

ONCHOCERCOSE

LIGNES DIRECTRICES POUR L'ARRÊT DE L'ADMINISTRATION
DE MASSE DE MÉDICAMENTS ET LA VÉRIFICATION DE
L'ÉLIMINATION DE L'ONCHOCERCOSE HUMAINE



**CRITÈRES ET
PROCÉDURES**



Organisation
mondiale de la Santé

ONCHOCERCOSE

LIGNES DIRECTRICES
POUR L'ARRÊT DE L'ADMINISTRATION
DE MASSE DE MÉDICAMENTS ET LA
VÉRIFICATION DE L'ÉLIMINATION DE
L'ONCHOCERCOSE HUMAINE

CRITÈRES ET PROCÉDURES



Organisation
mondiale de la Santé

Lignes directrices pour l'arrêt de l'administration de masse de médicaments et la vérification de l'élimination de l'onchocercose humaine : critères et procédures [Guidelines for stopping mass drug administration and verifying elimination of human onchocerciasis. Criteria and procedures]

ISBN 978-92-4-251001-0

© **Organisation mondiale de la Santé 2017**

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>). Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci dessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation de l'emblème de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette œuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle œuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette œuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle.

Citation suggérée. Lignes directrices pour l'arrêt de l'administration de masse de médicaments et la vérification de l'élimination de l'onchocercose humaine : critères et procédures [Guidelines for stopping mass drug administration and verifying elimination of human onchocerciasis. Criteria and procedures]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/iris>.

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <http://www.who.int/about/licensing>.

Matériel attribué à des tiers. Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente œuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente œuvre.

Clause générale de non responsabilité. Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé par le Service de production des documents de l'OMS, Genève (Suisse).

WHO/HTM/NTD/PCT/2016.1

Date de la prochaine mise à jour des lignes directrices : 2020

TABLE DES MATIÈRES



LIGNES DIRECTRICES POUR L'ARRÊT DE L'ADMINISTRATION DE MASSE DE MÉDICAMENTS ET LA VÉRIFICATION DE L'ÉLIMINATION DE L'ONCHOCERCOSE HUMAINE

CRITÈRES ET PROCÉDURES

REMERCIEMENTS	vi
GLOSSAIRE	vii
RÉSUMÉ ANALYTIQUE	x
1 CONTEXTE	1
1.1 Introduction.....	1
1.2 Contrôle et élimination de l'onchocercose humaine	1
1.3 Programmes d'élimination de l'onchocercose et leurs phases	2
1.4 Description des tests diagnostiques.....	4
1.4.1 Évaluation entomologique par PCR d'O-150.....	4
1.4.2 Évaluation sérologique par Ov-16.....	5
1.4.3 Évaluation parasitologique par microscopie de biopsie cutanée et test du pansement à la DEC.....	6
1.4.4 Évaluation de biopsie cutanée par PCR.....	6

2 JUSTIFICATION	7
3 BUT ET OBJECTIFS	8
4 PUBLIC CIBLE	9
5 MÉTHODES	10
5.1 Processus d'élaboration	10
5.2 Questions posées pour les lignes directrices	10
5.3 Revue systématique	11
5.4 Formulation des recommandations	12
6 DÉCLARATION D'INTÉRÊT ET GESTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	13
7 RÉSULTATS DE L'EXTRACTION, DE LA SYNTHÈSE ET DE L'ÉVALUATION DES DONNÉES	14
8 RECOMMANDATIONS	15
8.1 Démonstration de l'interruption de la transmission d' <i>Onchocerca volvulus</i> en vue d'arrêter l'AMMMDA	15
8.1.1 Tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les simulies	15
8.1.2 Tests sérologiques Ov-16 chez les enfants de moins de 10 ans	16
8.1.3 Microscopie de biopsie cutanée	18
8.1.4 Infection oculaire	19
8.2 Confirmation de l'interruption de la transmission d' <i>Onchocerca volvulus</i> à l'issue de la surveillance post-thérapeutique	20
8.2.1 Tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les simulies	20
8.2.2 Tests sérologiques Ov-16 chez les enfants de moins de 10 ans	20
8.2.3 Infection oculaire	21
9 PROCÉDURES OPÉRATIONNELLES STANDARDS POUR L'ARRÊT DE L'AMM ET LA VÉRIFICATION DE L'ÉLIMINATION DE LA TRANSMISSION	22
9.1 Introduction	22
9.2 Surveillance post-thérapeutique (phase 2)	22
9.2.1 Étape 1	22
9.2.2 Étape 2	22
9.2.3 Étape 3	25
9.2.4 Étape 4	25
9.3 L'équipe internationale de vérification	25
9.4 Déclaration de l'élimination	25
9.5 Conclusion	26
10 SURVEILLANCE POST-ÉLIMINATION (PHASE 3)	27

11 CONSIDÉRATIONS FUTURES	28
11.1 Révision	28
11.2 Modélisation.....	28
12 DIFFUSION ET ÉVALUATION DE L'EFFET DE LA MISE EN ŒUVRE DES LIGNES DIRECTRICES	29
RÉFÉRENCES	30
ANNEXES (VOIR FICHIERS SÉPARÉS)	
Annexe 1. Questions principales.....	1
Annexe 2. Résumé des données.....	5
Annexe 3. Tables de décision.....	95
3.1. Tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les simules (QP1).....	95
3.2. Sérologie Ov-16 (QP1).....	105
3.3. Microscopie de biopsie cutanée (QP1).....	115
3.4. Infection oculaire (QP1).....	125
3.5. Tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les simules (QP2).....	125
3.6. Tests sérologiques Ov-16 (QP2).....	143
3.7. Infection oculaire (QP2).....	153
Annexe 4. Résumé des intérêts déclarés.....	161
Annexe 5. Préparation du rapport de pays	163
Annexe 6. Processus de vérification de l'élimination et rôle et responsabilités de l'équipe internationale de vérification	167
6.1. Le processus de vérification.....	167
6.2. L'équipe internationale de vérification.....	167
6.3. La visite du pays	168
6.4. Le rapport de l'équipe internationale de vérification	169
Annexe 7. Évaluation entomologique de l'impact de la distribution d'ivermectine à l'échelle communautaire sur la transmission d' <i>Onchocerca volvulus</i>	171
7.1. Remarque générales	171
7.2. Méthodologie	172
7.3. Notification et analyse des données	173

REMERCIEMENTS

Coordination globale et rédaction des lignes directrices

Tony Ukety a coordonné l'élaboration et la formulation des lignes directrices, avec l'aide de Gautam Biswas, sous la direction de Dirk Engels.

Equipe d'élaboration des lignes directrice de l'OMS

Eddie Cupp (Professeur émérite à la Auburn University, États-Unis d'Amérique), Yankum Dadzie, du Ghana (ancien Directeur du Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest et du Programme africain de lutte contre l'onchocercose) ; Patrick Lammie (United States Centers for Disease Control and Prevention, et Task Force for Global Health, États-Unis d'Amérique) ; David Molyneux (Liverpool School of Tropical Medicine, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ; Thomas Unnasch (University of South Florida, États-Unis d'Amérique) ; Laurent Yameogo, du Burkina Faso (ancien membre du personnel du Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest et du Programme africain de lutte contre l'onchocercose).

Groupe directeur de l'OMS

Gautam Biswas (Département de lutte contre les maladies tropicales négligées) ; Daniel Boakye (Programme africain de lutte contre l'onchocercose) ; Albis Gabrielli (Département maladies tropicales et zoonoses, Bureau régional de la Méditerranée orientale) ; Chris Mwikisa (Programme africain de lutte contre l'onchocercose) ; Tony Ukety (Département de lutte contre les maladies tropicales négligées).

Coprésidents de l'Equipe d'élaboration des lignes directrices de l'OMS

Elie Akl (American University of Beirut, Liban) ; Mark Eberhard (retraité, United States Centers for Disease Control and Prevention).

Méthodologistes GRADE de l'Equipe d'élaboration des lignes directrices de l'OMS

Gerald Gartlehner (Université du Danube de Krems, Autriche) ; Peter Mahlknecht (Université du Danube de Krems, Autriche) ; Kylie Thaler (Université du Danube de Krems, Autriche).

Pairs examinateurs/lecteurs critiques

Steven Ault (Maladies infectieuses négligées, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques) ; Darin Evans (Agence des États-Unis pour le développement international) ; V. Kumaraswami (scientifique à la retraite, Conseil indien de la recherche médicale, Inde) ; Richard Ndyomugenyi (ancien administrateur du Programme d'élimination de l'onchocercose, Ministère de la santé, Ouganda) ; Mauricio Sauerbrey (Programme d'élimination de l'onchocercose dans les Amériques).

Remerciements pour le soutien financier

Le Réseau mondial de lutte contre les maladies tropicales négligées et l'Agence des États-Unis pour le développement international ont apporté un soutien financier pour l'élaboration de ces lignes directrices.

GLOSSAIRE

Les définitions données ci-dessous renvoient aux termes utilisés dans les présentes lignes directrices, qui peuvent avoir une signification différente dans d'autres contextes.

Cas d'onchocercose humaine

Personne présentant des signes d'infection actuelle par *Onchocerca volvulus*.

Définition d'un cas d'onchocercose humaine

Personne présentant :

- des nodules fibreux dans le tissu sous-cutané ;
et
- la confirmation en laboratoire d'une présence de microfilaires d'*Onchocerca volvulus* dans ses biopsies cutanées exsangues (dépistée par microscopie ou réaction en chaîne par polymérase) ;
ou
- la présence de vers adultes d'*Onchocerca volvulus* dans les nodules excisés ;
ou
- la présence de microfilaires vivant dans les yeux dépistée par examen à la lampe à fente ou d'autres méthodes.

Communauté sentinelle

Communauté d'une zone hyperendémique présélectionnée par certains programmes dans laquelle des évaluations épidémiologiques approfondies sont effectuées à intervalles réguliers (avant le début du traitement et par la suite, à des intervalles définis).

Contrôle

Réduction de l'incidence, de la prévalence, de l'intensité, de la morbidité et/ou de la mortalité dues à la maladie du fait d'efforts délibérés. Des interventions répétées peuvent être nécessaires pour maintenir cette réduction.

Élimination

Réduction à zéro de l'incidence d'une infection due à un agent pathogène spécifique dans une zone géographique donnée, avec un risque minimum de réintroduction, suite à des efforts délibérés ; des interventions suivies peuvent être nécessaires pour empêcher la reprise de la transmission. Lorsque l'élimination du parasite est confirmée, la zone d'endémie entre dans la phase de surveillance post-élimination.

Éradication

Réduction permanente à zéro de l'incidence de l'infection provoquée par un agent pathogène spécifique, suite à des efforts délibérés, sans risque de réintroduction. Parfois un agent pathogène peut s'éteindre, ou être encore présent dans des lieux confinés comme les laboratoires. L'éradication nécessite un processus officiel de certification.

Foyer d'endémie de l'onchocercose

Zone dans un pays où un cycle local de transmission d'*Onchocerca volvulus* est maintenu et entraîne des infections locales ; c'est-à-dire où le taux de reproduction de base est supérieur à 1 (à l'exception des fluctuations saisonnières/dans le temps). L'endémicité est stable lorsque l'infection présente peu ou pas de tendance à la hausse ou à la baisse au fil du temps. Les foyers d'endémie (et les zones de transmission) peuvent être classés en fonction du type de transmission : i) transmission active ; ii) transmission maîtrisée ; et iii) transmission interrompue.

Les pays sont classés comme étant en situation :

d'endémie lorsque la transmission d'*Onchocerca volvulus* et l'infection persistent ; ou

de postendémie lorsqu'il est officiellement confirmé que ce pays a terminé avec succès une période de surveillance post-thérapeutique d'au moins 3 à 5 ans de transmission interrompue dans tous les foyers d'endémie de la maladie.

Incidence

Nombre de cas nouveaux survenant pendant une période déterminée dans une population donnée.

Interruption de la transmission d'*Onchocerca volvulus*

Réduction permanente de la transmission dans une zone géographique donnée, une fois que tous les vers adultes (et les microfilaires) dans la population humaine de cette zone sont morts naturellement, ont été exterminés d'une autre manière, ou sont devenus stériles et infertiles.

Maîtrise de la transmission (ou interruption conditionnelle de la transmission)

Absence de larves infectantes (L3) dans la population des vecteurs *Simulium*. L'infectivité peut être maîtrisée par la pression médicamenteuse (ivermectine), malgré le potentiel de reprise de la transmission par la présence d'une population de vers adultes capables de produire des microfilaires si la pression médicamenteuse disparaît.

Morbidité

Présence de manifestations pathologiques de la peau (telles que dermatite, en particulier prurit et dépigmentation) et de l'œil (notamment kératite, opacité cornéenne, iridocyclite, chorioretinite, névrite optique et cécité) causées par le parasite *Onchocerca volvulus*.

Ov-16

Antigène recombinant d'*Onchocerca volvulus* contre lequel des anticorps IgG4 sont produits et que l'on peut détecter par des méthodes immunologiques. Le seuil critique pour l'interruption ou l'élimination de la transmission est une limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % inférieure à 0,1 % de séropositivité à Ov-16 confirmée chez les enfants de moins de 10 ans.

Potentiel annuel de transmission (PAT)

Valeur calculée comme étant le produit du taux de piqûre annuel, de la proportion de simules hébergeant des larves d'*Onchocerca volvulus* au stade infectieux et du nombre moyen de larves infectantes par simule infectante. Cette valeur représente le nombre approximatif de larves infectantes auquel une personne peut être exposée en une année. Les données actuelles indiquent qu'un PAT inférieur à 20 dans un foyer d'endémie de l'onchocercose n'est pas durable.

Potentiel saisonnier de transmission

Valeur calculée comme étant le produit de la densité de piqûre saisonnière, la proportion de simulies porteuses de larves au stade infectant et le nombre moyen de larves infectantes par simulie infectante. Le potentiel de transmission saisonnier peut être égal ou légèrement inférieur à celui du potentiel annuel de transmission.

Poolscreen

Logiciel utilisant un modèle statistique pour calculer la probabilité d'infection d'une simulie par *Onchocerca volvulus* à partir du nombre de pools positifs et de la taille des pools au moyen de la réaction en chaîne par polymérase. Le modèle prend en compte le taux de piqûre, la densité des simulies et le taux d'infection pour estimer le potentiel annuel de transmission (ou le potentiel saisonnier de transmission) ainsi que les intervalles de confiance de 95 % associés. Le seuil critique pour l'interruption ou l'élimination de la transmission est une limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % pour l'estimation ponctuelle de la prévalence des simulies porteuses de larves infectantes de 0,05 %, calculée à partir des résultats de la réaction en chaîne par polymérase des tests effectués sur la tête du vecteur porteur de larves de stade L3.

Prévalence

Proportion de la population hôte infectée à un moment donné.

Réaction en chaîne par polymérase

Méthode biochimique en biologie moléculaire consistant à amplifier une ou plusieurs copies d'un morceau d'ADN sur plusieurs ordres de grandeur, générant ainsi des millions, voire des milliards de copies d'une séquence particulière d'ADN.

