durant 21 jours, il semble être embryotoxique pour *Loa loa* voire même macrofilaricide.

f. PROPHYLAXIE

Il est impossible d'échapper à la piqûre des chrysops car les insecticides sont inefficaces.

3) LES FILARIOSES LYMPHATIQUES (WUCHERERIOSE, BANCROFTOSE OU BRUGIOSE)

a. ÉPIDÉMIOLOGIE

Ces parasitoses chroniques sont observées dans les zones inter- ou subtropicales. Elles touchent une grande partie de l'Asie du sud-est (65% des malades), toute l'Afrique subsaharienne (30% des personnes infectées), les îles du Pacifique et il existe de petits foyers en Amérique du Sud (Figure 7). Bien qu'elles fassent partie des maladies les plus défigurantes et les plus handicapantes au monde, ce sont des maladies tropicales négligées.

D'après l'OMS, plus de 1,3 milliard de personnes dans 83 pays sont menacées par les filarioses lymphatiques. 120 millions de personnes sont actuellement infectées, dont un tiers sont handicapées par la maladie [18].

Les hommes sont plus touchés que les femmes et les populations rurales sont plus exposées que les populations urbaines. Favorisée par de mauvaises installations sanitaires et l'absence de moustiquaires, la filariose lymphatique touche surtout les plus défavorisés.

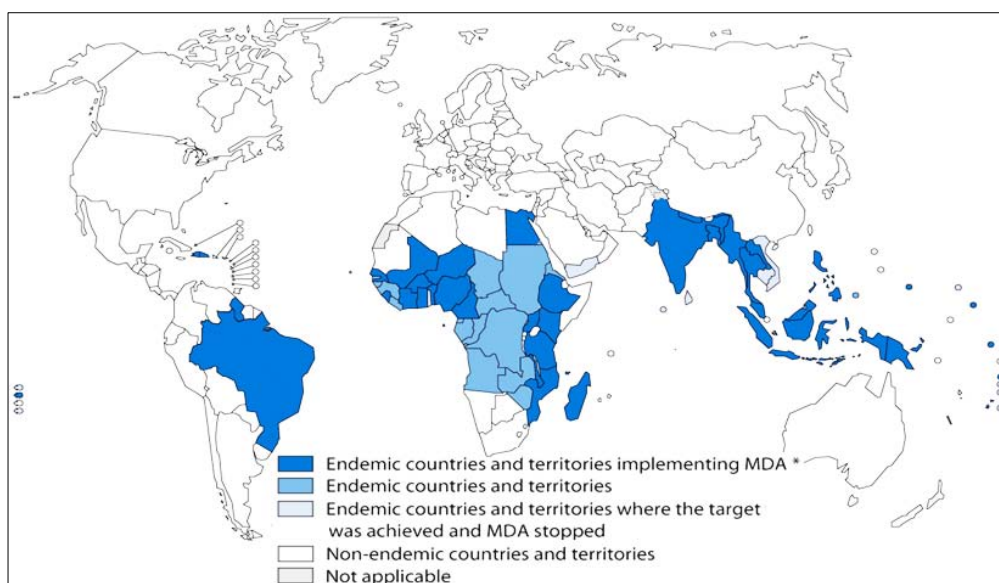


Figure 7: Cartographie de la répartition géographique des filarioses lymphatiques dans le monde.

Les pays endémiques apparaissent en bleu ; les différentes nuances représentent la situation de ces pays vis-à-vis des traitements de masse (MDA = Mass Drug Administration) [19]

b. AGENTS RESPONSABLES

Wuchereria bancrofti, la filaire de Bancroft, est responsable d'environ 90% des cas de filariose lymphatique. Elle touche les zones inter et subtropicales, mais particulièrement l'Inde et l'Asie du Sud Est. Il existe deux variétés : *pacifica* en Océanie et Polynésie française et *vauceli* à Madagascar.

Brugia malayi sévit uniquement en Asie (Malaisie) et cause la plupart des autres cas.

Brugia timori (rarement) dans l'île de Timor et les îles voisines.

c. CYCLE EVOLUTIF

Différents genres de moustiques hématophages sont incriminés en tant que vecteurs (*Aedes*, *Anopheles*, *Culex* et *Mansonia* pour *Brugia spp*) : leur activité est nocturne.

Les filarioses lymphatiques sont transmises par la piqûre de moustiques femelles infestés, qui inoculent des larves infectantes pendant un repas de sang. Ces larves migrent ensuite vers les vaisseaux lymphatiques où elles deviennent des larves L4 puis des filaires adultes.

Les femelles donnent alors naissance à des microfilaries qui passent périodiquement dans le sang. Durant la journée, les larves gagnent les organes profonds : elles se trouvent dans les capillaires pulmonaires où il y a beaucoup d'oxygène. Au cours de la nuit, elles passent dans le sang périphérique, s'adaptant à la biologie de leur hôte ; un frottis peut alors les détecter. Seule la variété *pacifica* de la filaire de bancroft présente une périodicité diurne ou peu marquée [20]. Après que le vecteur ait piqué une personne infectée, il faut une dizaine voire une quinzaine de jours pour que les microfilaries ingérées mûrissent en larves L2 puis L3 infectantes.

Quand le moustique va prendre un repas sanguin, les larves infectantes - qui ont alors migré vers sa trompe - peuvent s'échapper et parasiter un individu sain ou réinfecter un individu déjà porteur [6].

Le réservoir de parasites est essentiellement l'homme. Des centaines de piqûres des moustiques vecteurs infectés sont nécessaires pour que la maladie se déclare.

d. CLINIQUE

Bien que la maladie soit généralement acquise dans l'enfance (souvent avant l'âge de 5 ans), ses manifestations douloureuses et gravement défigurantes n'apparaissent qu'à l'âge adulte. Les difformités causées par la maladie lui ont valu le nom évocateur d'« éléphantiasis ».

La majorité des personnes atteintes sont asymptomatiques, mais la filaire altère en silence le système lymphatique, affaiblissant l'immunité de l'organisme ; elle peut éventuellement causer des lésions rénales.

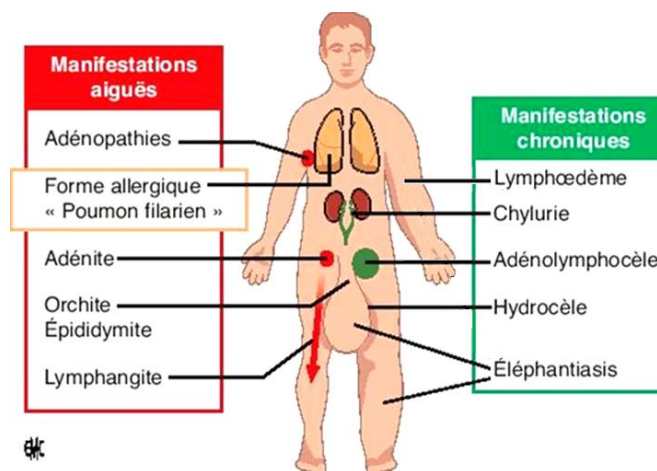


Figure 8: Manifestations aiguës et chroniques des filarioses lymphatiques [14].

Le code couleur de ce schéma est repris dans les paragraphes explicatifs : rouge ⇔ manifestations aiguës, orange ⇔ formes allergiques et vert ⇔ manifestations chroniques.

3 à 20 mois après l'infestation, les cas symptomatiques se caractérisent par des poussées de fièvre (« fièvre filarienne »), une **adénite** (inflammation d'un ou plusieurs ganglions) et une **lymphangite** aiguë centrifuge (inflammation des vaisseaux lymphatiques avec rougeur et oedème). Ces poussées se répètent une dizaine de fois par an et constituent les épisodes aigus de la maladie ; elles causent des incapacités temporaires. [21]

Les manifestations chroniques sont dues à l'altération de la circulation de la lymphe et à une sclérofibrose du derme et de l'hypoderme (pachydermie). La lymphe s'accumule alors dans les membres (jambes surtout), les organes génitaux – surtout chez les hommes (**hydrocèle**) - et les seins : on parle de **lymphœdème**. Le gonflement est impressionnant et s'accompagne souvent d'inflammations aiguës localisées de la peau, des ganglions et des vaisseaux lymphatiques. En effet, les défenses de l'organisme étant altérées, des proliférations bactériennes sont fréquentes ; c'est rarement la réponse immunitaire au parasite qui cause ces inflammations. [18]

On parle d'**éléphantiasis** lorsque la peau s'épaissit, apparaissant durcie, rugueuse et fissurée.

D'autres symptômes peuvent se manifester, comme :

- Une lymphoragie externe ou interne due à une fistule des varices lymphatiques :
 - o **Chylurie** : urines laiteuses en raison de la présence de chyle, liquide blanchâtre et gras contenu dans les vaisseaux lymphatiques de l'intestin grêle.
 - o Ascite chyleuse, chylothorax, diarrhée chyleuse...
- **Poumon éosinophile tropical** (< 1% des cas) : infiltrat pulmonaire survenant dans les "formes allergiques" de filarioses lymphatiques, observées uniquement chez des voyageurs qui proviennent de pays non atteints.



Figure 9: Aspects cliniques des filarioses lymphatiques.

De gauche à droite :

- Lymphoedème de l'avant-bras gauche [14]
- Éléphantiasis de la jambe droite et lymphoedème de la jambe gauche chez une ghanéenne [22]
- Patients souffrant d'éléphantiasis des membres inférieurs [23]
- Lymphoedème scrotal de plus de 50 kg et éléphantiasis de la jambe droite chez un haïtien de 20 ans, dus à *W.bancrofti*. [24]
- Lymphoedème atteignant la jambe gauche d'une Ghanéenne [23].

Après de longues années d'évolution, la filariose lymphatique finit par conduire à une invalidité permanente : les malades ne sont plus en mesure de travailler et doivent faire face à de grosses dépenses médicales. Handicapés par la maladie et mis à l'écart par leur communauté, ils rencontrent de graves difficultés sociales, psychologiques et financières.

e. TRAITEMENT

Le traitement individuel des manifestations aiguës est d'abord symptomatique. Ensuite, des filaricides peuvent être administrés: diéthylcarbamazine à dose croissante, ivermectine, ou albendazole.

Les traitements de masse utilisent une prise unique et annuelle de deux médicaments associés pendant au moins cinq ans. L'albendazole (400 mg) est associé :

- A l'ivermectine (150-200 µg/kg) dans les zones de co-endémie onchocercienne
- A la DEC (6 mg/kg) dans les autres zones.

Ces médicaments éliminent les microfilaires présentes dans le sang. Certains pays préfèrent utiliser du sel de table fortifié à la DEC pendant quelques années.

Pour les personnes déjà atteintes, des pratiques d'hygiène de base évitent des surinfections. Un exercice physique adapté est conseillé. Le traitement des lésions tardives est le plus souvent chirurgical.

f. PROPHYLAXIE

En 1998 a été créé un programme international, le Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique (GPELF = Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis). Lancé en 2000, il vise à éliminer les filarioses lymphatiques en tant que problème de santé publique d'ici 2020.

Les donations d'albendazole par GlaxoSmithKline (GSK) et d'ivermectine par Merck and Co Inc. pour les pays à co-endémie onchocercienne ont permis d'instaurer des traitements de masse des populations endémiques. En 2011, 557 169 593 personnes dans le monde ont reçu un traitement pour la filariose lymphatique dont 74% en Asie du Sud Est et 20% en Afrique [25].

Les objectifs du programme GPELF sont de stopper la transmission de la maladie et d'alléger les souffrances des personnes déjà atteintes [26].

A l'échelle individuelle, la lutte contre les moustiques permet de réduire la transmission dans les régions d'endémie: moustiquaires imprégnées d'insecticide ou pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations.

4) LES MANSONELLOSES [14]

a. ÉPIDÉMIOLOGIE

Ces filarioses tropicales, peu étudiées, touchent notamment le Mexique, l'Amérique du Sud et l'Afrique équatoriale (Figure 10). *Mansonella perstans* est fréquemment associée à la loase dans ses foyers d'Afrique centrale.

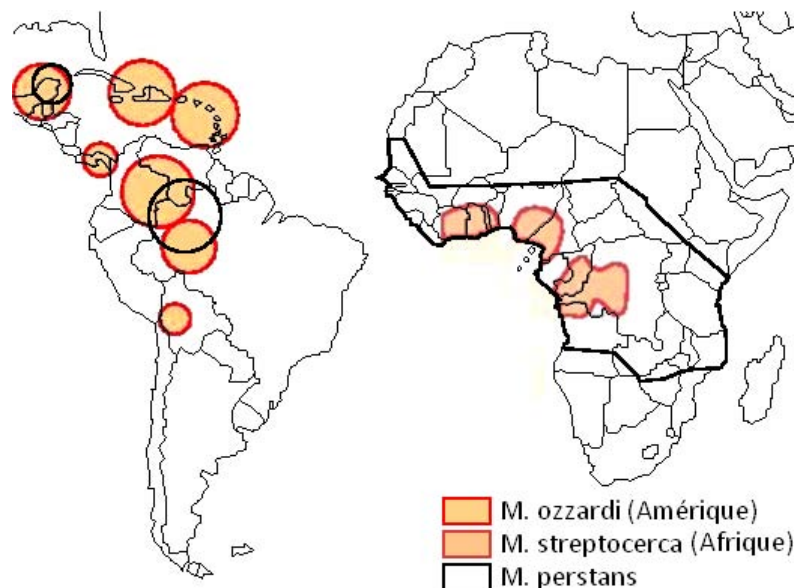


Figure 10: Carte de la répartition géographique des mansonelloses.

Carte obtenue à partir des données de Carme et Esterre [14].

Les filarioses à *Mansonella* sont dites « mineures » car non ou peu pathogènes, mais il ne faut pas sous-estimer leur prévalence, localement élevée (Mexique, Amazonie brésilienne) : elle dépasse parfois celle des filarioses majeures.

b. AGENTS RESPONSABLES

Les mansonelloses sont dues à plusieurs espèces du genre *Mansonella* : *Mansonella ozzardi* (Amérique du Sud, Mexique et Caraïbes), *Mansonella perstans* (Afrique centrale, Amérique du Sud, Mexique), *Mansonella streptocerca* (Afrique centrale forestière).

c. CYCLE EVOLUTIF

Le vecteur est un diptère hématophage variable selon les foyers : il s'agit soit de petits insectes du genre *Culicoïdes* à activité surtout crépusculaire, soit de simulies (cf. tableau 2).

Les microfilaires sanguicoles sont apériodiques et s'accumulent au niveau des ralentissements capillaires.

d. CLINIQUE

Le pouvoir pathogène réel des *Mansonella* fait encore l'objet de discussions. De rares cas cliniques isolés et peu spécifiques sont épisodiquement rapportés, mais leur relation avec ces parasites est à établir avec prudence, notamment en cas de coendémicité. Elles causent une hyperéosinophilie sanguine durable et parfois importante, qui peut alors être mal tolérée.

On suspecte *M. perstans* et *M. ozzardi* d'être à l'origine de certaines manifestations cliniques : éruptions papulaires prurigineuses, céphalées, œdème des membres inférieurs, arthralgies, adénopathies inguinales, hydrocèle, atteintes oculaires, etc. Les symptômes observés seraient le plus souvent de type allergique. Pour *Mansonella streptocerca*, seules des atteintes cutanées et inguinales ont été reportées.

e. TRAITEMENT

Leur sensibilité aux thérapeutiques classiques (diéthylcarbamazine, ivermectine et albendazole) est souvent moins importante que pour les filarioses majeures.

L'ivermectine et l'albendazole sont globalement peu efficaces, même en association. Les *Mansonella* contiennent la bactérie *Wolbachia* (présence controversée chez *M. perstans*) et un traitement par doxycycline pourrait être envisagé. Les autres données sont regroupées dans le tableau récapitulatif n° 2.

Le lévamisole, seul ou associé au mébendazole, a montré une certaine efficacité à condition d'être administré au moins pendant 1 mois [27].

Tableau 2 : Caractéristiques des différentes mansonelloses.

	Réservoir	Vecteur	Localisation	Microfilaires	Traitement
<i>M. ozzardi</i>	Inconnu	Culicoïdes, simulies en Amazonie	Tissu conjonctif sous-cutané ou viscères (rarement)	Sanguicoles	DEC inefficace Ivermectine active
<i>M. perstans</i>	Homme	Culicoïdes (<i>Culicoides furens</i> ++)	Séreuses Pleurales, péricardiques ou péritonéales	Sanguicoles	Ivermectine peu efficace Mébendazole +/- DEC
<i>M. streptocerca</i>	Primates	<i>Culicoides grahamii</i> +++	Derme	Dermiques Parfois retrouvées dans les biopsies cutanées exsangues	DEC macrofilaricide ? Peu testée, ttt prolongé nécessaire

5) L'ONCHOCERCOSE

Aussi appelée « cécité des rivières », elle est due à *Onchocerca volvulus*. Cette filariose sera décrite et étudiée dans la seconde partie de ce travail.

III. WOLBACHIA, UN SYMBIOTE REPANDU DANS LE MONDE ANIMAL

1) LE GENRE WOLBACHIA

a. GENERALITES

Du fait de son abondance, de ses effets sur l'hôte, et de ses applications potentielles dans le contrôle de certains vecteurs de maladies, *Wolbachia* fascine les scientifiques depuis une vingtaine d'années. Elle est à ce jour le symbiote intracellulaire le plus répandu du monde animal. Cette $\alpha 2$ -protéobactérie, proche des rickettsies, a été mise en évidence chez de nombreux arthropodes (acariens, insectes, isopodes) mais également chez des nématodes puisqu'elle a été retrouvée au sein de multiples filaires.

Malgré ce regain d'intérêt relativement récent, la découverte de la bactérie ne date pas d'aujourd'hui... Voici un rapide historique permettant de mieux comprendre comment son importance est restée si longtemps insoupçonnée.

b. HISTORIQUE : LES MOMENTS CLES DE LA DECOUVERTE

- Le genre *Wolbachia* a été identifié chez les insectes il y a bientôt 90 ans : Marshall Hertig et Simeon Burt Wolbach décrivent *Wolbachia* pour la première fois en 1924 dans les ovaires du moustique *Culex pipiens* (Figure 11) [28]. En 1936, Hertig appela officiellement la bactérie *Wolbachia pipientis*, en hommage à son collaborateur.

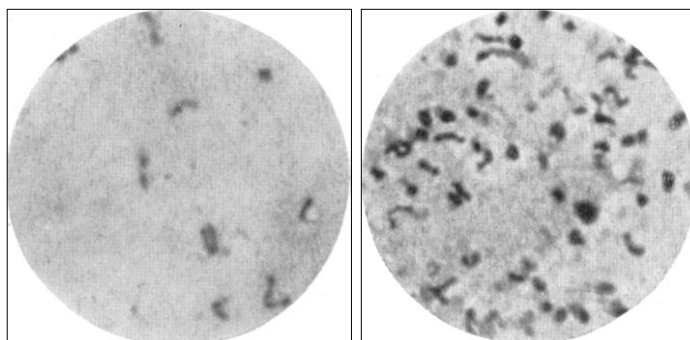


Figure 11: Frottis des ovaires de *Culex pipiens* montrant la présence de *Wolbachia* (1924). [28]

- La présence d'une bactérie intracellulaire chez les filaires n'a été découverte que dans les années 1970, lorsque des chercheurs ont remarqué des microorganismes semblables au sein de *Dirofilaria immitis* (ver du cœur infestant le chien), *Brugia pahangi* [29], *Onchocerca volvulus* [30], et *Brugia malayi* [31]. Ces observations ont ensuite été largement négligées. Alors que les données s'accumulaient à propos des symbioses bactériennes intracellulaires chez les arthropodes et les vertébrés, ces associations demeuraient méconnues chez les nématodes...
- Il fallut attendre les années 1990 pour que des scientifiques s'intéressent à la mystérieuse bactérie observée chez *D. immitis* [32]. Ils l'ont alors classée au sein des Rickettsiales. Puis, en comparant l'ADN ribosomal codant la petite sous-unité des ribosomes (ou ADNr 16S) de 30 bactéries appartenant à cet ordre, ils ont établi que *Wolbachia pipientis* était celle qui se rapprochait le plus de l'endosymbiote.
- En 1994, l'organisation mondiale de la santé initia le « Filarial Genome Project ». *Brugia malayi* fut choisie comme modèle et son génome séquencé. Cet examen révéla, outre les génomes nucléaire et mitochondrial, des séquences « bactérie-like » qui furent d'abord considérées comme des

contaminants [33]. Bientôt assimilées aux Rickettsiales, elles furent finalement identifiées comme appartenant à *Wolbachia*.

- Depuis, *Wolbachia* a été retrouvée chez de nombreuses espèces filaires comme *Brugia* spp., *W. bancrofti* ou *O. volvulus* (Tableau 3). En revanche, elle est absente chez *Loa loa* [34]. Chez les nématodes, sa présence semble se limiter aux Onchocercinae et aux Dirofilarinae.

Tableau 3: Présence ou absence de *Wolbachia* au sein de différentes espèces de nématodes filaires [35].

Présence de <i>Wolbachia</i>		Absence
<i>Brugia malayi</i>	<i>Onchocerca volvulus</i>	<i>Acanthocheilonema viteae</i>
<i>Brugia pahangi</i>	<i>Onchocerca ochengi</i>	<i>Acanthocheilonema reconditum</i>
<i>Brugia timori</i>	<i>Onchocerca gutturosa</i>	<i>Filaria martis</i>
<i>Dipetalonema gracile</i>	<i>Onchocerca gibsoni</i>	<i>Foleyella furcata</i>
<i>Dirofilaria immitis</i>	<i>Onchocerca lupi</i>	<i>Litomosoides yutajensis</i>
<i>Dirofilaria repens</i>	<i>Onchocerca cervicalis</i>	<i>Loa loa</i>
<i>Litomosa westi</i>	<i>Wuchereria bancrofti</i>	<i>Mansonella perstans</i>
<i>Litomosoides sigmodontis</i>		<i>Ochoterenella</i> sp.
<i>Litomosoides brasiliensis</i>		<i>Onchocerca flexuosa</i>
<i>Litomosoides galizai</i>		<i>Setaria equina</i>
<i>Litomosoides hamletti</i>		<i>Setaria labiatopapillosa</i>
<i>Mansonella ozzardi</i>		<i>Setaria tundra</i>

La présence de *Wolbachia* chez les Onchocercidae, estimée à 89,5% en 2003, ne concernerait en fait que 37% des espèces selon des études approfondies [36]. Ces résultats pourraient s'expliquer par deux types d'événements évolutifs [37]:

- Soit une condition ancestrale : cette hypothèse s'appliquerait aux Onchocercidae primitifs, différenciés avant la première infection de la lignée par *Wolbachia*
- Soit une perte secondaire : des séquences de gènes *Wolbachia*-like ont été identifiées dans les génomes d'espèces qui n'abritent plus *Wolbachia*, comme *Loa loa* [38], *Onchocerca flexuosa* et *Acanthocheilonema viteae* [39]. Cette hypothèse est la plus plausible.

2) NATURE DE LA RELATION HÔTE/BACTÉRIE

a. LES DIFFÉRENTES INTERACTIONS DU MONDE VIVANT

Le monde vivant est un réseau de différents organismes qui entretiennent entre eux des relations variées : symbiose, prédation ou compétition.

La symbiose désigne la coexistence durable de deux (ou plusieurs) organismes, durant toute ou partie de leur vie. Selon le bilan des échanges existant entre les partenaires, trois types d'associations symbiotiques sont distinguées :

- Si les deux partenaires coexistent sans coût ni bénéfice pour l'un ou l'autre, l'association est neutre : c'est le commensalisme
- Le mutualisme est une association à bénéfice réciproque pour l'hôte et le symbiote
- On parle de parasitisme lorsque le symbiote est seul à tirer profit de l'association, en nuisant au succès reproducteur de son hôte : l'association a alors un caractère délétère pour l'hôte, qui subit un coût sélectif ou « fitness cost ».

Toutefois, il faut prendre en considération qu'il existe, entre le parasitisme et le mutualisme, un vaste continuum d'interactions. Des transitions d'un extrême vers l'autre peuvent même survenir selon l'état physiologique de l'hôte et les conditions environnementales [40].

b. LES CONDITIONS NECESSAIRES A L'ASSOCIATION DE DEUX PARTENAIRES

Ces associations ne sont pas le fruit du hasard : elles nécessitent d'abord une rencontre (filtre de rencontre) puis une tolérance des partenaires (filtre de compatibilité). Les deux filtres doivent être satisfaits pour que l'association puisse exister.

Le filtre de rencontre impose que les deux partenaires vivent au moins transitoirement dans le même milieu. Différents mécanismes favorisent la rencontre entre les partenaires, mais un seul permet de s'en affranchir : c'est la transmission verticale. En se transmettant directement d'une génération à l'autre via les ovocytes, *Wolbachia* ne quitte jamais son hôte et se dispense ainsi de devoir le rencontrer.

Le filtre de compatibilité comprend la capacité du symbiote à s'installer puis à se maintenir chez l'hôte. Dans le cas des endosymbioses, le symbiote est directement confronté au système immunitaire de l'hôte : il peut interagir avec lui, modulant l'immunocompétence de l'hôte.

Le plus souvent, ces barrières restreignent les changements d'hôtes à un spectre d'espèces assez proches phylogénétiquement. Or le spectre d'hôtes de *Wolbachia* est très large, démontrant que la bactérie a su franchir ces obstacles lors de transmissions horizontales.

c. NATURE DE LA RELATION UNISSANT *WOLBACHIA* A SES HOTES

Wolbachia vit à l'intérieur des cellules de ses hôtes : on parle d'**endocytosymbiose** ; c'est le degré d'intimité le plus extrême qui puisse exister entre deux partenaires.

Étant donné que la prospérité et la reproduction de bactéries intracytoplasmiques dépendent directement de la survie et du succès reproductif de leurs hôtes, on peut s'attendre à observer une relation mutualiste entre *Wolbachia* et ses hôtes. Or ce n'est pas toujours le cas : les bactéries du genre *Wolbachia* ont la particularité de couvrir tous les types d'interactions symbiotiques, du parasitisme au mutualisme.

- Chez certains arthropodes, *Wolbachia* s'est adaptée à la vie **parasitaire**, entraînant chez eux des modifications phénotypiques assez profondes. Elle peut manipuler leur physiologie et notamment diriger leur reproduction par différents mécanismes : **incompatibilité cytoplasmique** entre l'ovaire et les spermatozoïdes, **parthénogénèse**, **féminisation** et male-killing [41]. Ces manipulations lui permettent d'optimiser sa propre propagation en maximisant l'efficacité de la transmission verticale : ce sont donc pour les espèces concernées, de redoutables parasites de la reproduction.

Cependant, ces dernières années, plusieurs études ont montré que la relation existant entre *Wolbachia* et plusieurs arthropodes présentait des caractéristiques mutualistes. Par exemple, la bactérie pourrait avoir des effets positifs sur la fécondité et la longévité de différents arthropodes [42], en leur procurant entre autres une protection contre les infections virales [43] [44] ou certains champignons pathogènes [45].

- En revanche, chez les filaires concernées par la symbiose, sa présence paraît essentielle à l'embryogénèse, à la croissance et à la fécondité des vers. Plusieurs observations ont ainsi conduit à qualifier la relation entre *Wolbachia* et les filaires de **mutualisme obligatoire** :
 - Les phylogénies de l'endosymbionte et de l'hôte sont semblables et indiquent une coévolution durable et stable, impliquant une dépendance réciproque.
 - Au sein des espèces infectées, chaque individu contient *Wolbachia*
 - Un traitement antibiotique par la doxycycline par exemple, ciblant *Wolbachia*, a des effets délétères sur la fertilité, le développement et la viabilité des filaires qui contiennent la bactérie (mais pas chez ceux qui en sont dépourvus) : cela indique qu'elle est effectivement indispensable à leur prospérité [42][46][47][48].

- *Wolbachia* semble [49]:
 - Apporter des métabolites indispensables à la filaire, qui lui en fournirait d'autres en retour
 - Protéger le parasite des défenses immunitaires de l'hôte définitif.

Toutefois, comme nous l'avons vu, plusieurs filaires ne contiennent pas ou plus la bactérie. Ces pertes indépendantes sont difficilement conciliables avec l'hypothèse d'un mutualisme obligatoire, sauf s'il s'est produit un transfert latéral des gènes essentiels de *Wolbachia* dans le génome de ces espèces. Or, cela semble peu probable car les fragments de gènes de *Wolbachia* que l'on y a retrouvés jusqu'à présent sont courts et dégénérés [38].

De plus, il semble qu'il existe chez *M. perstans* des populations infectées par *Wolbachia* (supergroupe F) et d'autres dépourvues de la bactérie en fonction des régions d'Afrique [50]. Cette observation reste à confirmer. Ce cas contrasterait avec les autres espèces filariennes concernées par la symbiose, chez qui chaque individu est infecté. Néanmoins, il est probable qu'un transfert récent d'une souche affectant les arthropodes se soit produit dans ces populations de *M. perstans* car la bactérie retrouvée appartient au supergroupe F (commun aux arthropodes et aux filaires, cf. classification de *Wolbachia* dans la seconde partie).

Jusqu'à présent, il était donc largement admis que *Wolbachia* était un endosymbiote **mutualiste obligatoire** chez les **nématodes**, alors qu'elle représentait un **parasite** pour les **arthropodes**, détournant leur reproduction pour produire de plus en plus de femelles infestées. Mais, si elle semblait auparavant évidente, cette distinction simpliste faite entre les arthropodes et les nématodes filaires mérite d'être affinée.

d. HYPOTHESES SUR LA NATURE DE LA RELATION UNISSANT *WOLBACHIA* AUX FILAIRES

Trois hypothèses sont étudiées pour expliquer ce que la bactérie apporte aux filaires; elles ne s'excluent pas mutuellement :

- Hypothèse du mutualisme nutritionnel
- Hypothèse du mutualisme défensif
- Hypothèse d'une forme extrême de parasitisme de la reproduction

i. *MUTUALISME NUTRITIONNEL*

La comparaison des génomes de *Wolbachia* et de ses hôtes nématodes suggère que *Wolbachia* pourrait contribuer à leur biologie grâce à différentes voies métaboliques intactes chez la bactérie mais incomplètes, voire absentes chez le nématode. *Wolbachia* pourrait procurer des métabolites au ver, soit parce qu'ils ne seraient pas disponibles autrement, soit parce qu'ils représentent une ressource limitée à certains moments du cycle du parasite.