Ro (taux de reproduction de base)

Mesure du succès de reproduction de la population parasitaire. Pour que l'onchocercose soit endémique, le taux de reproduction de base doit être supérieur ou égal à 1 ; toute intervention visant à éliminer l'onchocercose doit réduire et maintenir ce taux à un niveau inférieur à 1 pendant une période suffisamment longue (généralement définie par la durée de vie reproductive du parasite). Les valeurs correspondantes sont le taux de piqûre seuil (c'est-à-dire la densité du vecteur en-dessous de laquelle *Onchocerca volvulus* ne peut rester endémique) et le point de rupture de la population parasitaire (c'est-à-dire la densité du parasite en-dessous de laquelle l'onchocercose ne peut rester endémique).

Surveillance post-thérapeutique

Période d'au moins 3 à 5 ans après la fin du traitement durant laquelle on procède à une surveillance continue afin de vérifier que la transmission a bien été interrompue et qu'il n'y a pas de recrudescence de l'infection.

Zone de transmission (équivalent à un foyer de transmission)

Zone géographique où des vecteurs qui se reproduisent localement transmettent *Onchocerca volvulus* et qui peut être considérée comme une unité écologique et épidémiologique naturelle pour les interventions.

RÉSUMÉ ANALYTIQUE

CONTEXTE

L'onchocercose humaine (ou cécité des rivières) est une maladie des yeux et de la peau due au vers parasite *Onchocerca volvulus*, transmise par des mouches de l'espèce *Simulium* (mouches noires) qui se reproduisent dans les rivières et ruisseaux au courant rapide. La maladie est endémique dans 31 pays d'Afrique subsaharienne, trois pays d'Amérique latine et au Yémen. Depuis 2013, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré exempts d'onchocercose humaine trois pays d'Amérique latine.

Si dans le passé la nodulectomie et la lutte antivectorielle ont été les méthodes de lutte utilisées, la stratégie d'intervention actuelle repose sur l'administration de masse de médicaments (AMM), à savoir l'ivermectine. En Afrique, le traitement annuel à l'ivermectine sous directives communautaires est la principale intervention utilisée dans la plupart des régions à l'exception de quelques foyers où un traitement semestriel est mis en œuvre. Dans les Amériques, le traitement semestriel à l'ivermectine avec une couverture minimale de 85 % est la principale intervention utilisée ; récemment, le traitement trimestriel a été mis en place dans certains foyers.

Les programmes de lutte contre l'onchocercose qui pratiquent le traitement de masse à l'ivermectine se déroulent en trois phases :

Phase 1

La première phase, dite d'intervention ou de traitement, se caractérise par un traitement régulier à l'ivermectine avec une couverture thérapeutique minimale de 80 %. Cette phase dure généralement au moins 12 à 15 ans, ce qui correspond à la durée de vie reproductive du ver adulte lorsqu'il est exposé à la pression médicamenteuse. Trois pays (Guinée Équatoriale, Ouganda et République unie de Tanzanie) complètent l'AMM par des activités de lutte antivectorielle.

Phase 2

Elle suit immédiatement la phase d'intervention ou de traitement, et de ce fait elle est également appelée phase de « surveillance post-thérapeutique ». Cette phase dure généralement de 3 à 5 ans.

Phase 3

La troisième phase débute à l'issue de la période de 3-5 ans de surveillance post-thérapeutique et est appelée phase de « surveillance post-élimination ». Elle suit la confirmation des évaluations initiales à l'issue de la phase 2, apportant ainsi de solides éléments de preuve que la transmission a été interrompue de façon permanente (donc éliminée) dans un pays.

Un programme d'élimination de l'onchocercose a recours à plusieurs tests diagnostiques sur les vecteurs (simulies) et les communautés touchées (êtres humains) pour surveiller l'évolution de la situation, parmi lesquels :

L'évaluation entomologique par PCR d'O-150, afin de déterminer le niveau de stade infectieux des larves d'O. *volvulus* (stade L3) chez les simulies femelles sur la base de l'amplification de sondes d'ADN O-150 spécifiques du parasite. La limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la prévalence de simulies infectantes mesurée par la PCR doit être inférieure à une

simulie infectée sur 1000 simulies paires (<1/1000) testées, ce qui représente une prévalence de moins de 0,1% ou une simulie infectée sur 2000 parmi toutes les mouches examinées, ce qui équivaut à une prévalence de moins de 0,05 %. Un minimum de 6000 simulies collectées dans une zone de transmission doit être testé et toutes doivent être exemptes de larves infectantes pour que la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % soit respectée.

L'évaluation sérologique par Ov 16, qui vise à déterminer la présence d'anticorps IgG4 contre l'antigène Ov 16 chez les enfants de moins de 10 ans afin de détecter l'exposition au parasite *O. volvulus*. Généralement, un échantillon de 2000 enfants est nécessaire pour détecter une prévalence inférieure ou égale à 0,1 % à la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 %. Pour une population finie de 1100 à 2000 enfants à examiner, la taille de l'échantillon d'enfants à tester a été estimée en conséquence dans ces lignes directrices. Lorsque la population éligible d'enfants de moins de 10 ans est inférieure à 1100, tous les enfants dans ce foyer doivent être soumis aux tests selon les méthodes statistiques appropriées pour les populations finies.

L'évaluation parasitologique par microscopie de biopsie cutanée et par le test du pansement à la DEC peut être utilisée pour surveiller les progrès accomplis durant la première phase (de traitement) des programmes d'élimination de l'onchocercose, mais pas pour vérifier l'élimination.

L'évaluation de biopsie cutanée par PCR, afin de différencier l'infection réelle d'une exposition au parasite dans certaines situations où plusieurs tests sont positifs (c'est-à-dire, lorsque la séropositivité à Ov 16 est de 0,1%).

JUSTIFICATION

Bien qu'obsolètes, les lignes directrices pour la certification de l'élimination de l'onchocercose humaine publiées par l'OMS en 2001 ont été utilisées pour confirmer l'élimination de l'interruption de la transmission en Colombie (2013), en Équateur (2014) et au Mexique (2015). À l'exception de quelques foyers en Afrique (Mali, Sénégal, Soudan et Ouganda) où la transmission du parasite a été interrompue puis l'AMM arrêtée, plusieurs pays envisagent de procéder à la vérification de l'élimination de la transmission d'*O. volvulus*.

En outre, il a fallu se conformer aux méthodes d'élaboration des lignes directrices selon les normes internationales tel que stipulé dans la seconde édition du Manuel de l'OMS pour l'élaboration des lignes directrices publié en 2014 (en anglais WHO handbook for guideline development).

OBJET, BUT ET OBJECTIFS

Les critères énoncés dans les présentes lignes directrices doivent être utilisés à l'issue du processus d'élimination lorsque les programmes décident d'arrêter l'AMM et de commencer la surveillance post-thérapeutique et la surveillance d'une éventuelle recrudescence. L'interruption de la transmission à l'issue de l'AMM doit être considérée comme atteinte dans un pays uniquement lorsqu'une surveillance post-thérapeutique adéquate a été effectuée dans tous les foyers d'endémie ; l'élimination de la transmission du parasite est vérifiée à l'issue de la période de surveillance de 3-5 ans.

Les présentes lignes directrices ont donc pour objet de préparer les pays d'endémie à arrêter l'AMM à l'issue du traitement (phase 1), à passer à la surveillance post-thérapeutique (phase 2) ainsi qu'à confirmer l'interruption de la transmission à l'issue de la phase 2 et à débiter la surveillance post-élimination (phase 3).

Le but est de fournir un outil actualisé pour atteindre et vérifier l'élimination de la transmission d'*O. volvulus* à l'issue des programmes d'élimination de l'onchocercose qui utilisent principalement l'AMM.

Les objectifs sont de :

- formuler des recommandations basées sur des preuves à l'intention des prestataires de soins et des décideurs en matière de politique pour démontrer et confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* avant, pendant et après la surveillance post-thérapeutique ; et
- informer les utilisateurs finaux des procédures nécessaires pour vérifier l'élimination de l'onchocercose humaine.

PUBLIC CIBLE

Ces lignes directrices s'adressent aux décideurs en matière de politique dans les pays d'endémie, aux programmes nationaux de lutte contre les maladies tropicales négligées ou d'élimination de l'onchocercose ainsi qu'aux personnes intervenant dans la vérification de l'élimination de l'onchocercose humaine.

MÉTHODES UTILISÉES POUR L'ÉLABORATION DES LIGNES DIRECTRICES

Les présentes lignes directrices ont été élaborées conformément à la seconde édition (2014) du Manuel de l'OMS pour l'élaboration des lignes directrices. Deux questions principales ont été formulées et les résultats sélectionnés en collaboration avec l'équipe d'élaboration des lignes directrices et les méthodologistes :

1. Quels tests diagnostiques ou combinaisons de tests peut-on valablement et en toute fiabilité utiliser pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* en vue d'arrêter l'AMM ?
2. Quels tests diagnostiques ou combinaisons de tests permettent de confirmer de façon valide et fiable l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* à l'issue de la surveillance post-thérapeutique ?

Des experts commissionnés ont procédé à une revue systématique de la littérature et utilisé l'approche GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) pour évaluer les données recueillies et formuler des recommandations. L'approche GRADE attribue à l'ensemble des données pour chaque résultat important un degré de confiance ou de certitude que l'effet d'un test ou d'une méthode tel que mesuré ou connu est effectivement correct. Ainsi chaque recommandation est accompagnée d'une échelle d'évaluation de la certitude (élevée, moyenne, faible ou très faible) que les éléments de preuve fournissent une estimation correcte de l'effet ou du lien.

Les éléments pris en compte par l'équipe d'élaboration des lignes directrices pour la formulation des recommandations lors d'une réunion face-à-face tenue à Genève en janvier 2015 étaient les suivants : qualité globale de l'équilibre entre les avantages et les inconvénients du test ou de la méthode ; ressources nécessaires ; coûts ; équité ; faisabilité et acceptabilité. L'équipe d'élaboration des lignes directrices formulait une recommandation forte lorsque ses membres étaient convaincus que les effets souhaitables l'emportaient sur les effets indésirables de l'intervention, et une recommandation soumise à conditions lorsqu'ils considéraient que

l'équilibre entre les effets potentiels d'un test ou d'une approche était plus précaire. Les lignes directrices ont été soumises à une évaluation externe par des pairs avant d'être finalisées.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT ET GESTION DES CONFLITS D'INTÉRÊT

Tous les participants à la réunion ont rempli et signé les formulaires de déclaration d'intérêt de l'OMS, qui ont été revus et évalués par le Groupe directeur de l'OMS. A l'issue de l'évaluation, le conflit d'intérêt potentiel par rapport aux lignes directrices a été jugé sans conséquence pour les deux membres ayant déclaré avoir reçu des subventions de recherche de la part du fabricant de médicaments qui a fait don de l'ivermectine, et leur implication avec le fabricant a été indiquée aux membres de l'équipe d'élaboration des lignes directrices ; afin de réduire davantage le risque de biais pendant les discussions, et étant donné que la plupart des membres étaient des experts et des scientifiques dans le domaine de l'onchocercose, la réunion a été présidée par un méthodologiste indépendant n'ayant aucun lien avec les activités relatives à l'onchocercose.

RÉSULTATS DE L'EXTRACTION, DE LA SYNTHÈSE ET DE L'ÉVALUATION DES DONNÉES

Nous avons trouvé deux études observationnelles prospectives portant sur les questions principales qui ont servi de base à la formulation des recommandations pour démontrer et confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus*.

RECOMMANDATIONS

L'équipe d'élaboration des lignes directrices a formulé les recommandations suivantes :

Pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* en vue d'arrêter l'AMM

1. Les tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les simules doivent être utilisés pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine recevant l'AMM contre l'onchocercose, en vue d'arrêter l'AMM.

Recommandation forte, degré élevé de fiabilité des données

2. Le test sérologique sérologique Ov-16 doit être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine recevant l'AMM contre l'onchocercose en vue d'arrêter l'AMM.

Recommandation forte, faible degré de fiabilité des données

3. La microscopie de biopsie cutanée ne doit pas être utilisée pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine recevant l'AMM contre l'onchocercose en vue d'arrêter l'AMM. Elle peut être utilisée dans une phase de transition vers le test sérologique Ov 16 ; durant cette phase, la microscopie de biopsie cutanée et le test sérologique Ov 16 doivent être utilisés en parallèle. Si la microscopie de biopsie cutanée est utilisée, la taille de l'échantillon doit permettre de garantir sur le plan statistique que les objectifs du programme ont été atteints.

Recommandation soumise à conditions, faible degré de fiabilité des données

4. L'évaluation de l'infection oculaire ne doit pas être utilisée pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine recevant l'AMM contre l'onchocercose en vue d'arrêter l'AMM.

Recommandation forte, faible degré de fiabilité des données

Pour confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* à l'issue de la période de surveillance post thérapeutique menant à l'élimination de l'onchocercose humaine

5. Les tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les simulies doivent être utilisés pour confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus*.
Recommandation forte, degré élevé de fiabilité des données
6. Le test sérologique Ov-16 doit être utilisé chez les enfants pour confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* lorsque le résultat des tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les simulies atteint ou avoisine le niveau du seuil (c'est-à-dire, moins d'1 larve d'*O. volvulus* au stade infectieux L3 sur 1000 simulies paires ou 1 sur un total de 2000 simulies).
Recommandation soumise à conditions, faible degré de fiabilité des données
7. L'évaluation de l'infection oculaire ne doit pas être utilisée pour confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus*.
Recommandation forte, faible degré de fiabilité des données

PROCÉDURES OPÉRATIONNELLES STANDARDS POUR L'ARRÊT DE L'AMM ET LA VÉRIFICATION DE L'ÉLIMINATION

Une fois que la cartographie de l'onchocercose est achevée dans un pays, le programme doit sélectionner des villages sentinelles proches des gîtes de reproduction. L'arrêt de l'AMM ne devra être envisagé qu'après que la mise en œuvre ininterrompue de l'AMM avec une couverture thérapeutique d'au moins 80 % dans la zone de transmission pendant la phase 1 (phase de traitement), laisse penser que cela peut se faire en toute sécurité.

Quatre étapes sont nécessaires pour arrêter l'AMM pendant la phase 2 (surveillance post-thérapeutique) :

Étape 1

Le ministère de la santé crée un comité de surveillance indépendant du programme national chargé d'examiner les questions relatives à l'élimination de l'onchocercose.

Étape 2

Le comité conseille au pays d'arrêter l'AMM en fonction des recommandations formulées dans les présentes lignes directrices. Il examine la situation en matière de traitement de la filariose lymphatique et toute question relative à la recrudescence dans chaque foyer, y compris le risque transfrontalier avec les pays voisins, afin de déterminer la durée de la surveillance post-thérapeutique qui peut aller au-delà de la période de 3 à 5 ans. Seul le test entomologique de PCR d'O 150 doit être utilisé pour prendre une telle décision. Le test sérologique Ov 16 peut néanmoins être utilisé si les simulies collectées sont en nombre insuffisant.

Étape 3

Le comité conseille au programme national de préparer le rapport de pays une fois que tous les foyers ont terminé la période de surveillance post-thérapeutique.