Chez *B. malayi*, les principaux candidats métaboliques supposés être fournis par *Wolbachia* (notée wBm, *Wolbachia* présente dans *B. malayi*) étaient l'hème, la riboflavine et le FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) ainsi que les nucléotides en période de haute demande métabolique [51]. Chez *Onchocerca ochengi*, parasite le plus proche d'*O. volvulus*, l'étude de *Wolbachia* (notée wOo, *Wolbachia* présente dans *O. ochengi*) a récemment mis en évidence de grosses différences par rapport à wBm, notamment au niveau de ses capacités métaboliques. Le génome de wOo est d'ailleurs le plus petit génome de *Wolbachia* séquencé jusqu'à présent (11% plus petit que celui de wBm), avec le plus faible contenu en C+G et la plus faible densité génique [49].

Pistes de la riboflavine et du FAD

Chez wOo, beaucoup d'enzymes de la voie de la riboflavine trouvées chez wBm ont été perdues, dont la FAD synthase, ce qui la rend incapable de fournir la riboflavine ou le FAD à son hôte [49].

Piste de l'hème

Tous les composants de la voie de synthèse de l'hème trouvés dans le génome des autres *Wolbachia* sont également présents chez wOo.

Or, c'est une voie de biosynthèse absente ou incomplète chez les nématodes, qu'ils soient parasites ou non [52]. Mais elle est presque universellement conservée chez les bactéries : *Wolbachia* n'étant pas la seule à pouvoir fournir cette ressource, l'hème n'explique pas à elle seule la relation symbiotique qui unit cette bactérie aux filaires [49].

Piste des nucléotides

Cette piste est plus spécifique car la capacité à synthétiser des nucléotides de novo a été perdue par de nombreuses bactéries pathogènes ou endosymbiotiques [51]. Or l'analyse du transcriptome a révélé que les catégories fonctionnelles les plus hautement exprimées chez wOo sont [49]:

- Le métabolisme protéique, dont la traduction, avec un fort profil ATP synthase retrouvé dans le protéome
- Le métabolisme ARN
- La réponse au stress oxydatif.

La forte expression de composants de la chaîne respiratoire retrouvés chez wOo dans l'hypoderme des vers suggère que la principale molécule délivrée à son hôte est l'ATP plutôt qu'un autre nucléotide triphosphate qui servirait à la synthèse nucléique. En outre, l'un des premiers signes de morbidité constatés chez les vers adultes après un traitement antibiotique est la réduction de leur motilité [53]. De plus, l'observation de l'ultrastructure des cordes hypodermiques chez l'*O. ochengi* adulte révèle une densité en *Wolbachia* dans les cellules infectées bien supérieure à celle des mitochondries [53]: cela pourrait indiquer que la production d'énergie a été confiée au symbiote. *Wolbachia* récupérerait donc le rôle de l'organite (déplacement fonctionnel).

Piste du fer

Chez les insectes, plusieurs constats indiquent un rôle clé de *Wolbachia* dans le maintien de l'homéostasie du fer [54] [55]. La bactérie pourrait donc aider ses hôtes à acquérir et à garder le fer. wOo stimulerait l'expression d'un facilitateur de la diffusion des cations dans le soma de l'hôte. La vacuole bactériophage semble alors servir de zone tampon pour les échanges entre les ferroprotéines de l'hôte et les cations ferriques.

Bilan

Le métabolisme des nucléosides et des nucléotides est bien représenté mais les voies de biosynthèse des cofacteurs et des vitamines sont exprimées à un niveau assez faible.

Ainsi, *Wolbachia* pourrait produire de l'énergie dans les tissus somatiques, aider son hôte vis-à-vis du fer et de l'hème, mais il est difficile de trouver des arguments plaçant en faveur d'un approvisionnement du ver en vitamines ou cofacteurs.

En retour, le ver pourrait par exemple fournir des acides aminés, le coenzyme A, le NAD, la biotine, l'acide lipoïque, l'ubiquinone, le folate (vitamine B9) et le phosphate de pyridoxal (dérivé de la vitamine B6) à la bactérie, celle-ci étant partiellement voire complètement dépourvue de leur voie de synthèse [51].

ii. MUTUALISME DEFENSIF

Wolbachia peut interagir indirectement avec le système immunitaire de l'hôte définitif des filaires (et peut-être même avec celui de l'hôte intermédiaire), contribuant à l'échappement du parasite au système immunitaire. Le rôle de *Wolbachia* dans la biologie des filaires pourrait alors être assimilé à un mutualisme défensif.

Parmi les protéines abondantes, qui font d'ailleurs partie des éléments les plus conservés entre wOo et wBm, on retrouve des ligands des récepteurs toll-like (TLR), connus pour stimuler une réponse immunitaire puissante chez les mammifères [49]: GroEL (HSP60 chez les eucaryotes), WSP et PAL.

L'abondance des ligands aux TLR dans le protéome de wOo semble indiquer que *Wolbachia* ne fait pas que stimuler la réponse immunitaire chez les mammifères. Elle peut également la manipuler de façon à ce que l'hôte puisse supporter l'infection durant toute la durée de vie de la filaire.

Ainsi *Wolbachia* peut médier différentes interactions dans des compartiments tissulaires différents, malgré une grosse réduction de son génome.

Phase invasive

Au cours de la phase précoce de l'infection, l'inflammation induite par *Wolbachia* favoriserait la migration vasculaire des larves infectantes L3 de *Litomosoides sigmodontis* [56]. *Wolbachia* neutralise CCL17, cytokine impliquée dans les réactions immunitaires innées qui contrôlent l'invasion des filaires. Résultat : l'accumulation et la dégranulation des mastocytes augmentent la perméabilité vasculaire, favorisant l'infection par les filaires (voie TLR2).

Phase d'état

Wolbachia exprime de nombreuses protéines immunogéniques qui divertissent le système immunitaire et induisent une réponse antifilarienne inefficace [49].

La longévité d'*O. volvulus* dépend également de sa capacité à résister à la réponse immunitaire locale de l'hôte définitif lorsqu'il est emprisonné dans les onchocercomes. Au sein des nodules, la bactérie recrute de nombreux neutrophiles autour des vers adultes d'*O. ochengi* [57]. Ces cellules inoffensives empêchent l'approche des éosinophiles dont la dégranulation est capable de détruire les filaires.

iii. UNE FORME EXTREME DE PARASITISME DE LA REPRODUCTION ?

Pour ce qui est du rôle que joue *Wolbachia* dans les cellules germinales des femelles, les choses sont moins évidentes. Il a été suggéré que wBm apporte des nucléotides à l'hôte durant les périodes du cycle où la demande est la plus forte... à savoir durant l'embryogénèse [51]. Mais les données obtenues sur l'expression des gènes de wOo traduisent au contraire une compétition intense entre le ver et la bactérie pour les nucléotides durant l'ovogénèse [49].

Or, l'infection des cellules germinales femelles par *Wolbachia* a su se maintenir malgré un possible effet délétère sur l'hôte. Elle pourrait créer une dépendance assez rapide chez l'hôte sans avantage évident pour lui, ce qui représenterait un « parasitisme obligatoire ».

Dans cette hypothèse, l'infection par *Wolbachia* acquiert par la suite des caractères mutualistes [49]. Cela expliquerait l'existence de filaires chez qui *Wolbachia* est absente de l'hypoderme [36] : ils pourraient être à un stade précoce de l'infection par la bactérie.

iv. CONCLUSION

La nature précise de l'association liant *Wolbachia* aux filaires demeure énigmatique. La capacité de *Wolbachia* à effectuer une **respiration aérobie** et à **métaboliser le fer** tandis qu'elle maintient une **forte réponse au stress oxydatif** sont des mécanismes clés qui favoriseraient l'infection des tissus somatiques chez les filaires.

Chez la plupart des filaires, l'hypothèse la plus probable est celle du mutualisme. Il serait le résultat de la colonisation secondaire des cordes hypodermiques par *Wolbachia*. Comme les espèces réactives de l'oxygène sont l'un des principaux moteurs du vieillissement [58], le bénéfice pour l'hôte serait l'augmentation de leur durée de vie reproductrice : les femelles d'*O. volvulus* sont fécondes jusqu'à > 10 ans contre une vie d'environ 1 an pour *O. flexuosa* dépourvue de la bactérie [49].

Pour la plupart des espèces concernées par la symbiose, la présence de *Wolbachia* semble indispensable à leur survie. Mais les chercheurs n'expliquent pas encore comment les filaires dépourvues de la bactérie ont pu s'en affranchir.

2° partie

Étude d'une filariose humaine :
l'onchocercose

I. CONSTAT EPIDEMIOLOGIQUE : IMPORTANCE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE L'ONCHOCERCOSE

1) DANS LE MONDE

L'onchocercose touche plus de 37 millions de personnes à travers le monde et notamment en Afrique (Figure 12). 89 millions de personnes sont dans des zones à risques (estimations 2005). [59]

Elle est la principale cause de cécité en pays tropicaux. A l'échelle mondiale, elle représente la deuxième cause infectieuse de cécité derrière le trachome (*Chlamydia trachomatis*). Elle serait à l'origine de 500 000 déficiences visuelles et 270 000 cécités dans le monde.

Cette parasitose sévit essentiellement en Afrique tropicale (90% des cas), où elle représente un vrai problème de santé publique. Dans les communautés d'Afrique de l'Ouest où elle sévit le plus sévèrement, l'onchocercose a rendu aveugles jusqu'à 50% des hommes de plus de 40 ans.

Elle touche également le Yémen et l'Amérique centrale (6 pays d'Amérique latine), en particulier dans les régions de hauts plateaux.

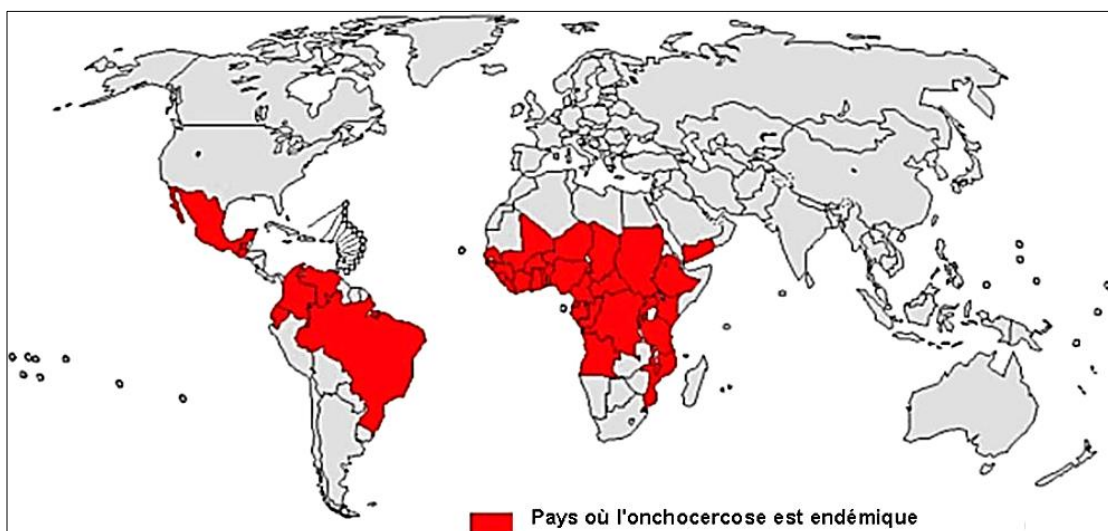


Figure 12 : Carte mondiale de l'onchocercose [60]

2) EN FRANCE

De rares cas sporadiques sont observés, et ils ne concernent que des résidents expatriés ayant longuement séjourné en pays endémique [14].

Le risque pour les voyageurs est globalement faible, puisque comme nous l'avons déjà souligné, toute augmentation de la charge parasitaire des onchocercs adultes nécessite une réexposition de l'Homme aux larves au stade L3. La contamination implique donc une exposition prolongée aux vecteurs dans les zones d'endémie.

II. L'AGENT PATHOGENE ET SA TRANSMISSION A L'HOMME

L'onchocercose est due à un nématode du sang, *Onchocerca volvulus*, transmis à l'homme par la piqûre d'une minuscule mouche noire infectée : la similie.

1) LE PARASITE : *ONCHOCERCA VOLVULUS*

a. LE CYCLE DU PARASITE

L'onchocercose est caractérisée par la présence de vers adultes dans des nodules fibreux sous-cutanés de l'homme : il est donc l'hôte définitif puisqu'il héberge la forme sexuée du parasite et lui permet de se reproduire (Figure 13 : partie du cycle en bleu). Le vecteur est un arthropode, et plus précisément une pseudo mouche, la similie (Figure 13 : partie du cycle en rouge).

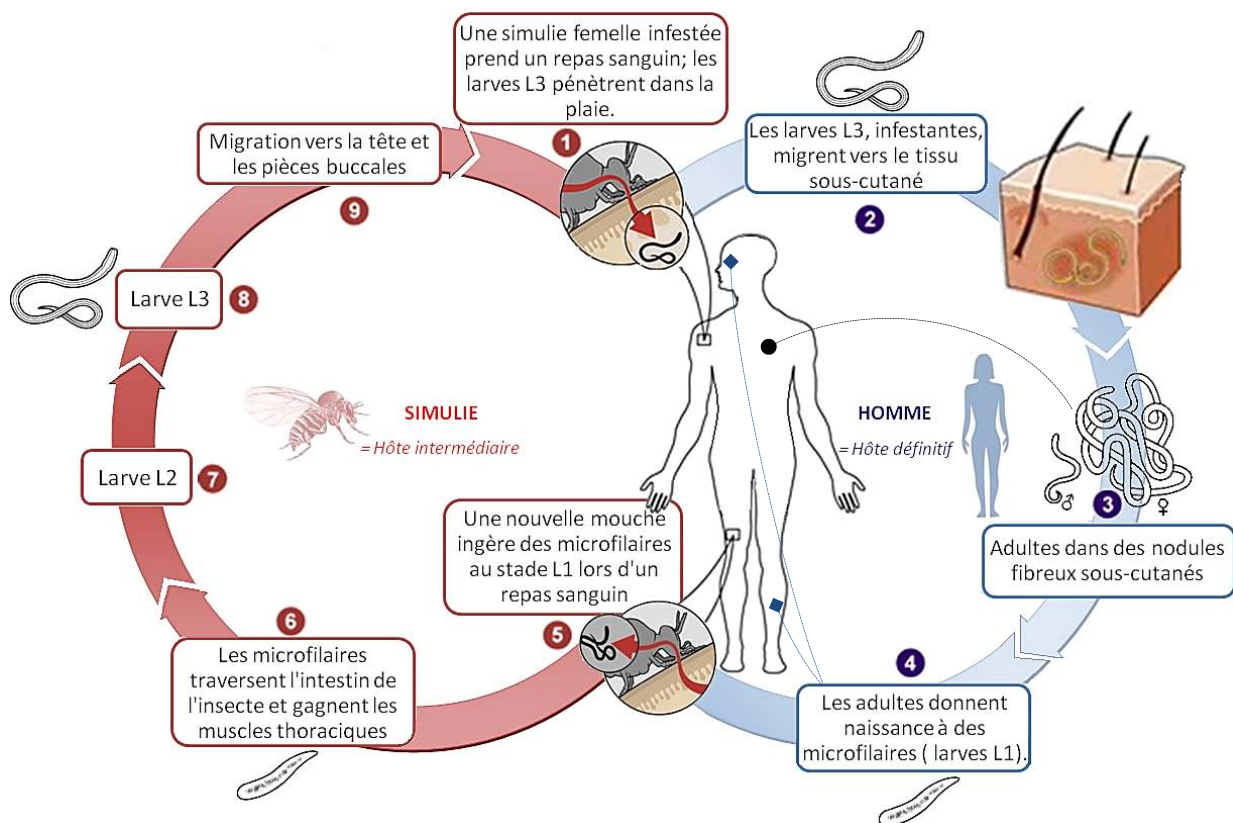


Figure 13: Cycle biologique d'*Onchocerca volvulus*.

Les flèches en pointillés relient les signes cliniques observés chez l'homme aux formes du parasite qui en sont à l'origine : les vers adultes forment les nodules onchocerquiens (schématisés par le point ●) tandis que les microfilaries sont à l'origine des syndromes cutanés et oculaires (schématisés par les losanges ◆).

La transmission à l'homme se fait par la morsure d'une femelle de similie infectée : les larves L3 accumulées dans le labium de l'insecte sont déposées sur la peau au cours du repas sanguin.

Une fois dans le corps humain (qu'elles gagnent par pénétration transcutanée active), les larves L3 mettent trois mois à un an pour devenir adultes. Les adultes vivent 10 à 15 ans au sein de l'homme.

Les femelles adultes vivent pelotonnées dans des nodules sous-cutanés, quelquefois près des muscles ou des articulations. Les mâles migrent de nodules en nodules pour féconder les femelles. Celles-ci produisent chaque jour des milliers de microfilaries (larves L1, longévité de 2 ans dans le derme), qui migrent dans l'épiderme, où elles causent une dermatite, puis gagnent les yeux, où elles provoquent des lésions qui mènent progressivement à la cécité.

Lors d'un repas sanguin sur une personne infestée, la similie ingère des larves L1 qui migrent dans ses muscles thoraciques pour se transformer en une dizaine de jours, en larves L2 puis L3 infectantes. A ce stade, les larves gagnent la tête et les pièces buccales de l'insecte afin de pouvoir contaminer un autre être humain lors d'un repas ultérieur.

b. MORPHOLOGIE DES MICROFILAIRES ET DE LA FORME ADULTE

► Microfilaires

Les microfilaires (stade L1), dépourvus de gaine, mesurent 250 à 300 μm de long [61] sur 5 à 9 μm de large. Très mobiles, elles se déplacent en effectuant de brusques mouvements de contorsion. Leur extrémité antérieure est légèrement dilatée en « baguette de tambour » et leur extrémité caudale est courbée et effilée [62].

Elles se raccourcissent et s'épaississent pour devenir des larves L2, puis doublent de longueur et deviennent robustes et très actives : ce sont les larves infectantes L3 (Figure 14).



Figure 14: transformation d'une larve d'*Onchocerca volvulus*: passage du stade L2 au stade L3 [63]

► Adultes

Recouverts d'une cuticule lisse, les onchocerques adultes sont longs et minces, avec des extrémités non pointues (Figure 15):

- Les mâles mesurent entre 2 et 4 cm de long [64] pour une largeur de 130 à 210 μm
- Les femelles sont plus grandes et plus larges que les mâles, mesurant 35 à 70 cm de long pour 270 à 400 μm de large ; elles vivent pelotonnées dans les nodules cutanés.

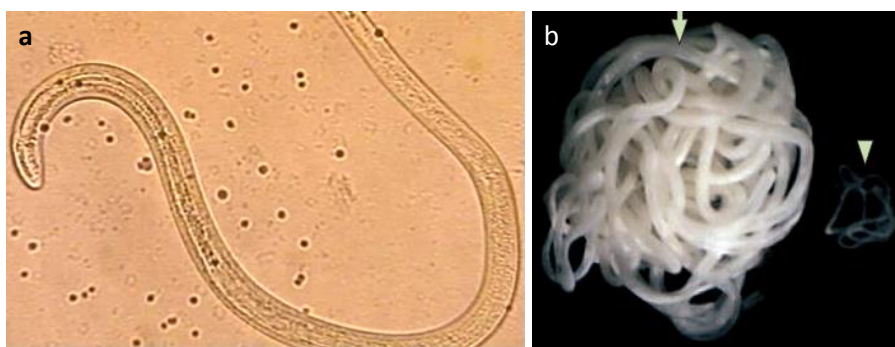


Figure 15: *Onchocerca volvulus* adultes.

a. *Onchocerque adulte observé au microscope* [65]

b. *Onchocerques adultes extraits de nodules cutanés : femelle à gauche et mâle à droite* [66]

Les vers adultes n'ont pas de capsule buccale. La bouche est entourée de 2 cercles constitués chacun de 4 papilles mais elle est dépourvue de lèvres. L'œsophage n'est pas divisé.

L'extrémité postérieure des mâles est recourbée ventralement et porte 6 à 8 paires de papilles postanales et 4 paires de papilles anales.

Chez les femelles, la vulve se trouve directement derrière l'extrémité postérieure de l'œsophage [62].

c. INTERACTIONS IMMUNOLOGIQUES

Blotties au sein des nodules, les femelles onchocercs adultes sont relativement protégées de la réponse immunitaire de leur hôte [67]. Les microfilaires et les mâles adultes (qui migrent dans le derme où ils vont de nodule en nodule) y sont plus exposés.

La longévité des vers adultes au sein de l'Homme montre qu'ils ont développé un remarquable système d'échappement à notre système immunitaire.

d. LE RESERVOIR

Le réservoir de parasites est essentiellement l'homme.

2) LA BACTERIE : WOLBACHIA

a. CLASSIFICATION

Bien que non spécifiques, plusieurs caractères phénotypiques avaient justifié le classement de *Wolbachia* au sein de la famille des Rickettsiaceae : bactérie **intracellulaire** de **petite** taille appartenant au groupe des bactéries **Gram négatif**, pouvant être associée à des **arthropodes**.

L'étude phylogénique des rickettsies a récemment conduit à un grand remaniement de cette classification. Elle s'est basée sur l'analyse de séquences géniques, notamment sur celle du gène 16S de l'ADN ribosomal. Pour *Wolbachia pipientis*, la phylogénie obtenue a été confirmée par l'analyse de la séquence du gène codant la citrate-synthase (*glcA*). Le genre *Wolbachia* est très proche, mais reste indépendant, des genres *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Rickettsia* et *Neorickettsia*, qui regroupent également des bactéries intracellulaires [68].

Pour beaucoup de chercheurs, le terme « *Wolbachia* » désigne aussi bien *Wolbachia pipientis* que ses homologues, la distinction entre les différentes espèces étant encore incertaine.

La classification proposée par ITIS (Integrated Taxonomic Information System) semble être la plus communément admise (Tableau 4). Elle regroupe les trois espèces dans le genre *Wolbachia*:

Tableau 4 : Classification des 3 espèces de *Wolbachia* selon l'ITIS [69].

	<i>Wolbachia pipientis</i> , <i>W. melophagi</i> , <i>W. persica</i>
Règne	Bacteria
Embranchement	Proteobacteria
Classe	Alphaproteobacteria
Ordre	Rickettsiales
Famille	Anaplasmataceae
Genre	<i>Wolbachia</i>

La classification proposée par NCBI Taxonomy Browser les classe dans différents ordres (Tableau 5):

Tableau 5 : Classification des 3 espèces de *Wolbachia* selon NCBI [5].

	<i>Wolbachia pipientis</i>	<i>Wolbachia melophagi</i>	<i>Wolbachia persica</i>
Classe	Alphaproteobacteria	Alphaproteobacteria	Gammaproteobacteria
Ordre	Rhizobiales	Rickettsiales	Thiotrichales
Famille	Anaplasmataceae	Bartonellaceae	Francisellaceae
Genre	<i>Wolbachia</i>	<i>Bartonella</i>	Non classé

Des phylogénies réalisées avec des marqueurs très variables ont permis de regrouper les différentes souches de *Wolbachia pipientis* en supergroupes plus ou moins bien établis. Cette classification variant sensiblement en fonction des marqueurs retenus, mon choix s'est porté sur une étude relativement récente combinant l'analyse de plusieurs marqueurs [70]. Elle propose de distinguer 8 supergroupes notés de A à H (Figure 16) :

- Les supergroupes A, B, E, H et G affectent les arthropodes
- Les supergroupes C et D se limitent aux filaires
- Le supergroupe F est retrouvé chez les arthropodes et les filaires, indiquant une acquisition plus récente et indépendante de celle survenue pour les supergroupes C et D.

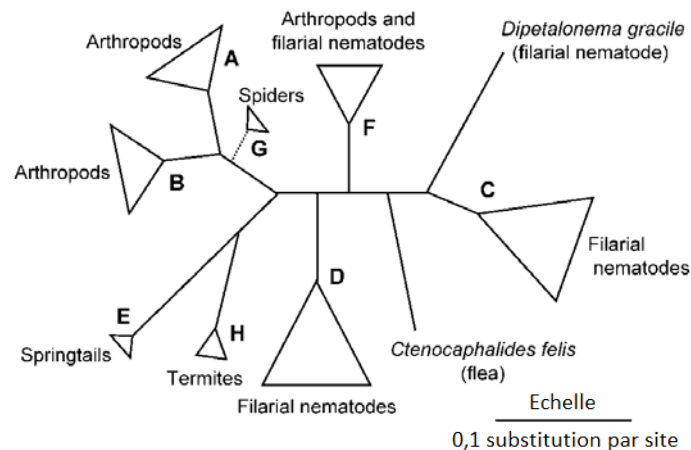


Figure 16: Diagramme schématisant la phylogénie de *W. pipientis* obtenue grâce à l'étude phylogénétique de 4 gènes (*ftsZ*, *groEL*, *gltA* et *dnaA*).

D'après Lo et al [70], les lettres représentent les supergroupes qui ont été confirmés par l'étude de ces 4 gènes. La position du supergroupe G est provisoire puisqu'elle a été estimée en utilisant les gènes *wsp* et *16SrRNA*. *Dipetalonema gracile* et *Ctenocaphalides felis* n'ont pas encore été classifiés parmi les supergroupes existants.

En pratique, on désigne *Wolbachia* par l'espèce chez qui elle est retrouvée, par exemple :

- wBm désigne la bactérie *Wolbachia* retrouvée chez la filaire *Brugia malayi* ; elle appartient au supergroupe D, comme celles de *W. bancrofti* et de *Litomosoides sigmodontis*
- wOo est retrouvée chez *Onchocerca ochengi* ; elle appartient au supergroupe C, comme la bactérie retrouvée chez *O. volvulus* et celle de *Dirofilaria immitis*.

b. LOCALISATION ET TRANSMISSION DE LA BACTERIE

Chez *Onchocerca volvulus*, *Wolbachia* est présente, en quantités variables, au sein de chaque individu et dans toutes les phases du cycle de développement.

Elle a été mise en évidence dans les **cordes latérales** (hypoderme) des vers adultes et dans le **système reproducteur des femelles** où elle se transmet de façon transovarienne (Figure 17): on la retrouve dans les ovaires, les ovocytes, et les embryons contenus dans l'utérus [30]. Elle n'est jamais retrouvée dans le système reproducteur des mâles.

Elle se localise dans le **cytoplasme des cellules hôtes**, chaque bactérie résidant à l'intérieur d'une **vacuole**. Lors de périodes de croissance rapide, il arrive que plusieurs bactéries en division soient présentes au sein de la même vacuole. Ce phénomène paraît être caractéristique des *Wolbachia* chez les filaires, et s'observe particulièrement au sein de jeunes onchocerques adultes.

Bien que leur **transmission** soit essentiellement **verticale** (de la mère aux descendants), à travers le cytoplasme des ovocytes [35], une transmission **horizontale** est également possible, ce qui explique son très vaste spectre d'hôtes parmi les invertébrés.

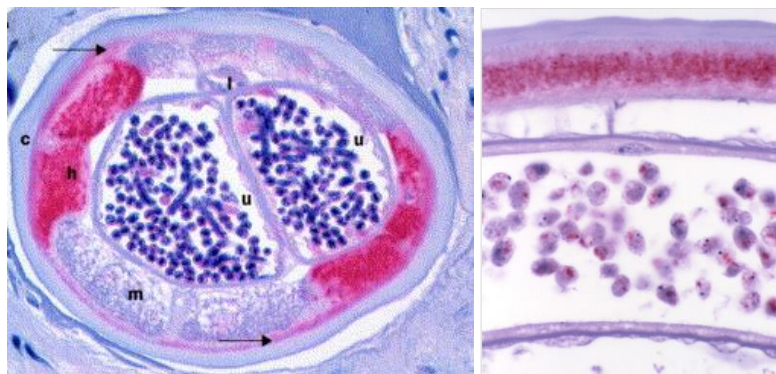


Figure 17: Coupes transversales d'*Onchocerca volvulus* adulte montrant la localisation de *Wolbachia*. Photo de gauche : *Wolbachia* est mise en évidence par un antisérum de lapin dirigé contre l'hsp-60 bactérienne. Les bactéries apparaissent colorées en rouge (éléments corpusculaires) dans les cordes hypodermiques (h), mais sont absentes dans la cuticule (c), la masse musculaire (m), l'intestin (i), et l'épithélium utérin (u). Les flèches indiquent des colorations moins intenses et non corpusculaires qui ne correspondent pas à *Wolbachia* (hsp60 d'*Onchocerca volvulus* ?). [71]
A droite : Mise en évidence de *Wolbachia* (en rouge) au sein des cellules hypodermiques des cordes latérales et au sein d'embryons dans l'utérus d'une femelle d'*O. volvulus*. [35]

c. DESCRIPTION

Cette bactérie polymorphe peut se présenter sous **trois formes** distinctes. Tout au long de son cycle de développement, on rencontre :

- Une forme **sphérique** de 0,25 à 0,6 μm de diamètre
- Une forme plus allongée de **bâtonnet**, pouvant atteindre une longueur de 1,5 μm [31] [72]
- Ou une forme **ovoïde** intermédiaire, caractérisée par une inclusion dense [30].

Des études complémentaires sont indispensables pour comprendre les fonctions de chacune de ces formes durant le cycle de vie de la filaire. Certains chercheurs supposent que *Wolbachia* pourrait avoir un cycle *Chlamydia-like* et que la forme intermédiaire serait la forme infectieuse de la bactérie [73].

Endosymbiote obligatoire, *Wolbachia* a un génome de petite taille, ce qui traduit la perte d'un certain nombre de voies de biosynthèse essentielles.

Elle a perdu en grande partie la structure habituelle de la paroi cellulaire des bactéries Gram négatif. Elle ne possède pas de paroi bactérienne : ce sont des analyses génétiques qui ont permis son classement dans le groupe des bactéries Gram négatif.