Étape 4

Le pays soumet son rapport à l'OMS par l'intermédiaire du Bureau régional de l'OMS concerné. Après avoir reçu le rapport, l'OMS constitue une équipe internationale de vérification chargée de vérifier l'élimination selon le format décrit en *annexe 6*. La collecte, la méthodologie, la transmission des données et l'analyse des évaluations sur les simulies sont décrites dans l'*annexe 7*.

Sur la base de l'avis de l'équipe internationale de vérification, le Directeur général de l'OMS publie une lettre déclarant l'élimination de l'onchocercose humaine dans le pays concerné. S'ensuit alors une période de surveillance post-élimination (phase 3) jusqu'à ce que la maladie ait été éliminée dans toute la région.

SURVEILLANCE POST-ÉLIMINATION

Les pays où l'OMS a vérifié l'élimination procèdent régulièrement à une surveillance post-élimination par PCR d'O-150 des simules jusqu'à ce que le risque de recrudescence de la maladie ait totalement disparu dans tous les pays de cette région.

CONSIDÉRATIONS FUTURES

La découverte de nouveaux outils diagnostiques ou de nouveaux types d'interventions ainsi que l'amélioration des méthodes de mesure grâce aux activités de recherche sur l'onchocercose et la filariose lymphatique fondées sur la modélisation pourraient justifier une révision des présentes lignes directrices d'ici à 2020.

1

CONTEXTE

1.1 INTRODUCTION

L'onchocercose humaine, maladie à transmission vectorielle, est endémique dans 31 pays d'Afrique subsaharienne, trois pays d'Amérique latine et au Yémen. L'OMS a vérifié l'élimination de la transmission du parasite en Colombie, en Équateur et au Mexique respectivement en 2013, 2014 et 2015 et a déclaré ces trois pays exempts de la maladie. L'infection est transmise par *Onchocerca volvulus*, un nématode filaire (1,2). L'infection chronique provoque des démangeaisons et des lésions défigurantes au niveau de la peau, ainsi que des lésions oculaires pouvant entraîner une cécité irréversible. En raison du fait que les vecteurs (mouches noires de l'espèce *Simulium*) sont des insectes qui se reproduisent sous forme de larves dans les rivières et ruisseaux au courant rapide et piquent les humains près de ces sites, la maladie est également appelée cécité des rivières. Dans les Amériques, elle est parfois appelée maladie de Robles, d'après le Dr Rodolfo Robles, le médecin guatémaltèque qui a établi le lien de cause à effet entre *O. volvulus* et la perte de la vision et la cécité.

1.2 CONTROLE ET ÉLIMINATION DE L'ONCHOCERCOSE HUMAINE

En Afrique, la cécité et la gravité des lésions cutanées ont des conséquences socioéconomiques graves. Dans le passé, la cécité des rivières a entraîné la désertion de grandes zones de terres fertiles le long des gîtes de reproduction des vecteurs, empêchant le développement économique des pays touchés. (3).

Le contrôle de la morbidité de l'onchocercose humaine et l'interruption de la transmission du parasite responsable ont suscité l'attention et ont été abordés de différentes manières. Les stratégies de contrôle ont consisté notamment en l'ablation des nodules (nodulectomie), la lutte antivectorielle et, plus récemment, l'administration de masse de médicaments (AMM) à savoir l'ivermectine (4,5). Ces interventions ont varié dans le temps et dans l'espace selon les Régions de l'Organisation mondiale de la Santé, avec plus ou moins de succès ; toutes ont été bien décrites

et documentées dans des publications revues par les pairs (6). Actuellement, la quasi-totalité des programmes utilise l'administration de masse d'ivermectine une, deux ou quatre fois par an (7,8).

Dans la Région Afrique de l'OMS, l'ivermectine est distribuée une ou deux fois par an pour maintenir le succès du Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP) et chaque année dans les programmes nationaux sous directives communautaires. Le traitement à l'ivermectine sous directives communautaires est la principale méthode d'intervention du Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC) mis en place en 1995, et qui comprend tous les pays non couverts par l'OCP où la maladie est endémique. Ces programmes, initialement conçus pour lutter contre la cécité, ont été régis par les résolutions WHA47.32 et WHA62.1 de l'Assemblée mondiale de la Santé adoptées respectivement en 1994 et 2009 (9).

Dans la Région Amériques de l'OMS, l'administration de masse d'ivermectine deux fois par an, avec une couverture minimale escomptée de 85 % de la population éligible dans toutes les communautés d'endémie est la stratégie adoptée par tous les pays touchés ; un traitement trimestriel est administré dans certaines zones. En 1991, la résolution CD35.R14 du trente-cinquième Conseil directeur de l'Organisation panaméricaine de la Santé a appelé à l'élimination de la morbidité due à l'onchocercose à l'horizon 2007 (10). Le programme d'élimination de l'onchocercose dans les Amériques (OEPA) fut créé en 1992 pour consolider les efforts des organismes partenaires en vue d'éliminer la maladie et d'apporter une assistance technique et financière aux programmes nationaux. Cet objectif fut réaffirmé dans les résolutions CD48.R12 et CD49.R19 adoptées respectivement en 2008 et 2009. L'OEPA est aujourd'hui régi par la résolution CD49.R19, qui appelle à l'élimination régionale de la morbidité oculaire due à l'onchocercose et à l'interruption de la transmission du parasite responsable d'ici 2015 (10).

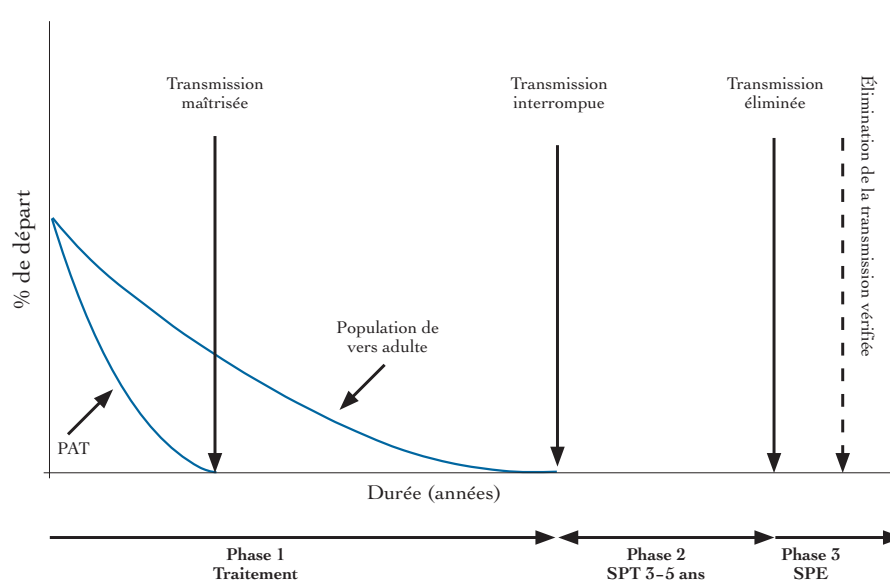
1.3 PROGRAMMES D'ÉLIMINATION DE L'ONCHOCERCOSE ET LEURS PHASES

L'arrivée (la découverte) de l'ivermectine, un microfilaricide efficace adapté pour un usage à grande échelle dans les zones rurales, a amélioré les perspectives de contrôle ou d'élimination de la maladie dans de nombreuses régions, y compris l'Afrique. Le médicament est fourni gratuitement par Merck & Co., Inc, dans le cadre du Programme de Donation du Mectizan (nom de marque de l'ivermectine). Administrée par voie orale, l'ivermectine réduit temporairement les charges cutanées de microfilaries d'*O. volvulus* à des niveaux inférieurs à ceux requis pour une transmission efficace par les mouches de l'espèce *Simulium* (mouches noires). L'ivermectine a également un effet supprimeur avéré de la production de microfilaries chez les vers adultes femelles et un impact délétère sur les vers adultes eux-mêmes, en particulier lorsqu'elle est administrée plusieurs fois par an (11).

Des études menées dans plusieurs foyers d'endémie en Afrique et dans les Amériques ont révélé qu'une couverture élevée et soutenue de traitement à l'ivermectine était essentielle pour un contrôle efficace de la transmission et de la morbidité. Par conséquent, un critère important pour déclencher l'évaluation initiale du programme de lutte d'un pays est la preuve qu'une couverture large et efficace de traitement à l'ivermectine sur une période suffisamment longue pour interrompre la transmission et réduire la morbidité a été réalisée (5).

Les programmes de lutte contre l'onchocercose utilisant le traitement de masse à l'ivermectine comportent trois phases (Figure 1).

Figure 1 Phases de l'élimination de l'onchocercose humaine



PAT : potentiel annuel de transmission; SPE : surveillance post-élimination ; SPT : surveillance post-thérapeutique

Phase 1 La première phase – dite phase d'intervention ou de traitement – se caractérise principalement par une administration de masse régulière d'ivermectine. Chaque cycle de traitement nécessite une couverture thérapeutique d'au moins 80 % de la population éligible (12,13). Le traitement entraîne une suppression ou quasi-suppression du potentiel annuel de transmission du vecteur et donc une suppression temporaire de la transmission. Toutefois, la population de vers adultes peut encore se trouver à un stade de rétablissement potentiel si le traitement est arrêté.

Si l'AMM se poursuit de façon efficace et à intervalles réguliers, cette suppression temporaire de la transmission se transforme en interruption de la transmission. Cette phase dure généralement au moins 12-15 ans dans le cas d'un traitement annuel, ce qui correspond à la durée de vie reproductive du parasite adulte lorsqu'il est exposé à la pression médicamenteuse. A l'issue de la première phase, la majeure partie, sinon la totalité, des vers adultes devrait avoir été tuée ou rendue infertile. Il est important de noter que certains vers adultes et/ou microfilaries peuvent survivre, mais l'éventuel niveau minimal de transmission qui en résulterait ne permettra pas de maintenir l'infection (c'est-à-dire que toute transmission potentielle sera inférieure au seuil nécessaire pour maintenir la population de parasites [$R_0 < 1$], ce qui indique que l'élimination du parasite est imminente).

A un certain moment de la phase 1, l'infection atteint un stade d'interruption de la transmission où aucun signe de poursuite de celle-ci ou de nouvelle infection ne peut être démontré. C'est le moment critique où le programme décide s'il y a lieu de suspendre ou pas le traitement.

Phase 2 La seconde phase – de surveillance post-thérapeutique - débute dès que les interventions ont été arrêtées. Pendant cette période, le programme national procède à des évaluations régulières pour vérifier que l'interruption de la transmission se maintient pendant au moins 3 ans, ou jusqu'à 5 ans selon les paramètres spécifiques de chaque foyer. Ce délai est crucial dans les zones à plus haut risque de recrudescence de l'infection, notamment i) les zones ayant des antécédents de forte intensité d'infection et qui sont entourées par des foyers où la transmission se poursuit ; ou ii) les zones ayant une faible couverture ou des cycles de traitement insuffisants ; et iii) les zones d'instabilité politique. Pendant cette phase, des évaluations périodiques peuvent être effectuées par foyer, par zone de transmission ou par pays. Les foyers isolés ou les zones de transmission dans un même pays peuvent être évalués à des moments différents si les activités d'AMM ne sont pas mises en œuvre ou ne se déroulent pas de façon synchronisée.

1.4 TESTS DIAGNOSTIQUES

Tous les tests diagnostiques utilisés pendant la surveillance post-thérapeutique pour suivre les progrès accomplis sur le plan épidémiologique vers les objectifs d'interruption de la transmission doivent être rigoureux au plan statistique et comprendre des nombres bien définis et validés d'échantillons des vecteurs et/ou de la population humaine touchée. Les échantillons doivent être examinés, avec identification des populations cibles appropriées à tester et de la plage des valeurs acceptables y compris les intervalles de confiance.

1.4.1 Évaluation entomologique par la technique de PCR d'O-150

L'évaluation entomologique par PCR d'O-150 est une technique diagnostique qui vise à déterminer le niveau de larves d'*O. volvulus* au stade infectieux dans la population du vecteur au moyen de la technique d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) des sondes d'ADN spécifiques à *O. volvulus* ciblant la famille de séquences répétées d'O-150 (14-17). Les simulies doivent être collectées pendant les heures de la journée durant lesquelles les mouches pares sont les plus abondantes (ce qui implique de connaître le cycle de piqûre diurne de chaque espèce concernée) et pendant la haute saison de transmission de l'année (afin d'optimiser la collecte des spécimens infectés).

Les simulies sont regroupées par site de collecte et réparties dans des pools/lots de 200 individus au maximum, puis les têtes et les corps sont séparés et examinés individuellement. Les corps (thorax et abdomen), qui peuvent contenir de l'ADN d'*O. volvulus* de microfaires ou de larves de stade L2, peuvent être utilisés pour déterminer si des parasites persistent dans la population humaine, en utilisant les simulies comme alternative à la biopsie cutanée (xénodagnostic). Toutefois, étant donné que les corps transportent uniquement des larves immatures, un résultat positif dans les corps n'indique pas nécessairement une persistance de la transmission, qui nécessite la présence de larves au stade infectieux (L3) dans la tête du vecteur. Par conséquent, si l'analyse des pools de corps d'une zone donnée révèle des signes de contact parasite-vecteur, tous les pools de têtes de cette zone doivent être testés pour obtenir une estimation aussi précise que possible de la prévalence des simulies porteuses de larves de stade infectieux.

Les critères utilisés pour l'évaluation entomologique sont les suivants :

- une limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la prévalence de simulies porteuses de larves infectantes (L3) dans la tête inférieure à 0,1% (<1/1000) chez les individus pares ; ou
- une limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la prévalence de L3 inférieure à 0,05 % (<1/2000) chez toutes les simulies (dans l'hypothèse d'un taux de parturité de 50 %).

Ces critères ont été appliqués pour la première fois par l'ancien OCP en Afrique de l'Ouest (18,19), puis mis en œuvre dans l'OEPA (20,21) et dans les récentes évaluations de l'APOC en Afrique de l'Ouest (22,23).

S'agissant de la taille de l'échantillon, il convient d'analyser un nombre suffisant de simulies afin que la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % pour la prévalence des simulies infectantes soit inférieure à 0,05 %. Pour atteindre ce niveau de confiance statistique, il faut collecter au minimum 6000 simulies dans une zone de transmission et toutes doivent présenter un résultat négatif dans la recherche par PCR de larves infectieuses du parasite. Dans les zones où il n'est pas possible d'obtenir autant de simulies, il convient d'en collecter autant que possible sur une certaine période et de les analyser afin de s'assurer que la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % pour le potentiel annuel de transmission ou le potentiel saisonnier de transmission soit en-dessous d'un niveau acceptable.

Les estimations du potentiel annuel de transmission nécessaire pour maintenir le parasite vont de 2 à 54 L3/personne/an avec les modèles mathématiques (15,24), et de 8 à 18 L3/personne/an avec les observations sur le terrain (25,26). Par ailleurs, les estimations précédentes ont été établies avant l'arrivée de l'ivermectine, et le principe de peu ou pas de microfilaries dans la peau suite à l'administration de masse d'ivermectine semble indiquer que les données utilisées ne sont pas totalement comparables à la situation présente. Néanmoins, le fait d'établir un potentiel annuel de transmission avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % inférieure à 20 a été mis en pratique avec succès dans les Amériques où plusieurs espèces de *Simulium* ayant différentes capacités de transmission sont les vecteurs ; les résultats à ce jour indiquent qu'il s'agit d'un point limite adapté (20). Toutefois, ces seuils peuvent être différents pour les contextes africains et des précisions supplémentaires sont nécessaires.

Si aucune similie n'a été capturée parce que le vecteur a été éliminé ou a disparu suite à des changements environnementaux, comme dans certains foyers d'Ouganda où *S. neavei* était le vecteur (27), l'absence de stades larvaires des espèces *S. neavei* sur le crabe hôte phorétique dans les enquêtes et sur les simulies collectées dans un foyer donné constitue une autre indication de l'interruption de la transmission.

1.4.2 Évaluation sérologique par Ov-16

Le test de détection d'anticorps anti-Ov-16 de *O. volvulus* (28,29) peut être effectué sur des échantillons de sang prélevés au bout du doigt et s'est révélé être un test avéré, utile et très peu invasif (9,41,42). Le test détermine la présence d'anticorps IgG4 contre l'antigène Ov-16 et il permet de détecter l'exposition au parasite *O. volvulus*.

Ces dernières années, ce test sérologique a été mis en œuvre en Amérique latine (11,20,21,30 33) et en Afrique (27,34). Les enfants de moins de 10 ans ont été inclus dans les enquêtes d'évaluation, ce qui a permis de déterminer l'exposition au parasite avec un échantillon de taille suffisamment grande pour détecter une prévalence inférieure à 0,1% à la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 %.

Un échantillon de 2000 enfants de moins de 10 ans est généralement nécessaire dans les tests sérologiques Ov-16 pour répondre à ce critère (35). Les enfants sont sélectionnés par une méthode d'échantillonnage stratifié à plusieurs degrés appliquée au niveau le plus bas de l'unité administrative locale. Par exemple, si la plus petite unité administrative locale contient 20 % de la population totale estimée du foyer (zone de transmission), un sous-échantillon de 400 enfants sera recruté de cette unité administrative.

Dans les petits foyers comptant moins de 2000 enfants de moins de 10 ans, la taille des échantillons qui doit être testée afin de s'assurer que la prévalence d'Ov-16 dans la population cible d'enfants soit inférieure ou égale à 0,1 % est indiquée au *Tableau 1*.

Tableau 1 Proportion de la population cible finie qui doit être testée pour conclure que la prévalence dans l'ensemble de la population cible est $\leq 0,1\%$ lorsqu'aucun des échantillons analysés n'est positif

Taille de la population totale (enfants <10 ans)	Nombre maximum de positifs autorisés dans la population totale d'enfants <10 ans	Limite supérieure réelle de prévalence autorisée (%)	Taille des échantillons à tester
1750	1	0.057	1663
1500	1	0.067	1425
1250	1	0.080	1188
1100	1	0.090	1045

Lorsque la population d'enfants éligibles est inférieure à 1 100, la quasi-totalité des enfants éligibles doit être testée. Dans ce cas, il faut calculer l'intervalle de confiance en utilisant des méthodes statistiques adaptées pour les populations finies. L'échantillonnage doit être représentatif de toute la zone de transmission et l'analyse doit permettre une stratification par âge.

Étant donné que les tests sérologiques basés sur Ov-16 peuvent détecter une exposition récente aussi bien qu'ancienne, d'autres tests de confirmation restent nécessaires pour distinguer les nouvelles infections patentes de l'exposition. Des travaux sont en cours pour mettre au point ce genre de tests, qui devront être intégrés dans le processus d'évaluation des programmes une fois disponibles.

1.4.3 Évaluation parasitologique par microscopie de biopsie cutanée et test du pansement à la DEC

Les biopsies cutanées et le test du pansement à la DEC sont des outils utiles pour surveiller les progrès d'un programme vers l'élimination pendant la phase de traitement (phase 1). Une description détaillée des procédures et de la taille des échantillons se trouve dans le manuel de l'APOC sur l'évaluation de l'impact du traitement communautaire à l'ivermectine par la méthode de la biopsie cutanée (36). Toutefois, un test permettant de détecter toute nouvelle infection patente avec une valeur prédictive positive élevée reste à trouver.

1.4.4 Évaluation de biopsie cutanée par PCR

Un test de PCR sur biopsie cutanée est indiqué dans certaines situations lorsqu'un nombre limité d'enfants présentant une sérologie positive (Ov-16 $>0,1\%$) est détecté afin de confirmer une infection réelle par rapport à une exposition au parasite. Les enfants ayant une sérologie positive dont les résultats sont négatifs au test de PCR de biopsie cutanée sont considérés négatifs pour l'infection patente à *O. volvulus* et il est admis qu'ils ne contribuent pas au calcul du seuil de 0,1 %. Étant donné que ces enfants seraient considérés comme « exposés » à *O. volvulus*, d'un point de vue éthique, le programme devrait les réexaminer un à un an et demi plus tard pour voir s'ils ont développé une infection patente. Si c'est le cas, il faudra les traiter en conséquence.

2

JUSTIFICATION

Les lignes directrices initiales (2001) de l'OMS pour la certification de l'élimination de l'onchocercose comprenaient les critères suivants : i) absence ou quasi-absence d'*O. volvulus* au stade infectieux dans le vecteur, déterminée par le test de PCR d'O-150 (Poolscreen) avec un échantillon d'au moins 10 000 simules ; et ii) absence d'infection détectable fondée sur la présence de microfaires dans les biopsies cutanées, le test de pansement à la DEC, la détection de nodules et les tests sérologiques chez les enfants non traités atteignant l'âge de 5 ans ou chez de nouveaux résidents non traités qui ont migré dans une zone d'endémie où la transmission a été interrompue. Un taux d'incidence cumulée sur cinq ans inférieur à un nouveau cas pour 1000 enfants ou individus exposés était considéré comme une taille d'échantillon acceptable (37,38). Depuis 2007, ces critères et les outils diagnostiques respectifs sont utilisés en Amérique latine et en Afrique.

Dans la Région des Amériques, l'élimination de la maladie a été le principal objectif de l'OEPA depuis son lancement en 1991 et cet objectif a été atteint dans trois pays (39). A la date de fin 2014, on estimait que la transmission avait été interrompue dans 11 des 13 foyers d'endémie, et qu'elle restait active uniquement dans les deux foyers situés sur la frontière entre le Brésil et le Venezuela. L'OMS a donc vérifié l'élimination de l'onchocercose humaine en Colombie en 2013 (40), en Équateur en 2014 (41) et au Mexique en 2015 (42) sur la base des lignes directrices initiales.

Dans la Région Afrique, le passage du programme de lutte à celui d'élimination en 2009 a entraîné d'importants changements opérationnels et des implications considérables (12,13,43,44), ainsi que la recherche de nouvelles approches et de nouveaux critères pour le suivi des progrès, de l'impact et des résultats du programme ; cette recherche s'est appuyée sur les enseignements tirés au cours de la dernière décennie dans les Amériques (11,30-33) et plus récemment en Afrique (22,34,45,46).

Outre les enseignements tirés lors de la mise en œuvre des critères et des procédures contenus dans les anciennes lignes directrices de l'OMS, il a fallu élaborer des lignes directrices fondées sur des preuves et utilisant une méthode transparente et explicite pour évaluer les données et formuler des recommandations tel que stipulé dans le Manuel de l'OMS pour l'élaboration de lignes directrices (*WHO handbook for guideline development*) (47).

Les présentes lignes directrices visent donc à mettre à jour les critères utilisés dans le document de 2001 et à respecter les normes et procédures recommandées par l'OMS pour l'élaboration de lignes directrices depuis 2007. Les pays dans lesquels l'onchocercose est endémique auront ainsi à leur disposition des outils appropriés pour savoir quand et comment arrêter l'AMM et procéder à la surveillance post-thérapeutique jusqu'à la confirmation de l'élimination de l'onchocercose, suivie par la vérification de l'élimination par l'OMS.

3

BUT ET OBJECTIFS

Les présentes lignes directrices ont pour but de proposer des recommandations fondées sur des preuves pour l'arrêt de l'AMM et la vérification de l'élimination de la transmission d'*O. volvulus*. Elles donnent des informations sur la façon de surveiller et d'évaluer l'onchocercose en vue de démontrer que la transmission d'*O. volvulus* a été interrompue dans les zones où la maladie était endémique.

Les objectifs sont les suivants :

- fournir aux programmes nationaux d'élimination de l'onchocercose et aux organismes extérieurs les recommandations nécessaires pour démontrer et confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* sur une période donnée ; et
- informer les personnes intervenant dans l'élimination de l'onchocercose au niveau national des procédures requises pour vérifier l'élimination de l'onchocercose humaine.

4

TARGET AUDIENCE

Les présentes lignes directrices s'adressent principalement aux administrateurs des programmes nationaux de lutte contre les maladies tropicales négligées ou d'élimination de l'onchocercose au sein des ministères de la santé dans l'espoir que les recommandations proposées seront adoptées comme politiques nationales par les décideurs en matière de politique. Elles visent également à servir de guide aux personnes intervenant dans la vérification de l'élimination de l'onchocercose humaine.

5

MÉTHODES

5.1 PROCESSUS D'ÉLABORATION

Une équipe d'élaboration des lignes directrices composée de sept membres des principales parties prenantes spécialistes de l'onchocercose en Afrique, dans les Amériques et au Yémen a été constituée. En outre, deux méthodologistes ont été chargés de rechercher, extraire, synthétiser et évaluer les données, processus qui a été précédé de la formulation de questions principales et de la sélection des résultats, en collaboration avec les membres de l'équipe d'élaboration des lignes directrices et du groupe directeur de l'OMS. Les méthodologistes ont procédé à la revue systématique des documents et ont évalué la qualité ainsi que la certitude des données selon l'approche GRADE (48). Ils ont également préparé les tables de décision sur lesquelles se sont basés les membres de l'équipe d'élaboration des lignes directrices pour formuler les recommandations lors d'une réunion (tenue à Genève en janvier 2015) qui a été coprésidée par un troisième méthodologiste indépendant possédant une bonne connaissance des procédures et normes de l'OMS en matière d'élaboration de lignes directrices et un membre du groupe directeur. Les lignes directrices provisoires ont été examinées par cinq pairs externes aux diverses spécialités et expériences sur le terrain en matière d'onchocercose, de filariose lymphatique et de paludisme dont les commentaires/observations ont permis d'améliorer le document final.

5.2 QUESTIONS POSÉES POUR LES LIGNES DIRECTRICES

Deux questions principales ont été formulées comme suit :

- Quels tests diagnostiques ou combinaisons de tests peut-on valablement et en toute fiabilité utiliser pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* en vue d'arrêter l'AMM (QP1) ?
- Quels tests diagnostiques ou combinaisons de tests permettent de confirmer de façon valide et fiable l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* à l'issue de la surveillance post-thérapeutique (QP2) ?

Les membres de l'équipe d'élaboration des lignes directrices ont contribué par voie électronique à l'élaboration de ces questions principales en fournissant des détails sur le type de tests à utiliser, leurs seuils critiques et la meilleure période pour les utiliser. Ces données sont résumées dans le *Tableau 2* et l'*annexe 1*.

Tableau 2 Tests diagnostiques pour mesurer l'interruption de la transmission et confirmer l'élimination de la transmission d'*Onchocerca volvulus*

Test	Seuil	Période
PCR d'O-150 sur les simulies (têtes)	<1/1000 (0,1 %) simulies pares ou <1/2000 (0,05%) sur toutes simulies dans l'hypothèse d'un taux de parturité de 50 % Un IC de 95 % est utilisé	Haute saison de transmission
Sérologie Ov-16 chez les enfants (<10 a)	< 0.1% Un IC de 95 % est utilisé	Au cours du même trimestre que celui de la collecte des simulies
Biopsies cutanées (PCR)	Effectuées uniquement sur les enfants à sérologie Ov 16 positive	Dès que possible une fois les résultats de sérologie connus

IC, intervalle de confiance ; PCR, réaction en chaîne par polymérase ; a, ans

5.3 REVUE SYSTÉMATIQUE

Les méthodologistes commissionnés ont procédé à la revue de la littérature pour répondre aux deux questions principales (QP1 et QP2). Les critères d'éligibilité étaient notamment les suivants :

Population

Les populations pouvant être incluses dans la revue étaient les populations humaines exposées au risque d'onchocercose ainsi que les simulies dans les régions d'endémie. Les simulies (de l'espèce *Simulium*) ont été considérées comme une population parce qu'elles sont le vecteur d'*O. volvulus*.

Intervention (tests diagnostiques)

La recherche a consulté les études sur les populations dans lesquelles des tests diagnostiques pour mesurer l'élimination d'*O. volvulus* ont été utilisés de façon individuelle ou combinée.

Contrôle (norme de référence de la précision des tests diagnostiques ou autre test)

Les données issues d'études comportant une norme de référence connue et validée ou une comparaison de deux versions d'un même test ont également été incluses dans la revue.

Résultats

Le principal résultat était l'absence de recrudescence de l'infection ; c'est-à-dire que le test négatif au moment de la QP1 prédit un test négatif au moment de la QP2.

Période

La première question (QP1) déterminait l'interruption de la transmission, et donc la fin de l'AMM, tandis que la seconde question (QP2) confirmait la fin de la surveillance post-thérapeutique.

Cadre

Zones d'endémie de l'onchocercose pour laquelle les populations à risque ont reçu l'AMM et sont évaluées afin de démontrer ou de confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus*.

Les détails de la stratégie de recherche figurent en *annexe 2*.

5.4 FORMULATION DES RECOMMANDATIONS

Les experts commissionnés par l'équipe d'élaboration des lignes directrices ont procédé à une revue systématique de la littérature en utilisant l'approche GRADE pour évaluer la qualité des données recueillies et formuler les recommandations. L'approche GRADE attribue à l'ensemble de données pour chaque résultat important un degré de confiance ou de certitude que l'effet d'un test ou d'une méthode tel que mesuré ou connu est effectivement correct. Ainsi, chaque recommandation est accompagnée d'une échelle d'évaluation de la certitude (élevée, moyenne, faible ou très faible) que les éléments de preuve fournissent une estimation correcte de l'effet ou du lien.

Le coprésident a dirigé l'équipe d'élaboration des lignes directrices tout au long du processus de formulation des recommandations. Il était demandé aux membres d'examiner chacune des questions principales et de formuler des recommandations sur la base des éléments de preuve relevés par la revue systématique. La discussion a été structurée autour des tables de décision préparées auparavant et qui contenaient les critères suivants : précision des tests diagnostiques ; certitude globale des éléments de preuve ; ressources requises ; coût ; équité ; faisabilité et acceptabilité du test ou de l'approche. Après avoir évalué les différents critères, les membres se sont mis d'accord sur l'équilibre des effets, l'orientation et la force de la recommandation, ainsi que sa formulation.

Une recommandation forte était formulée lorsque les membres étaient convaincus que les effets souhaitables, en suivant la recommandation, l'emportaient sur les effets indésirables (ou vice versa). Une recommandation soumise à conditions était formulée lorsque les effets souhaitables du respect de la recommandation l'emportaient probablement sur les effets indésirables (ou vice versa).