3) LE VECTEUR : LA SIMULIE

Onchocerca volvulus est transmis à l'homme par la **morsure d'une similie**, insecte de l'ordre des Diptères [69]. Le vecteur majoritaire en Afrique (95% des cas) est le complexe d'espèces ***Simulium damnosum* sensu lato** (similie damnée), que l'on retrouve dans les régions tropicales et tempérées d'Afrique et au Moyen Orient. En Afrique de l'Est, *Simulium neavei* est également vectrice de l'onchocercose. En Occident, *S. ochraceum* (Amérique centrale et du Sud), *S. metallicum* et *S. callidum* (Amérique centrale), *S. guianense*, et *S. exiguum* sont les vecteurs les plus fréquents [74].

Cette petite mouche noire, également appelée « moucheron à tête noire », se reproduit dans les **cours d'eau agités** et abonde le long de leurs rives fertiles en zone intertropicale, augmentant le risque de cécité pour les personnes vivant à proximité. Cela explique pourquoi l'onchocercose est souvent appelée « cécité des rivières ».

Sa **morsure** est **très douloureuse** car sa salive est toxique, provoquant de fortes réactions locales. Les habitants des zones endémiques y sont continuellement exposés.

a. CYCLE DE VIE

Après copulation, le sperme du mâle est stocké dans une spermathèque chez la femelle. Il permet de féconder les œufs une fois qu'ils sont matures, puis la simule pond en masse (700 à 1000 œufs en moyenne, regroupés en amas gluants) juste en dessous de la surface de l'eau, sur des végétaux ou des rochers immergés (Figure 18). Les œufs éclosent au bout de quelques jours, libérant les larves aquatiques qui se fixent à la végétation ou à des supports rocheux grâce à leur pseudopode abdominal. Le stade larvaire dure 7 à 14 jours et comporte sept étapes. Puis, après 2 à 6 jours de stade nymphal, la simule (stade imago) émerge à la surface dans une bulle d'air protectrice. Elle vit ensuite 3 à 4 semaines hors de l'eau en tant qu'adulte [62].

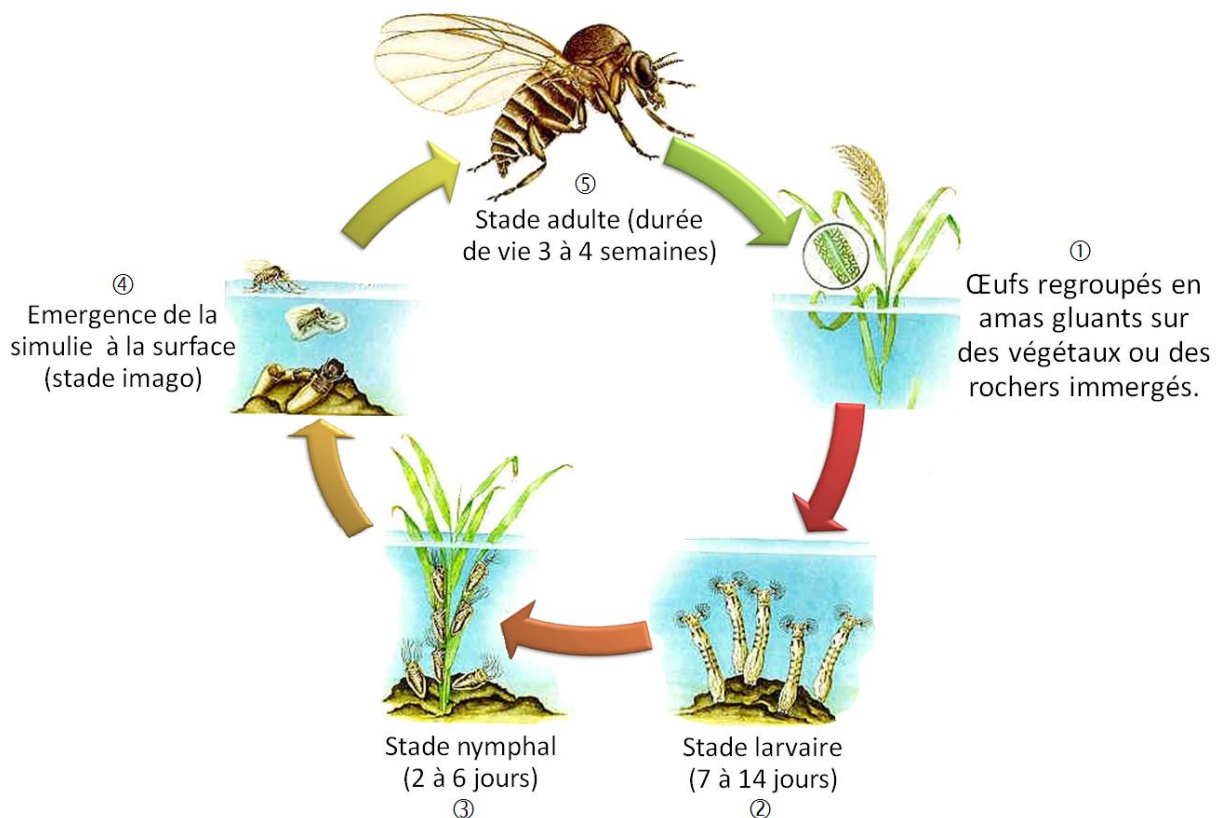


Figure 18 : Cycle de vie de la simule [75]

b. MORPHOLOGIE DES DIFFERENTES FORMES

► Oeufs (Figure 19)

Les œufs de *Simulium damnosum* mesurent environ 200 µm de long.

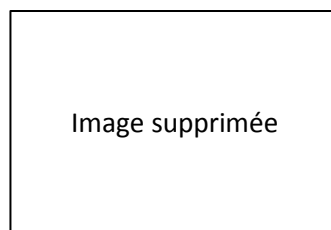


Figure 19 : Oeufs de simule sur un végétal [76]

► Larves

Une fois matures, les larves aquatiques peuvent atteindre une longueur de 5,5 à 9,5 mm. Elles sont mobiles mais se fixent sur des supports immergés dans l'eau (Figure 20). Détritophages, elles se nourrissent passivement.



Figure 20: Larves de simule.

Les larves sont visibles sur leur support végétal baignant dans une rivière [65].

Elles présentent trois caractéristiques :

- La tête porte une paire de « ventilateurs céphaliques » utilisés pour l'alimentation (soies prémandibulaires).
- Deux pseudopodes ou "faux pieds" : organes de fixation consistant chacun en une série de 30 à 50 rangées de crochets, ils permettent aux larves de se déplacer en arpentant leur support
 - Le pseudopode thoracique est situé sur la face ventrale immédiatement derrière la tête
 - Le pseudopode abdominal se trouve à l'extrémité postérieure du corps, il forme un disque adhésif et permet la fixation des larves sur un substrat.
- Les glandes séricigènes sécrètent des gouttes de soies qui permettent d'ancrer les crochets.

► Adultes

Les adultes de *S. damnosum* ne mesurent que 3 à 4 mm de longueur. Le corps se compose d'une tête, d'un thorax bossu, et d'un abdomen (Figure 21). Les deux sexes ont une bande blanche visible sur chacun des tarses postérieurs.

Un dimorphisme sexuel permet de distinguer les sexes : les mâles sont de couleur noire, les femelles plutôt grisâtres. En outre, les mâles ont un point argenté réfléchissant sur leur abdomen qui aide à la reconnaissance par les femelles pendant l'accouplement.

Quant aux femelles, leur mâchoire inférieure est plus grande que celle des mâles : elle est dotée d'une rangée de dents utiles pour la morsure [62].



Figure 21: Photographies de simulies adultes [77]

C. BIOLOGIE DES SIMULIES

La biologie des simules, nécessitant pour leur développement larvaire un milieu hydrique très oxygéné donc agité (eau douce d'un fleuve, rapides des rivières, cascade), conditionne la localisation des foyers d'endémie. Les trois stades pré-imaginaux (œuf, larve, nymphe) sont aquatiques ; les larves captent l'oxygène de l'eau.

Seules les femelles sont hématophages car leur ovulation nécessite un repas sanguin. Leur activité est diurne : début de matinée / fin d'après-midi.

4) LES FACTEURS INFLUENÇANT LA TRANSMISSION A L'HOMME

Une fois adultes, les simules gagnent les forêts et les savanes (champs, plantations) bordant les cours d'eau douce (rivières, ruisseaux). Elles sont exophiles, c'est-à-dire qu'on ne les rencontre que dans la nature et non dans les habitations.

Les populations habitant à proximité des gîtes larvaires sont les plus à risque. En fonction du potentiel annuel de transmission, on définit les villages de 1°, 2° et 3° ligne.

Certaines professions sont particulièrement exposées, comme les agriculteurs, les chasseurs... Mais dans les villages endémiques, personne n'est à l'abri des simules: les femmes lavent leur linge dans les rivières, et les enfants, qui les accompagnent, y jouent (Figure 22).



Figure 22 : Femmes et enfants lavant du linge dans une rivière [65]

III. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'onchocercose est une maladie des yeux et de la peau (Figure 23). Ses symptômes sont en grande partie causés par les microfilaires d'*Onchocerca volvulus*, qui vivent 1 à 2 ans dans le tissu sous cutané de l'homme et peuvent s'accumuler dans les yeux.

Les signes cliniques surviennent après une phase d'incubation silencieuse de 6 à 18 mois.

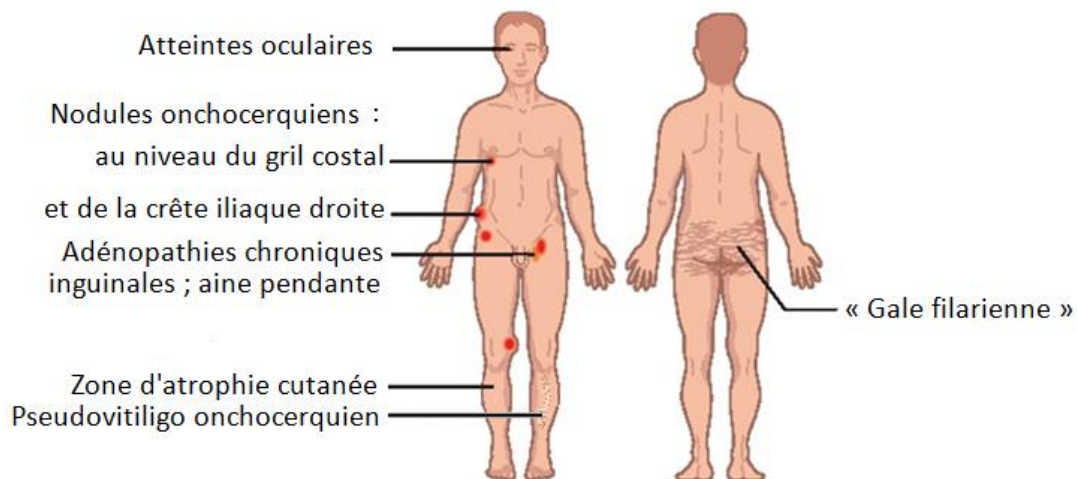


Figure 23: Localisations des manifestations de l'onchocercose [14].

1) LE SYNDROME CUTANE : LES ONCHODERMITES

Les manifestations cutanées sont dues aux microfilaires qui envahissent la peau, provoquant une inflammation puis des dommages à long terme de la peau.

Ce syndrome se manifeste par un prurit isolé qui s'accompagne ensuite de lésions cutanées donnant un prurigo très prurigineux. On parle d'**onchodermite papulaire aiguë**. Au début, les lésions cutanées, hyperpigmentées, sont difficiles à repérer sur peau noire. Les démangeaisons, insupportables, évoluent souvent par poussées. Les lésions de grattage qui en résultent laissent place à des cicatrices indélébiles. Aux phases aiguës de la maladie succèdent des **phases chroniques** durant lesquelles les symptômes sont plus supportables.

L'ensemble des lésions jeunes, plus ou moins surinfectées, et des lésions cicatricielles réalise un tableau de « **gale filarienne** » ou « **craw craw** », le plus souvent au niveau des fesses et des cuisses ainsi que dans la région lombaire (Figure 24, photo a). Très prurigineuse, elle se caractérise par des papules de taille variable, parfois surmontées d'une vésicule.

Une **dermatite lichenifiée** peut se développer après quelques années d'évolution (photo b). A certains endroits, la peau des malades se dessèche et s'épaissit (hyperkératose, squames). Elle prend un aspect pachydermique: on parle de « **peau de lézard** » [78].

Le contraire peut également se produire et la peau forme alors des plis en s'atrophiant, prenant un aspect « papier de cigarette ». La peau est sèche, ridée, et perd en élasticité, comme si elle vieillissait prématurément : on parle d'**atrophie cutanée sénile précoce** (photo c).

Dans les zones d'hyperendémie, il est fréquent d'observer, à un stade tardif donc chez des sujets généralement âgés, une **peau dépigmentée** dite « **de léopard** » au niveau inférieur des jambes (crêtes tibiales, photos d et e). La dépigmentation peut également toucher les organes génitaux [78].

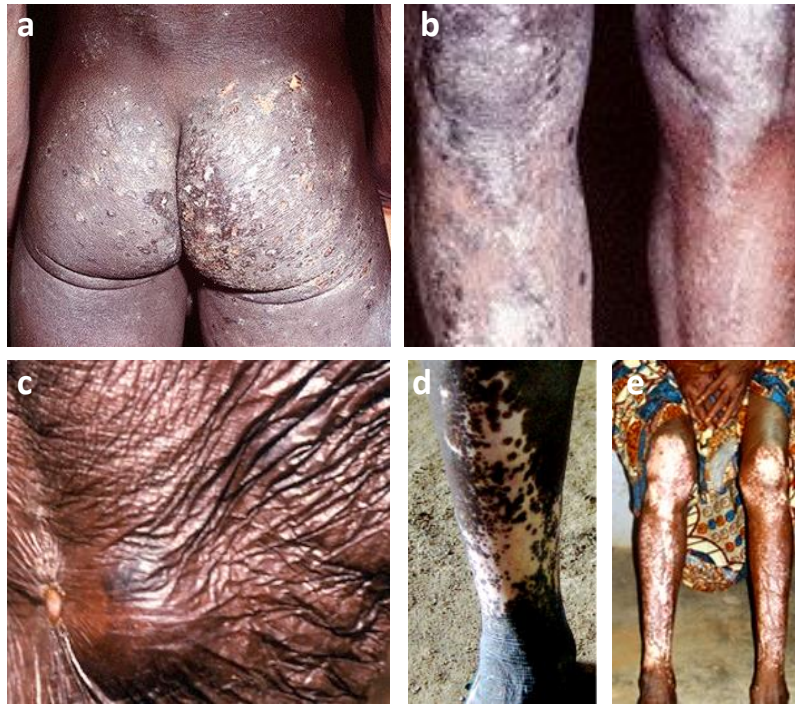


Figure 24: Différentes manifestations cutanées de l'onchocercose.

*a : Lésions cutanées à type de « gale filarienne ». b : Pachydermie (associée à une gale filarienne) [79]
c : Atrophie cutanée avec, en bas à gauche, un onchocercome [80]
d et e : Pseudo vitiligo onchocerquien affectant les crêtes tibiales [66] [13]*

► L'atteinte lymphatique

L'atteinte des ganglions inguinaux n'est pas commune ; elle se manifeste par un gonflement ganglionnaire indolore. Ces adénopathies inguinales chroniques peuvent évoluer vers le syndrome de l'« aine pendante » [78].

2) LE SYNDROME KYSTIQUE : NODULES ONCHOCERQUIENS OU « ONCHOCERCOMES »

Les onchocerques adultes s'enkystent dans des nodules sous-cutanés de taille variable (1 à 5 cm de diamètre en moyenne), aisément repérables et palpables (Figure 25). Les onchocercomes sont durs à la palpation car leur capsule externe est fibreuse ; ils roulent sous le doigt [78] mais peuvent s'ancrer profondément au fil des années.

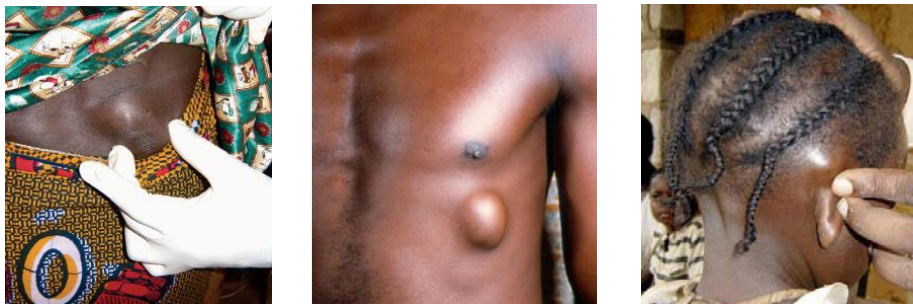


Figure 25: Exemples de nodules cutanés.

A gauche, au niveau de la hanche [66]. Au milieu, au niveau du gril costal chez un homme adulte [14]. A droite, derrière l'oreille d'une petite fille [13].

Les malades présentent généralement 1 à 3 nodules sur le corps (jusqu'à plusieurs dizaines), éventuellement gênants, mais qui ne sont pas douloureux et qui ne suppurent jamais.

Facilement extractibles, ils affectent le plus souvent des saillies osseuses: gril costal et crêtes iliaques en Afrique, nuque et tête en Amérique. En effet, en Amérique, les nodules sont préférentiellement situés au-dessus de la taille et notamment au niveau de la tête ; en Afrique, on les trouve plus souvent sur la moitié inférieure du corps.

3) LE SYNDROME OCULAIRE

A force d'infestations intenses et répétées, les microfilaires s'accumulent dans l'œil du malade et y séjournent. A leur mort, elles provoquent une réaction inflammatoire puis des lésions oculaires sévères au niveau de la cornée, de la rétine ou du nerf optique.

Le risque d'atteinte oculaire est plus important lorsqu'on retrouve des nodules sur la partie supérieure du corps ou sur la tête.

L'atteinte peut concerner la partie antérieure de l'œil (cornée), et/ou sa partie postérieure (rétine). Les premiers symptômes sont des démangeaisons, un larmoiement et une rougeur de l'œil. Ils s'accompagnent d'une photophobie, d'une gêne de la vision nocturne (héméralopie) puis diurne. Le champ visuel se rétrécit progressivement. La conséquence ultime de l'onchocercose est une cécité complète irréversible qui survient 10 à 15 ans après l'infection (Figure 26), voire plus tôt dans les villages de première ligne.

En Afrique de l'Ouest, il existe **deux formes distinctes** d'onchocercose oculaire : une **forme de forêt tropicale bénigne** qui aboutit rarement à la cécité, et une **forme de savane** africaine hautement cécitante ; cette distinction est moins évidente à l'Est. La disposition plus ou moins profonde des microfilaires dans le derme, variable selon les souches et le degré de contamination, pourrait en partie expliquer la sévérité des lésions oculaires [81].



Figure 26: Homme aveugle atteint d'onchocercose. [65]

a. RAPPEL ANATOMIQUE : STRUCTURE DE L'ŒIL

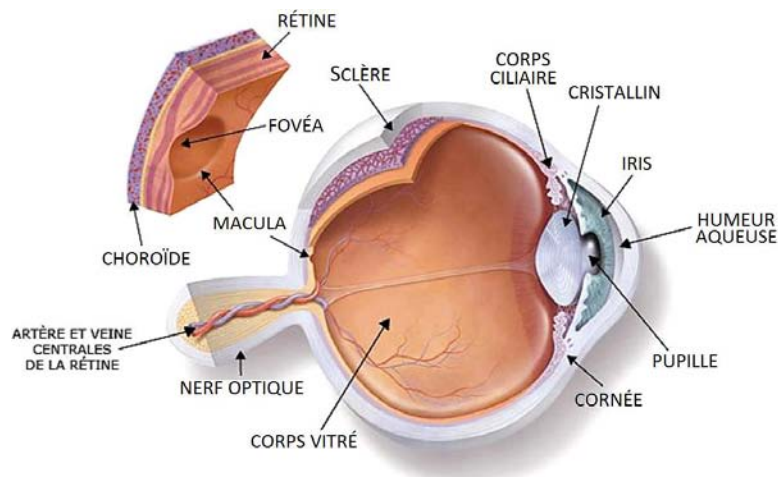


Figure 27 : Schéma d'un œil vu de profil (coupe longitudinale). [82]

On distingue deux segments oculaires :

- Le **segment antérieur** comprend la cornée, l'uvée (iris + choroïde + corps ciliaire), le cristallin et l'humeur aqueuse
- Le **segment postérieur** regroupe la rétine, le nerf optique, la choroïde et le corps vitré.

b. LES ATTEINTES DU SEGMENT ANTERIEUR

i. *Lésions de la cornée : les kératites*

Ce sont les atteintes oculaires les plus courantes de l'onchocercose. Bien visibles à la lampe à fente, elles se manifestent par des troubles de la vision avec baisse de l'acuité visuelle.

D'abord réversibles, elles aboutissent à l'opacification permanente de la cornée. [78]

- **Kératite ponctuée**: totalement réversible, elle se caractérise par la présence d'opacités blanchâtres arrondies ($\varnothing$ 0,5-1 mm) siégeant surtout dans la partie périphérique inférieure de la cornée et qui ne perturbent pas la vision.

Physiopathologie : réaction inflammatoire induite par la libération de *Wolbachia* lors de la dégénérescence des microfilaires (cf. § 5d).

- **Kératite semi-lunaire** : la confluence de ces opacités forme une taie en arc de cercle dans la partie inférieure de la cornée.

- **Kératite sclérosante**: cette tache, initialement blanche, se vascularise et se pigmente ; elle envahit toute la cornée de bas en haut en demi-lune, donnant un "pannus cornéen" cécitant s'il est bilatéral.

Physiopathologie : sécrétion de facteurs angiogènes par les microfilaires.

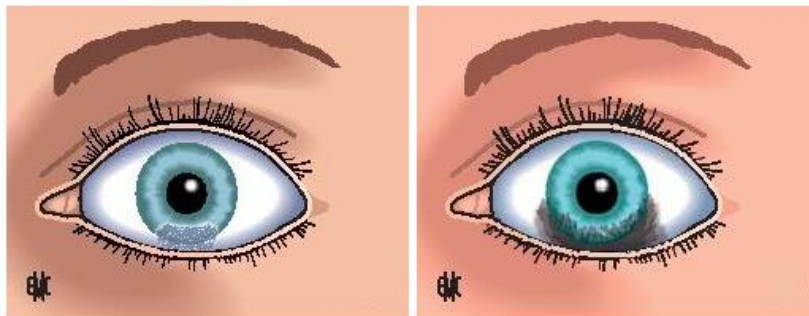


Figure 28: Les kératites dues à l'onchocercose. [14]

Gauche : Œil atteint d'une kératite semi-lunaire (vu de face).

Droite : Œil atteint d'une kératite sclérosante.

ii. *Atteintes de l'iris*

- **Iridocyclite (ou uvéite)** aiguë ou chronique avec synéchies (adhérences cicatricielles), sources de glaucome secondaire et pouvant aboutir à une déformation piriforme de la pupille.
- **Pseudo-hypopion** réalisé par des microfilaires visibles dans la partie inférieure de la chambre antérieure de l'œil.
- **Atrophie irienne** avec baisse du réflexe pupillaire.

C. LES ATTEINTES DU SEGMENT POSTERIEUR

Les lésions du segment postérieur sont visibles par examen du fond d'œil.

i. *Atteintes de la rétine ou choriorétinites*

Une choriorétinite est une inflammation de la choroïde et de la rétine.

Physiopathologie : vraisemblablement une réaction auto-immune (anticorps anti-rétiniens) résultant d'une immunité croisée entre l'antigène parasitaire Ov39 et l'antigène rétinien humain hr44. Ce phénomène expliquerait également d'autres lésions oculaires de l'onchocercose (iridocyclites, rupture des barrières antérieure et postérieure entre l'œil et le système sanguin...) [83].

- ▶ **Choriorétinite onchocerquienne**: mottes jaunâtres sur la macula
- ▶ Puis **choriorétinite tigroïde**
- ▶ **Choriorétinite de Ridley** : atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien donnant l'image de plaques brunâtres craquelées en « boue séchée », elle aboutit à une cécité.

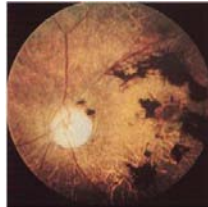


Figure 29: Choriorétinite dite "de Ridley" [78]

ii. *Atrophie optique*

Isolée ou associée aux lésions de la choriorétinite, elle aboutit à la cécité.

Physiopathologie : la présence de microfilaires dans le nerf optique a été envisagée [84].

iii. *Atteinte du nerf optique*

Il peut s'enflammer, conduisant à la perte de la vision périphérique voire à la cécité.

4) « DES » ONCHOCERCOSES ? LE ROLE MAJEUR DE L'IMMUNITE DE L'HOTE

On distingue habituellement trois formes de la maladie cutanée. L'expression clinique de l'onchocercose dépendrait du type et de l'importance de la réponse immunitaire de l'hôte aux microfilaires et notamment à *Wolbachia*. En effet, les symptômes sont corrélés avec l'augmentation des niveaux d'ADN et de protéines circulantes de *Wolbachia* et avec les taux d'anticorps dirigés contre l'endosymbiote.

La modulation de cette réponse est complexe. Elle a été attribuée à des molécules sécrétées par *Onchocerca volvulus* (noté Ov) : protéases, cytokines, glycoprotéines, médiateurs lipidiques... D'autres facteurs sont impliqués, comme l'exposition au parasite *in utero* ainsi qu'un polymorphisme génétique (gènes codant IL-13, le système HLA,...).

a. NOTIONS D'IMMUNOLOGIE

A partir d'un pro-lymphocyte naïf Th0, 3 réponses immunitaires peuvent se mettre en place (Figure 30):

- La réponse Th1, qui est une réponse inflammatoire à médiation cellulaire
- La réponse Th2, qui est une réponse allergique également pro-inflammatoire à médiation humorale
- La réponse Th3, qui régule (réprime) les 2 autres réponses.

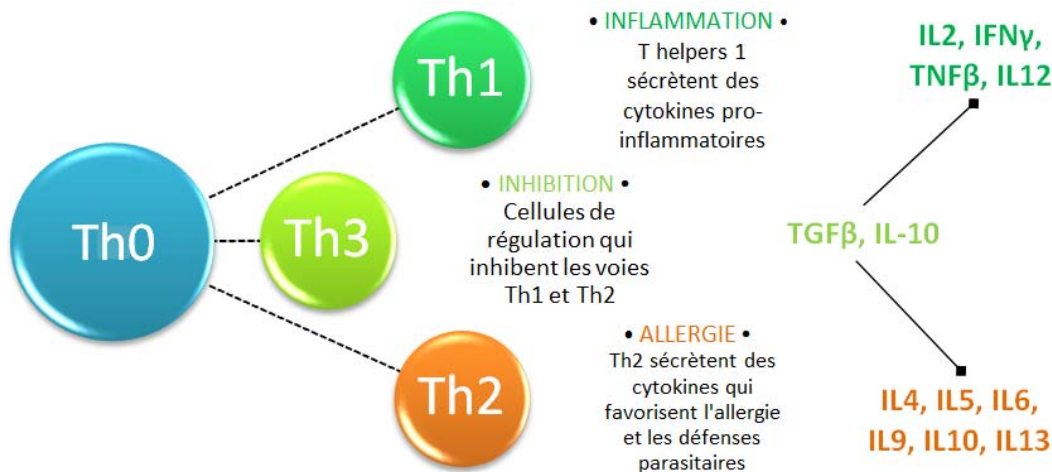


Figure 30 : Les trois types de réponses immunitaires : rôles et cytokines associées.

IFNγ = interféron γ, IL = interleukine, TGFβ = Tumor Growth Factor β, TNFβ = Tumor Necrosis Factor β.

b. ONCHOCERCOSE COMMUNE DITE « GENERALISEE » OU « DERMATITE INTERMITTENTE » : GEO

La **dermatite intermittente** (GEO = Generalized Onchocerciasis) est la forme la plus courante (95% des patients).

En dépit de fortes charges parasitaires, les malades ne présentent qu'une dermatite papuleuse légère à modérée, chronique, avec des phases aiguës intermittentes. Au fil des années, une dépigmentation ou une hyperpigmentation peut apparaître, voire une atrophie cutanée.

La **réponse** de ces patients au parasite est **réprimée** de façon à prévenir les dommages liés aux réactions immunitaires, ce qui leur permet de **tolérer** de fortes charges filariennes.

Par rapport aux sujets asymptomatiques, les taux d'IFN-γ mais aussi d'IL-4 et d'IL-5 des patients GEO sont diminués, excluant la possibilité d'un transfert de la réponse immunitaire Th1 vers une réponse Th2. Les taux d'**IL-10** et de **TGF-β** sont augmentés : ils caractérisent la réponse **Th3**. Chez ces patients, l'hyporéactivité et la production d'IL-10 sont spécifiquement déclenchés par les antigènes d'Ov, plaçant pour une répression Ov-spécifique médiée par les lymphocytes T (LT) [85].

Ainsi a été démontré le rôle essentiel des **lymphocytes T régulateurs** (LTreg): Th3 et Tr1 (producteurs d'IL-10). Induits par des cellules présentatrices d'antigènes (**CPA**) **tolérogènes**, ils produisent l'**IL-10** et **TGF-β**, cytokines qui inhibent les LT effecteurs.

En outre, les LTreg agissent en retour sur les CPA qui les ont induits. En exprimant à leur surface **CTLA-4**, qui se lie aux CD-80 et CD-86 de la CPA avant de les détruire par phagocytose, ils la rendent incapable d'activer les LT effecteurs. Cela explique que l'exposition *in vitro* des cellules dendritiques à Ov altère leur fonction de présentation de l'antigène [86].

Les patients présentant une dépigmentation sont ceux chez qui l'on détecte le plus de microfilaries, mais leur réponse immunitaire à Ov est faible : peu de cellules sanguines périphériques, et IgE et éosinophilie modérément élevés. Ces éléments dénotent une haute tolérance au parasite [87].

c. ONCHODERMATITE LICHENIFIEE OU SOWDA

Contrairement à l'onchocercose généralisée, les charges parasitaires sont faibles (aussi bien en adultes qu'en microfilaires) mais les symptômes sont sévères.