Les recommandations ont été formulées par consensus entre les membres. Lorsqu'il n'y avait pas de consensus, il on procédait au vote à main levée à la discrétion du Président. Une recommandation forte était adoptée si elle était soutenue par une majorité d'au moins deux tiers. Lorsque les membres soulevaient des points intéressants mais n'ayant pas de lien direct avec les critères ou qui n'influaient pas directement sur la recommandation, le coprésident tentait de les classer en tant que conditions ou remarques importantes pour étayer le texte de la recommandation, les considérations de sa mise en œuvre, les considérations de suivi ou les implications pour de futures recherches. Il proposait une recommandation neutre comme point de départ pour la discussion du texte.

Le projet de lignes directrices a été soumis à un examen externe par les pairs avant d'être finalisé : aucune modification n'a été apportée aux recommandations pendant ce processus ; cependant plusieurs précisions ont été ajoutées.

6 DÉCLARATION ET GESTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les sept membres de l'équipe d'élaboration des lignes directrices et les trois méthodologistes qui ont participé à la réunion en face-à-face ont tous rempli et signé les formulaires de Déclaration d'intérêt de l'OMS (*annexe 4*).

Sur les sept membres engagés depuis longtemps dans les programmes de lutte contre l'onchocercose ou d'élimination de la maladie ou dans des activités de recherche, deux ont indiqué avoir reçu des subventions de recherche ou des honoraires de consultation soit du Programme de Donation du Mectizan, soit de la Fondation Bill & Melinda Gates. Deux membres du Groupe directeur de l'OMS ont examiné ces deux cas et ont conclu que ces intérêts déclarés ne constituaient pas un conflit d'intérêt significatif et de ce fait ces personnes ont participé intégralement au processus d'élaboration des lignes directrices.

Les deux experts chargées de la revue systématique ainsi que le méthodologiste des lignes directrices n'étaient ni des membres votants de l'équipe d'élaboration des lignes directrices ni des spécialistes de l'onchocercose ; ils ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt. Néanmoins, ils ont participé à la réunion durant laquelle les recommandations ont été formulées (le méthodologiste des lignes directrices étant le coprésident) pour veiller à ce que les données soient évaluées en tout objectivité et que les recommandations reflètent fidèlement ces données.

7 RÉSULTATS DE L'EXTRACTION, DE LA SYNTHÈSE ET DE L'ÉVALUATION DES DONNÉES

Dans l'ensemble, il y avait peu de données scientifiques comparatives directes sur l'utilisation des différents tests pour vérifier l'élimination de l'onchocercose humaine. Les meilleures données obtenues ont été trouvées dans deux études observationnelles prospectives qui fournissaient des données sur l'interruption de la transmission conduisant à l'arrêt du traitement. Nous avons trouvé plusieurs études sur la précision des tests diagnostiques comparant différents tests, mais ces études étaient généralement effectuées au sein de populations ayant une forte prévalence d'onchocercose (ce qui ne reflète pas la situation proche de l'interruption de la transmission avec une faible prévalence d'onchocercose qui nous intéresse). Ce point est particulièrement important parce que le test de référence standard utilisé dans ces études (microscopie de biopsie cutanée) n'est pas très performant dans les populations ayant une faible prévalence de la maladie. De surcroît, les études comparatives étaient réalisées pour évaluer la précision des tests diagnostiques, pas pour démontrer l'interruption de la transmission ni l'élimination de la maladie.

En ce qui concerne la démonstration de l'interruption de la transmission ou de l'élimination d'*O. volvulus*, la qualité des données a été jugée élevée pour l'évaluation entomologique par PCR d'O-150 (PoolScreen) des simules, tandis que pour les évaluations épidémiologiques comme la sérologie Ov-16, la microscopie de biopsie cutanée et la morbidité oculaire (lampe à fente), la qualité a été estimée faible. Les revues systématiques et les évaluations du degré de fiabilité des données figurent en *annexe 2*.

8

RECOMMANDATIONS

8.1 DÉMONSTRATION DE L'INTERRUPTION DE LA TRANSMISSION D'*O. VOLVULUS* EN VUE D'ARRÊTER L'AMM

8.1.1 Tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les simulies

Les tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les simulies doivent être utilisés pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine recevant l'AMM contre l'onchocercose, en vue d'arrêter l'AMM.

Recommandation forte, degré élevé de fiabilité des données

8.1.1.1 Contexte

L'onchocercose est une maladie à transmission vectorielle qui a pour seul hôte vertébré naturel l'être humain ; les taux d'infection ainsi que l'intensité sont déterminés par le niveau d'exposition aux vecteurs infectés. Cependant, l'épidémiologie de l'onchocercose n'est pas uniforme dans toute son aire géographique de répartition ; il existe en effet diverses formes de la maladie liées à certaines différences, notamment dans les variantes ou souches du parasite, dans les capacités vectorielles et les caractéristiques d'hématophagie des populations locales de simulies, dans l'abondance saisonnière du vecteur, ainsi que dans les réactions des hôtes humains au parasite. Ces facteurs, associés aux influences environnementales, géographiques, sociales et démographiques, accentuent la complexité de l'épidémiologie de la maladie dans ses différentes aires de répartition. Les lignes directrices initiales de l'OMS sur la certification de l'élimination de l'onchocercose humaine formulées en 2001 (37,38) exigeaient un échantillon de 10 000 simulies, qui a été ramené à un minimum de 6000 simulies en Amérique latine et dans certains pays d'Afrique.

8.1.1.2 Résumé des données utilisées

La revue systématique menée sur l'utilisation des tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les simulies pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine en vue d'arrêter l'AMM a permis d'identifier deux études observationnelles (33,46) et 15 études sur la précision des tests diagnostiques (29,49,50-62), qui fournissent des données limitées sur l'utilisation comparative des tests (*annexe 3.1*).

Sur la base de ces deux études observationnelles, la PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les simulies a été estimée très précise avec un degré élevé de fiabilité des données. Suivant des données historiques du Mali, ce test de PCR a permis de distinguer *O. volvulus* du parasite du bétail *O. ochengi*, ce qui n'était pas possible par simple dissection des simulies.

8.1.1.3 Justification de la recommandation

La justification de la recommandation forte reposait principalement sur la spécificité du test de PCR, qui est supérieure à celle de la dissection des simulies. En outre, des pools plus importants de simulies ont un meilleur rapport coût/efficacité que des pools plus petits pour le coût global du programme.

Toutefois, il convient de noter que quelques facteurs pourraient avoir une incidence sur la faisabilité de la mise en œuvre de la PCR dans les communautés, notamment i) l'existence d'une politique des achats et approvisionnements ; ii) le soutien du ministère de la santé ; iii) le soutien des structures sanitaires de première ligne ; et iv) les attitudes, motivation et sensibilisation des agents de santé selon une étude réalisée en Afrique (66). Dans ce cas, bien informer et responsabiliser les communautés pour en faire des alliés incontournables dans les efforts de lutte contre la maladie peut faciliter l'acceptabilité du test en montrant les bénéfices de l'intervention.

Globalement, les effets souhaitables l'emportent largement sur les éventuels effets indésirables tant en Amérique latine qu'en Afrique.

8.1.1.4 Considérations relatives à la mise en œuvre, y compris le suivi et évaluation

L'existence de laboratoires régionaux desservant la plus grande zone administrative possible est la principale condition préalable à la mise en œuvre de ce test.

L'échantillonnage doit être correctement effectué selon les procédures opérationnelles standards de l'APOC sur l'évaluation entomologique.

Le contrôle qualité des laboratoires doit être régulièrement effectué afin de garantir des résultats de tests de haute qualité et fiables.

Le test doit être effectué chaque année jusqu'à la fin de la période de surveillance post-thérapeutique.

8.1.1.5 Priorités de recherche

Il convient d'approfondir les recherches afin d'établir des protocoles appropriés et standardisés pour la capture des simulies.

8.1.2 Tests sérologiques Ov-16 chez les enfants de moins de 10 ans

Le test sérologique Ov-16 doit être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine recevant une AMM contre l'onchocercose, en vue d'arrêter cette AMM.

Recommandation forte, faible degré de fiabilité des données

8.1.2.1 Contexte

Dans les régions où l'onchocercose est endémique, les individus infectés hébergent à la fois des vers adultes (macrofilaires) et des vers immatures (microfilaires). Après une période appropriée d'administration de masse d'ivermectine (c'est-à-dire correspondant à la durée de vie du parasite *O. volvulus* sous traitement récurrent), les sujets infectés sont considérés comme étant exempts de microfilaires au niveau de la peau ou des yeux. Par conséquent, les enfants nés à la fin de la mise en œuvre de l'AMM ne sont pas exposés aux parasites *O. volvulus*, ce qui justifie la méthode

indirecte de détermination de l'interruption de la transmission de l'onchocercose. A cette fin, le test sérologique Ov-16 vise à déterminer le niveau d'infection onchocerquienne détectable chez les enfants et les migrants dans une zone d'endémie pendant la phase de surveillance post-thérapeutique tel que stipulé dans les lignes directrices de l'OMS de 2001 pour la certification de l'élimination de l'onchocercose humaine (37,38).

8.1.2.2 Résumé des données utilisées

La revue systématique effectuée sur l'utilisation du test sérologique Ov-16 chez les enfants pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine recevant une AMM contre l'onchocercose en vue d'arrêter l'AMM a permis d'identifier les deux mêmes études observationnelles (33,46) et 15 études sur la précision des tests diagnostiques (29,49,50-62) que ci-dessus, qui fournissaient des données limitées sur l'utilisation comparative des tests pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* (annexe 3.2).

L'équipe d'élaboration des lignes directrices a estimé que le test sérologique Ov-16 était précis, avec un faible degré de fiabilité des données. Les études ont été principalement menées au sein de populations ayant une forte prévalence d'onchocercose, et le test de référence utilisé (généralement la microscopie de biopsie cutanée) est un test imparfait dans les zones à faible prévalence à ce stade du programme (63). En outre, l'interruption de la transmission démontrée par le test sérologique Ov-16 n'a pas été confirmée pendant et après la surveillance post-thérapeutique à l'aide du même test.

8.1.2.3 Justification de la recommandation

Mis à part les coûts d'un lecteur de microplaques pour les tests ELISA, estimés à environ US \$5 000, les tests sérologiques Ov-16 peuvent être utilisés facilement sur le terrain avec une forte participation de la communauté (64-68) et un soutien des organisations non gouvernementales de développement partenaires, en même temps que d'autres évaluations de programmes tel que les enquêtes sur la transmission de la filariose lymphatique (69). Un test ELISA coûte environ US \$0,15, ce qui est moins onéreux que la poursuite d'une AMM.

Par rapport à la biopsie cutanée, le test ELISA (par piqûre au doigt) est très peu invasif et donc plus acceptable dans certaines situations.

L'équipe d'élaboration des lignes directrices a conclu que les effets souhaitables l'emportent largement sur les effets indésirables dans la plupart des situations.

8.1.2.4 Considérations relatives à la mise en œuvre, y compris le suivi et évaluation

Malgré la simplicité du test sérologique Ov-16, il faut parfois deux jours pour tester un échantillon moyen acceptable, ce qui est parfois difficile à réaliser. De ce fait, le test sérologique Ov-16 doit être utilisé en conjonction avec le test de PCR chez les simules.

Les autres problèmes de mise en œuvre sont liés à l'échantillonnage lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir l'échantillon minimum de 2 000 enfants dans un foyer d'endémie.

Le test sérologique Ov-16 doit être effectué chaque année jusqu'à la fin de la surveillance post-thérapeutique en conjonction avec la PCR d'O-150 sur les simules.

8.1.2.5 Priorités de recherche

Deux points principaux doivent retenir l'attention. Premièrement la séroréversion des réponses à Ov-16 par âge et dans le temps doit être étudiée. Deuxièmement, le nouveau test rapide Ov-16 doit être validé dès que possible en tant que remplaçant possible du test standard.

8.1.3 Microscopie de biopsie cutanée

La microscopie de biopsie cutanée ne doit pas être utilisée pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine recevant une AMM contre l'onchocercose en vue d'arrêter l'AMM. Elle peut être utilisée dans une phase de transition vers le test sérologique Ov-16 ; durant cette phase, la microscopie de biopsie cutanée et le test sérologique Ov-16 doivent être utilisés en parallèle. Si la microscopie de biopsie cutanée est utilisée, la taille de l'échantillon doit permettre de garantir sur le plan statistique que les objectifs du programme ont été atteints.

Recommandation soumise à conditions, faible degré de fiabilité des données

8.1.3.1 Contexte

Le test sérologique Ov-16 et la microscopie de biopsie cutanée sont tous deux mentionnés dans les lignes directrices initiales (2001) de l'OMS pour la certification de l'élimination de l'onchocercose humaine en tant que tests diagnostiques à utiliser pour déterminer l'absence de parasites *O. volvulus* détectables chez les humains (37,38). Depuis 2005, la microscopie de biopsie cutanée est largement utilisée pour suivre les tendances vers l'élimination dans plusieurs projets APOC utilisant le traitement à l'ivermectine sous directives communautaires en Afrique.

8.1.3.2 Résumé de données utilisées

La revue systématique effectuée sur l'utilisation de la microscopie de biopsie cutanée pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine recevant une AMM contre l'onchocercose en vue d'arrêter l'AMM a recensé deux études observationnelles. L'équipe d'élaboration des lignes directrices était divisé sur la précision des données : trois membres estimaient que la microscopie de biopsie cutanée était très imprécise, deux qu'elle était imprécise et deux qu'elle était précise. Malgré une spécificité de 100 %, le principal problème avec la microscopie de biopsie cutanée à ce stade du programme est sa faible sensibilité (estimée à 20 %). De surcroît, la biopsie cutanée chez les humains semble redondante face au test de PCR d'O-150 chez les simules. Par conséquent, une majorité de l'équipe d'élaboration des lignes directrices (cinq « oui » sur sept votes) a conclu que le test ne présentait pas d'intérêt en raison du faible degré de fiabilité des données (*annexe 3.3*).

8.1.3.3 Justification de la recommandation

Actuellement, la microscopie de biopsie cutanée est largement utilisée en Afrique comme outil de suivi et évaluation pour mesurer les progrès accomplis vers l'élimination de l'onchocercose. Bien que cette méthode soit 10 fois moins coûteuse que le test de PCR d'O-150 sur les biopsies cutanées, sa sensibilité baisse considérablement vers la fin de la phase de traitement, ce qui la rend non indiquée à ce stade. De plus, un fort taux de refus a été observé dans certaines communautés du fait que les manifestations de la maladie diminuent avec le nombre d'années d'AMM. Toutefois, le test étant effectué depuis de nombreuses années, il est bien accepté dans certains contextes.

Compte tenu de l'absence initiale de consensus au sein de l'équipe d'élaboration des lignes directrices sur la prépondérance des effets souhaitables et indésirables de la microscopie de biopsie cutanée pour démontrer l'interruption de la transmission après l'AMM, on a procédé à un vote. Cinq des sept membres se sont prononcés pour une recommandation soumise à conditions contre la microscopie de biopsie cutanée. Le résultat des votes a permis d'adopter une recommandation soumise à conditions contre la microscopie de biopsie cutanée.

8.1.3.4 Considérations relatives à la mise en œuvre, y compris le suivi et évaluation

La microscopie de biopsie cutanée est actuellement utilisée comme outil pour le suivi et évaluation pendant la phase 1, un stade favorable étant donné que la sensibilité reste relativement élevée en raison d'une prévalence elle aussi encore élevée. Par conséquent, la microscopie de biopsie cutanée a été considérée comme test de transition acceptable pendant l'introduction du test sérologique Ov-16.

8.1.3.5 Priorités de recherche

L'acceptabilité de la microscopie de biopsie cutanée dans les zones de faible prévalence doit être étudiée, car un taux de refus élevé a été observé dans certaines situations.

8.1.4 Infection oculaire

L'évaluation de l'infection oculaire (c'est-à-dire la présence de microfilaries dans la chambre antérieure) ne doit pas être utilisée pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine recevant l'AMM contre l'onchocercose, en vue d'arrêter l'AMM.

Recommandation forte, faible degré de fiabilité des données

8.1.4.1 Contexte

La détection de microfilaries dans la chambre antérieure pendant un examen ophtalmologique est un signe pathognomonique d'onchocercose et a été incluse parmi les tests diagnostiques à utiliser dans les lignes directrices initiales de l'OMS (2001) pour la certification de l'élimination de l'onchocercose humaine afin de déterminer l'absence du parasite *O. volvulus* détectable chez les humains (37,38). Cet examen requiert un ophtalmologiste expérimenté ayant une bonne connaissance des lésions oculaires liées à l'onchocercose et utilisant la biomicroscopie à la lampe à fente.

8.1.4.2 Résumé des données utilisées

Comme pour les autres tests diagnostiques, la revue systématique effectuée sur l'utilisation de l'examen ophtalmologique pour démontrer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* dans une population humaine recevant une AMM contre l'onchocercose, en vue d'arrêter l'AMM, a permis de recenser deux études observationnelles, dont une seule permettait d'évaluer les données pour ce test diagnostique. Le test de l'infection oculaire a été jugé imprécis, avec un faible degré de fiabilité des données (*annexe 3.4*).

8.1.4.3 Justification de la recommandation

Outre le coût élevé de l'équipement nécessaire pour ce test diagnostique, l'équipe d'élaboration des lignes directrices a noté les difficultés liées à la mise en œuvre des évaluations ophtalmologiques dans la phase finale de l'élimination, en particulier dans les zones de faible endémicité, compte tenu de l'expertise technique spécialisée requise. Du fait de son coût élevé et de la nécessité d'un personnel spécialisé pour effectuer l'évaluation, l'évaluation de l'infection oculaire a été jugée inappropriée, malgré le fait que les communautés locales apprécient la mise à disposition d'un examen oculaire la plupart du temps gratuit. Par conséquent, les aspects indésirables de l'évaluation de l'infection oculaire l'emportent largement sur les résultats souhaitables, ce qui justifie cette recommandation.

8.2 CONFIRMATION DE L'INTERRUPTION DE LA TRANSMISSION D'ONCHOCERCA VOLVULUS A L'ISSUE DE LA SURVEILLANCE POST THÉRAPEUTIQUE

La surveillance post-thérapeutique dure en moyenne 3 à 5 ans. Les tests diagnostiques suivants sont généralement effectués à l'issue de cette période pour confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* et donc l'élimination de l'onchocercose humaine..

8.2.1 PCR d'O-150 (Poolscreen)

Les tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les similies doivent être utilisés pour confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus*.

Recommandation forte, degré élevé de fiabilité des données

8.2.1.1 Justification de la recommandation

Le but du test diagnostique à ce stade du programme étant d'évaluer le risque de recrudescence de l'infection par la présence de parasites *O. volvulus* au stade infectieux dans les similies, l'équipe d'élaboration des lignes directrices a convenu d'utiliser la PCR d'O-150 (Poolscreen) dans les mêmes conditions pendant la phase initiale de la surveillance post-thérapeutique. C'est la raison pour laquelle les critères utilisés pour évaluer les données des tests de PCR d'O-150 ainsi que les considérations relatives à sa mise en œuvre et les priorités de recherche sont identiques au début et à la fin de la surveillance post-thérapeutique.

8.2.2 Tests sérologiques Ov-16 chez les enfants de moins de 10 ans

Les tests sérologiques Ov-16 doivent être utilisés chez les enfants de moins de 10 ans pour confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* lorsque les résultats des tests de PCR d'O-150 (Poolscreen) sur les similies se situent au niveau ou à proximité du seuil.

Recommandation soumise à conditions, faible degré de fiabilité des données

8.2.2.1 Justification de la recommandation

Comme pour le test de PCR d'O-150 utilisé pour confirmer l'interruption de la transmission, l'évaluation des données du test sérologique Ov-16 ainsi que ses considérations relatives à sa mise en œuvre et les priorités de recherche sont identiques au début et à la fin de la surveillance post-thérapeutique. Néanmoins, ce test est utilisé uniquement dans certaines conditions, ce qui justifie que cette recommandation soit soumise à conditions. La première condition est que le résultat de la PCR soit égal au seuil, c'est-à-dire une similie infectieuse positive sur 1 000 similies paires ou sur 2 000 similies examinées au total. La seconde condition est que le résultat de la PCR soit proche de ce seuil, c'est-à-dire 2 ou 3 similies infectieuses positives sur 1 000 similies paires ou sur 2 000 similies examinées au total.

8.2.3 Infection oculaire

L'infection oculaire (c'est-à-dire la présence de microfilaries dans la chambre antérieure) ne doit pas être utilisée pour confirmer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus*.

Recommandation forte, faible degré de fiabilité des données

8.2.3.1 Justification de la recommandation

Comme indiqué pour le rejet de l'évaluation de l'infection oculaire au début de la surveillance post thérapeutique pour déterminer l'interruption de la transmission d'*O. volvulus* en vue d'arrêter l'AMM, son utilisation pour confirmer l'élimination de l'onchocercose humaine n'est pas appropriée à l'issue de la surveillance post-thérapeutique (voir également la recommandation 8.1.4).

9 PROCÉDURES OPÉRATIONNELLES STANDARDS POUR ARRÊTER L'AMM ET VÉRIFIER L'ÉLIMINATION DE LA TRANSMISSION

9.1 INTRODUCTION

Une fois que la cartographie d'un pays d'endémie a été achevée et que l'identification et la stratification des communautés selon leur niveau d'endémicité (hypoendémique, mésoendémique, hyperendémique ou non-endémique) ont été effectuées, le programme national lance généralement une intervention d'élimination basée principalement sur l'AMM et à exécuter pendant plusieurs années. C'est ce que l'on appelle la phase 1 ou phase d'intervention (de traitement) (*Figure 1*). En théorie, cette phase dure de 12 à 15 ans, ce qui correspond à la durée de vie des vers femelles adultes dont la mort débouchera sur une interruption permanente de la transmission.

À l'issue de la cartographie, des communautés sentinelles sont choisies et des opérations de suivi/évaluation sont menées régulièrement pour évaluer l'impact du programme une fois que les données de départ ont été déterminées. Des enquêtes parasitologiques (biopsie cutanée), entomologiques et sérologiques approfondies sont effectuées tous les 4-5 ans en fonction des procédures existantes des programmes régionaux de lutte contre l'onchocercose (36,70,71). Le programme doit poursuivre le traitement à l'ivermectine avec une couverture d'au moins 80 % de la population éligible chaque année (en supposant que l'AMM est effectuée annuellement) jusqu'à ce que l'infection soit interrompue. À ce stade, le pays envisagera d'arrêter l'intervention (particulièrement l'AMM) et commencera la surveillance post-thérapeutique.

9.2 SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE (PHASE 2)

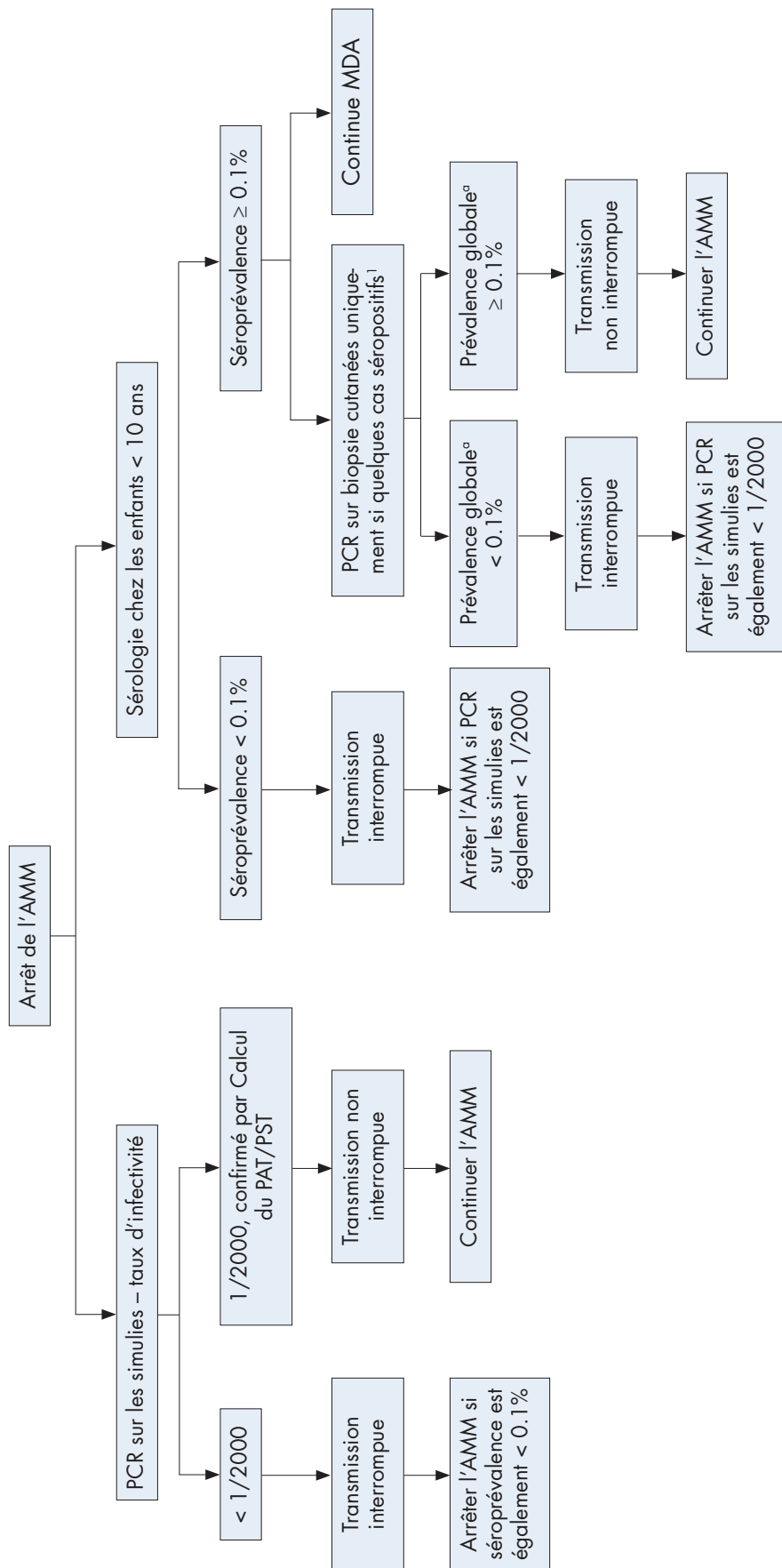
9.2.1 Étape 1

Avant de lancer la surveillance post-thérapeutique, le ministère de la santé institue un comité national de surveillance chargé d'examiner les données du programme et de confirmer que les critères pour l'interruption de la transmission ont été respectés. Le Comité devrait être indépendant du programme national et composé d'experts nationaux et internationaux, conformément à la pratique dans certains pays d'Afrique (72). Il peut être intégré à tout autre comité national existant pour le suivi des activités de lutte contre les maladies tropicales négligées ou les questions spécifiques à l'onchocercose.

9.2.2 Étape 2

Lors d'une réunion annuelle, le comité national de surveillance conseille à son ministère de la santé d'arrêter l'AMM conformément aux recommandations formulées dans les présentes lignes directrices. Le processus de décision d'arrêter l'AMM, fondé sur les résultats des tests entomologiques (PCR d'O-150 Poolscreen) et sérologiques (Ov-16) est résumé dans l'arbre décisionnel présenté à la *Figure 2*. Ces tests sont menés 12 mois après le dernier cycle d'AMM et durant la haute saison de transmission du parasite. Après une période de surveillance post-thérapeutique de 3 à 5 ans, et sur les conseils du comité national de surveillance, l'interruption de la transmission est confirmée par un test entomologique et, si nécessaire, un test sérologique supplémentaire (Ov-16). Un algorithme pour le test de PCR d'O-150 a été intégré à un diagramme des points de décision sur le programme y compris la reprise de certaines mesures du programme (*Figure 3*).

Figure 2 Arbre décisionnel pour l'arrêt de l'AMM lors du passage des programmes d'élimination de la phase 1 (traitement) à la phase 2 (surveillance post-thérapeutique) en se basant à la fois sur la PCR effectuée sur les similies et la sérologie chez les enfants âgés de moins de 10 ans

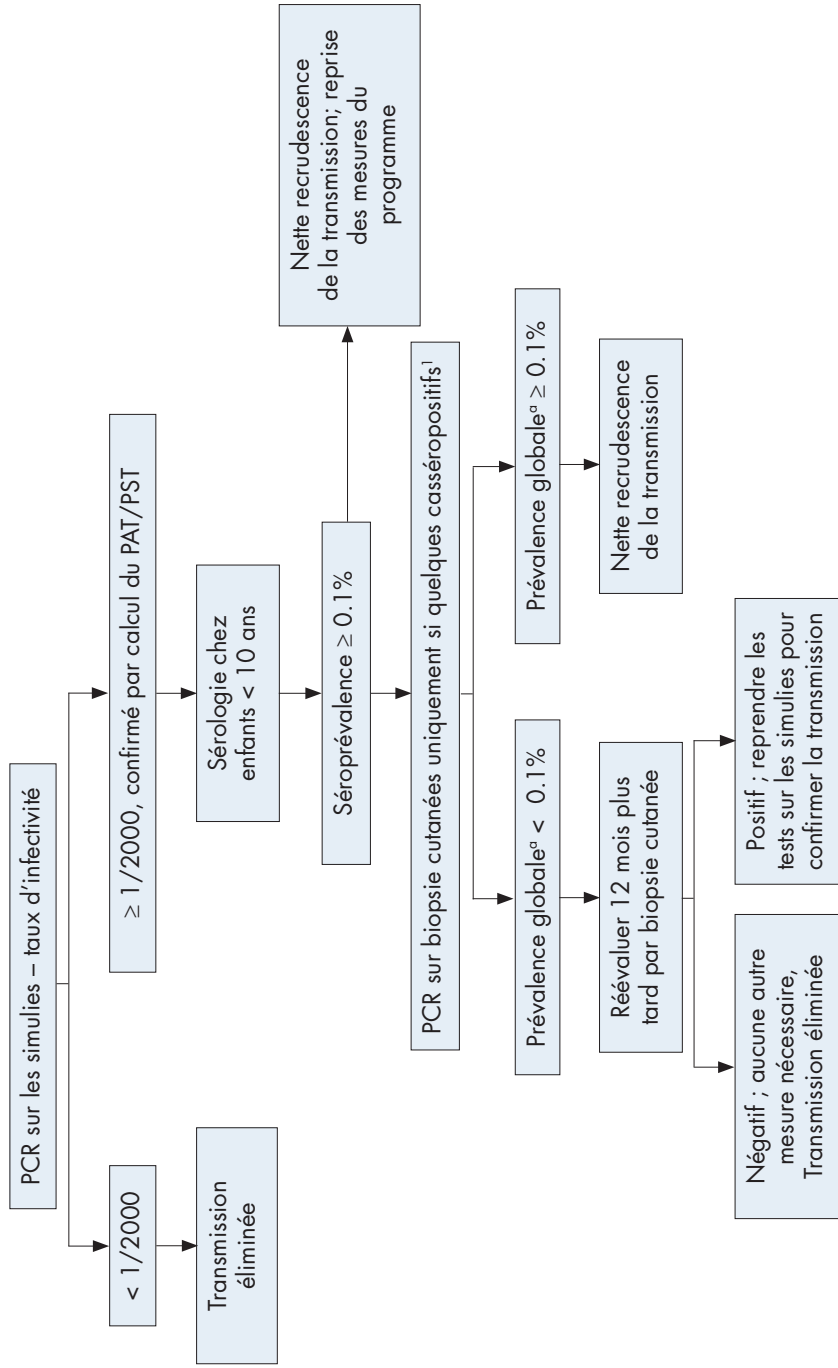


PAT, potentiel annuel de transmission ; AMM, administration de masse de médicaments ; PCR, réaction en chaîne par polymérase ; SPT, surveillance post-thérapeutique ; PST, potentiel saisonnier de transmission

¹ « Quelques cas » correspond ici à moins de 10.