C'est une forme cutanée localisée hyper réactive à développement plutôt unilatéral (elle touche alors l'un des membres, le plus souvent une jambe) : la peau est prurigineuse, recouverte de papules, de plaques hyperpigmentées et hyperkératosiques (Figure 31).



Figure 31 : Aspect clinique de l'onchodermatite lichénifiée (Sowda) [84]

Elle est confinée dans des zones géographiques bien précises comme le Soudan ou le Yémen. Les individus touchés présentent un **polymorphisme génétique spécifique** aboutissant à une **forte réponse Th2**, réponse de nature allergique normalement réduite par les lymphocytes T régulateurs. La forme sowda est caractérisée par des niveaux élevés d'IgG1 et d'IgG3 anti-Ov, une augmentation des IgE sériques totales et par une forte éosinophilie. Les éosinophiles sont probablement les cellules effectrices qui s'attaquent aux microfilaires [87].

L'intensité de la réponse Th2 est corrélée à la sévérité de la pathologie.

d. ONCHOCERCOSE INFECTION (ASYMPTOMATIQUE) : PI

Certains sujets (<5%) porteurs de microfilaires dans le derme ne présentent pas ou peu de manifestations cliniques. Ils sont appelés « putatifs immuns » (PI) ou « endémiques normaux ».

Ces sujets asymptomatiques ou pauci-symptomatiques présentent une réponse immunitaire proliférative forte mais équilibrée, mixte Th1/Th2 [86].

Ils représentent une fraction importante du réservoir du parasite et font l'objet d'études afin de comprendre leur apparente tolérance à l'infection. Leur rôle épidémiologique est conséquent.

5) ROLE DE *WOLBACHIA* DANS LA PATHOGENIE DE L'ONCHOCERCOSE : QUELS EFFETS SUR L'HOMME ?

Le rôle de *Wolbachia* dans la biologie d'*Onchocerca volvulus* et sa pathogénèse n'est que partiellement élucidé.

Néanmoins, il semble que ce soit la bactérie qui **influence les réactions immunitaires** de l'hôte précédemment évoquées, **déterminant le développement clinique** de l'infection. Nous allons détailler en quoi elle est impliquée dans certaines des manifestations aiguës et chroniques de l'onchocercose, ainsi que dans la survenue de certains effets indésirables des traitements antilariens.

a. WOLBACHIA ET LA MODULATION DE L'IMMUNITÉ

De nombreuses recherches étant en cours sur ce sujet particulièrement complexe, voici quelques éléments actuellement valables.

Il a été démontré que *Wolbachia* interagit avec les monocytes / macrophages, les cellules dendritiques et active les **neutrophiles**. Elle stimule la réponse immunitaire **innée**, et plus précisément la réponse de type **Th1**, inflammatoire, qui déclenche l'immunité à médiation cellulaire grâce à différentes cytokines : l'interféron γ ou IFN γ , le facteur de nécrose des tumeurs TNF β et l'interleukine 2 [87].

Chez les patients continuellement exposés aux protéines de *Wolbachia*, l'activation immunitaire étant chronique, il se produit une **tolérance immunitaire** qui se traduit par une hyporéactivité générale de l'hôte aux antigènes, notamment :

- Anergie lymphocytaire (état durable de non réponse)
- Tolérance des macrophages à travers TLR2 et MyD88 (Myeloid Differentiation primary response gene)

Cette tolérance est d'autant plus importante que les charges sont fortes.

Toutefois, il ne s'agit pas d'un transfert de la réponse Th1 vers Th2. Des études utilisant des microfilaires et des larves L3 vivantes suggèrent une dépréciation des 2 réponses. Les deux voies sont d'ailleurs restaurées après traitement microfilaricide.

b. LES LIGANDS POTENTIELS DE WOLBACHIA

Différents antigènes de *Wolbachia* sont susceptibles d'intervenir dans la régulation immunitaire et dans la pathogenèse de l'onchocercose. Ils sont exposés au système immunitaire par désintégration des vers adultes ou des microfilaires morts, ou par des processus d'excrétion de produits inflammatoires issus de *Wolbachia* par les parasites vivants [86].

Les motifs moléculaires suivants sont impliqués dans la modulation immunitaire [88]:

- Les protéines de choc thermique : **Heat Shock Proteins** ou HSP
 - o HSP60 (ou GroEL) augmente la production de cytokines (IL-10, TGF β), diminue la fonction phagocytaire des monocytes et des macrophages et augmente l'apoptose des monocytes humains, diminuant la réponse Th1.
Elle contribue à l'anergie des lymphocytes T, probablement par induction des LT régulateurs (induction *in vitro* de l'expression CTLA-4 et CD25 sur les lymphocytes T)
- La Protéine de Surface de *Wolbachia* ou WSP
 - o L'une des protéines les plus abondantes exprimées par *Wolbachia*
 - o Stimule la réponse innée à travers TLR2/4
 - o Inhibe l'apoptose des neutrophiles et stimule leur production d'IL-8 [89]
 - o Peuvent également supprimer l'activation des lymphocytes T (régulation par CTLA-4)
- Le **lipopolysaccharide** ou **LPS**, aussi appelé endotoxine
 - o Active les récepteurs Toll-like TLR4
- Les PG ou peptidoglycans
 - o Peptidoglycan-associated lipoprotein = PAL, inducteur majeur de la réponse innée pro-inflammatoire par TLR2/6
- Les lipoprotéines, composants essentiels à la structure et à la fonction de la bactérie, avec l'exemple de 2 ligands possibles de TLR2/TLR6 :
 - o *Wolbachia* peptidoglycan-associated lipoprotein (WPAL), abondamment exprimée sur la membrane cellulaire: puissant stimulateur de la réponse inflammatoire innée et acquise, elle induit la sécrétion de TNF- α et d'IL-8 et le recrutement des neutrophiles
 - o Système sécrétoire de type IV (ex. VirB6), qui sécrète des molécules indispensables à la persistance de la bactérie au sein de l'hôte (adaptation à la vie intracellulaire).
- Les motifs C-G de son ADN

c. WOLBACHIA ET SYMPTOMES CUTANES

Wolbachia serait à l'origine des **manifestations aiguës de l'onchodermatite papulaire**, au cours desquelles l'IFN γ augmente, traduisant une réponse Th1 majorée.

En revanche, elle n'aurait pas une place majeure dans la pathogénie des autres manifestations cutanées (onchodermatite chronique, atrophie cutanée, dépigmentation et sowda) puisque la réponse Th1 est globalement faible et que les neutrophiles sont peu augmentés [87].

Dans la dermatite onchocerquienne, *Wolbachia* protège les filaires des éosinophiles de l'hôte. Elle augmente l'infiltration de neutrophiles inoffensifs dans les nodules cutanés, probablement par **excrétion** de produits inflammatoires [86][57]. La déplétion de *Wolbachia* par la doxycycline induit le remplacement des neutrophiles par des éosinophiles, et ce, même en l'absence de vers morts (Figure 32).

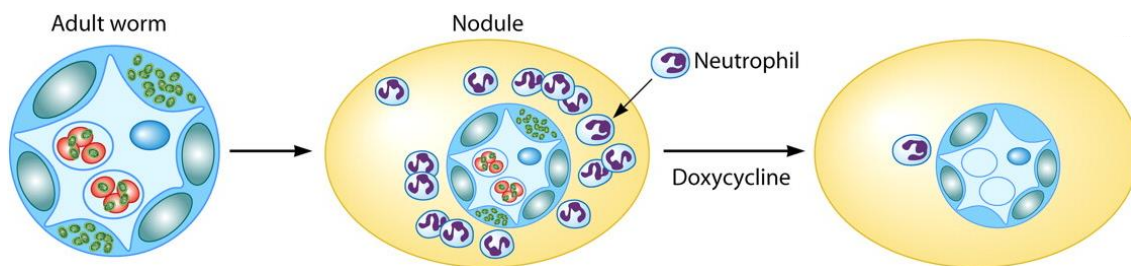


Figure 32: Composition des onchocercomes avant et après traitement par la doxycycline. [86]
Wolbachia est représentée en vert et les microfilaires en rouge (dans l'utérus des femelles).

d. WOLBACHIA ET LESIONS OCULAIRES

Il a été démontré que les souches d'*O. volvulus* trouvées en savane contiennent significativement plus d'ADN de *Wolbachia* que les souches forestières. Or, en Afrique de l'Ouest, la forme d'onchocercose oculaire de savane est hautement cécitante alors que la forme forestière est généralement bénigne, faisant suspecter l'implication de la bactérie [90].

Certains **dommages oculaires** de l'onchocercose, comme les **kératites**, résultent de la réaction inflammatoire induite par *Wolbachia* suite à son interaction avec les récepteurs TLR2-TLR6 [91].

Plusieurs données expérimentales ont permis de suspecter son implication [86]:

- Ov dépourvu de *Wolbachia* par la doxycycline provoque une inflammation cornéenne nettement moins marquée qu'Ov témoin (contenant *Wolbachia*)
- Les autres filaires contenant *Wolbachia* causent aussi des kératites
- La bactérie *Wolbachia* isolée induit le recrutement de neutrophiles dans le stroma cornéen.

Voici la séquence retenue pour expliquer l'induction de la kératite par *Wolbachia* (Figure 33):

- ① Mort et dégénérescence des microfilaires dans le stroma cornéen, exposant la bactérie aux cellules environnantes
- ② Les **lipoprotéines** de *Wolbachia* (WPAL ou VirB6) activent **TLR2/TLR6** des cellules résidentes de la cornée (kératocytes = fibroblastes cornéens, macrophages, cellules dendritiques)
- ③ Le signal **MyD88** stimule alors la production par ces cellules de **cytokines** pro inflammatoires et chimiotactiques (**CXC**), qui interviennent dans le recrutement des neutrophiles
- ④ **Migration des neutrophiles et des macrophages** des vaisseaux limbiques périphériques vers le stroma cornéen
- ⑤ **Activation des neutrophiles**, qui expriment également TLR2/6 et MyD88 : ils ingèrent *Wolbachia* et produisent à leur tour des cytokines pro inflammatoires et des chimiokines, entretenant le recrutement d'autres neutrophiles
- ⑥ **Dégranulation des neutrophiles** : sécrétion de produits cytotoxiques (oxyde nitrique, myéloperoxydase, espèces réactives de l'oxygène...) qui lèsent les cellules résidentes de la cornée
⇒ Œdème et opacité cornéenne

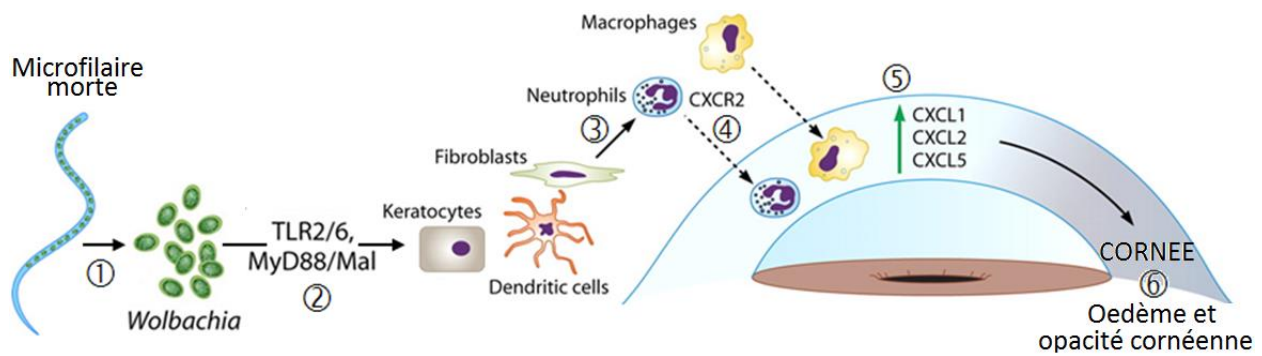


Figure 33: Schématisation de la séquence d'événements conduisant à la kératite onchocerquienne. [86]

e. WOLBACHIA ET REACTIONS INDESIRABLES AUX TRAITEMENTS ANTIFILARIENS

Wolbachia serait en partie responsable des effets indésirables des traitements antifilariens comme l'ivermectine ou la DEC [92]. Leur occurrence et leur sévérité ont été corrélées à la microfilaridémie, à la présence d'ADN de *Wolbachia*, de cytokines proinflammatoires, etc. [86]

Or, la lyse des microfilaries cutanées entraîne la libération de *Wolbachia* dans le sang, la sécrétion de cytokines et l'activation de neutrophiles (Figure 34). Ceux-ci migrent vers les tissus sous-cutanés, causant les réactions inflammatoires observées après traitement : prurit, œdème, fièvre, douleurs généralisées, lymphadénopathies...

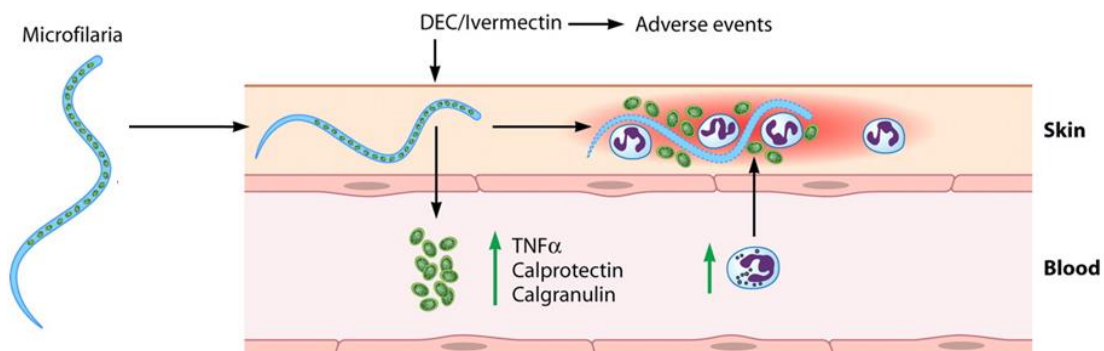


Figure 34: Rôle de *Wolbachia* dans la survenue d'effets indésirables après traitement antifilarien. [86]
Wolbachia figure en vert et les neutrophiles en bleu (reconnaisables par leur noyau polylobé).

6) AUTRES CONSEQUENCES DE L'INFECTION A *ONCHOCERCA VOLVULUS*

a. L'ONCHOCERCOSE ET LES ENFANTS

- La maladie retentit sur la scolarité : les démangeaisons empêchent les enfants de se concentrer à l'école.
- Des troubles de la croissance peuvent se manifester chez les plus contaminés d'entre eux, allant du simple retard staturo-pondéral jusqu'au nanisme infantile.

b. RETENTISSEMENT SOCIO-ECONOMIQUE

- Responsable à lui seul de 60% des 1,5 millions de DALYs (Disability-adjusted life years) perdues annuellement, le prurit incessant impacte énormément les capacités de travail. Il peut causer des troubles chroniques du sommeil et une dépression pouvant aboutir au suicide.

- Les malades sont isolés (stigmatisation liée aux lésions cutanées, ...) et se replient sur eux-mêmes.
- Le coût des médicaments est difficile à supporter pour les malades qui se retirent progressivement de la vie active au fil de l'évolution de l'infection.

c. SURMORTALITE

Bien que l'onchocercose ne tue pas directement, les aveugles, comme les bien-voyants présentant une forte charge filarienne, ont une espérance de vie diminuée [93].

Ce constat pourrait s'expliquer par différentes conséquences de l'infection à Ov :

- État d'immunosuppression qui affaiblit la réaction de l'organisme aux autres pathogènes
⇒ Ex. : réponse à l'anatoxine tétanique déficiente lors de la vaccination antitétanique.
- Retombées neurologiques (épilepsie)
- Retard de croissance

D'autres effets systémiques restent sans doute à découvrir.

d. UNE INCIDENCE D'EPILEPSIE CORRELEE A L'ONCHOCERCOSE

i. *CORRELATION ENTRE EPILEPSIE ET ONCHOCERCOSE : « L'EPILEPSIE DES RIVIERES » ?*

Les crises d'épilepsie sont provoquées par une décharge électrique excessive soudaine dans certaines zones du cerveau, suite à un dysfonctionnement passager. Il est difficile de déterminer avec certitude les causes de la maladie, puisqu'aux facteurs environnementaux s'ajoutent d'autres facteurs, génétiques ou acquis.

Néanmoins, la corrélation entre la prévalence de l'onchocercose et celle de l'épilepsie a été établie par méta-analyse de plusieurs études, incluant 91 communautés et 79 270 personnes. La prévalence de l'épilepsie augmente de 0,4% lorsque la prévalence de l'onchocercose augmente de 10% [94]. Une méta-analyse récente de 11 études publiées jusqu'en mai 2012 confirme la relation entre onchocercose et épilepsie [95].

Cette corrélation n'est perceptible que dans les foyers d'hyperendémie (prévalence de l'onchocercose comprise entre 80 et 100%). Elle reste encore controversée, notamment en raison des nombreux biais susceptibles d'affecter les résultats : définition donnée à l'épilepsie, co-infection (cysticercose ou malaria par exemple), manque de standardisation...

ii. *AXES DE RECHERCHE*

Différentes hypothèses sont avancées pour expliquer cette relation.

► Souches épileptogènes

L'existence de souches d'onchocerques plus épileptogènes que d'autres est à l'étude [84]. Si leur existence est démontrée, l'abondance de *Wolbachia* dans ces souches pourrait-elle jouer un rôle dans le déclenchement des crises ? (l'implication de *Wolbachia* étant suspectée dans les formes cécitantes de l'onchocercose)

► Hyperexcitabilité neuronale

Elle pourrait être la conséquence d'insomnies liées au prurit que provoquent l'onchodermatite ou les piqûres de simules [84]. En effet, plusieurs études ont retrouvé une recrudescence des convulsions allant de 30 à 50% suite à une privation de sommeil, pouvant survenir à tout âge (mais surtout chez les jeunes), et ce même sous traitement antiépileptique [96].

► Traitements antilariens

L'ivermectine a été remise en cause [84], mais il semblerait qu'elle soit plutôt anticonvulsivante de par son action microfilaricide.

► Pénétration des microfilaires dans les tissus cérébraux

Les microfilaires de *Loa loa* ou *W. bancrofti* ont déjà été retrouvées dans le cerveau. Chez les personnes très infestées, les microfilaires d'Ov sont parfois retrouvées dans le sang, les urines, et même dans le liquide céphalorachidien, mais elles n'ont été que très rarement recherchées au niveau du cerveau. On peut donc raisonnablement penser qu'elles sont capables de pénétrer dans les tissus cérébraux, provoquant une irritation voire des lésions mécaniques [97].

► Réponse immunologique à l'onchocerce [97]

- L'activité cérébrale est affectée par différentes cytokines et autres modulateurs impliqués dans la réponse immunologique à Ov. Par exemple, des chimpanzés infectés par Ov présentent des niveaux d'interleukine 1 (IL-1) significativement augmentés. Or il a été démontré qu'IL-1 β augmente l'excitabilité neuronale en inhibant le récepteur GABA_A et en augmentant la [Ca⁺⁺] intracellulaire. On peut imaginer que les niveaux d'interleukines induits par Ov varient en fonction des souches.
- Il a été démontré qu'un antigène d'Ov, noté E1, procure une immunité protectrice aux porteurs asymptomatiques de l'onchocerce. Or, cette molécule de la classe des ankyrines présente des similarités phylogéniques avec l'ankyrine humaine cérébrale [98]. L'éventualité d'une réaction croisée entre les antigènes d'*O. volvulus* et les antigènes cérébraux est donc à examiner.

iii. CONSEQUENCES

L'onchocercose serait un facteur nécessaire mais insuffisant pour expliquer l'épilepsie associée à l'onchocercose.

Impressionnante et considérée comme contagieuse dans certaines régions d'Afrique (par la salive émise lors des crises), l'épilepsie est une maladie encore méconnue et incomprise. En plus de ses conséquences pathologiques, elle augmente le risque de mort précoce : le malade ne pouvant être touché, il ne sera pas secouru en cas de chute dangereuse (eau, feu, fossé...).

IV. DIAGNOSTIC DE L'ONCHOCERCOSE

1) DIAGNOSTIC DE PRESOMPTION

a. EXAMEN DES SIGNES CLINIQUES

Certains symptômes sont très évocateurs de l'onchocercose et leur examen constitue la base du diagnostic de présomption.

b. ANAMNESE

Autochtone d'un pays d'endémie ou voyageur revenant d'un long séjour en pays endémique.

c. HYPEREOSINOPHILIE SANGUINE

Elle est constante mais aspécifique et difficilement interprétable dans les zones de co-endémies parasitaires. Elle dépasse en général les 20%, même à distance de la primo-invasion. Elle se manifeste

dès la phase d'incubation de la maladie (silencieuse) et s'accroît lors d'un traitement antihelminthique, notamment par la DEC. Elle s'accompagne d'une augmentation des IgE totales sériques [14].

d. [LE TEST DE MAZZOTTI](#)

Il utilise comme agent diagnostique la diéthylcarbamazine (DEC), qui induit une lyse massive et brutale des microfilaries. Si la personne testée est atteinte d'onchocercose, l'administration d'une dose infra curative de diéthylcarbamazine (6 à 50 mg) provoque, dans les 24 heures suivant la prise, une réaction intense de nature allergique appelée « réaction de Mazzotti », avec recrudescence du prurit, rash cutané (urticaire), fièvre jusqu'à 40°C, voire hypotension, etc...

Ce test, en plus d'être mal vécu par les patients, n'est pas dénué de risque notamment en cas d'atteinte oculaire ou de coinfection avec la loase. Il n'est indiqué que pour des patients présentant une biopsie cutanée négative, des yeux normaux [90] et en l'absence de microfilaries sanguines [14] et n'est quasiment plus utilisé.

e. [« PATCH TEST »](#)

Variante plus tolérable ayant remplacé le test de Mazzotti, ce test cutané consiste à appliquer sur la peau une crème contenant de la DEC ou une petite gaze trempée dans une solution à 20% de DEC. Les microfilaries présentes à cet endroit meurent, provoquant une inflammation cutanée.

La lecture se fait après 48h. Le test est positif s'il apparaît au site d'application l'érythème local caractéristique de l'onchocercose.

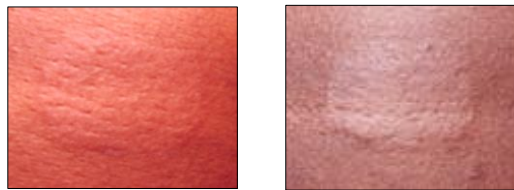


Figure 35 : Exemples d'érythèmes survenus suite à l'application d'un patch à la DEC. [84]

Cette méthode, non invasive et spécifique, est très bien accueillie par les populations.

f. [IMAGERIE MEDICALE : ECHOGRAPHIE](#)

Elle permet de dépister des nodules onchocerquiens impalpables (profonds) ou de différencier un onchocercome d'autres tumeurs en cas de doute (lipomes, fibromes, ganglions lymphatiques...).

Les appareils récents détectent les mouvements des filaires adultes à l'intérieur des kystes et évaluent ainsi leur vitalité [14].

g. [SERODIAGNOSTIC : MISE EN EVIDENCE D'ANTICORPS SPECIFIQUES PAR SEROLOGIE](#)

Les techniques suivantes permettent la caractérisation des anticorps (IgG4 de préférence, plus spécifiques que les IgG totaux dans les filarioses) dirigés contre des antigènes retrouvés chez *Onchocerca volvulus*. Elles permettent la détection précoce d'une infection à *Onchocerca volvulus*, souvent pré-patente, mais également de diagnostiquer les pauci-parasités.

En revanche, dans les zones endémiques, ces techniques permettent rarement de déterminer si l'infection est actuelle ou passée, les populations étant constamment exposées à *Onchocerca volvulus*.

i. ANTIGENES UTILISES

De très nombreux tests sérologiques ont été décrits ; ils utilisent différents antigènes d'*O. volvulus* voire des cocktails d'antigènes, ce qui permet d'optimiser les résultats.

Les travaux de différents laboratoires ont permis d'identifier plusieurs antigènes d'Ov potentiellement utiles pour les tests sérologiques, dont les plus prometteurs sont [99]:

- 1-protéine de liaison aux acides gras et au rétinol : Ov-Far-1 = Ov20
- Inhibiteur de l'aspartyl protéase : Ov-API-1 = Ov33
- Protéine associée à la surface des microfilaires : Ov-MSA-1 = Ov103
- Inhibiteur de la cystéine protéinase : Ov-CPI-1 = Ov10

Les antigènes homologues étant plus difficiles à obtenir, on utilise généralement des antigènes d'autres filaires (*Dipetalonema viteae*, *Setaria labiato papillosa*) ou même d'*Ascaris* (*A. suum* ou *A. lumbricoides*). Les tests sérologiques ne sont alors pas spécifiques à l'onchocerque.

Afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité des tests, des antigènes recombinants ont été développés et étudiés. Ils sont obtenus par génie génétique.

Par exemple, voici deux protéines hybrides recombinantes d'Ov utilisées dans les tests ELISA:

- OvH2, fusion des protéines antigéniques Ov20 et Ov33, a atteint 98,5% de sensibilité et 97,7% de spécificité dès le début de l'infection (Ov20 et Ov33 étant déjà exprimées par les larves infectantes L3)
- OvH3, constituée par l'extrémité C-terminale d'Ov20 liée à Ov33, a permis d'obtenir:
 - o 98,5% de sensibilité avec une spécificité de 95,35% en zones endémiques [100]
 - o Une sensibilité et une spécificité de 93.2% et 93.5% respectivement pour des malades non endémiques [101].

ii. TECHNIQUES UTILISEES

► Réactions de précipitation

Elles utilisent des antigènes solubles. Pour identifier les anticorps précipitants anti-onchocerquiens, on peut employer :

- ✓ **L'immunoélectrophorèse** (Figures 36 et 37): technique surtout qualitative

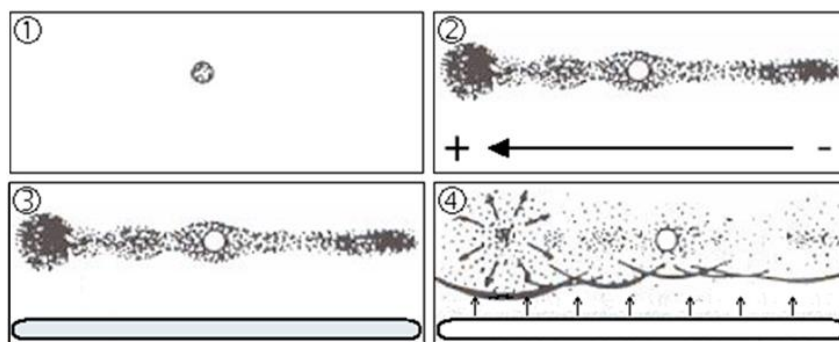


Figure 36: Les étapes de l'immunoélectrophorèse.

- ① Dépôt du sérum du patient sur la gélose
- ② Électrophorèse du sérum: l'application d'un courant électrique permet de séparer les protéines en fonction de leur charge et de leur poids moléculaire
- ③ On introduit une solution contenant des antigènes dans la gouttière creusée dans la gélose (antigènes solubles extraits d'*O. volvulus*, *D. vitae*, *A. suum*...)
- ④ Il se forme des arcs de précipitation spécifiques de chaque immunoglobuline par leur position et leur forme.

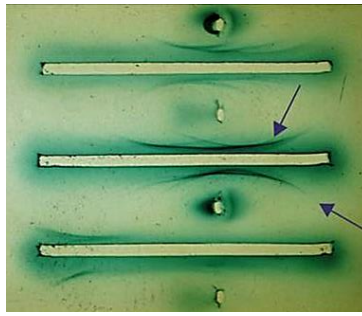


Figure 37: Exemple de résultat obtenu par immunoélectrophorèse.

Position et forme des arcs de précipitation spécifiques de l'antigène *Ascaris suum*. [102]

- ✓ **Ou la coélectrosynérèse** : spécificité assurée par la continuité d'arcs entre le sérum témoin positif et celui du malade (Figure 38).

Dépôt des anticorps, notés Ac (sérum à tester) et des antigènes, notés Ag (sérum positif) en puits avec positionnement des antigènes (chargés négativement) à la cathode et des anticorps à l'anode. On applique un courant pour accélérer la diffusion. Les antigènes migrent rapidement vers l'anode à pH 8,0 par électrophorèse. Les anticorps migrent vers la cathode par électroendosmose. Il se forme un trait de précipitation en cas de spécificité de l'Ac pour l'Ag.

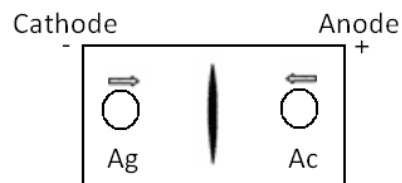


Figure 38 : Schématisation de la coélectrosynérèse.

► **Immunoprécipitation-luminescence ou LIPS (Luciferase ImmunoPrecipitation Systems) [99]**

Ce test d'immunoprécipitation, simple, permet de détecter des anticorps spécifiques à Ov.

Des chercheurs ont utilisé un mélange des 4 antigènes d'Ov évoqués au § « antigènes utilisés », puis additionné les titres en anticorps obtenus pour chaque antigène. Ils ont ainsi atteint une sensibilité et une spécificité de 100% pour la détection d'une infection à Ov lorsqu'il s'agit de distinguer un sérum infecté par Ov d'un sérum sain. Ce test discrimine une infection à Ov d'une infection à *W. bancrofti* avec une spécificité de 76%, *Loa loa* à 84%, *S. stercoralis* à 93%.

Il a été développé dans un format standard de 2h30 ou en version rapide de 15 min appelée Quick-LIPS ou QLIPS. Le format QLIPS permet de fournir des résultats en moins de 15 min ; il est plus spécifique que le LIPS standard pour distinguer une infection à Ov d'une loase ou d'une filariose lymphatique. Ce gain de spécificité pourrait s'expliquer par la courte incubation utilisée, qui limite le risque de réactions croisées. Les anticorps non spécifiques d'Ov ayant une faible affinité pour les antigènes utilisés, ils s'y lient difficilement et donnent des signaux faibles à l'issue des 15 min, alors qu'ils ont plus de temps pour se lier dans le test de 2h30.

► **Technique ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)**

Sa sensibilité est élevée (meilleure que celle de la biopsie cutanée, voir § IV-2) et un petit échantillon de sang issu d'une piqûre du bout d'un doigt suffit. Elle révèle des complexes immuns spécifiques en faisant appel à des anticorps marqués par une enzyme dont l'activité permet d'obtenir une réaction colorée, mesurable quantitativement (Figure 39).

L'utilisation d'antigènes recombinants permet d'obtenir une spécificité élevée du résultat (cf. § « antigènes utilisés »).

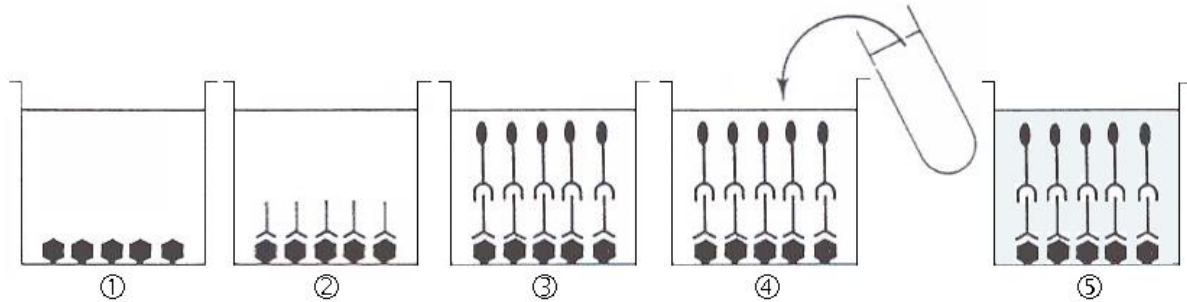


Figure 39: Les étapes de la technique ELISA.

- ① Adsorption d'antigènes solubles au fond de la cupule
- ② Ajout du sérum du patient : s'il contient des anticorps anti-onchocercue (IgG), ceux-ci forment des complexes immuns avec les antigènes
- ③ Ajout de l'anticorps anti-IgG humaine marqué par une enzyme
- ④ Ajout du substrat de cette enzyme
- ⑤ Obtention d'une coloration mesurable.

Ce test peu invasif est difficilement utilisable pour le diagnostic individuel en raison de son coût élevé : il nécessite des équipements onéreux et un personnel de laboratoire qualifié. De plus, la réalisation d'un test Elisa classique nécessite 5 à 24h.

► Cartes de détection rapide des anticorps

Basées sur la technique Elisa, elles utilisent plusieurs antigènes ou des antigènes recombinants spécifiques de l'onchocercue [90]. Si le test est positif, la surface de la carte change de couleur.

Sur le terrain, les cartes fournissent un résultat rapide, moins coûteux et tout aussi sensible que le test Elisa classique. Une goutte de sang suffit à détecter la présence d'anticorps IgG4 dirigés contre *O. volvulus*.

► Immunofluorescence Indirecte = IFI

Elle utilise des antigènes solubles et permet de mettre en évidence des anticorps antifilariens dirigés contre les enveloppes de la filaire adulte ou de la microfilaire (Figure 40).

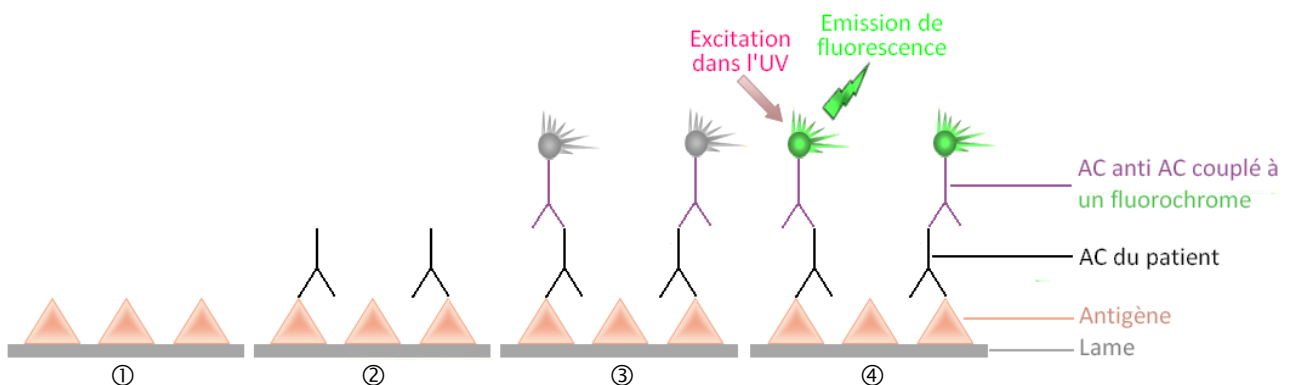


Figure 40: Les étapes de l'immunofluorescence indirecte.

- ① Fixation de l'antigène sur la lame
- ② Dépôt du sérum du patient (Ac « primaires ») et incubation - Lavage
- ③ Ajout des Ac anti-immunoglobulines humaines marqués par le fluorochrome - Lavage
- ④ Lecture à l'aide d'un microscope à fluorescence

h. DETECTION D'ANTIGENES SPECIFIQUES PAR TEST URINAIRE

Des bandelettes urinaires capables de détecter des antigènes recombinants spécifiques d'*Onchocerca volvulus* (oncho-C27) ont été développées [103]. Elles utilisent la technique Elisa, le dot-blot (transfert

des acides nucléiques sur une membrane) et le transblot (transfert des protéines = western blot haute performance).

Utilisables sur les larmes ou les urines, elles rendent un résultat en seulement 3h avec une sensibilité et une spécificité remarquables:

- Sensibilité de 100% dans les urines (principale voie d'élimination des déchets solubles) et 92% dans les larmes (personnes plus lourdement infectées ou présence du parasite dans l'œil) avec un seuil de détection de 25 ng/ml
- Spécificité de 100% dans les 2 cas.

Leur grande sensibilité pourrait s'expliquer par le fait que les antigènes détectés sont produits aussi bien par les microfilaires que par les filaires adultes.

Ce test non invasif, rapide et performant permet de mettre en évidence une infection active. Les bandelettes peuvent être conservées 8 mois à température ambiante.

2) DIAGNOSTIC DE CERTITUDE : DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE

Il consiste à visualiser soit le parasite adulte, soit les microfilaires.

a. RECHERCHE DES MICROFILAIRES DANS LE SUC DERMIQUE PAR BIOPSIE CUTANÉE EXSANGUE (BCE).

La biopsie cutanée exsangue a longtemps été la méthode de choix (gold standard) pour le diagnostic de l'onchocercose. Les jeunes larves L1 deviennent détectables dans la peau 10 à 20 mois après la contamination et peuvent vivre 2 ans chez l'homme [67].

i. REALISATION

En fonction de la zone d'endémie, elle sera préférentiellement réalisée au niveau :

- Des crêtes iliaques, de la cuisse ou de la hanche (Afrique)
- Des omoplates ou à l'angle externe de l'œil pour évaluer le risque oculaire (Amérique)
- Des chevilles ou des mollets (Yémen)

Le prélèvement cutané ne doit pas être souillé de sang afin d'exclure la possibilité d'y retrouver des microfilaires sanguicoles [104]. Il est réalisé sans anesthésie, à l'aide :

- D'une pince à sclérotomie ⇔ prélèvement standardisé, calibré, reproductible (Figure 41).
- A défaut, à l'aide d'un scalpel et d'une aiguille qui sert à soulever la peau.



Figure 41: Illustration des deux modes de prélèvement des biopsies cutanées.

A gauche, prélèvement d'un lambeau de peau au scalpel.

A droite, prélèvement standardisé réalisé à l'aide d'une pince à sclérotomie. [105]

L'échantillon est placé durant 30 min voire 24h (en cas de négativité de la lecture à 1h) dans un verre de montre contenant quelques gouttes de sérum physiologique. Les microfilaires sortent activement du derme. Elles sont ensuite dénombrées au microscope à faible grossissement.

Si toutes les biopsies cutanées sont négatives, et en cas de forte suspicion d'infection, il est possible de rechercher les anticorps sériques dirigés contre *Onchocerca volvulus* en réalisant des sérologies spécifiques.

NB : On peut aussi détecter les microfilaires sur des frottis de suc dermique obtenus après scarifications cutanées au scalpel, au rasoir ou aux ciseaux (meilleure tolérance). Dans ce cas, les fragments obtenus sont de dimensions variables. Les étalements sur lames sont ensuite traités et colorés comme des gouttes épaisses.

ii. INTERET ET LIMITES

A la fois qualitative et quantitative, la BCE standardisée permet d'évaluer la charge en microfilaires, indispensable au suivi individuel des patients (efficacité des traitements) comme aux études épidémiologiques communautaires.

Elle est hautement spécifique mais pas assez sensible pour détecter une infection à ses débuts. Elle perd également en sensibilité si la contamination est peu intense. Par ailleurs, la sensibilité optimale est atteinte avec 6 biopsies [105], ce qui rend cette méthode invasive impopulaire auprès des patients. Elle nécessite également un équipement minimum (microscope). En Afrique équatoriale, un diagnostic différentiel est indispensable avec la microfilarie dermique *Mansonella streptocerca*, plus fine, plus petite (180 à 240 µm) et qui présente une extrémité caudale en crosse.

La spécificité des tests sérodiagnostiques est de plus en plus convaincante. Moins invasifs, plus sensibles, ils permettent en outre de détecter une infection pré-patente. Ils ont largement supplanté la BCE, bien qu'il reste plus délicat de discriminer des filarioses co-endémiques par sérologie que par diagnostic direct.

iii. COUPLAGE A D'AUTRES TECHNIQUES

► IMMUNOFLUORESCENCE DIRECTE

Réalisée sur des microfilaires dermiques ou sur une coupe de nodule (filaires adultes), elle permet de mettre en évidence spécifiquement le parasite (Figure 42). On utilise des anticorps dirigés contre des antigènes de surface d'Ov, couplés à un fluorochrome.

Un microscope à épifluorescence ou un microscope confocal révèle la préparation.

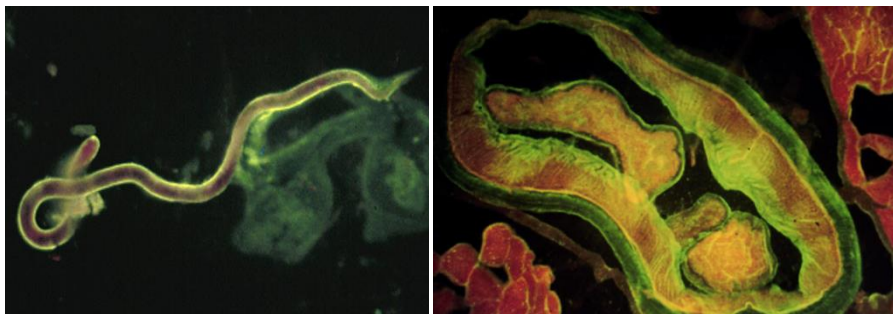


Figure 42: Résultats obtenus par immunofluorescence directe.

A gauche, microfilarie fluorescente. A droite, coupe de filaire adulte dont la cuticule fluoresce. [102]

► PCR (POLYMERASE CHAIN REACTION)

L'analyse moléculaire par PCR permet d'amplifier des séquences d'ADN du parasite extraites à partir des biopsies cutanées ou d'une nodulectomie, permettant d'augmenter significativement la sensibilité de détection mais aussi d'identifier l'espèce filarienne.

C'est l'outil le plus efficace pour détecter une faible microfilaridémie ou le début d'une nouvelle infection, mais il est très onéreux. La PCR est donc réservée aux cas difficiles, à la recherche fondamentale et aux études épidémiologiques lorsque la maladie est proche de l'éradication [14].

b. [EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE A LA LAMPE A FENTE](#)

Il permet l'observation des microfilaries mobiles, vivantes, dans la chambre antérieure de l'œil. Le fait de masser l'œil et de baisser la tête durant quelques minutes facilite la recherche.

c. [AUTRES EXAMENS PERMETTANT LA RECHERCHE DES MICROFILAIRES](#)

Liquide de ponction d'un nodule : microfilaries retirées de l'utérus de femelles adultes.
Éventuellement, recherche des microfilaries dans le sang ou les urines [14]:

- Si forte charge parasitaire dermique.
- Surtout si recueillies après administration d'une dose de DEC ou d'ivermectine.

d. [COUPES ANATOMOPATHOLOGIQUES DE NODULES ONCHOCERQUIENS](#)

Elles permettent la visualisation des filaires adultes.

V. [LE TRAITEMENT INDIVIDUEL](#)

1) [LES MICROFILARICIDES](#)

Ces molécules ont pour point commun de cibler le 1^o stade larvaire d'*Onchocerca volvulus* : elles tuent les microfilaries au stade L1.

a. [DIETHYLCARBAMAZINE = DEC \(NOTEZINE®\)](#)

Autrefois commercialisée sous le nom de Notézine®, c'est une molécule de synthèse très puissante contre les microfilaries. Son efficacité est prolongée mais elle n'est pas adulticide.

Elle a été utilisée dans le traitement de l'onchocercose jusqu'à l'introduction de l'ivermectine (Mectizan®), soit pendant plus de 40 ans. Elle lui a alors largement cédé sa place, car elle provoquait fréquemment de graves effets indésirables (réaction de Mazzotti), pouvant aller jusqu'au décès du malade. De plus, elle induit une inflammation locale sévère chez les patients porteurs de microfilaries dans l'œil.

Elle reste utilisée en tant qu'agent diagnostique dans le **patch test**.

i. *Schéma thérapeutique*

On utilise une dose de 25 à 50 mg de DEC/jour en initiation de traitement, puis on double la dose tous les jours jusqu'à atteindre **6 mg/kg/jour en 2 prises quotidiennes**, au cours des repas [106]. Si la posologie n'est pas progressive, les lésions oculaires dues à l'onchocercose peuvent être aggravées.

Les cures durent 21 jours consécutifs ou 10 jours renouvelés 2 à 3 fois à intervalle de 10 jours.

ii. *Effets indésirables*

La mort rapide des microfilaries induit une inflammation systémique causée par la libération de *Wolbachia* [107].

► **Liés au médicament :**

Anorexie, nausées, vomissements, céphalées et somnolence à forte dose (10 mg/kg/jour)

► **Liés à la lyse des microfilaires :** réaction de Mazzotti, fréquente et grave, dans les heures suivant la prise, persistant jusqu'à 7 jours.

Rash cutané, fièvre, prurit, malaise général avec vertiges, conjonctivite, myalgie, polyarthrite, œdèmes, adénopathie douloureuse, hypotension orthostatique, céphalées, tachycardie, nausées et vomissements.

b. IVERMECTINE (MECTIZAN®)

Les campagnes de traitement de masse de l'onchocercose font désormais appel à l'ivermectine (Mectizan®), en raison de sa bonne tolérance et de sa longue durée d'action. Aucun examen individuel préalable n'est requis.

Anthelminthique majeur du groupe des avermectines, l'ivermectine paralyse (effet **embryostatique**) et tue les microfilaires d'*Onchocerca volvulus*: c'est un puissant **microfilaricide**. Elle peut même avoir une légère activité macrofilaricide si les traitements sont rapprochés (4 fois par an sur plusieurs années consécutives) [108].

i. *MODE D'ACTION*

L'ivermectine a une forte affinité pour les canaux chlorures glutamate-dépendants des cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Elle induit une hyperpolarisation de la cellule en favorisant l'entrée des ions chlorure, entraînant une inhibition de la transmission des influx allant des interneurons aux neurones moteurs donc une **paralyse neuro-musculaire** voire le **décès** du parasite [106].

Plus récemment, il a été démontré que l'ivermectine inhibe l'activité contractile de la vésicule excrétoire/sécrétoire chez *B. malayi*. Cela empêche la libération de protéines immunomodulatrices, laissant les microfilaires sans défense dans les ganglions lymphatiques de l'homme [109].

N.B. : Elle n'interfère pas avec la transmission GABA dépendante des mammifères car elle pénètre peu dans leur système nerveux central. Elle n'a donc pas d'effet pharmacologique intrinsèque sur l'homme.

ii. *LES EFFETS DE L'IVERMECTINE SUR O. VOLVULUS*

La prise répétée d'ivermectine agit sur au moins 3 composantes de l'équilibre du parasite (Figure 43) : sa reproduction, la survie des microfilaires, et la durée de vie des parasites adultes, affectant la morbidité et l'intensité de la transmission.

① Effet microfilaricide

Quelques jours après une prise orale unique d'ivermectine, la charge en microfilaires chute de façon importante au-dessous du seuil associé aux complications. Les démangeaisons cutanées s'apaisent. Au bout de 15 jours, l'efficacité est à son maximum : les microfilaires sont à un taux indétectable dans la peau.

D'autre part, la progression vers la cécité est suspendue ; il n'y a malheureusement pas de retour en arrière possible pour une maladie oculaire avancée ou une cécité existante.

② Effet embryostatique transitoire

L'ivermectine altère nettement la reproduction des vers adultes et maintient l'inhibition de production de microfilaires pendant plusieurs mois: la transmission est réduite.

Cette capacité d'inhibition explique l'intérêt majeur de ce médicament dans le cadre des programmes de lutte: une dose annuelle suffit habituellement à garantir l'efficacité du traitement.

③ Réduction de l'embryogénèse

Des traitements répétés perturbent l'insémination des femelles.

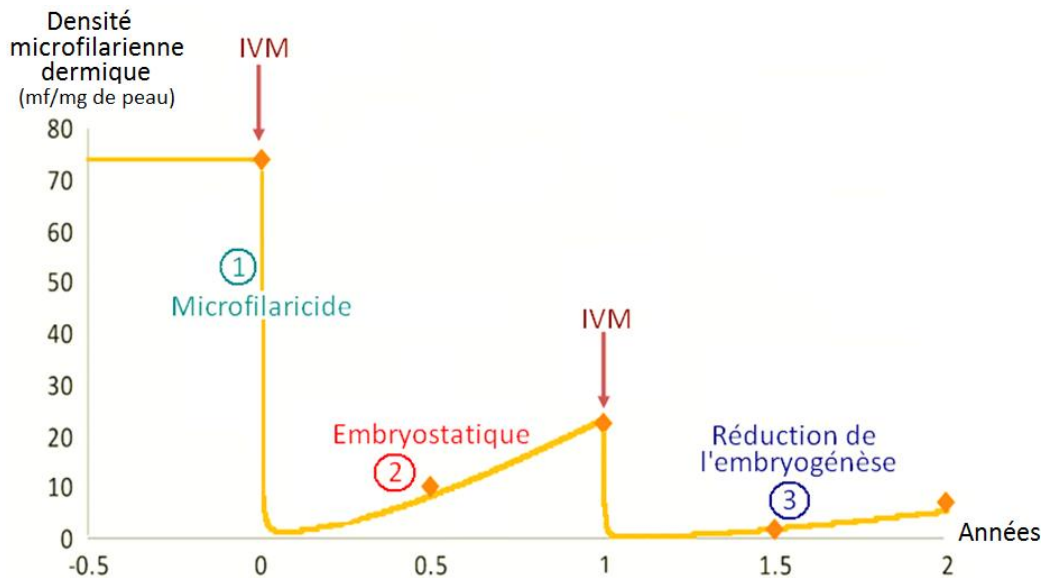


Figure 43: Effets de l'ivermectine sur *Onchocerca volvulus*. [84]

IVM = ivermectine, mf = microfilaires.

iii. SCHEMA THERAPEUTIQUE

Pour le traitement de l'onchocercose, elle est administrée à jeun par voie orale, en une dose unique de **150 µg/kg**, répétée **tous les 12 mois** dans le cadre des traitements de masse et tous les 3 à 6 mois dans les traitements individuels, si possible sous surveillance médicale. Il ne faut pas manger durant les 2 heures suivantes [106].

Une dose annuelle supérieure (400 ou 800 µg/kg) ne permet pas de gagner en efficacité et augmente le risque de troubles oculaires et œdémateux.

En revanche, par rapport à une dose annuelle, une dose usuelle administrée une fois par trimestre diminue considérablement la microfilaridermie, augmente la mortalité des femelles adultes et altère la fécondité des survivantes à long terme. En outre, ce schéma procure au patient un soulagement important des démangeaisons et des lésions cutanées et il diminue le risque d'effet indésirable (notamment d'œdème, de prurit et de douleurs lombaires) [106][110].

iv. EFFETS INDESIRABLES

Ils sont généralement rares et bénins. Ils apparaissent dans les 48 heures suivant le traitement et correspondent à la libération de *Wolbachia* liée à la lyse des microfilaires [107]. Plus la microfilaridermie est importante, plus les effets indésirables seront perceptibles, dès 20 à 50 mf/mg de peau.

Ils sont regroupés sous le nom de « réaction de Mazzotti » (cf VI.1.a) qui est :

- moins fréquente et moins grave qu'avec la DEC
- plus fréquente et plus grave en cas de microfilaridermie intense

Rarement peut apparaître une sévère hypotension orthostatique transitoire, dans les 12 à 24 heures suivant le traitement.

v. PRECAUTIONS D'EMPLOI

Bien que l'utilisation de l'ivermectine ne paraisse pas dangereuse au-delà du premier trimestre de **grossesse**, son utilisation n'est recommandée qu'après l'accouchement. De même, elle est déconseillée en cas d'**allaitement** d'un enfant de moins de 3 mois. Les enfants de plus de 15 kg sont éligibles au traitement.

Les enfants âgés de moins de 5 ans et les femmes enceintes sont de toute façon exclus des traitements de masse.

Chez des patients souffrant d'onchocercose et présentant une **forte microfilarémie à *Loa loa*** (à partir de 30000 microfilaries/mL de sang), l'emploi de l'ivermectine doit s'entourer de mesures spécifiques pour éviter une encéphalopathie et le coma [111]. Les séquelles peuvent être très handicapantes ; l'issue est quelquefois fatale.

Bien que le mécanisme ne soit pas totalement élucidé, des microfilaries de *Loa loa* ont été détectées dans le LCR des patients concernés : elles peuvent donc traverser la BHE [48]. L'ivermectine ne s'attaque pas spécifiquement à *O. volvulus*, elle tue toutes les microfilaries. Or, si *Loa loa* peut atteindre le cerveau, il est possible que les microfilaries mortes évacuées par le flux sanguin obstruent les capillaires cérébraux.

vi. LES LIMITES DE L'IVERMECTINE

Propriétés de l'ivermectine

L'ivermectine est un médicament essentiellement **microfilaricide** et il ne permet qu'une **stérilisation temporaire** des vers adultes. Quelques mois après son administration, la production de microfilaries recouvre des niveaux assez élevés pour permettre aux simules de transmettre l'onchocercose à des personnes non infectées.

Elle ne permet donc pas de bloquer complètement le cycle de transmission. Les malades sont contraints de rester infectés une dizaine d'années, voire plus, avant que tous les vers adultes soient stériles ou morts, et de suivre des traitements répétés par ivermectine pour prévenir les dommages dermiques et oculaires des microfilaries.

Le risque d'émergence d'une résistance à l'ivermectine

Au cours des années 2000, des **réponses parasitologiques faibles** à l'ivermectine sont rapportées. Au Ghana, des microfilaridermies persistent en dépit de traitements répétés par Mectizan. Tout facteur émanant de l'hôte (mauvaise absorption, métabolisme altéré, immunodéficience...) ou du traitement (mauvais schéma d'administration, mauvaise compliance...) ayant été écarté, le début d'une résistance à l'ivermectine était à envisager, comme cela a déjà été observé pour d'autres nématodes en usage vétérinaire.

La stratégie de lutte contre l'onchocercose à l'échelle mondiale reposant uniquement sur l'ivermectine, le risque de résistance est une préoccupation croissante...

UN PHENOMENE ANALYSE PAR LA COMMUNAUTE SCIENTIFIQUE

- Dès avril 2004, les chercheurs imputent cet échec à une non-réponse de vers adultes femelles [112]. L'ivermectine est alors utilisée annuellement, depuis plus de 15 ans, dans le traitement de masse de l'onchocercose.

- Pour expliquer ce phénomène, en 2004, Eng et Prichard ont entrepris l'analyse du polymorphisme de 16 gènes d'*O. volvulus*, en comparant des populations de vers issues de patients naïfs à l'ivermectine avec celles issues de patients régulièrement traités [113].

La résistance aux médicaments étant un processus génétique, elle doit se traduire par la **sélection d'allèles particuliers** de gènes qui augmenteraient la capacité de reproduction des onchocercs sous traitement, ou du moins qui leur permettraient de la recouvrer rapidement après traitement.

Sur les 16 gènes retenus pour l'étude:

- 10 servent de contrôle car ils n'ont jamais été associés à une résistance à la molécule ; 7 sont polymorphes :
 - Aucun n'a présenté de différence de polymorphisme après traitement (par rapport aux gènes des vers naïfs).
- 6 ont été sélectionnés en raison de leur possible implication dans la résistance à l'ivermectine (implication déjà observée chez d'autres nématodes), et sur les 5 d'entre eux qui présentent un polymorphisme génétique :
 - 3 n'ont présenté aucune différence de polymorphisme suite à un traitement par ivermectine (par rapport aux vers jamais traités)
 - 2 ont présenté des fréquences d'allèles différentes après traitement : il s'agit des gènes codant la **P-glycoprotéine** et la **β -tubuline**

La P-glycoprotéine ou P-gp est un récepteur transmembranaire qui appartient à la superfamille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette). Elle est impliquée dans le phénomène de multirésistance aux médicaments (Multi Drug Resistance = MDR). Ainsi, ils ont démontré que **l'ivermectine opère effectivement une sélection génétique sur l'onchocercue**. Les gènes codant la **P-glycoprotéine** et la **β -tubuline** seront utiles pour surveiller le développement éventuel d'une résistance à l'ivermectine.

- Deux ans après avoir publié leurs résultats, ces chercheurs ont confirmé l'émergence de populations adultes résistantes [114] : 90 jours après le traitement par ivermectine, ils constatent que la peau est déjà fortement recolonisée par les microfilaries. La transmission d'un *O. volvulus* résistant serait donc rendue possible, ce qui pourrait mener à la recrudescence de la maladie.
- En 2005, Ardelly *et al.* ont étudié la diversité génétique de 28 loci couvrant l'intégralité du gène OvP-gp, avant (1999) et après (2002) traitement par ivermectine [115] ; 4 populations d'onchocercs issues de la région de la volta au Ghana ont été analysées.

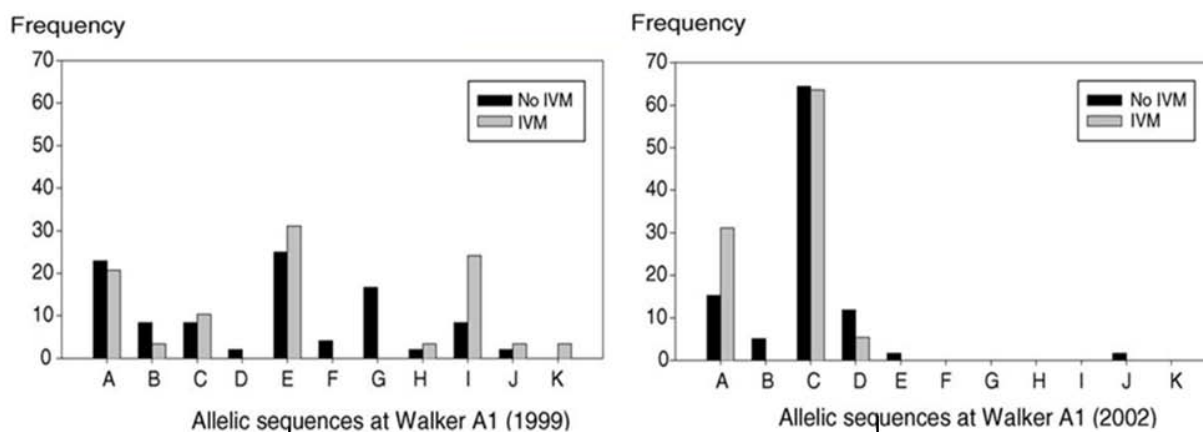


Figure 44: Diversité allélique de Walker A1 observée avant et après traitement à l'ivermectine. Résultats obtenus par analyse de Walker A1 par SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism analysis) en 1999 puis 2002: réduction du nombre d'allèles. Walker A1 est une séquence du gène codant pour la P-gp.

Cette étude conclue à une **réduction de la diversité allélique** au niveau de nombreux loci du gène de la P-gp suite à un traitement prolongé par ivermectine, attestant que la molécule soumet le gène à une sélection. L'étude de ce gène n'a pas permis d'isoler un marqueur définitif de la résistance à l'IVM.

- En 2007, Bourguinat *et al.* ont à leur tour étudié la modification génétique qui expliquerait la résistance au médicament [116].

Ils ont comparé les parasites isolés de nodules, chez un même patient:

- Avant toute exposition à l'ivermectine : ces parasites « naïfs » servent de témoin
- Après 3 ans de traitements répétés à l'ivermectine

Cette comparaison a effectivement retrouvé, chez les vers femelles, des changements génétiques au niveau de la **bêta-tubuline**. Avant traitement ou 12 mois après la dernière exposition à l'ivermectine, les femelles homozygotes sont 30% plus fertiles que les hétérozygotes ; or, 3 mois après traitement, cette différence tend à s'effacer.

Sous pression médicamenteuse, les femelles hétérozygotes pour la β -tubuline, moins fertiles mais plus résistantes à l'effet embryostatique, sont avantagées au détriment des homozygotes.

Par ailleurs, tous les sujets de l'étude ne bénéficiaient pas du même schéma thérapeutique. Ils étaient soumis :

- À des fréquences d'administration différentes (le nombre total de traitements étant connu pour chaque individu).
- À des doses différentes.

L'originalité de cette démarche a permis aux chercheurs de préciser que l'ampleur de la sélection génétique dépend du niveau d'exposition au médicament. Elle est plus importante chez les vers exposés au traitement tous les 3 mois que chez ceux qui y sont annuellement soumis. Reste à démontrer ce qui, de l'augmentation de la fréquence ou du nombre total de traitements, majore la pression de sélection.

Après 3 ans de traitement à l'ivermectine, une sélection génétique s'est faite en faveur d'une population femelle d'*O. volvulus* plus tolérante à cette molécule, hétérozygote pour la β tubuline.