^a Prévalence globale : nombre d'enfants séropositifs moins le nombre d'enfants séropositifs dont le résultat était négatif au test de PCR sur les biopsies cutanées, divisé par le nombre d'enfants testés pour la sérologie.

Figure 3 Arbre décisionnel de surveillance post-thérapeutique pour la détection, la confirmation et la réponse à une éventuelle recrudescence (modifié à partir du document du Comité de coordination du programme et du personnel de l'OEPA, 2012 (20))



PAT, potentiel annuel de transmission ; AMM, administration de masse de médicaments ; PCR, réaction en chaîne par polymérase ; SPT, surveillance post-thérapeutique ; PST, potentiel saisonnier de transmission

¹ « Quelques cas » correspond ici à moins de 10.

^a Prévalence globale : nombre d'enfants séropositifs moins le nombre d'enfants séropositifs dont le résultat était négatif au test de PCR sur les biopsies cutanées, divisé par le nombre d'enfants testés pour la sérologie.

La période de 3 à 5 ans de surveillance post-thérapeutique peut être prolongée dans les zones de coendémie de la filariose lymphatique et le traitement en cours pour cette maladie peut se poursuivre après que la décision d'arrêter l'AMM pour l'onchocercose ait été justifiée (73). En outre, compte tenu de l'existence du risque de réintroduction de l'infection, il est probable que les interventions soient interrompues à des périodes différentes au sein d'un même pays ou entre différentes Régions de l'OMS. Les deux facteurs de risque les plus importants pour la réintroduction de l'infection sont la dispersion des simules infectées, qui peuvent être transportées par les vents à partir des zones d'endémie, et la migration de personnes infectées d'une zone d'endémie à transmission active vers une zone exempte. Concernant la migration, d'autres facteurs tels que l'instabilité politique dans les pays voisins peuvent également accroître le risque de recrudescence de la transmission du parasite, ce qui souligne la nécessité de prendre en compte les questions transfrontalières.

Dans des circonstances normales, la surveillance post-thérapeutique prend fin au bout de 3 à 5 ans. C'est sur cette surveillance que s'appuient les trois recommandations sur la confirmation de l'interruption de la transmission (voir sections 8.2.1-8.2.3). Elle est basée sur les tests de PCR d'O-150. En cas d'insuffisance ou d'absence de simules, utiliser le test sérologique Ov-16.

9.2.3 Étape 3

À l'issue de la surveillance post-thérapeutique, le comité national indépendant de surveillance examine toutes les données collectées par le programme du pays, que ce soit au niveau national ou par foyer ou zone de transmission. Une fois que le comité a procédé à l'évaluation et estime que les résultats sont conformes aux présentes lignes directrices de vérification et que le risque de réintroduction ou de recrudescence de l'infection a disparu, le secrétariat du programme national rédige un rapport de pays (dossier) en suivant le format décrit en *annexe 5* et contacte l'OMS pour lancer le processus de vérification.

9.2.4 Étape 4

Le ministère de la santé soumet le dossier à l'OMS par l'intermédiaire du bureau de pays et du Bureau régional, afin de lancer le processus de vérification par une équipe internationale de vérification.

9.3 L'ÉQUIPE INTERNATIONALE DE VÉRIFICATION

Après avoir reçu le rapport de pays, l'OMS constitue une équipe internationale de vérification chargée d'évaluer le dossier en toute indépendance, en effectuant notamment une visite sur le terrain. Suite à cela, l'équipe recommande à l'OMS soit d'entériner, soit de rejeter l'évaluation nationale de l'interruption de la transmission et donc la déclaration nationale d'interruption de la transmission du parasite de l'onchocercose.

9.4 DÉCLARATION DE L'ÉLIMINATION

Le statut d'élimination ne peut être accordé à un pays que par le Directeur général de l'OMS après vérification que la transmission a été éliminée dans tous les foyers détectés et soumis au traitement de longue durée à l'ivermectine, et une fois qu'il a été prouvé que toutes les zones de transmission potentielle ont été identifiées, et donc que l'on peut exclure toute recrudescence de la transmission d'*O. volvulus* dans ce pays sur la base du rapport de l'équipe internationale de vérification.

9.5 CONCLUSION

L'élimination de la transmission d'*O. volvulus* ne peut être vérifiée avant un certain nombre d'années de traitement à l'ivermectine et de surveillance post-thérapeutique..

Dans certaines situations, lorsque la transmission se poursuit dans les pays voisins, l'OMS peut décider de ne pas accorder à un pays le statut d'élimination tant que les zones immédiatement adjacentes à ce pays n'ont pas interrompu la transmission.

10 SURVEILLANCE POST-ÉLIMINATION (PHASE 3)

Si l'élimination est i) étayée par des tests appropriés sur les simules ; et ii) corroborée par une évaluation des enfants de moins de 10 ans selon les besoins, le programme national met en place un système de surveillance post-élimination pour détecter toute éventuelle reprise de la transmission du parasite (recrudescence ou réintroduction) à la fois dans les anciennes zones d'endémie et de non-endémie, ainsi que dans les zones exposées au risque de cas importés. Cette surveillance post-élimination peut être axée sur l'évaluation entomologique par la démonstration de l'absence de larves d'*O. volvulus* au stade infectieux dans la population des vecteurs tel que déterminé par la PCR d'O-150 en utilisant des sondes d'ADN spécifiques d'*O. volvulus*. Ces évaluations doivent être effectuées à intervalles réguliers jusqu'à ce que l'élimination soit vérifiée dans tous les pays de la Région OMS concernée, ou au moins jusqu'à ce que tout risque de recrudescence ou de réintroduction puisse être largement exclu.

11 CONSIDÉRATIONS FUTURES

11.1 RÉVISION

On s'attend à ce que de nouvelles découvertes, telles que de meilleurs tests diagnostiques ou de nouvelles interventions voient le jour dans l'avenir. L'applicabilité de ces innovations devra être testée et validée sur le terrain, et si elles s'avèrent adaptées, elles seront intégrées dans la version révisée des présentes lignes directrices pour être examinées d'ici 2020.

Par ailleurs, d'autres précisions sur la coendémicité de l'onchocercose et de la filariose lymphatique vont probablement émerger dans les années à venir au fur et à mesure que plus de programmes se retrouvent dans cette situation et en tirent des enseignements spécifiques.

11.2 MODÉLISATION

Les indicateurs établis pour la lutte contre l'onchocercose ont été en grande partie tirés de la recherche sur le terrain et par modélisation. Les modèles les plus utilisés par les programmes de lutte sont ONCHOSIM (74), SIMON (75) et le modèle EuSimon perfectionné pour les Amériques et actuellement utilisé par l'OEPA. Différentes études indépendantes ont examiné plusieurs questions relatives à l'élimination, tel que la persistance de l'onchocercose dans différentes conditions écologiques ou la faisabilité de l'élimination par la lutte antivectorielle et l'AMM (76-82). Bien que ces investigations aient permis de mieux comprendre la lutte contre l'onchocercose et son élimination, les stratégies présentes et futures seront confrontées à de nouveaux défis qu'il faudra relever, notamment l'effet potentiel des macrofilaricides sur la distribution de masse de l'ivermectine à long terme et la mesure dans laquelle cette intervention réduit la durée d'une AMM annuelle, biannuelle ou trimestrielle jusqu'à l'élimination. Le perfectionnement de ces modèles grâce à des données suffisantes et de bonne qualité permettra de mieux prédire l'élimination de l'onchocercose humaine à l'avenir.

12 DIFFUSION ET ÉVALUATION DE L'EFFET DE LA MISE EN ŒUVRE DES LIGNES DIRECTRICES

Les présentes lignes directrices seront publiées et lancées lors d'un événement adapté sur le contrôle et l'élimination des maladies tropicales négligées, pour une visibilité maximale.

Le Secrétariat de l'OMS travaillera en étroite collaboration avec les points focaux/coordonnateurs chargés des maladies tropicales négligées dans les Bureaux régionaux d'Afrique, des Amériques et de la Méditerranée orientale et leurs homologues dans les bureaux de pays de toutes les nations où l'onchocercose est endémique, afin de veiller à ce que les lignes directrices soient largement diffusées aux utilisateurs finaux, y compris les administrateurs des programmes nationaux et leurs différents partenaires de mise en œuvre. Les lignes directrices seront également disponibles sous format électronique sur le site Web de l'OMS en version facile à télécharger.

L'effet de leur mise en œuvre sera évalué par le nombre de foyers qui auront atteint chaque année les cibles d'élimination de la feuille de route de l'OMS sur les maladies tropicales négligées (83) en utilisant ces lignes directrices.

REFERENCES

1. Amazigo U, Noma M, Bump J, Benton B, Liese B, Yameogo L et al. Onchocerciasis. In: Jamison DT, Feachem RG, Makgoba MW, Bos Er, Baingana FK, Hofman KJ, Rogo KO, editors. *Disease and mortality in sub-Saharan Africa*, 2nd edition. Washington (DC): World Bank; 2006:215–22.
2. Hoerauf AM. Onchocerciasis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PR, editors. *Tropical Infectious Diseases. Principles, pathogens and practice*, 3rd edition. Edinburgh: Elsevier; 2011:741–9.
3. Regard sur le passé : succès en Afrique. Réalisation des objectifs ou le « dossier des preuves tangibles ». Dans : *Succès en Afrique : Le programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest, 1974– 2002*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2005:57-59.
4. Cupp EW, Sauerbrey M, Richards F. Elimination of human onchocerciasis: history of progress and current feasibility using ivermectin (Mectizan®) monotherapy. *Acta Trop*. 2011;120 (Suppl 1):S100–8. doi:10.1016/j.actatropica.2010.08.009.
5. Crump A, Morel CM, Omura S. The onchocerciasis chronicle: from the beginning to the end? *Trends Parasitol*. 2012;28:280–8. doi:10.1016/j.pt.2012.04.005.
6. Cupp EW, Mackenzie CD, Unnasch TR. Importance of ivermectin to human onchocerciasis: past, present, and the future. *Res Rep Trop Med*. 2011;2:81–92. doi.org/10.2147/RRTM.S19477.
7. Eberhard ML, Remme JHF, Richards FO. Onchocerciasis. In: Heymann DL, editor. *Control of communicable diseases manual*, 19th edition. Washington (DC) American Public Health Association; 2008:443–6.
8. Ogooussan KT, Hopkins AD. Mectizan® procurement and delivery for onchocerciasis mass drug administration programmes. *Acta Trop*. 2011;120 (Suppl 1):S173–6. doi:10.1016/j.actatropica.2010.10.004.
9. Résolutions de l'OMS WHA47.32 (Lutte contre l'onchocercose par la distribution d'ivermectine ; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200291/1/WHA47_R32_fre.pdf, consulté en décembre 2015) et WHA62.21 (Prévention de la cécité et des déficiences visuelles évitables ; http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA62-REC1/WHA62_REC1-fr-P2.pdf, consulté en décembre 2015).
10. Résolutions de l'OPS CD35.R14 (Status of the eradication/elimination of certain diseases from the Region; <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/1551/CD35.R14en.pdf?sequence=1>, consulté en décembre 2015) et CD49.R19 (Élimination des maladies tropicales négligées et autres infections liées à la pauvreté [http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49.R19%20\(Fr.\).pdf](http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49.R19%20(Fr.).pdf) consulté en décembre 2015).

11. Rodriguez-Perez MA, Lutzow-Steiner MA, Segura-Cabrera A, Lizarazo-Ortega C, Dominguez-Vazquez A, Sauerbrey M et al. Rapid suppression of *Onchocerca volvulus* transmission in two communities of the southern Chiapas focus, Mexico, achieved by quarterly treatments with Mectizan. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79:239–44.
12. Informal consultation on elimination of onchocerciasis transmission with current tools in Africa – “Shrinking the map”. Ouagadougou: World Health Organization/ African Programme for Onchocerciasis Control; 2009 (WHO/APOC/MG/09.1).
13. Cadre conceptuel et opérationnel de l'élimination de l'onchocercose par le traitement à l'ivermectine. Ouagadougou: Organisation mondiale de la Santé / Programme africain de lutte contre l'onchocercose ; 2010 (WHO/APOC/MG/10,1).
14. Katholi CR, Toe L, Merriweather A, Unnasch TR. Determining the prevalence of *Onchocerca volvulus* infection in vector populations by polymerase chain reaction screening of pools of black flies. *J Infect Dis.* 1995;172:1414–7.
15. Unnasch TR, Meredith SE. The use of degenerate primers in conjunction with strain and species oligonucleotides to classify *Onchocerca volvulus*. *Methods Mol Biol.* 1996;50:293–303.
16. Reid GD. Structure and function of the cibarial armature in Simuliidae. *Med Vet Entomol.* 1994;8:295–301.
17. Walsh JF, Davies JB, LeBerre R, Garms R. Standardization of criteria for assessing the effect of *Simulium* control in onchocerciasis control programmes. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1978;72:675–6.
18. Onchocerciasis and its control. Report of a WHO Expert Committee on Onchocerciasis Control. Geneva: World Health Organization; 1995 (WHO Technical Report Series, No. 852).
19. Agoua H, Alley ES, Hougard JM, Akpoboua KLB, Boatin B, Sékétéli A. Études entomologiques de post-traitement dans le programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest. *Parasite.* 1995;2:281–8. doi.org/10.1051/parasite/1995023281.
20. Program Coordinating Committee and OEPA Staff. Guide to detecting a potential recrudescence of onchocerciasis during the post-treatment surveillance period: the American paradigm. *Res Rep Trop Med.* 2012;3:21–33. doi.org/10.2147/RRTM.S30482.
21. Lindblade KA, Arana B, Zea-Flores G, Rizzo N, Porter CH, Dominguez A et al. Elimination of *Onchocerca volvulus* transmission in the Santa Rosa focus of Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:334–41.
22. Diawara L, Traoré MO, Badji A, Bissan Y, Doumbia K, Goita SF et al. Feasibility of onchocerciasis elimination with ivermectin treatment in endemic foci in Africa: first evidence from studies in Mali and Senegal. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e497. doi:10.1371/journal.pntd.0000497.
23. Tekle AH, Elhassan E, Isiyaku S, Amazigo UV, Bush S, Noma M et al. Impact of long-term treatment of onchocerciasis with ivermectin in Kaduna State, Nigeria: first evidence of the potential for elimination in the operational area of the African Programme for Onchocerciasis Control. *Parasit Vectors.* 2012;5:28.
24. Duerr HP, Eichner M. Epidemiology and control of onchocerciasis: the threshold biting rate of savannah onchocerciasis in Africa. *Int J Parasitol.* 2010;40:641–50. doi:10.1016/j.ijpara.2009.10.016.