Aucune sélection n'a été détectée chez les vers mâles à l'issue de l'expérience. En revanche, d'autres études portant sur des traitements de 6 ans au minimum, ont montré l'apparition d'une sélection sur la β -tubuline des onchocercs mâles [113]. Ces résultats suggèrent une plus grande susceptibilité des femelles adultes à la pression de sélection de l'ivermectine.

DES CONCLUSIONS INQUIETANTES

La sélection génétique constitue la première étape du développement d'une résistance d'*O. volvulus* à l'effet microfilaricide de la molécule. On ignore combien de gènes sont impliqués dans la résistance à l'ivermectine.

Il convient de continuer à surveiller l'émergence d'une résistance à l'ivermectine dans le cadre des programmes de contrôle, de façon à repérer quelles sont les populations concernées. Il faudra envisager des traitements alternatifs pour ces patients.

C. ALBENDAZOLE

Anthelminthique à large spectre dérivé de la famille des benzimidazolés, l'albendazole est plutôt employé dans le traitement des filarioses lymphatiques, mais il est possible de l'utiliser contre *Onchocerca volvulus*.

i. MODE D'ACTION

Il agit en inhibant la polymérisation des β -tubulines et la formation des microtubules. Il induit une dégénérescence tégumentaire et intestinale, ce qui bloque l'absorption du glucose par les parasites et entraîne leur mort [106].

ii. SCHEMA THERAPEUTIQUE

Dans les filarioses lymphatiques, une dose orale unique de 400 mg permet de diminuer progressivement la microfilaridermie durant 6 à 12 mois ; l'amicrofilaridermie obtenue est supérieure si on associe l'albendazole à l'ivermectine (IVM).

N.B. : La faible absorption de l'albendazole est augmentée de 4 à 5 fois en l'administrant au cours d'un repas gras.

Son utilisation dans l'onchocercose a été envisagée pour renforcer l'action de l'IVM. Mais l'association des 2 molécules n'a dégagé aucun intérêt par rapport à l'IVM employée seule : microfilaricidie similaire, pas d'effet macrofilaricide, effets comparables sur l'activité reproductrice [117].

iii. EFFETS INDÉSIRABLES

Essentiellement d'ordre gastro-intestinal ; altération des tests hépatiques avec élévation des transaminases réversible à l'arrêt.

iv. CONTRE-INDICATIONS

L'albendazole est tératogène chez l'animal et est donc contre-indiqué tout au long de la grossesse [106].

d. MOXIDECTINE (EN DEVELOPPEMENT)

Proche de l'ivermectine, la moxidectine (groupe milbémycine) est un médicament vétérinaire dont l'efficacité dans l'onchocercose s'est montrée supérieure à celle de l'ivermectine sur plusieurs modèles animaux : amicrofilaridermie soutenue (demi-vie plus longue) et meilleure diminution de la transmission [118] avec une très bonne tolérance.

Chez l'homme, la 3^e phase de l'essai clinique comparant la moxidectine (dose unique de 8 mg) à l'ivermectine (150 μ g/kg) s'est terminée en mars 2012 mais les résultats ne sont pas publiés [119].

Cependant, étant donné qu'elle a le même mode d'action que l'ivermectine et se lie aux mêmes sites d'action, on ignore si elle pourra être utilisée dans les zones de résistance à l'ivermectine (résistance croisée à envisager).

e. BILAN

Parmi les traitements évoqués ci-dessus, et en attendant les résultats de la moxidectine, l'ivermectine représente à l'heure actuelle le meilleur compromis efficacité/tolérance.

Mais son effet limité sur les vers adultes permet à ces derniers de persister chez l'individu pendant plus de 10 ans. L'inhibition de la reproduction n'étant que temporaire, les vers peuvent continuer à donner naissance à de nouveaux microfilaires. Le cycle parasitaire n'est donc pas bloqué : des traitements répétés et réguliers sont nécessaires pour supprimer la production des microfilaires et réduire durablement la transmission.

2) UN MACROFILARICIDE TRES TOXIQUE : LA SURAMINE

La suramine est utilisée comme macrofilaricide dans le traitement de l'onchocercose ; les microfilaries y sont plus résistantes. Elle est extrêmement toxique et chaque injection nécessite une hospitalisation de plusieurs jours pour surveillance médicale.

a. SCHEMA THERAPEUTIQUE

Auparavant, une dose hebdomadaire d'1 gramme était administrée durant 6 semaines. Désormais, pour limiter les effets indésirables graves, la dose totale retenue pour un adulte est de 66,7 mg/kg, répartie sur 6 semaines, en doses hebdomadaires graduelles [120](Tableau 6).

Tableau 6 : Schéma thérapeutique de la suramine.

Semaine	1	2	3	4	5	6
Dose (mg/kg)	3,3	6,7	10,0	13,3	16,7	16,7

Elle est administrée par injection intraveineuse lente, en solution à 10% dans de l'eau pour préparations injectables.

Malgré la mise en place de doses progressives, cette thérapie ne reste pas sans risque. De plus, l'efficacité en est diminuée : au moins 34% des vers adultes femelles sont viables 1 an après le traitement [121].

b. CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS

La suramine est contre-indiquée dans les cas suivants:

- Personnes âgées ou enfants de moins de 10 ans
- Femmes enceintes
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Antécédent de réaction anaphylactique à la suramine

Une albuminurie hebdomadaire est nécessaire tout au long du traitement pour surveiller l'état des reins:

- Modérée = réduction de la posologie
- Intense = arrêt immédiat du traitement.

De nos jours, la suramine n'est quasiment plus utilisée du fait de ses inconvénients et de la possibilité de traitements alternatifs. Elle est réservée à des cas graves, notamment en cas d'atteinte oculaire afin de prévenir une cécité totale.

3) LES NOUVEAUX MACROFILARICIDES : LES ANTIBIOTIQUES

Cibler *Wolbachia* permet le contrôle des filarioses humaines, à condition que les filaires à combattre abritent la bactérie. L'approche antibiotique est une alternative aux traitements antifilariens classiques, et elle a d'ores et déjà prouvé son efficacité. Elle est sans danger pour l'homme puisque notre distance phylogénétique à *Wolbachia* est bien plus grande que celle qui sépare les filaires de la bactérie.

a. OBSERVATIONS PRELIMINAIRES

Les antibiotiques utilisés ont des effets délétères sur les filaires qui abritent *Wolbachia*, mais pas sur ceux qui ne la contiennent pas. Cela confirme que les propriétés antifilariennes des antibiotiques sont médiées par *Wolbachia*, et permet d'épargner les espèces non concernées par la symbiose.

Chez les nématodes concernés, l'élimination des bactéries endosymbiotiques par un traitement antibiotique inhibe le développement larvaire, bloque l'embryogenèse et la fertilité, et diminue leur viabilité.

Des tests préliminaires ont permis d'identifier les tétracyclines et les rifamycines comme étant les classes d'antibiotiques macrofilaricides les plus prometteuses [86]. De nombreuses études, incluant plusieurs essais cliniques sur l'homme, ont permis d'évaluer l'efficacité d'un traitement par rifampicine ou doxycycline sur l'homme.

b. DOXYCYCLINE

Antibiotique bactériostatique de la famille des tétracyclines, à diffusion intra- et extracellulaire. Elle ne diffuse ni dans le SNC ni le LCR. Son spectre d'action est très large.

i. *Mode d'action*

Les cyclines agissent par altération de la sous-unité 30S des ribosomes.

ii. *Protocoles évalués : résultats comparés de différents plans de traitement*

① Doxycycline 100 mg/jour durant 6 semaines

- 6 mois après le début du traitement
 - Déplétion progressive de *Wolbachia* de plus de 90% [71]
 - Les embryons d'Ov dégénèrent dans l'utérus des femelles
 - Inhibition de l'embryogenèse
- 11 mois après [46]
 - Déclin de la charge en microfilaires et amicrofilaridermie soutenue après administration supplémentaire d'une dose unique de 150 µg/kg d'ivermectine
 - Forte réduction du nombre de femelles possédant des spermatozoïdes dans leur utérus, la spermatogénèse n'étant que partiellement affectée
 - ⇒ Diminution de l'insémination des femelles
- 18 mois suivant le traitement [46]
 - Effets maintenus

Les femelles adultes sont stérilisées mais l'étude s'est terminée trop tôt pour observer une activité macrofilaricide, puisque celle-ci ne survient que 2 ans environ après le traitement. Aucun effet indésirable grave n'a été observé.

Des essais randomisés en double aveugle ont ensuite été réalisés contre placebo au Ghana selon des protocoles différents (②, ③ et ④). L'effet macrofilaricide a été contrôlé 2 ans après traitement.

② Doxycycline 200 mg/ jour durant 6 semaines suivie d'ivermectine après 6 mois [47]

- **Macrofilaricidie** de plus de **60%** des femelles adultes
- Stérilisation durable des femelles vivantes restantes (toujours observée après 27 mois)

③ Doxycycline 200 mg/ jour durant 4 semaines suivie d'ivermectine après 6 mois [47]

- Macrofilaricidie 50%
- Stérilisation équivalente

④ Doxycycline 100 mg/jour durant 5 semaines non suivie d'ivermectine [122]

- Macrofilaricidie **50%**
- Stérilisation équivalente

Enfin, des essais conduits au Cameroun ont permis d'étudier plus précisément l'intérêt de l'association à l'ivermectine [48], en comparant 3 groupes de patients traités :

- A l'ivermectine seule
- Doxycycline 200 mg/ jour durant 6 semaines non suivie d'ivermectine
- Doxycycline 200 mg/ jour durant 6 semaines suivie d'IVM 150 µg/kg après 4 mois

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 7).

Tableau 7: Résultats comparatifs obtenus après traitement à l'ivermectine seule, à la doxycycline seule ou à l'association des 2 [48].

Traitement	Effets observés à (T0= administration doxycycline)				
	T=12 mois	T=21 mois			
	Amicrofilaridermie	Amicrofilaridermie	Déplétion <i>Wolbachia</i>	Macrofilaricidie	Réduction embryogénèse
Ivermectine seule	21%	21%	33%	17%	53%
Doxycycline 200 mg/j 6 semaines	38%	67%	100%	65%	93%
Doxycycline + IVM	76%	89%	100%	47%	81%

Amicrofilaridermie : les pourcentages traduisent le nombre de patients ayant un niveau indétectable de microfilaries dans le derme par rapport au nombre total de sujets observés dans chaque groupe.

Déplétion en *Wolbachia* : pourcentage de sections d'onchocercomes ne contenant pas *Wolbachia* (WSP) sur le nombre total de sections observées. **Macrofilaricidie** : nombre de femelles mortes sur le nombre total de femelles observées dans les nodules prélevés. **Réduction de l'embryogénèse** : pourcentage de sections d'onchocercomes contenant des microfilaries sur le nombre total de sections observées.

Les 22 sujets modérément co-infectés à *Loa loa* ont par ailleurs bien toléré le traitement à la doxycycline, ce qui était escompté puisque *Loa loa* n'est pas concernée par la symbiose à *Wolbachia*, unique cible de la doxycycline.

L'association des 2 molécules permet d'obtenir une meilleure microfilaricidie (doublée à T=12 mois par rapport à la doxycycline seule) **et une efficacité prolongée** dans le temps.

iii. INTERETS DE LA DOXYCYCLINE ET DE SON ASSOCIATION A L'IVERMECTINE

Un traitement par doxycycline de 4 à 6 semaines permet d'obtenir une **stérilisation permanente** voire la **mort** des vers adultes d'*Onchocerca volvulus*. Les différentes études réalisées sans recours à l'IVM ont permis de prouver que la doxycycline est la seule molécule à induire la stérilisation complète des adultes et la macrofilaricidie observée.

Il faut d'ailleurs attendre 2 ans pour apprécier son efficacité macrofilaricide. Ce qui pourrait être perçu comme un inconvénient est en fait un énorme avantage. Comme les vers stérilisés meurent lentement, la doxycycline permet d'éviter les réactions indésirables graves observées avec un macrofilaricide à action rapide comme la suramine. Elle est très bien tolérée, ce qui en fait le traitement de choix lorsqu'il s'agit de soulager des symptômes sévères de l'onchocercose.

L'association à l'ivermectine est très intéressante dans les zones de transmission. Celle-ci agit directement sur les microfilaries, responsables des symptômes, alors que la doxycycline empêche leur production. Le Mectizan® tue également les embryons d'onchocerques, mais à un stade plus tardif de la production intra-utérine : sans doxycycline, les embryons à un stade précoce survivent. Ils donnent des microfilaries qui seront à nouveau transmissibles quelques mois plus tard.

Les 2 molécules sont complémentaires (Tableau 8) : utilisées ensemble, elles bloquent durablement la transmission d'*Onchocerca volvulus*.

Tableau 8 : Complémentarité des cibles de l'ivermectine et de la doxycycline.

	Microfilaires	Embryogénèse précoce	Embryogénèse tardive	Adultes
Doxycycline		+		+
Ivermectine	+		+	

La combinaison des 2 molécules permet donc de libérer rapidement la peau et les yeux des microfilaires et de maintenir cet effet durant près de 2 ans (36 mois dans certains cas).

iv. RECOMMANDATIONS

Malades résidant hors zones de transmission : doxycycline 200 mg/jour durant 6 semaines pour obtenir la meilleure activité macrofilaricide.

Habitants des zones endémiques = à risque de recontamination :

Dans ces zones, il faut impérativement associer l'ivermectine, faute de quoi il faudrait réadministrer régulièrement l'antibiotique aux patients pour traiter les continuelles réinfestations.

- Idéalement doxycycline 200 mg/jour durant 6 semaines suivie 4 à 6 mois plus tard d'une dose annuelle d'ivermectine.
- Si le but est d'apaiser une maladie cutanée sévère, en complément de l'ivermectine : 200 mg/jour durant 4 semaines suffisent pour éviter la recrudescence des microfilaires et donc la rechute des symptômes quelques mois après l'injection d'ivermectine.

En cas de risque de réaction indésirable grave à l'ivermectine en raison d'une forte contamination par *Loa loa*, il faut utiliser la doxycycline seule.

v. LIMITES

La doxycycline est **photosensibilisante** et nécessite d'éviter l'exposition au soleil, ce qui est gênant dans les pays tropicaux. Elle est contre-indiquée chez les **enfants de moins de 8 ans**, en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire ; ainsi que chez la **femme enceinte** (à partir du 2^e trimestre de la grossesse) ou **allaitante** (risque d'anomalie du bourgeon dentaire ou de dyschromie dentaire chez l'enfant). [106]

De plus, beaucoup doutent de la possibilité d'intégrer de si longs traitements aux traitements de masse sous directives communautaires. Une étude a pourtant démontré le contraire en obtenant 97% de compliance à un traitement par doxycycline de 6 semaines conduit sous directives communautaires [123]. Une seconde étude, menée 4 ans plus tard, a confirmé les bénéfices durables de l'association doxycycline + ivermectine (prévalence des microfilaires de 17% contre 27% pour IVM seule) [124].

vi. PERSPECTIVES

Si ces éléments constituent des obstacles à un emploi répandu de la doxycycline dans les stratégies actuelles de contrôle de l'onchocercose, ils n'enlèvent rien à son intérêt. L'idéal serait de parvenir à réduire la durée actuellement pratiquée de moitié, soit 2 à 3 semaines, sans perdre en efficacité. Mais subsistent les restrictions d'usage...

Toutefois, la doxycycline étant la seule molécule à présenter un pouvoir réellement macrofilaricide contre *Onchocerca volvulus* sans toxicité particulière -même pour les individus co-infectés à *Loa loa*-, elle est une alternative sûre au contrôle de l'onchocercose dans les zones de co-endémicité avec la

loase, qui présentent un risque de réaction sévère à l'IVM. Elle est également une arme indispensable dans les foyers de résistance à l'IVM.

Elle pourrait donc servir de traitement de seconde ligne de l'onchocercose :

- Dans les foyers de résistance à l'IVM
- Dans les zones de co-infection à *Loa loa*
- Pour apaiser durablement les symptômes de la dermatose hyperréactive sévère lorsque l'ivermectine ne suffit pas à les contrôler
- Pour soigner les malades résidant en dehors des zones de transmission.

c. RIFAMPICINE

Antibiotique bactéricide à large spectre d'activité de la famille des rifamycines. Elle fait partie des antituberculeux. Sa diffusion est aussi bien intra- qu'extracellulaire.

i. *MODE D'ACTION*

Elle agit par blocage de l'ARN polymérase de la bactérie.

ii. *ESSAIS REALISES*

L'association de la rifampicine 50 mg/kg par voie orale et de la doxycycline 25 mg/kg a permis de réduire la durée de traitement de 50% sur un modèle de souris infecté par *L. sigmodontis* : 14 jours de traitement ont suffi à éradiquer *Wolbachia* à plus de 99% alors que 3 semaines de doxycycline seule n'ont permis qu'une déplétion de 50% par rapport aux témoins. 63 jours plus tard, le développement des vers et les charges filariennes étaient réduits de façon significative [125].

Des essais exploitant cette synergie sont en cours chez l'homme afin de permettre des protocoles à dose et durée réduites.

Une étude réalisée sur 26 patients, comprenant 17 patients traités (dont 10 patients traités durant 2 semaines et 7 patients traités durant 4 semaines) par 10 mg/kg/jour de rifampicine et 9 témoins non traités, a donné les résultats suivants (Tableau 9) :

Tableau 9 : Résultats comparatifs obtenus après des traitements par rifampicine de 2 ou 4 semaines, administrée à raison de 10 mg/kg/jour [126].

	Observation des sujets à	Effets observés sur <i>Onchocerca volvulus</i>		
		Femelles vivantes	Femelles vivantes contenant <i>Wolbachia</i>	Perturbation de l'embryogénèse
Traitement de 2 semaines	T= 1 mois	100%	66%	48%
	T= 18 mois	78%	76%	64%
Traitement de 4 semaines	T= 1 mois	67%	21%	71%
	T= 18 mois	100%	18%	82%
Témoins	T = 18 mois	82%	92%	52%

Les pourcentages ne sont pas exprimés contre témoins, ceux-ci servent de point de comparaison. **Femelles vivantes** : nombre de femelles vivantes sur le nombre total de femelles observées dans les nodules prélevés. **Femelles vivantes contenant *Wolbachia*** : pourcentage du nombre de femelles vivantes contenant *Wolbachia* (WSP) en grandes quantités sur le nombre total de femelles vivantes. **Perturbation de l'embryogénèse** : (100 - pourcentage de femelles vivantes présentant une embryogénèse normale) / nombre total de femelles vivantes observées.

La rifampicine administrée durant 4 semaines permet de réduire l'embryogénèse, probablement grâce à une forte déplétion en *Wolbachia*. Elle n'a **pas d'effet macrofilaricide à cette dose** et s'avère **moins efficace qu'un traitement de 6 semaines par doxycycline**. Le traitement de 2 semaines aboutit également à une diminution de la production de microfilaires, mais dans de moindres proportions. Une étude à plus grande échelle serait utile pour affiner les résultats obtenus sur ces quelques patients.

En revanche, les traitements courts (5 jours) testés sur l'homme utilisant la rifampicine à 20 mg/kg (max 600 mg/jour) n'ont donné aucun résultat probant [127].

iii. LIMITES

Pour le moment, l'intérêt de la rifampicine reste à confirmer puisque l'étude la plus concluante réalisée sur l'homme n'a concerné qu'un petit nombre de patients. C'est une piste à explorer puisqu'elle présente peu de restrictions d'usage :

- Elle n'aurait pas d'effet malformatif sur le fœtus des femmes enceintes exposées
- Elle peut provoquer (bien que rarement) des hémorragies néonatales chez des nouveaux-nés de mères traitées par rifampicine jusqu'à l'accouchement (dus à une diminution des facteurs vitamine K-dépendants du nouveau-né)

⇒ Peut être utilisée **en cas d'absolue nécessité** quel que soit le terme de la grossesse en administrant de la vitamine K en fin de grossesse puis au nouveau-né [106]

- Pourrait être utilisée en cours d'allaitement mais cela reste déconseillé.

iv. PERSPECTIVES

Il faudra tester d'autres doses pour en évaluer l'efficacité et tenter de diminuer la durée du traitement, qui demeure une préoccupation majeure. L'association à la doxycycline doit également être étudiée.

d. [AZITHROMYCINE](#)

Antibiotique bactériostatique de la famille des macrolides. A concentration plus élevée, bactéricidie possible [106].

i. MODE D'ACTION

Elle altère les sous-unités ribosomales 50S.

ii. ESSAIS REALISES

En 2002, 37 patients furent traités par azithromycine durant 6 semaines selon 2 protocoles différents [128]: 23 d'entre eux recevaient 250 mg par jour tandis que 14 recevaient 1 200 mg une fois par semaine.

Après 6 mois, aucune déplétion de *Wolbachia* n'a été observée par rapport aux témoins non traités. A un an du traitement, les patients ayant reçu une dose d'azithromycine quotidienne présentaient une déplétion de *Wolbachia* de 27% par rapport aux témoins, réduction peu satisfaisante par rapport à un traitement par doxycycline. De plus, l'embryogénèse et la production de microfilaires ne furent pas impactées.

Des traitements courts furent également testés :

- 5 jours d'azithromycine à 12mg/kg (max 500 mg/jour)
- Associée ou non à la rifampicine à 20 mg/kg (max 600 mg/jour)
- Suivis d'une dose unique de 150 µg/kg d'IVM au 6^e jour

9 mois plus tard, aucune différence n'est apparue entre chaque groupe traité et les témoins [127].

iii. INTERET

Les macrolides peuvent être utilisés chez l'enfant et tout au long de la grossesse.

iv. PERSPECTIVES

Les protocoles testés ont été décevants quant à l'intérêt de l'azithromycine. D'autres essais sont toutefois nécessaires avant d'écarter la piste des macrolides, car ils pourraient s'avérer utile en association à d'autres antibiotiques ou aux microfilaricides.

e. FOSFOMYCINE

La fosfomycine est un antibiotique bactéricide à large spectre d'activité [106].

i. MODE D'ACTION

Elle bloque la première étape de la synthèse du peptidoglycane, donc la synthèse de la paroi bactérienne. Elle se comporte comme un analogue du phosphoénolpyruvate (PEP) et inhibe la pyruvyl-transférase. Elle empêche ainsi la formation d'acide N-acétylmuraminique, qui entre dans la composition du lipide II, monomère lui-même destiné à être polymérisé en peptidoglycane (PG) :

UDP-N-acétylglucosamine + Phosphoénolpyruvate $\xrightarrow{\text{X}}$ Phosphate + Acide UDP-N-acétylmuramique

ii. INTERET

Le peptidoglycane, ou muréine, est un composant important de la paroi cellulaire des bactéries, absent des cellules eucaryotes. Il confère une résistance mécanique contre la pression osmotique interne et permet le maintien de la forme de la bactérie. Il pourrait également jouer un rôle dans la division cellulaire. Ces éléments en font une très bonne cible pour des antimicrobiens.

Or, le génome de *Wolbachia* paraît contenir tous les gènes nécessaires à la biosynthèse du lipide II. Il manque toutefois à *Wolbachia* les transglycosylases catalysant la formation des chaînes linéaires de PG.

iii. ESSAIS REALISES

Durant 14 jours, des cellules d'*Aedes albopictus* infectées par *Wolbachia* furent traitées par différentes concentrations de fosfomycine ; les résultats furent comparés à un contrôle positif traité par tétracycline à 10 mg/l et à un témoin non traité.

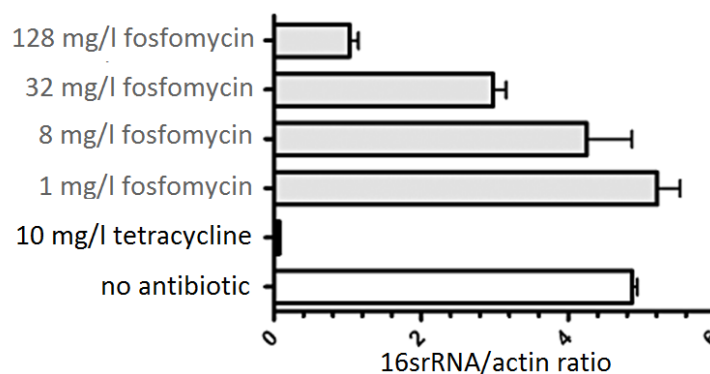


Figure 45: Résultats obtenus sur *Wolbachia* après 14 jours de traitement par fosfomycine (différentes concentrations) ou par tétracycline.

Après extraction de l'ADN, le nombre de copies des gènes codant l'ARN 16S et l'actine a été déterminé par PCR en temps réel. En blanc, le témoin (contrôle négatif) ; en noir, cellules traitées par tétracycline (contrôle positif) ; en gris : cellules traitées par fosfomycine (essais). [129]

Il apparaît que des concentrations en fosfomycine de **32 à 128 mg/l** permettent une élimination significative de la bactérie *in vitro* [129], pouvant atteindre 80%. Ces résultats indiquent que la voie du lipide II est bien sensible à la fosfomycine et qu'elle est essentielle à la bactérie.

iv. LIMITES

La fosfomycine utilisée à une concentration de 128 mg/l ne permet pas d'atteindre l'efficacité de 10 mg/l de tétracycline. De plus, cet essai a été réalisé *in vitro* sur des cellules d'arthropode. L'efficacité de cet antibiotique sur *Wolbachia* reste à étudier chez l'homme.

f. QUEL AVENIR POUR L'ANTIBIOTHERAPIE ?

Le tableau ci-après résume les protocoles de traitements actuels pour les habitants des zones d'endémie (Tableau 10).

Tableau 10 : Les protocoles actuels de traitements de l'onchocercose.

Traitements de masse		Traitement individuel (habitants des zones d'endémie)
Afrique	Amérique	
Dose annuelle d'ivermectine Durant 15 à 17 ans minimum.	Dose semestrielle d'ivermectine jusqu'à interruption de la transmission.	<u>Cas général ou < 8 ans : ivermectine.</u> <u>Si l'interruption prolongée de l'embryogénèse est visée :</u> - Doxycycline 200 mg/j 4 semaines - Ou 100 mg/j 6 semaines + 1 dose d'IVM après 4 à 6 mois. <u>Si une forte macrofilaricidie est désirée : doxycycline 200 mg/j 6 semaines + 1 dose d'IVM 4 à 6 mois plus tard.</u> Doxycycline seule en cas de risque de réaction indésirable grave due à <i>Loa loa</i>

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

4) RECHERCHE DE NOUVELLES ALTERNATIVES

a. OBSERVATIONS PRELIMINAIRES

Dans l'espoir d'aboutir à des doses et des durées réduites plus compatibles avec les traitements de masse sous directives communautaires, le programme « A-Wol Consortium » teste des traitements combinés distribuables à grande échelle sans précautions particulières.

Ses principaux axes de recherches sont [130]:

- L'établissement de schémas optimisés utilisant les médicaments existants afin de permettre un déploiement rapide dans les pays où un traitement alternatif est indispensable : **essais sur le terrain**
- Identification de nouveaux médicaments et d'associations efficaces dans des délais réduits, sécuritaires pour les enfants et les femmes enceintes :
 - o Examen de la **littérature**
 - o Tests en laboratoire : **criblage à haut débit** de plus de 60 000 composés existants ou nouveaux contre *Wolbachia* et les filaires
- La recherche de médicaments à spectre étroit anti-*Wolbachia* permettant l'élimination définitive de l'onchocercose.

Pour trouver de nouveaux traitements actifs contre les filaires, les chercheurs ont adopté une stratégie globale de dépistage de nouvelles molécules, en passant au crible :

- Les médicaments enregistrés, en recherchant notamment parmi les anti-infectieux
- Plus largement, tout produit synthétique ou naturel susceptible d'agir sur *Wolbachia*.

En effet, depuis la découverte de *Wolbachia* au sein des filaires, nombreuses sont les recherches qui s'attachent à comprendre le lien qui unit la bactérie à ses hôtes nématodes. Malgré tout, les fondements biologiques de cette relation sont encore méconnus. On sait que chez les espèces de filaires qui contiennent *Wolbachia*, aucun ver totalement dépourvu de la bactérie par un traitement antibiotique adapté n'est viable. De toute évidence, elle fournit à ses hôtes des fonctions essentielles à leur développement et à leur survie. Or il est nécessaire de découvrir quelles sont ces fonctions si l'on veut développer de nouvelles stratégies pour combattre les filarioses.

Plusieurs cibles ont été identifiées par analyse génomique, comme des protéines membranaires, les ankyrines, la biosynthèse des lipoprotéines, les enzymes de la voie métabolique lipide II (cf. fosfomycine), ftsZ, l'ARN polymérase, la biosynthèse de l'hème, l'enzyme glycolytique PPDK (pyruvate-phosphate dikinase)... [38]

Voici quelques exemples de molécules aux résultats potentiellement exploitables.

b. [INHIBITEURS DE LA BIOSYNTHESE DE L'HEME](#)

Des essais réalisés *ex vivo* sur *B. malayi* ont révélé l'efficacité de deux inhibiteurs de la biosynthèse de l'hème sur la motilité et la viabilité des microfilaires et des vers adultes [131] :

- La succinyl acétone (notée SA) cible la déshydratase de l'acide aminolévulinique (ALAD), enzyme impliquée dans la seconde étape de la biosynthèse de l'hème.
- La N-méthyl mésoporphyrine (NMMP) cible quant à elle la ferrochélatase, enzyme impliquée dans la dernière étape de la biosynthèse.

La divergence phylogénique existant entre les enzymes de la bactérie et leurs homologues humains permet de cibler *Wolbachia* sans dommage pour l'homme. Ainsi l'ALAD de *Wolbachia* est-elle 600 fois plus sensible à la SA que celle de l'homme.

Cependant, la NMMP n'est pas spécifique à la ferrochélatase de *Wolbachia*, puisqu'elle est efficace chez *A. vitae* (dépourvue de *Wolbachia*) et *B. malayi* même débarrassée de la bactérie. D'ailleurs, les gènes codant l'enzyme d'*A. vitae* ne viennent pas de *Wolbachia* ; ils semblent provenir d'une α -proteobactérie de l'ordre des Rhizobiales, ce qui constitue le premier cas de transfert latéral d'un gène fonctionnel chez les nématodes parasites. La NMMP agit donc en premier lieu la ferrochélatase de la filaire.

c. [LA CORALLOPYRONINE A](#)

Antibiotique naturellement synthétisé par une bactérie, *Corallococcus coralloides*.

i. *MODE D'ACTION*

Blocage de la synthèse d'ARN par inhibition non compétitive de l'ARN polymérase de *Wolbachia*.

ii. *ETUDES REALISEES*

La corallopyronine A (notée Cor) administrée à des souris infectées par *L. sigmodontis* à la posologie de 35 mg/kg/jour durant 28j a permis l'élimination de *Wolbachia* des cellules infectées à 98%, soit une efficacité supérieure à 6 semaines de traitement par doxycycline. La taille des vers est réduite après traitement. Aucun effet toxique n'a été mis en évidence, sa tolérance est bonne chez la souris [132].

iii. INTERETS

Son spectre d'activité est étroit et son efficacité prometteuse.

Son mode et son site d'action sont différents de ceux de la rifampicine, évitant une résistance croisée entre les 2 molécules.

La cible de Cor est spécifique aux procaryotes : elle peut donc être utilisée sans danger chez l'homme.

iv. PERSPECTIVES

Des études complémentaires permettront de confirmer le potentiel de Cor dans le traitement des filarioses. Elle pourrait être utilisée dans les pays endémiques sans risque de sélectionner des *Mycobacterium tuberculosis* résistants.

Son utilisation pourrait être envisagée dans les foyers de résistance à l'IVM, en alternative ou en association à la doxycycline. Des essais plus courts (14 jours) et à plus fortes doses sont prévus.

d. [LA BERBERINE](#)

Alcaloïde produit par certains végétaux, la berbérine a des propriétés antifongiques et antibactériennes.

i. MODE D'ACTION

Elle bloque la cytokinèse bactérienne (division du cytoplasme dans les dernières phases de la mitose et de la méiose) par inhibition de l'activité de FtsZ (Filamenting Temperature Sensitive protein) [133].

ii. INTERET

wBm possède le gène *ftsZ*, qui joue un rôle central de coordination dans la division cellulaire. Ce gène est exprimé dans tous les stades de développement de *B. malayi*. Il est largement conservé chez les bactéries (excepté chez *Chlamydia* spp).

Les monomères de FtsZ se polymérisent en protofilaments, cette polymérisation étant GTP-dépendante (FtsZ a une activité GTPase). L'inhibition de l'une de ces fonctions est létale pour la bactérie.

iii. ESSAIS REALISES

In vitro, la berbérine réduit la motilité, la croissance et la reproduction de *B. malayi* (stérilisation des femelles).

iv. PERSPECTIVES

La cytokinèse bactérienne est une cible majeure dans le développement de nouvelles molécules contre *Wolbachia* puisque plusieurs de ses composantes sont absentes chez les mammifères.

Les résultats obtenus avec la berbérine ouvrent la voie de la recherche d'autres inhibiteurs de la division cellulaire.

5) METHODE NON MEDICAMENTEUSE : LA NODULECTOMIE

À titre individuel, la nodulectomie est indiquée en cas de nodule disgracieux ou gênant, de par son volume ou sa localisation [14].

Le retrait périodique des nodules palpables réduirait la charge de microfilaires et ses conséquences pathologiques, mais c'est un geste invasif. Avant un traitement médicamenteux, l'exérèse des nodules céphaliques permet d'éviter des réactions allergiques ou l'aggravation brutale des lésions oculaires. La nodulectomie au niveau de la tête réduirait le risque de cécité, notamment chez l'enfant.

Cette méthode a été employée avec succès durant plusieurs années en Amérique latine. En Afrique, cette stratégie est moins convaincante, car les nodules ont tendance à être plus profonds, plus nombreux et moins accessibles, et les réinfections plus fréquentes.

Le retrait d'un seul nodule chez un expatrié (qui ne sera plus exposé au parasite) peut être envisagé car il est certainement le seul nid de l'infection.

VI. PROPHYLAXIE ET LUTTE ANTIFILARIENNE

1) PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE

Pour se protéger des piqûres de simulies (ce qui est très difficile), la méthode la plus efficace est d'éviter les zones infestées aux heures d'activité des simulies. Les voyageurs peuvent opter pour une tenue vestimentaire adaptée et l'application de produits répulsifs sur les zones découvertes.

On apprend aux populations autochtones exposées à éviter le contact avec les simulies. Cela leur est très difficile puisque leur activité correspond à celle du vecteur, à moins de désertir les terres infestées. Porter des vêtements longs pour travailler est également utopique dans ces zones chaudes et humides. Or, dans certaines zones, les habitants peuvent déplorer jusqu'à 5600 piqûres/personne par mois...

Pour s'en protéger, les habitants ont expérimenté différentes méthodes, parfois néfastes pour la santé : réaliser des **écrans de fumées** (impact environnemental ++ en raison de l'emploi de plantes fraîches), enduire leur corps de **plantes** voire même de **substances chimiques** (diesel, huile de moteur)...

Plusieurs dérivés de plantes ont fait leurs preuves contre *S. damnosum*: huiles de cacao, de coco ou de palme ; protection de 78% pour les racines de *Gratissimum occimum* ou les feuilles de *Pistia hyptis*, 90% pour l'huile volatile de *G. occinum* 20% v/v mélangée à la paraffine liquide, et même 100% pour un mélange de produits végétaux comestibles appelé Simno. Il est difficilement envisageable d'utiliser ces produits dérivés de plantes à large échelle (fabrication, disponibilité des matières premières...).

N.B. : Pour évaluer l'efficacité des répulsifs, les chercheurs piègent les simulies qui viennent piquer les volontaires. Ils divisent le nombre total de simulies piégées par personne par la durée de l'étude (en jours) pour obtenir la « Daily Biting Pressure » (DBP). La protection du répulsif est ensuite évaluée par la formule :

$$P = 100 \times \frac{DBPc - DBPt}{DBPc}$$

où *DBPc* est la DBP obtenue pour les contrôles non traités
DBPt est celle qui a été obtenue pour le répulsif testé.

Il est essentiel d'identifier des répulsifs efficaces et à l'effet durable. Le **DEET** (N,N-diéthyl-m-toluamide) est l'un des insectifuges corporels les plus largement utilisés, mais certaines personnes y sont réticentes en raison de son odeur et de problèmes de tolérance.

Ainsi, un nouveau répulsif à base d'eau et de dérivés de plantes a été testé : le **NO MAS** ; le PMD (parmenthane-3,8-diol) qu'il contient, aux propriétés insectifuges reconnues, a été comparé au DEET à différentes concentrations :

- 25% DEET (au-delà pas de gain majeur en efficacité) : 57,5% avec 2h de protection absolue
- NO MAS : 16% PMD + 2% huile de citronnelle : protection de 80,8% avec 5h de protection absolue et un déclin d'efficacité plus lent qu'avec les produits à base de DEET ⇒ 2 applications par jour offrent une protection complète.

NO MAS semble fournir une protection efficace et durable autorisant un usage quotidien pratique et abordable [134].

2) PROPHYLAXIE COMMUNAUTAIRE

Avant la mise en place des programmes de lutte, dans les régions d'endémie, la transmission de l'onchocercose était devenue si intense que la maladie était perçue comme une « malédiction » par les populations riveraines. Jusqu'alors sources de vie, les riches vallées fertiles, infestées, furent abandonnées.

Reconnue comme problème de santé publique, la cécité des rivières est l'une des principales maladies endémiques cécitantes vis-à-vis desquelles des stratégies ont été développées. Trois grands programmes mondiaux témoignent de l'engagement de la communauté internationale dans la lutte contre l'onchocercose.

En 2011, à l'échelle mondiale, des traitements ont été administrés à 98 089 495 habitants de zones d'endémie onchocerquienne dont près de 96% en Afrique [25].

a. LUTTE ANTI VECTORIELLE

La première stratégie de lutte contre l'onchocercose fut la réduction des populations vectorielles. L'épandage aérien hebdomadaire d'insecticides larvicides sur les gîtes larvaires (Figure 46) a donné des résultats satisfaisants. Il concernait les rivières et les zones de savane, les zones de forêt constituant des foyers d'endémie moins importants et difficilement accessibles.

Les insecticides employés étaient :

- Les organophosphorés (téméphos, chlorphoxime et pyraclofos)
- Les carbamates (carbo-sulfan)
- Les pyréthrinoides (perméthrine)

Un bacille larvicide spécifique, *Bacillus thuringiensis* H14 est également utilisé. Il est bon marché et efficace [120].



Figure 46: Épandage d'insecticides par hélicoptère.

b. LES PROGRAMMES DE LUTTE

L'onchocercose étant une maladie évitable, différents programmes sont apparus dans les foyers endémiques pour lutter contre sa transmission. La carte ci-dessous permet de les situer à l'échelle mondiale (Figure 47):

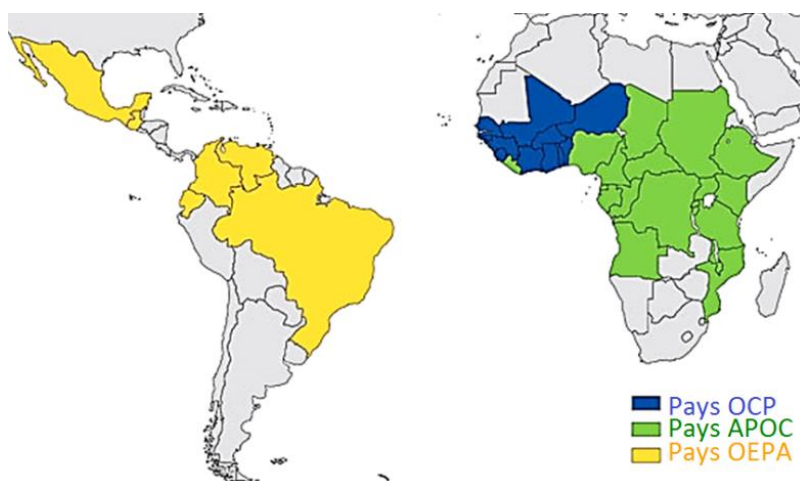


Figure 47: Carte précisant la portée géographique des différents programmes mondiaux de lutte contre l'onchocercose [135] [136] [139].

i. *LE PROGRAMME OCP : PROGRAMME DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE EN AFRIQUE DE L'OUEST (1974-2002)*

La lutte contre l'onchocercose a débuté en 1974 en Afrique occidentale, où les conséquences socio-économiques de l'onchocercose étaient devenues désastreuses : dans les vallées fertiles de la savane ouest-africaine, jusqu'à 30% des adultes souffraient de cécité. En quittant leurs terres pour fuir la maladie, ils s'exposèrent à une plus grande pauvreté et aux famines.

Lancé par l'OMS, le programme Ouest Africain de lutte contre l'onchocercose ou OCP a été soutenu financièrement par trois autres agences des Nations Unies : la Banque mondiale, le Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD) et l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).

Ce programme concernait les pays suivants (Figure 48) : Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ghana, Guinée Bissau, Guinée, Mali, Niger, Sénégal, Sierra Leone et Togo, ce qui représente 1.200.000 Km² et 34 millions de personnes. La carte ci-après illustre la zone géographique concernée.



Figure 48: Carte des pays concernés par le programme OCP. [136]

Jusqu'en 1987, en l'absence de médicaments, OCP a consisté exclusivement en une **lutte anti-vectorielle**. L'ensemble des gîtes larvaires, répartis sur 40 000 km de rivières, fut traité au moyen d'insecticides larvicides biodégradables, épandus chaque semaine par avion ou par hélicoptère.

En 1987, Merck & Co., le fabricant de Mectizan® fonde le Mectizan Donation Program (MDP). A travers ce programme, il s'engage à fournir son médicament à base d'**ivermectine** gratuitement et aussi longtemps que nécessaire, aux pays d'endémie onchocerquienne [137]. En échange, certaines clauses - concernant le suivi des résultats obtenus - doivent être satisfaites.

Le traitement annuel des communautés par ivermectine a alors été intégré aux interventions du programme. Pour ce faire, il fallut identifier en urgence les communautés à inclure et définir des zones prioritaires de traitement, d'où la mise en œuvre d'une **cartographie épidémiologique rapide de l'onchocercose (REMO = Rapid Epidemiological Mapping of Onchocerciasis)**. Les villages les plus susceptibles de contracter l'infection furent repérés grâce à des informations géographiques (notamment, présence de bassins fluviaux). Ensuite, des échantillons de 50 adultes par village furent examinés : si $\geq 20\%$ des adultes présentent des onchocercomes, le traitement de masse de toute la zone s'imposait [138].

Le programme OCP permit de remarquables progrès dans la lutte contre la maladie dans les pays concernés : la transmission de la maladie a été quasiment stoppée dans tous les pays participants. Le seul échec concerna la Sierra Leone, en proie à une guerre civile qui obligea un arrêt des interventions pendant 10 ans.

Globalement, OCP permit d'éviter 600 000 cas de cécité, d'épargner 40 millions de personnes dans 11 pays de l'infection et des lésions oculaires, de protéger 18 millions d'enfants (nés dans des zones sous contrôle) du risque de contracter la maladie et de rendre 25 millions d'hectares de terres fertiles abandonnées aux habitants qui les avaient désertées. Ces terres permettent de nourrir 17 millions d'habitants supplémentaires.

Avec un rendement économique évalué à 20% par la banque mondiale, il a été reconnu comme étant l'un des programmes de santé publique les plus performants.

ii. LE PROGRAMME APOC : PROGRAMME AFRICAIN DE LUTTE CONTRE L'ONCHOCERCOSE (1995-2015)

Fort des connaissances acquises tout au long du programme OCP, le groupe des Organisations Non Gouvernementales de Développement (ONGD) a lancé en 1995, un second programme dans le reste de l'Afrique : le programme africain pour la lutte contre l'onchocercose (APOC).

L'agence d'exécution du programme APOC est L'OMS. Une association francophone, l'Organisation pour la Prévention de la Cécité, est impliquée dans ce programme.

Ce programme utilise le traitement de masse à l'ivermectine sous directive communautaire (TIDC) en impliquant activement les Ministères de la Santé et les communautés endémiques locales. APOC délègue aux distributeurs bénévoles la lutte contre l'onchocercose au niveau de leur village, permettant d'atteindre et de recenser l'ensemble de la population, jusque dans les villages « du bout de la piste ».

Il permet également aux distributeurs de Mectizan® de participer à la distribution de la vitamine A aux enfants et aux femmes enceintes, aux campagnes de vaccination et à la surveillance des autres maladies. Ainsi, le TIDC est considéré comme une référence en économie de la santé car il contribue à renforcer les systèmes de santé nationaux.

Avec 19 pays partenaires, APOC est un plus grand programme de partenariat qu'OCP, comprenant : Angola, Burundi, Cameroun, Congo, Ethiopie, Gabon, Guinée Equatoriale, Kenya, Libéria, Malawi, Mozambique, Nigéria, Ouganda, République Centrafricaine, République Démocratique du Congo, Rwanda, Soudan, Tanzanie et Tchad (Figure 49).



Figure 49: Carte des pays concernés par le programme APOC. [139]

Le programme APOC a été prolongé jusqu'en 2015. Les études effectuées par l'Université Erasmus de Rotterdam ont estimé qu'il prévient annuellement plus de 40.000 cas de cécité et économise un million d'années de vie active. Son objectif est de traiter plus de 90 millions de personnes et de protéger 115 millions de personnes à risque.

iii. LE PROGRAMME OEPA : PROGRAMME D'ELIMINATION DE L'ONCHOCERCOSE AUX AMERIQUES

Dans les pays d'endémie latino-américains, le programme d'élimination de l'onchocercose aux Amériques (OEPA) a été déployé pour préserver 500 000 personnes du risque de contracter la maladie. Ce programme de partenariat est une initiative régionale associant :

- Six pays endémiques des Amériques : Brésil, Colombie, Equateur, Guatemala, Mexique et Venezuela répartis dans 13 foyers (Figure 50).
- L'Organisation Panaméricaine de Santé (PAHO)
- Merck & Co.
- CDC = Centers for Disease Control and Prevention
- Et trois ONGD internationales.



Figure 50: Carte des pays concernés par le programme OEPA. [135]

Pour éliminer la morbidité et stopper la transmission de la cécité des rivières, l'OEPA aide les pays endémiques à fournir sans interruption un traitement de masse par ivermectine **tous les 6 mois**.

Les 13 foyers d'Amérique latine ont atteint une couverture thérapeutique de 85% des populations à risque en 2007. Les atteintes attribuables à l'onchocercose ont été éliminées dans 9 des 13 foyers des Amériques. Aucun nouveau cas de cécité attribuable à l'onchocercose n'y a été déclaré.

iv. BILAN DE CES PROGRAMMES

Cela fera bientôt 40 ans que des actions de contrôle de l'onchocercose ont débuté. Les programmes successifs ont eu un fort impact sur la santé publique et le développement socio-économique des pays infectés, où l'onchocercose avait conduit à l'abandon de vastes étendues de terres arables, réduisant énormément la productivité économique.

La lutte contre l'onchocercose est une réussite historique et une preuve de l'importance des partenariats mis en place par les associations, mais le combat est loin d'être terminé.

Ainsi, les TIDM excluent les régions de co-endémie à *Loa loa*, compte tenu du risque de réaction indésirable sévère à l'ivermectine. De plus, les activités d'APOC se concentrent sur les zones d'endémie onchocerquienne moyenne à forte. Aucune intervention n'est réalisée dans les zones hypoendémiques (<30% de la population présentant des nodules palpables), qui peuvent servir de réservoir au parasite, faisant craindre une recrudescence de la maladie dans les zones traitées à l'issue du programme [140].

c. VISION 2020 : « LE DROIT A LA VUE »

L'onchocercose est l'une des cibles prioritaires de l'initiative de l'OMS « Vision 2020 » qui vise à éliminer la cécité évitable comme problème de Santé publique à l'horizon 2020.

A l'origine de ce programme, un constat frappant : plus de 80% des cas de cécité sont évitables. Lancé le 18 février 1999, ce programme est un partenariat mondial entre l'OMS et l'Agence Internationale pour la Prévention de la Cécité (IAPB).

Les pays officiellement engagés dans le processus de vision 2020 bénéficient de conseils techniques et d'aides financières à travers trois axes principaux [141]:

- La lutte contre la maladie en facilitant la mise en place de programmes spécifiques
- La formation de personnels qualifiés fournissant des soins oculaires, et notamment d'ophtalmologistes
- Aider le développement des infrastructures et des technologies appropriées pour rendre les soins oculaires plus accessibles.

3) DES LIMITES

a. RESISTANCE A L'IVERMECTINE

Elle a été évoquée dans les limites de l'ivermectine, cf. § V-1-b.

b. MAINTIEN DES TRAITEMENTS DE MASSE SUR LA DUREE

La distribution des traitements de masse par des bénévoles autochtones a permis d'atteindre des villages très reculés. Cette méthode, très efficace, est toutefois vulnérable. Pour assumer leur rôle, les bénévoles doivent faire des concessions familiales et financières (en sacrifiant une partie de leur temps de travail) : leur motivation est essentielle, mais rien ne peut prédire combien de temps elle subsistera.

L'ivermectine ne stérilise que temporairement les femelles adultes et son pouvoir macrofilaricide est faible. Pour éliminer l'onchocercose en Afrique par le seul recours à cette molécule, il faudrait que les traitements de masse soient maintenus durant 25 à 35 ans en fonction des foyers et du schéma thérapeutique utilisé, avec une couverture des populations de 65%. L'ivermectine seule administrée annuellement ne permettra pas de stopper la transmission d'*Onchocerca volvulus*.

C. [RISQUE DE RESURGENCE DE L'ONCHOCERCOSE A LA FIN DES INTERVENTIONS](#)

La possibilité d'élimination de l'onchocercose ne pourra être envisagée qu'après intégration des régions hypoendémiques et des zones de co-endémie à *Loa loa* aux traitements de masse des populations.

Conclusion générale

L'objectif de ce travail était de regrouper les **données actuelles sur l'onchocercose et ses traitements**.

La découverte d'une symbiose entre *Onchocerca volvulus* et *Wolbachia* a permis de grandes avancées dans la connaissance de cette filariose. Nous avons vu en quoi la bactérie intervient dans la physiopathologie de certains symptômes de la maladie, mais également quelles sont les nouvelles possibilités thérapeutiques qui découlent de cette association, en insistant sur l'antibiothérapie.

Le principe de **recourir à un antibiotique** est un concept innovant dans le traitement d'une filariose. Le fait d'éliminer la bactérie, indispensable à la reproduction et à la survie de l'onchocerque, permet d'induire une stérilité prolongée chez les femelles adultes voire de les tuer.

Dans ce domaine, la **doxycycline** s'est largement démarquée des autres antibactériens de par sa remarquable efficacité. Contrairement à la suramine, macrofilaricide délaissé en raison de sa grande toxicité, elle est très bien tolérée par les patients. Toutefois, son schéma d'administration doit être optimisé si l'on veut pouvoir l'intégrer aux traitements de masse à grande échelle. Elle n'en restera pas moins inutilisable pour soigner les enfants de moins de 8 ans et les femmes enceintes ou allaitantes. En attendant, elle est très utile dans le **traitement individuel des patients** résidant hors zones d'endémie ou dans les zones de co-endémie à *Loa loa*, ainsi que pour apaiser des formes sévères de la maladie. C'est également une alternative à l'ivermectine dans les zones où des résistances émergent. Les autres antibiotiques ont donné des résultats plus ou moins concluants : les études se poursuivent.

Ainsi, depuis l'avènement de l'ivermectine, aucun nouveau traitement antifilarien n'a encore présenté le profil requis (sécurité - efficacité - praticité) pour être développé dans le cadre des programmes internationaux.

Or il est trop risqué de se cantonner à une thérapie unique : une résistance à l'ivermectine mettrait en péril 110 millions de personnes et la probabilité de voir émerger des onchocerques résistantes est grande. Si pour le moment, l'efficacité microfilaricide de l'ivermectine n'est pas remise en question lors de traitements prolongés [114], ce phénomène est surveillé.

Il est donc urgent de trouver d'autres médicaments plus efficaces, si possible macrofilaricides ou, à défaut, capables de stériliser de façon permanente les vers adultes, ou des associations qui permettront de réduire le nombre d'années nécessaires à l'interruption de la transmission. Faute de quoi, l'élimination de l'onchocercose ne pourra pas être obtenue.

Les recherches continuent, explorant d'autres aspects de la symbiose, dans l'espoir de trouver un traitement accessible au plus grand nombre. Les nombreuses cibles spécifiques identifiées chez *Wolbachia* sont autant de traitements potentiels de l'onchocercose.

En outre, des progrès restent à faire dans la compréhension de la relation unissant *Wolbachia* aux filaires... Plus vite les chercheurs en élucideront les mécanismes, mieux ils pourront combattre ces parasites.

Il semble également prudent de repenser la lutte anti-vectorielle, dont les bienfaits sont indéniables : elle interrompt la transmission de la maladie, mais évite également la nuisance des simules...

Références

- [1] **ITIS**. Integrated Taxonomic Information System. 2013. [Internet]
<http://www.itis.gov/>
Consulté le 12 janvier 2013.
- [2] **Beaumont A, Cassier P**.
Biologie animale: des Protozoaires aux Métazoaires épithélioneuriens. Tome 1.
Paris, France : Dunod ; 1998, 484 pp.
- [3] **Ridet JM, Platel R, Meunier FJ**.
Des Protozoaires aux Echinodermes.
Paris, France : Ellipses ; 1992, 224 pp.
- [4] **Bumbarger DJ, Wijeratne S, Carter C, Crum J, Ellisman MH, Baldwin JG**.
Three-dimensional reconstruction of the amphid sensilla in the microbial feeding nematode, *Acrobeles complexus* (Nematoda: Rhabditida).
J Comp Neurol. 2009 ; 512 : 271-281.
- [5] **NCBI**. Taxonomy browser. 2013. [Internet]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>
Consulté le 12 janvier 2013.
- [6] **CDC** (Center for Disease Control and Prevention). Filariasis: life cycles. 2012. [Internet]
<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Filariasis.htm>
Consulté le 18 novembre 2012.
- [7] **Boussinesq M, Gardon J**.
Prevalences of *Loa loa* microfilaraemia throughout the area endemic for the infection.
Ann Trop Med Parasitol. 1997 ; 91 : 573-589.
- [8] **OMS** (Organisation Mondiale de la Santé). Carte de l'histoire de la prévalence estimative du ver de l'œil en Afrique. 2010. [Internet]
<http://www.who.int/apoc/raploa/fr/index.html>
Consulté le 15 janvier 2013.
- [9] **IRD, CIRAD, MNHN**. Phyto-Afri, application cartographique et banque de ressources scientifiques. 2013. [Internet]
http://phyto-afri.ird.fr/carte_recoltes/flash/
Consulté le 15 janvier 2013.
- [10] **OMS**. Cartographie de la co-infection avec la loase (RAPLOA). 2012. [Internet]
<http://www.who.int/apoc/cdti/raploa/fr/index.html>
Consulté le 10 décembre 2012.
- [11] **Zouré HGM, Wanji S, Noma M, Amazigo UV, Diggle PJ, Tekle AH, Remme JHF**.
The geographic distribution of *Loa loa* in Africa: results of large-scale implementation of the Rapid Assessment Procedure for Loiasis (RAPLOA).
PLoS Neglected Tropical Diseases. 2011; 5: e1210.
- [12] **Cho HY, Lee YJ, Shin SY, Song HO, Ahn MH, Ryu JS**.
Subconjunctival *Loa loa* with Calabar Swelling.
J Korean Med Sci. 2008 ; 23 : 731-733.

[13] **A-Wol** (Anti-*Wolbachia* Consortium). Galerie d'images. 2012. [Internet]
<http://a-wol.com/outputs/gallery/album/all/diseases/>
Consulté le 8 décembre 2012.

[14] **Carme B, Esterre P.**
Filarioses.
EMC - Maladies infectieuses. 2012 ; 9 : 1-19.

[15] **Ducorps M, Gardon-Wendel N, Ranque S, Ndong W, Boussinesq M, Gardon J, Schneider D, Chippaux JP.**
Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine.
Bull. Soc. Path. Ex. 1995 ; 88 : 105-112.

[16] **Kamgno J, Pion SD, Mackenzie CD, Thylefors B, Boussinesq M.**
Loa loa microfilarial periodicity in ivermectin-treated patients: comparison between those developing and those free of serious adverse events.
Am J Trop Med Hyg. 2009 ; 81 : 1056-1061.

[17] **Boussinesq M.**
Loiasis: new epidemiologic insights and proposed treatment strategy.
J Travel Med. 2012 ; 19 : 140-143.

[18] **OMS.** Filariose lymphatique, aide-mémoire no 102. 2012. [Internet]
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/fr/>
Consulté le 8 décembre 2012.

[19] **OMS.** Distribution et statut à travers le monde de la chimiothérapie préventive pour les filarioses lymphatiques. 2011. [Internet]
http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Lymphatic_filariasis_2010.png
Consulté le 20 février 2013.

[20] **Mouliia-Pelat JP, Glaziou P, Chanteau S, Nguyen-Ngoc L, Marcet Y, Gardines R, Martin PM, Cartel JL.**
Periodicity of *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* filariasis in French Polynesia.
Trop Med Parasitol. 1993 ; 44 : 83-85.

[21] **Pebret F.**
Maladies infectieuses: toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales ou paramédicales.
Paris, France : Heures de France ; 2003, 592 pp.

[22] **GlaxoSmithKline, GAELF** (Global Alliance to Eliminate Lymphatic Filariasis). Consigning lymphatic filariasis to history. 2004. [Internet]
http://www.filariasis.org/pdfs/Press%20Centre/Brochures/GSK_brochure.pdf
Consulté le 20 février 2013.

[23] **GAELF.** Brochure « Vous pouvez changer ma Vie ». [Internet]
<http://www.filariasis.org/pdfs/Press%20Centre/Brochures/you%20can%20change%20my%20life%20fr ench.pdf>
Consulté le 20 février 2013.

[24] **Jeddy JM.** Surgical repair of a giant scrotal elephantiasis. 2010. [Internet]
<http://www.bjui.org/ContentFullItem.aspx?id=569>
Consulté le 26 février 2013.

- [25] **Organisation Mondiale de la Santé.**
Relevé épidémiologique hebdomadaire du 11 janvier 2013.
Genève, Suisse : OMS. 2013 ; 88 : 17-28.
- [26] **Ottesen EA, Hooper PJ, Bradley M, Biswas G.**
The Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis: health impact after 8 years.
PLoS Negl Trop Dis. 2008 ; 2 : e317.
- [27] **CARME B, RACCURT CP.** Mansonelloses. 1997. [Internet]
<http://www.em-consulte.com/article/11890/resume/mansonelloses>
Consulté le 8 mars 2013.
- [28] **Hertig M, Wolbach SB.**
Studies on rickettsia-like micro-organisms in insects.
J Med Res. 1924 ; 44 : 329-374.7.
- [29] **Mclaren DJ, Worms MJ, Laurence BR, Simpson MG.**
Micro-organisms in filarial larvae (Nematoda).
Trans R Soc Trop Med Hyg. 1975 ; 69 : 509-514.
- [30] **Kozek WJ, Marroquin HF.**
Intracytoplasmic bacteria in *Onchocerca volvulus*.
Am J Trop Med Hyg. 1977 ; 26 : 663-678.
- [31] **Kozek WJ.**
Transovarially-transmitted intracellular microorganisms in adult and larval stages of *Brugia malayi*.
J Parasitol. 1977 ; 63 : 992-1000.
- [32] **Sironi M, Bandi C, Sacchi L, Sacco BD, Damiani G, Genchi C.**
Molecular evidence for a close relative of the arthropod endosymbiont *Wolbachia* in a filarial worm.
Molecular Biochem Parasitol. 1995 ; 74 : 223-227.
- [33] **Williams SA, Lizotte-Waniewski MR, Foster J, Guiliano D, Daub J, Scott AL, Slatko B, Blaxter ML.**
The filarial genome project: analysis of the nuclear, mitochondrial and endosymbiont genomes of *Brugia malayi*.
Int J Parasitol. 2000 ; 30 : 411-419.
- [34] **Buttner DW, Wanji S, Bazzocchi C, Bain O, Fischer P.**
Obligatory symbiotic *Wolbachia* endobacteria are absent from *Loa loa*.
Filaria J. 2003 ; 2:10.
- [35] **Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A.**
Wolbachia bacterial endosymbionts of filarial nematodes.
Adv Parasitol. 2005 ; 60 : 245-284.
- [36] **Ferri E, Bain O, Barbuto M, Martin C, Lo N, Uni S, Frederic Landmann, Baccei SG, Guerrero R, de Souza Lima S et al.**
New insights into the evolution of *Wolbachia* infections in filarial nematodes inferred from a large range of screened species.
PLoS ONE. 2011 ; 6 :e20843.
- [37] **Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian G, Nieguitsila A, Martin C.**
The symbiotic role of *Wolbachia* in Onchocercidae and its impact on filariasis.
Clin Microbiol Infect. 2013 ; 19 : 131-140.