25. Porter CH, Collins RC, Brandling-Bennett DA. Vector density, parasite prevalence, and transmission of *Onchocerca volvulus* in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 1988;39:567–74.
26. Basanez MG, Collins RC, Porter CH, Little MP, Brandling-Bennett D. Transmission intensity and the patterns of *Onchocerca volvulus* infection in human communities. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;67:669–79.
27. Garms R, Lakwo TL, Ndyomugenyi R, Kipp W, Rubaale T, Tukesiga E et al. The elimination of the vector *Simulium neavei* from the Itwara onchocerciasis focus in Uganda by ground larviciding. *Acta Trop.* 2009;111:203–10. doi:10.1016/j.actatropica.2009.04.001.
28. Lobos E, Weiss N, Karam M, Taylor HR, Ottesen EA, Nutman TB. An immunogenic *Onchocerca volvulus* antigen: a specific and early marker of infection. *Science.* 1991;251:1603–5.
29. Weil GJ, Steel C, Liftis F, Li BW, Mearns G, Lobos E et al. A rapid-format antibody card test for diagnosis of onchocerciasis. *J Infect Dis.* 2000;182:1796–9.
30. Rodriguez-Perez MA, Lizarazo-Ortega C, Hassan HK, Dominguez-Vasquez A, Mendez-Galvan J, Lugo-Moreno P et al. Evidence for suppression of *Onchocerca volvulus* transmission in the Oaxaca focus in Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:147–52.
31. Gonzales RJ, Cruz-Ortiz N, Rizzo N, Richards J, Zea-Flores G, Dominguez A et al. Successful interruption of transmission of *Onchocerca volvulus* in the Escuintla-Guatemala focus, Guatemala. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e404.
32. Rodriguez-Perez MA, Unnasch TR, Dominguez-Vazquez A, Morales-Castro AL, Richards FO, Pena-Flores GP et al. Lack of active *Onchocerca volvulus* transmission in the northern Chiapas focus of Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83:15–20. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0626doi:10.1371/journal.pntd.0000404.
33. Cruz-Ortiz N, Gonzalez RJ, Lindblade KA, Richards FO, Sauerbrey M, Zea-Flores G et al. Elimination of *Onchocerca volvulus* transmission in the Huehuetenango focus of Guatemala. *J Parasitol Res.* 2012:638429. doi:10.1155/2012/638429.
34. Katarwa MN, Walsh F, Habomugisha P, Lakwo TL, Agunyo S, Oguttu DW et al. Transmission of onchocerciasis in Wadelai focus of northwestern Uganda has been interrupted and the disease eliminated. *J Parasitol Res.* 2012:748540. doi:10.1155/2012/748540.
35. Oguttu D, Byamukama E, Katholi CR, Habomugisha P, Nahabwe C, Ngabirano M, Hassan KH, Lakwo T, Katarwa M, Richards FO, Unnasch TR. Serosurveillance to monitor onchocerciasis elimination: the Uganda experience. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90(2): 339–45. doi:10.4269/ajtmh.13-0546.
36. Evaluation of the impact of community treatment with ivermectin using skin snip method [unpublished manual available from WHO upon request]. Geneva: World Health Organization/African Programme for Onchocerciasis Control; 2013.
37. Criteria for certification of interruption of transmission/elimination of human onchocerciasis. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/CDS/CEE/2001.18.a).
38. Certification of elimination of human onchocerciasis: criteria and procedures. Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/CDS/CPE/CEE/2001.18.b).
39. Gustavsen K, Hopkins A, Sauerbrey M. Onchocerciasis in the Americas: from arrival to (near) elimination. *Parasit Vectors.* 2011;4:205. doi:10.1186/1756-3305-4-205.

40. Progrès accomplis en vue de l'élimination de l'onchocercose dans la Région OMS des Amériques : vérification par l'OMS de l'élimination de la transmission en Colombie. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2013; 88(36): 381-8.
41. Élimination de l'onchocercose dans la Région OMS des Amériques : progrès réalisés par l'Équateur en vue de la vérification de l'élimination. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2014; 89(37):401-8.
42. Progrès vers l'élimination de l'onchocercose dans la Région OMS des Amériques: vérification de l'élimination de la transmission au Mexique. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2015;90(43):577-81.
43. Moving from control to elimination: forecasting and categorization of 107 APOC projects in 15 countries. Ouagadougou: World Health Organization/African Programme for Onchocerciasis Control; 2010 (WHO/APOC/MG/10.2).
44. Mackenzie CD, Homeida MM, Hopkins AD, Lawrence JC. Elimination of onchocerciasis from Africa: possible? Trends Parasitol. 2012;28:16-22. doi:10.1016/j.pt.2011.10.003.
45. Higazi TB, Zarroug IMA, Mohamed HA, Elmubark WA, Deran TC, Aziz N et al. Polymerase chain reaction pool screening used to compare prevalence of infective black flies in two onchocerciasis foci in northern Sudan. Am J Trop Med Hyg. 2011;84:753-6. doi:10.4269/ajtmh.2011.11-0009.
46. Traoré MA, Sarr MD, Badji A, Bissan Y, Diawara L, Doumbia K et al. Proof-of-principle of onchocerciasis elimination with ivermectin treatment in endemic foci in Africa: final results of a study in Mali and Senegal. PLoS Negl Trop Dis.2012;6:e1825. doi:10.1371/journal.pntd.0001825.
47. WHO handbook for guideline development, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014.
48. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [analysis]. BMJ. 2008;336:924-6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
49. Lipner EM, Dembele N, Souleymane S, Alley WS, Prevots Dr, Toe L et al. Field applicability of a rapid-format anti-Ov 16 antibody test for the assessment of onchocerciasis control measures in regions of endemicity. J Infect Dis. 2006;194:216-21.
50. Golden A, Steel C, Yokobe L, Jackson E, Barney R, Kubofcik J et al. Extended result reading window in lateral flow tests detecting exposure to *Onchocerca volvulus*: a new technology to improve epidemiological surveillance tools. PLoS One. 2013;8:e69231. doi:10.1371/journal.pone.0069231.
51. Fink DL, Fahle GA, Fischer S, Fedorko DF, Nutman TB. Toward molecular parasitologic diagnosis: enhanced diagnostic sensitivity for filarial infections in mobile populations. Journal of clinical microbiology. 2011;49:42-7. doi:10.1128/JCM.01697-10.
52. Rodriguez-Perez MA, Dominguez-Vazquez A, Mendez-Galvan J et al. Antibody detection tests for *Onchocerca volvulus*: comparison of the sensitivity of a cocktail of recombinant antigens used in the indirect enzyme-linked immunosorbent assay with a rapid-format antibody card test. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003;97:539-41. doi:10.1016/S0035-9203(03)80018-4.
53. Pischke S, Buttner DW, Liebau E, Fischer P. An internal control for the detection of *Onchocerca volvulus* DNA by PCR-ELISA and rapid detection of specific PCR products by DNA Detection Test Strips. Trop Med Int Health. 2002;7:526-31.

54. Vincent JA, Lustigman S, Zhang S, Weil GJ. A comparison of newer tests for the diagnosis of onchocerciasis. *Ann Trop Med Parasitol.* 2000;94:253–8. doi:10.1080/00034980050006438.
55. Toe L, Boatman BA, Adjami A, Back C, Merriweather A, Unnasch TR. Detection of *Onchocerca volvulus* infection by O 150 polymerase chain reaction analysis of skin scratches. *J Infect Dis.* 1998;178:282–5.
56. Fischer P, Rubaale T, Meredith SE, Buttner DW. Sensitivity of a polymerase chain reaction-based assay to detect *Onchocerca volvulus* DNA in skin biopsies. *Parasitol Res.* 1996;82:395–401.
57. Zimmerman PA, Guderian RH, Aruajo E, Elson L, Phadke P, Kubofcik J et al. Polymerase chain reaction-based diagnosis of *Onchocerca volvulus* infection: improved detection of patients with onchocerciasis. *J Infect Dis.* 1994;169:686–9.
58. Boatman BA, Toe L, Alley ES, Nagelkerke NJ, Borsboom G, Habbema JD. Detection of *Onchocerca volvulus* infection in low prevalence areas: a comparison of three diagnostic methods. *Parasitology.* 2002;125:545–52.
59. Rodriguez-Perez MA, Gopal H, Adeleke MA, De Luna-Santillana EJ, Gurrola-Reyes JN, Guo X. Detection of *Onchocerca volvulus* in Latin American black flies for pool screening PCR using high-throughput automated DNA isolation for transmission surveillance. *Parasitol Res.* 2013; 112:3925–31. doi:10.1007/s00436-013-3583-0.
60. Gopal H, Hassan HK, Rodriguez-Perez MA, Toe LD, Lustigman S, Unnasch TR. Oligonucleotide based magnetic bead capture of *Onchocerca volvulus* DNA for PCR pool screening of vector black flies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1712. doi:10.1371/journal.pntd.0001712.
61. Rodriguez-Perez MA, Danis-Lozano R, Rodriguez MH, Unnasch TR, Bradley JE. Detection of *Onchocerca volvulus* infection in *Simulium ochraceum* sensu lato: comparison of a PCR assay and fly dissection in a Mexican hypoendemic community. *Parasitology.* 1999;119:613–9.
62. Yameogo L, Toe L, Hougard JM, Boatman BA, Unnasch TR. Pool screen polymerase chain reaction for estimating the prevalence of *Onchocerca volvulus* infection in *Simulium damnosum* sensu lato: results of a field trial in an area subject to successful vector control. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60:124–8.
63. Rodriguez-Perez MA, Danis-Lozano R, Rodriguez MH, Bradley JE. Comparison of serological and parasitological assessments of *Onchocerca volvulus* transmission after 7 years of mass ivermectin treatment in Mexico. *Trop Med Int Health.* 1999;4:98–104.
64. Katabarwa MN, Habomugisha P, Richards FO, Jr. Implementing community-directed treatment with ivermectin for the control of onchocerciasis in Uganda (1997–2000): an evaluation. *Ann Trop Med Parasitol.* 2002;96:61–73. doi.org/10.1179/000349802125000529.
65. Brieger WR, Ososanya OO, Kale OO, Oshiname FO, Oke GA. Gender and ethnic differences in onchocercal skin disease in Oyo State, Nigeria. *Trop Med Int Health.* 1997;2:529–34.
66. Mutalemwa P, Kisinza WN, Kisoka WJ, Kilima S, Njau J, Tenu F. Community directed approach beyond ivermectin in Tanzania: a promising mechanism for the delivery of complex health interventions. *Tanzan J Health Res.* 2009;11:116–25.

67. Makaula P, Bloch P, Banda HT, Bongololo Mbera G, Mangani C, de Sousa A et al. Primary health care in rural Malawi – a qualitative assessment exploring the relevance of the community-directed interventions approach. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:328. doi:10.1186/1472-6963-12-328.
68. Boatin B. The Onchocerciasis Control Programme in West Africa (OCP). *Ann Trop Med Parasitol.* 2008;102(Suppl 1):13–7. doi:10.1179/136485908X337427.
69. Keating J, Yukich JO, Mollenkopf S, Tediosi F. Lymphatic filariasis and onchocerciasis prevention, treatment, and control costs across diverse settings: a systematic review. *Acta Trop.* 2014;135:86–95. doi:10.1016/j.actatropica.2014.03.017.
70. Training module for national entomologists in the management and supervision of entomological activities in onchocerciasis control. WHO/OCP. 2002. 389/01/VCU/ADM/15.2
71. Training module for entomology technicians in charge of entomological activities in onchocerciasis control. WHO/OCP. 2002. 388/01/VCU/ADM/15.2
72. Guidelines for certification of onchocerciasis elimination in Uganda. Kampala: Ministry of Health of the Republic of Uganda; 2011 (http://www.cartercenter.org/resources/pdfs/news/health_publications/river_blindness/Guidelines_for_Certification_of_Onchocerciasis_elimination_uganda.pdf, accessed November 2015).
73. Monitoring Suivi et évaluation épidémiologique du traitement médicamenteux de masse dans le Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : manuel à l'intention des programmes nationaux d'élimination. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2013 (WHO/HTM/ NTD/PCT/2011.4).
74. Plaisier AP, van Oortmarssen GJ, Habbema JDE, Remme J, Alley ES. ONCHOSIM: a model and computer simulation program for the transmission and control of onchocerciasis. *Comput Methods Programs Biomed.* 1990;31:43–56.
75. Davies JB. Description of a computer model of forest onchocerciasis transmission and its application to field scenarios of vector control and chemotherapy. *Ann Trop Med Parasitol.* 1993;87:41–63.
76. Mills RA. A quantitative approach to the epidemiology of onchocerciasis in West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1969;63:591–602.
77. Wada Y. Theoretical approach to the epidemiology of onchocerciasis in Guatemala. *Jap J Med Sci Biol.* 1982;35:183–96.
78. Dietz K. The population dynamics of onchocerciasis. In: Anderson RM, editor. *The population dynamics of infectious diseases: theory and applications.* London, New York: Chapman & Hall, 1982:209–41.
79. Basáñez MG, Ricardez-Esquinca J. Models for the population biology and control of human onchocerciasis. *Trends Parasitol.* 2001;17:430–8. doi:10.1016/S1471-4922(01)02013-X.
80. Winnen M, Plaisier AP, Alley ES, Nagelkerke NJD, van Oortmarssen G, Boatin BA et al. Can ivermectin mass treatments eliminate onchocerciasis in Africa? *Bull World Health Org.* 2002;80:384–91.
81. Duerr HP, Raddatz G, Eichner M. Control of onchocerciasis in Africa: threshold shifts, breakpoints and rules for elimination. *Int J Parasitol.* 2011;41:581–9. doi:10.1016/j.ijpara.2010.12.009.

82. Collins, RC. Onchocerciasis transmission potentials in four species of Guatemalan Simuliidae. *Am J Trop Med Hyg.* 1979;28:72–5.
83. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a roadmap for implementation. Geneva: World Health Organization; 2012 (WHO/HTM/NTD/2012.1; http://www.who.int/neglected_diseases/NTD_RoadMap_2012_Fullversion.pdf, accessed December 2015).