[38] **Slatko BE, Taylor MJ, Foster JM.**

The *Wolbachia* endosymbiont as an anti-filarial nematode target.
Symbiosis. 2010 ; 51: 55-65.

[39] **McNulty SN, Foster JM, Mitreva M, Dunning Hotopp JCD, Martin J, Fischer K, Wu B, Davis PJ, Kumar S, Brattig NW, et al.**

Endosymbiont DNA in endobacteria-free filarial nematodes indicates ancient horizontal genetic transfer.

PLoS One. 9 juin 2010 ; 5 : e11029.

[40] **Bronstein JL.**

Conditional outcomes in mutualistic interactions.

Trends in Ecology & Evolution. 1994 ; 9 : 214-217.

[41] **Werren JH, Baldo L, Clark ME.**

Wolbachia: master manipulators of invertebrate biology.

Nat Rev Microbiol. 2008 ; 6 : 741-751.

[42] **Alexandrov ID, Alexandrova MV, Goryacheva II, Rochina NV, Shaikovich EV, Zakharov IA.**

Removing endosymbiotic *Wolbachia* specifically decreases lifespan of females and competitiveness in a laboratory strain of *Drosophila melanogaster*.

Russ J Genet. 2007 ; 43 : 1147-1152.

[43] **Hedges LM, Brownlie JC, O'Neill SL, Johnson KN.**

Wolbachia and virus protection in insects.

Science. 2008 ; 322 : 702-702.

[44] **Lu P, Bian G, Pan X, Xi Z.**

Wolbachia induces density-dependent inhibition to dengue virus in mosquito cells.

PLoS Negl Trop Dis. 2012 ; 6 : e1754.

[45] **Panteleev DY, Goryacheva II, Andrianov BV, Reznik NL, Lazebny OE, Kulikov AM.**

The endosymbiotic bacterium *Wolbachia* enhances the nonspecific resistance to insect pathogens and alters behavior of *Drosophila melanogaster*.

Russ J Genet. 2007 ; 43 : 1066-1069.

[46] **Hoerauf A, Mand S, Volkmann L, Büttner M, Marfo-Debrekyei Y, Taylor M, Adjei O, Büttner DW.**

Doxycycline in the treatment of human onchocerciasis: kinetics of *Wolbachia* endobacteria reduction and of inhibition of embryogenesis in female *Onchocerca* worms.

Microbes Infect. 2003 ; 5 : 261-273.

[47] **Hoerauf A, Specht S, Büttner M, Pfarr K, Mand S, Fimmers R, Marfo-Debrekyei Y, Konadu P, Debrah AY, Bandi C et al.**

Wolbachia endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis: a randomized placebo-controlled study.

Med Microbiol Immunol. 2008 ; 197 : 295-311.

[48] **Turner JD, Tendongfor N, Esum M, Johnston KL, Langley RS, Ford L, Faragher B, Specht S, Mand S, Hoerauf A et al.**

Macrofilaricidal activity after doxycycline only treatment of *Onchocerca volvulus* in an area of *Loa loa* co-endemicity: a randomized controlled trial.

PLoS Negl Trop Dis. 2010 ; 4 : e660.

[49] **Darby AC, Armstrong SD, Bah GS, Kaur G, Hughes MA, Kay SM, Koldkjær P, Rainbow L, Radford AD, Blaxter ML et al.**

Analysis of gene expression from the *Wolbachia* genome of a filarial nematode supports both metabolic and defensive roles within the symbiosis.

Genome Res. 2012 ; 22 : 2467-2477.

[50] **Keiser PB, Coulibaly Y, Kubofcik J, Diallo AA, Klion AD, Traoré SF, Nutmana TB.**

Molecular identification of *Wolbachia* from the filarial nematode *Mansonella perstans*.

Molecular Biochem Parasitol. 2008 ; 160 : 123-128.

[51] **Foster J, Ganatra M, Kamal I, Ware J, Makarova K, Ivanova N, Bhattacharyya A, Kapatral V, Kumar S, Posfai J et al.**

The *Wolbachia* genome of *Brugia malayi*: endosymbiont evolution within a human pathogenic nematode.

PLoS Biol. 2005 ; 3 : e121.

[52] **Rao AU, Carta LK, Lesuisse E, Hamza I.**

Lack of heme synthesis in a free-living eukaryote.

Proc Natl Acad Sci USA. 2005 ; 102 : 4270-4275.

[53] **Gilbert J, Nfon CK, Makepeace BL, Njongmeta LM, Hastings IM, Pfarr KM, Renz A, Tanya VN, Trees AJ.**

Antibiotic chemotherapy of onchocerciasis: in a bovine model, killing of adult parasites requires a sustained depletion of endosymbiotic bacteria (*Wolbachia* species).

J Infect Dis. 2005 ; 192 : 1483-1493.

[54] **Brownlie JC, Cass BN, Riegler M, Witsenburg JJ, Iturbe-Ormaetxe I, McGraw EA, O'Neill SL.**

Evidence for metabolic provisioning by a common invertebrate endosymbiont, *Wolbachia pipientis*, during periods of nutritional stress.

PLoS Pathog. 2009 ; 5 : e1000368.

[55] **Kremer N, Voronin D, Charif D, Mavingui P, Mollereau B, Vavre F.**

Wolbachia interferes with ferritin expression and iron metabolism in insects.

PLoS Pathog. 2009 ; 5 : e1000630.

[56] **Specht S, Frank JK, Alferink J, Dubben B, Layland LE, Denece G, Bain O, Förster I, Kirschning CJ, Martin C et al.**

CCL17 controls mast cells for the defense against filarial larval entry.

J Immunol. 2011 ; 186 : 4845-4852.

[57] **Hansen RDE, Trees AJ, Bah GS, Hetzel U, Martin C, Bain O, Tanya VN, Makepeace BL.**

A worm's best friend: recruitment of neutrophils by *Wolbachia* confounds eosinophil degranulation against the filarial nematode *Onchocerca ochengi*.

Proc R Soc B-Biol Sci. 2011 ; 278 : 2293-2302.

[58] **Buttemer WA, Abele D, Costantini D.**

From bivalves to birds: oxidative stress and longevity.

Funct Ecol. 2010 ; 24 : 971-983.

[59] **Organisation mondiale de la santé.**

Final communiqué of the 11th session of the Joint Action Forum (JAF) of APOC.

Paris, France ; 2005.

[60] **OMS.** L'onchocercose (la cécité des rivières) - Informations sur la maladie. [Internet]

http://www.who.int/blindness/partnerships/onchocerciasis_disease_information/fr/

Consulté le 13 février 2013.

- [61] **Banas S, Collomb J.** Atlas de parasitologie médicale. 2007. [Internet]
<http://www.parasitologie.uhp-nancy.fr/>
Consulté le 15 février 2013.
- [62] **Myers P, Espinosa R, Parr CS, Jones T, Hammond GS, Dewey TA.** The Animal Diversity Web. 2012. [Internet]
<http://animaldiversity.ummz.umich.edu/>
Consulté le 8 mai 2013.
- [63] **Surugue B (réalisateur). Philippon B (conseiller scientifique).**
Mara le regard du lion (film). Durée 30min.
Bondy - Genève, ORSTOM - OMS ; 1986.
- [64] **Agence de la santé publique du Canada.** *Onchocerca volvulus*: Fiche technique santé-sécurité: agents pathogènes. 2011. [Internet]
<http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/onchocerca-fra.php#note2>
Consulté le 21 juin 2013.
- [65] **Surugue B (réalisateur). Boussinesq M, Kamgno J, Philippon B (conseillers scientifiques).**
Les Passeurs de Lumière (film). Durée 19 min.
Bondy - Paris, Mectizan Donation Program - IRD ; 2005
- [66] **Taylor MJ, Hoerauf A, Bockarie M.**
Lymphatic filariasis and onchocerciasis.
Lancet. 2010 ; 376 : 1175-1185.
- [67] **CDC (Centers for Disease Control and Prevention).** Onchocerciasis. 2010. [Internet]
<http://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/>
Consulté le 13 mai 2013.
- [68] **Fenollar F, La Scola B, Inokuma H, Dumler JS, Taylor MJ, Raoult D.**
Culture and phenotypic characterization of a *Wolbachia pipientis* isolate.
J Clin Microbiol. 2003 ; 41 : 5434-5441.
- [69] **Species 2000, ITIS.** Catalogue of Life. 2012. [Internet]
<http://www.catalogueoflife.org>
Consulté le 21 janvier 2013.
- [70] **Lo N, Paraskevopoulos C, Bourtzis K, O'Neill SL, Werren JH, Bordenstein SR, Bandi C.**
Taxonomic status of the intracellular bacterium *Wolbachia pipientis*.
Int J Syst Evol Microbiol. 2007 ; 57 : 654-657.
- [71] **Hoerauf A, Volkmann L, Hamelmann C, Adjei O, Autenrieth IB, Fleischer B, Büttner DW.**
Endosymbiotic bacteria in worms as targets for a novel chemotherapy in filariasis.
Lancet. 2000 ; 355 : 1242-1243.
- [72] **Taylor MJ, Bilo K, Cross HF, Archer JP, Underwood AP.**
16S rDNA phylogeny and ultrastructural characterization of *Wolbachia* intracellular bacteria of the filarial nematodes *Brugia malayi*, *B. pahangi*, and *Wuchereria bancrofti*.
Exp Parasitol. 1999 ; 91 : 356-361.
- [73] **Fischer K, Beatty WL, Jiang D, Weil GJ, Fischer PU.**
Tissue and stage-specific distribution of *Wolbachia* in *Brugia malayi*.
PLoS Negl Trop Dis. 2011 ; 5 : e1174.

[74] **Amazigo U, Noma M, Bump J, Benton B, Liese B, Yaméogo L, Zouré H, Seketeli A.** Onchocerciasis. In : *Disease and Mortality in Sub-Saharan Africa*. 2nd éd. Washington (DC): World Bank ; 2006. 215-222.

[75] **Ottawa Rambling Club (ORC).** Black Flies : all you wanted to know...and more. 2001. [Internet] <http://orc.ncf.ca/blackflies.html>
Consulté le 31 août 2013.

[76] **Référence supprimée dans la version en ligne.**

[77] **Oklahoma State University.** Black Flies or Buffalo Gnats. [Internet] <http://entopl.okstate.edu/ddd/insects/blackflies.htm>
Consulté le 31 août 2013.

[78] **Université Médicale Virtuelle Francophone.** Filarioses humaines - support de cours. 2008-2009. [Internet] <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/filarioses/site/html/cours.pdf>
Consulté le 20 janvier 2013.

[79] **Gentilini M, Dufflo B.** Symptomatology of onchocercosis. 2000. [Internet] <http://sites-test.uclouvain.be/stages-hygtrop/gentilini/3330oncho/SYMPTO/INDEX.HTM>
Consulté le 26 juin 2013.

[80] **DOLF (Death to Onchocerciasis and Lymphatic Filariasis).** Galerie d'images Onchocercosis. 2010. [Internet] http://www.dolf.wustl.edu/?page_id=105#
Consulté le 02 mars 2013.

[81] **Vuong PN, Bain O, Cabaret J, Petit G, Prod'hon J, Ranque P, Chabaud AG.** Forest and savanna onchocerciasis: comparative morphometric histopathology of skin lesions. *Trop Med Parasitol*. 1988 ; 39 : 105-110.

[82] **Leininger L.** Anatomie de l'œil. 2013. [Internet] <http://dr-leininger.fr/oeil-et-la-vision/anatomie-de-loeil>
Consulté le 31 août 2013.

[83] **McKechnie NM, Gürr W, Braun G.** Immunization with the cross-reactive antigens Ov39 from *Onchocerca volvulus* and hr44 from human retinal tissue induces ocular pathology and activates retinal microglia. *J Infect Dis*. 1997 ; 176 : 1334-1343.

[84] **Boussinesq M.** Filarioses: sémiologie, épidémiologie et programmes de lutte. 2012. [Internet] http://imea.fr/imea-fichiersjoints/cours_DIU_medicine_sante/diutop-Filarioses-Boussinesq.pdf
Consulté le 26 juin 2013.

[85] **Doetze A, Satoguina J, Burchard G, Rau T, Loliger C, Fleischer B, Hoerauf A.** Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by T(h)3/T(r)1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor-beta but not by a T(h)1 to T(h)2 shift. *Int Immunol*. 2000 ; 12 : 623-630.

[86] **Tamarozzi F, Halliday A, Gentil K, Hoerauf A, Pearlman E, Taylor MJ.** Onchocerciasis: the role of *Wolbachia* bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 2011 ; 24 : 459-468.

[87] **Timmann C, Abraha RS, Hamelmann C, Buttner DW, Lepping B, Marfo Y, Brattig N, Horstmann RD.**

Cutaneous pathology in onchocerciasis associated with pronounced systemic T-helper 2-type responses to *Onchocerca volvulus*.

Br J Dermatol. 2003 ; 149 : 782-787.

[88] **Kamalakaran V, Kirthika S, Haripriya K, Babu S, Narayanan RB.**

Wolbachia heat shock protein 60 induces pro-inflammatory cytokines and apoptosis in monocytes *in vitro*.

Microbes Infect. 2012 ; 14 : 610-618.

[89] **Bazzocchi C, Comazzi S, Santoni R, Bandi C, Genchi C, Mortarino M.**

Wolbachia surface protein (WSP) inhibits apoptosis in human neutrophils.

Parasite Immunol. 2007 ; 29 : 73-79.

[90] **Gill GV, Beeching N.**

Lecture Notes: Tropical Medicine. 6^e édition.

Hoboken, USA : John Wiley & Sons; 2011, 390 pp.

[91] **Hise AG, Daehnel K, Gillette-Ferguson I, Cho E, McGarry HF, Taylor MJ, Golenbock DT, Fitzgerald KA, Kazura JW, Pearlman E.**

Innate immune responses to endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in *Brugia malayi* and *Onchocerca volvulus* are dependent on TLR2, TLR6, MyD88, and Mal, but not TLR4, TRIF, or TRAM.

J Immunol. 2007 ; 178 : 1068-1076.

[92] **Saint André Av, Blackwell NM, Hall LR, Hoerauf A, Brattig NW, Volkmann L, Taylor MJ, Ford L, Hise AG, Lass JH *et al.***

The role of endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in the pathogenesis of river blindness.

Science. 2002 ; 295 : 1892-1895.

[93] **Little MP, Breitling LP, Basáñez MG, Alley ES, Boatín BA.**

Association between microfilarial load and excess mortality in onchocerciasis: an epidemiological study.

Lancet. 2004 ; 363 : 1514-1521.

[94] **Pion SDS, Kaiser C, Boutros-Toni F, Cournil A, Taylor MM, Meredith SEO, Stufe A, Bertocchi I, Kipp W, Preux PM *et al.***

Epilepsy in Onchocerciasis endemic areas: systematic review and meta-analysis of population-based surveys.

PLoS Negl Trop Dis. 2009 ; 3 : e461.

[95] **Kaiser C, Pion SDS, Boussinesq M.**

Case-control studies on the relationship between onchocerciasis and epilepsy: systematic review and meta-analysis.

PLoS Negl Trop Dis. 2013 ; 7 : e2147.

[96] **Méndez M, Radtke RA.**

Interactions between sleep and epilepsy.

J Clin Neurophysiol. 2001 ; 18 : 106-127.

[97] **Marin B, Boussinesq M, Druet-Cabanac M, Kamgno J, Bouteille B, Preux PM.**

Onchocerciasis-related epilepsy ? Prospects at a time of uncertainty.

Trends in Parasitology. 2006 ; 22 : 17-20.

[98] **Erttmann KD, Büttner DW, Gallin MY.**

Molecular cloning, expression, and localization of E1, an *Onchocerca volvulus* antigen with similarity to brain ankyrin.

J Biol Chem. 1996 ; 271 : 1645-1650.

[99] **Burbelo PD, Leahy HP, Iadarola MJ, Nutman TB.**

A four-antigen mixture for rapid assessment of *Onchocerca volvulus* infection.

PLoS Negl Trop Dis. 2009 ; 3 : e438.

[100] **Nde PN, Pogonka T, Bradley JE, Titanji VPK, Lucius R.**

Sensitive and specific serodiagnosis of onchocerciasis with recombinant hybrid proteins.

Am J Trop Med Hyg. 2002 ; 66 : 566-571.

[101] **Andrews JA, Bligh WJ, Chiodini PL, Bradley JE, Nde PN, Lucius R.**

The role of a recombinant hybrid protein based ELISA for the serodiagnosis of *Onchocerca volvulus*.

J Clin Pathol. 2008 ; 61 : 347-351.

[102] **Richard-Lenoble D.**

Onchocerca volvulus.

EMC - Biologie médicale. 2003 ; 1-0 [Article 90-40-0160].

[103] **Ayong LS, Tume CB, Wembe FE, Simo G, Asonganyi T, Lando G, Ngu JL.**

Development and evaluation of an antigen detection dipstick assay for the diagnosis of human onchocerciasis.

Trop Med Int Health. 2005 ; 10 : 228-233.

[104] **Baledent F.** Biopsie Cutanée Exsangue. 1997. [Internet]

<http://devsante.org/base-documentaire/actes-techniques/biopsie-cutanee-exsangue-bce>

Consulté le 15 juin 2013.

[105] **CDC.** Onchocerciasis - Resources for Health Professionals. 2013. [Internet]

http://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/health_professionals/index.html

Consulté le 03 juillet 2013.

[106] **Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeunne C.**

Guide pratique des médicaments. 30^e édition.

Paris: Maloine; 2011, 1892 pp.

[107] **Keiser PB, Reynolds SM, Awadzi K, Ottesen EA, Taylor MJ, Nutman TB.**

Bacterial endosymbionts of *Onchocerca volvulus* in the pathogenesis of posttreatment reactions.

J Infect Dis. 2002 ; 185 : 805-811.

[108] **Duke BOL.**

Evidence for macrofilaricidal activity of ivermectin against female *Onchocerca volvulus*: further analysis of a clinical trial in the Republic of Cameroon indicating two distinct killing mechanisms.

Parasitology. 2005 ; 130 : 447-453.

[109] **Moreno Y, Nabhan JF, Solomon J, Mackenzie CD, Geary TG.**

Ivermectin disrupts the function of the excretory-secretory apparatus in microfilariae of *Brugia malayi*.

Proc Natl Acad Sci. 2010 ; 107 : 20120-20125.

[110] **Kamgno J, Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Duke BOL, Boussinesq M.**

Adverse systemic reactions to treatment of onchocerciasis with ivermectin at normal and high doses given annually or three-monthly.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 2004 ; 98 : 496-504.

- [111] **Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M.**
Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection.
Lancet. 1997 ; 350 : 18-22.
- [112] **Awadzi K, Boakye DA, Edwards G, Opoku NO, Attah SK, Osei-Atweneboana MY, Lazdins-Helds JK, Ardrey AE, Addy ET, Quartey BT, et al.**
An investigation of persistent microfilaridermias despite multiple treatments with ivermectin, in two onchocerciasis-endemic foci in Ghana.
Ann Trop Med Parasitol. 2004 ; 98 : 231-249.
- [113] **Eng JKL, Prichard RK.**
A comparison of genetic polymorphism in populations of *Onchocerca volvulus* from untreated- and ivermectin-treated patients.
Mol Biochem Parasitol. 2005 ; 142 : 193-202.
- [114] **Osei-Atweneboana MY, Eng JKL, Boakye DA, Gyapong JO, Prichard RK.**
Prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: a two-phase epidemiological study.
Lancet. 2007 ; 369 : 2021-2029.
- [115] **Ardelli BF, Guerriero SB.**
Genomic organization and effects of ivermectin selection on *Onchocerca volvulus* P-glycoprotein.
Mol Biochem Parasitol. 2005 ; 143 : 58-66.
- [116] **Bourguinat C, Pion SDS, Kamgno J, Gardon J, Duke BOL, Boussinesq M, Prichard RK.**
Genetic selection of low fertile *Onchocerca volvulus* by ivermectin treatment.
PLoS Negl Trop Dis. 2007 ; 1 : e72.
- [117] **Awadzi K, Edwards G, Duke BOL, Opoku NO, Attah SK, Addy ET, Ardrey AE, Quartey BT.**
The co-administration of ivermectin and albendazole - safety, pharmacokinetics and efficacy against *Onchocerca volvulus*.
Ann Trop Med Parasitol. 2003 ; 97 : 165-178.
- [118] **Townson S, Ramirez B, Fakorede F, Mouries MA, Nwaka S.**
Challenges in drug discovery for novel antiparasitics.
Expert Opin Drug Discov. 2007 ; 2 : S63-S73.
- [119] **ClinicalTrials.gov.** Study comparing moxidectin and ivermectin in subjects with *Onchocerca volvulus* infection. 2013.
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00790998>
Consulté le 3 août 2013.
- [120] **Organisation Mondiale de la Santé.**
Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs: médicaments utilisés en parasitologie.
Genève, Suisse: OMS; 1997, 156 pp.
- [121] **Awadzi K, Hero M, Opoku NO, Addy ET, Büttner DW, Ginger CD.**
The chemotherapy of onchocerciasis XVIII. Aspects of treatment with suramin.
Trop Med Parasitol. 1995 ; 46 : 19-26.
- [122] **Hoerauf A, Specht S, Marfo-Debrekyei Y, Büttner M, Debrah AY, Mand S, Batsa L, Brattig N, Konadu P, Bandi C et al.**
Efficacy of 5-week doxycycline treatment on adult *Onchocerca volvulus*.
Parasitol Res. 2009 ; 104 : 437-447.

[123] **Wanji S, Tendongfor N, Nji T, Esum M, Che JN, Nkwescheu A, Alassa F, Kamnang G, Enyong PA, Taylor MJ et al.**

Community-directed delivery of doxycycline for the treatment of onchocerciasis in areas of co-endemicity with loiasis in Cameroon.

Parasit Vectors. 2009 ; 2 : 39.

[124] **Tamarozzi F, Tendongfor N, Enyong PA, Esum M, Faragher B, Wanji S, Taylor MJ.**

Long term impact of large scale community-directed delivery of doxycycline for the treatment of onchocerciasis.

Parasit Vectors. 2012 ; 5 : 53.

[125] **Volkman L, Fischer K, Taylor M, Hoerauf A.**

Antibiotic therapy in murine filariasis (*Litomosoides sigmodontis*): comparative effects of doxycycline and rifampicin on *Wolbachia* and filarial viability.

Trop Med Int Health. 2003 ; 8 : 392-401.

[126] **Specht S, Mand S, Marfo-Debrekyei Y, Debrah AY, Konadu P, Adjei O, Büttner DW, Hoerauf A.**

Efficacy of 2- and 4-week rifampicin treatment on the *Wolbachia* of *Onchocerca volvulus*.

Parasitol Res. 2008 ; 103 : 1303-1309.

[127] **Richards FO, Amann J, Arana B, Punkosdy G, Klein R, Blanco C, Lopez B, Mendoza C, Domínguez A, Guarner J et al.**

No depletion of *Wolbachia* from *Onchocerca volvulus* after a short course of rifampin and/or azithromycin.

Am J Trop Med Hyg. 2007 ; 77 : 878-882.

[128] **Hoerauf A, Marfo-Debrekyei Y, Büttner M, Debrah AY, Konadu P, Mand S, Adjei O, Büttner DW.**

Effects of 6-week azithromycin treatment on the *Wolbachia* endobacteria of *Onchocerca volvulus*.

Parasitol Res. 2008 ; 103 : 279-286.

[129] **Henrichfreise B, Schiefer A, Schneider T, Nzekou E, Poellinger C, Hoffmann T-J, Johnston KL, Moelleken K, Wiedemann I, Pfarr K et al.**

Functional conservation of the lipid II biosynthesis pathway in the cell wall-less bacteria Chlamydia and Wolbachia: why is lipid II needed?

Mol Microbiol. 2009 ; 73 : 913-923.

[130] **A-Wol. Science: The A-Wol Approach. 2013. [Internet]**

<http://www.a-wol.net/science/>

Consulté le 20 mai 2013.

[131] **Wu B, Novelli J, Foster J, Vaisvila R, Conway L, Ingram J, Ganatra M, Rao AU, Hamza I, Slatko B.**

The heme biosynthetic pathway of the obligate *Wolbachia* endosymbiont of *Brugia malayi* as a potential anti-filarial drug target.

PLoS Negl Trop Dis. 2009 ; 3 : e475.

[132] **Schiefer A, Schmitz A, Schäberle TF, Specht S, Lämmer C, Johnston KL, Vassilyev DG, König GM, Hoerauf A, Pfarr K.**

Corallopyronin A specifically targets and depletes essential obligate *Wolbachia* endobacteria from filarial nematodes *in vivo*.

J Infect Dis. 2012 ; 206 : 249-257.

[133] **Li Z, Garner AL, Gloeckner C, Janda KD, Carlow CK.**

Targeting the *Wolbachia* cell division protein FtsZ as a new approach for antifilarial therapy.

PLoS Negl Trop Dis. 2011 ; 5 : e1411.

- [134] **Wilson MD, Osei-Atweneboana M, Boakye DA, Osei-Akoto I, Obuobi E, Wiafe C, Kiszewski A.** Efficacy of DEET and non-DEET-based insect repellents against bites of *Simulium damnosum* vectors of onchocerciasis. *Med Vet Entomol.* 2013 ; 27 : 226-231.
- [135] **OMS.** Programme d'élimination de l'onchocercose pour les Amériques (OEPA). [Internet] http://www.who.int/blindness/partnerships/onchocerciasis_oepa/fr/index.html
Consulté le 12 septembre 2013.
- [136] **OMS.** Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP). [Internet] http://www.who.int/blindness/partnerships/onchocerciasis_OCP/fr/
Consulté le 5 décembre 2012.
- [137] **Mectizan Donation Program.** 2012. [Internet] <http://www.mectizan.org/about>
Consulté le 17 décembre 2012.
- [138] **OMS.** Cartographie épidémiologique rapide de l'onchocercose (REMO). [Internet] <http://www.who.int/apoc/cdti/remo/fr/>
Consulté le 30 juin 2013.
- [139] **OMS.** Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC). [Internet] <http://www.who.int/blindness/partnerships/APOC/fr/>
Consulté le 5 décembre 2012.
- [140] **Hoerauf A, Pfarr K, Mand S, Debrah AY, Specht S.** Filariasis in Africa—treatment challenges and prospects. *Clin Microbiol Infect.* 2011 ; 17 : 977-85.
- [141] **OMS.** VISION 2020, qu'est-ce que c'est? <http://www.who.int/blindness/partnerships/vision2020/fr/index.html>
Consulté le 13 mai 2013.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 septembre 2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Anne-Sophie LEPORI

Sujet : L'onchocercose : Données actuelles et nouvel horizon thérapeutique - Le rôle de la doxycycline dans le traitement de l'onchocercose.

Jury :

Président : Joël COULON, maître de conférences
Directeur : Sandrine BANAS, maître de conférences
Juges : Raphaël DUVAL, professeur
Anne-Laure WENNERT, docteur en pharmacie

Vu, 4.09.13

Nancy, le

Le Président du Jury

Directeur de Thèse


Sandrine Banas

Vu et approuvé,

Nancy, le 6.09.2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 13.09.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,


Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6554.

N° d'identification :

TITRE

L'ONCHOCERCOSE : DONNEES ACTUELLES ET NOUVEL HORIZON THERAPEUTIQUE

LE ROLE DE LA DOXYCYCLINE DANS LE TRAITEMENT DE L'ONCHOCERCOSE

Thèse soutenue le 25 septembre 2013

Par Anne-Sophie LEPORI

RESUME

Les filarioses sont des nématodoses transmises par des arthropodes. Elles sont largement répandues dans le monde : on dénombre plus de 150 millions de cas en pays tropicaux. La plupart d'entre elles sont pathogènes pour l'Homme.

L'onchocercose, ou « cécité des rivières », est une filariose cutanéodermique aux complications oculaires cécitantes. La filaire responsable, *Onchocerca volvulus*, est transmise par la piqûre d'une pseudo-mouche : la simule.

A l'échelle mondiale, l'onchocercose représente la deuxième cause infectieuse de cécité derrière le trachome. Elle touche essentiellement l'Afrique équatoriale, mais également l'Amérique centrale et le Yémen. En raison du handicap physique qu'elle induit chez l'individu (allant du prurit incessant à la cécité), elle est à l'origine de lourdes retombées socio-économiques dans les foyers d'hyperendémie.

Depuis 1974, des programmes internationaux ont permis de faire reculer la maladie grâce au recours massif à l'ivermectine, intégrée depuis 1987 aux traitements de masse des populations. Mais elle ne pourra pas éradiquer l'onchocercose à elle seule, d'autant qu'une inquiétude grandit : l'émergence d'une résistance à la molécule.

Fort heureusement, une découverte prometteuse est venue offrir de nouvelles perspectives au traitement de l'onchocercose : celle d'une symbiose entre *Onchocerca volvulus* et *Wolbachia*, une bactérie indispensable à la reproduction du ver.

Après un rappel des différentes filarioses humaines, cette thèse présente dans une seconde partie le parasite responsable de l'onchocercose et son cycle biologique ; elle détaille les symptômes, le diagnostic, les traitements et enfin les mesures de prévention de la maladie. Les conséquences cliniques et thérapeutiques de la symbiose avec *Wolbachia* y sont abordées.

MOTS CLES

Filarioses - onchocercose - *Onchocerca volvulus* - *Wolbachia* - endosymbiose - doxycycline - antibiothérapie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Sandrine BANAS	Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour l'Environnement Faculté de pharmacie de Nancy	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☒

THEMES

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

② – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle