

Maladies tropicales négligées



David Molyneux

Senior Professorial Fellow, Centre for Neglected Tropical Diseases, Department of Parasitology, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Royaume-Uni.

Que sont les maladies tropicales négligées ?

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a identifié 17 maladies tropicales négligées ou MTN (voir encadré page 3). On estime à plus d'un milliard le nombre de personnes dans le monde infectées par une MTN, auquel il faut ajouter un milliard de personnes à risque.

La majorité des infections par MTN se produisent dans les régions tropicales et subtropicales. Ces maladies ont en commun des caractéristiques particulières :

- Elles affectent les populations les plus pauvres, celles qui n'ont pas accès à l'eau salubre, l'assainissement et les services de santé de base qui leur permettraient de se protéger des infections par des bactéries, des virus et autres agents pathogènes. Les groupes de population à revenus élevés sont rarement touchés par les MTN.
- Beaucoup de MTN sont des affections chroniques à évolution lente qui s'aggravent au fil du temps si elles ne sont pas détectées et prises en charge. Elles peuvent entraîner des atteintes irréversibles.
- Ces maladies peuvent provoquer des douleurs importantes, entraîner des incapacités permanentes et avoir des conséquences à long terme pour les patients et pour les membres de la famille qui s'occupent d'eux.



Kate Holt/Sightsavers

Distribution d'ivermectine sous directives communautaires. NIGERIA

- Les personnes affectées par des MTN sont souvent stigmatisées et mises à l'écart de la société, ce qui peut entraîner des répercussions sur leur santé mentale.

En dehors de ces traits communs, chaque MTN est par ailleurs très différente des autres et présente ses propres caractéristiques. Il faut également noter qu'une personne peut présenter plusieurs MTN concomitantes.

Les agents infectieux responsables des MTN comprennent :

- **virus** (rage et dengue)
- **bactéries** (lèpre, pian, trachome et ulcère de Buruli)
- **helminthes** (schistosomiase, filariose lymphatique, onchocercose, vers intestinaux et ver de Guinée)

- **protozoaires** (leishmaniose et trypanosomiase).

Les modes de transmission varient également :

- **mouches, vecteurs passifs** (par ex. cellules épidermiques, cheveux, vêtements ou linge de maison), **maïns** (trachome)
- **moustiques** (dengue et filariose)
- **mouches tsé-tsé** (maladie du sommeil)
- **phlébotomes** (leishmaniose)
- **gastéropodes** libérant dans l'eau des larves infectieuses qui traversent la barrière épidermique (par ex. schistosomiase)
- **voie féco-orale** (par ex. géohelminthiases, hydatidose, cysticercose) ou **voie alimentaire** (par ex. poisson infecté par des trématodes).

Suite à la page 2 >

À PROPOS DE CE NUMÉRO



Allen Foster

Co-directeur, International Centre for Eye Health, London, Royaume-Uni.

En 1987, MSD s'est engagé à fournir gratuitement le Mectizan®, « autant que nécessaire et aussi longtemps que nécessaire », aux communautés affectées par l'onchocercose.

Ce don historique fut à l'origine du développement d'un nouveau partenariat pour la santé mondiale entre industrie pharmaceutique, agences des Nations

Unies, ministères de la santé, organisations non gouvernementales et communautés à risque, unissant ainsi des acteurs qui n'œuvraient généralement pas dans un but commun. Bien que leurs structures, leurs objectifs et leurs compétences soient différents, ces partenaires ont accepté de lever les barrières qui les isolaient les uns des autres et d'unir leurs efforts pour lutter contre les maladies spécifiques qui affectent les populations oubliées. Deux de ces maladies, l'onchocercose et le trachome, sont cécitantes. Aujourd'hui, grâce à ces

dons de médicaments permanents, le défi de la lutte contre les maladies tropicales négligées n'est pas tant de découvrir un traitement que de faire en sorte que les communautés très isolées bénéficient d'un programme de lutte intégré, efficace et durable.

Ce numéro de la Revue vise à informer nos lecteurs sur les maladies tropicales négligées, les communautés affectées et les mesures de lutte disponibles. Il met l'accent sur l'intégration et le partage des connaissances entre partenaires, qui rendent les programmes plus efficaces.

Dans ce numéro

- 1 **Maladies tropicales négligées (MTN)**
- 5 **Traitement des MTN par la distribution de masse de médicaments**
- 7 **Lutter contre les géohelminthiases chez les enfants**
- 8 **Eau, assainissement et hygiène dans la lutte contre les MTN**
- 9 **Assainissement : encourager les communautés à prendre l'initiative**
- 10 **Santé mentale et MTN**
- 12 **POSTER Les MTN traitées par chimiothérapie préventive**
- 14 **Élimination de l'onchocercose et de la filariose lymphatique**
- 17 **Cartographier les MTN pour atteindre les objectifs de 2020**
- 18 **Travailler ensemble pour combattre les MTN**
- 20 **Chirurgie du trichiasis : une approche centrée sur le patient**
- 21 **Cas cliniques**
- 22 **CATARACTE Améliorer la qualité en améliorant la sécurité**
- 23 **ÉQUIPEMENT Présence de champignons sur les composants optiques : que faire et comment l'éviter ?**
- 24 **ANNONCES & RESSOURCES**

ÉDITORIAL Suite

Les MTN peuvent entraîner la cécité (trachome et onchocercose), des difformités et des incapacités, des défigurations, des cancers et des problèmes neurologiques.

Étant donné la diversité biologique des MTN, les stratégies de lutte contre ces maladies sont également très variées.

Pour lutter contre certaines MTN, on peut administrer un traitement médicamenteux (chimiothérapie préventive) à l'échelle du pays ou de la communauté (voir page 5), par le biais de programmes de distribution de masse de médicaments (DMM) ou de distribution en milieu scolaire. L'élimination ou la maîtrise d'autres MTN nécessite des approches et stratégies différentes, y compris des médicaments spécialisés et/ou des programmes de lutte contre le vecteur de la maladie (qui visent à éradiquer ou limiter le nombre des insectes qui transmettent l'agent pathogène, par exemple des mouches). Certaines maladies, par exemple le kala-azar (leishmaniose viscérale) ou la maladie du sommeil, nécessitent une prise en charge intensive du patient. D'autres interventions de lutte doivent également s'attaquer aux hôtes réservoirs de certaines maladies, par exemple en vaccinant les chiens contre la rage.

En dépit de la diversité de ces stratégies, toutefois, il est possible de mettre en œuvre des programmes complets d'élimination et de lutte contre les MTN.

Impact socioéconomique

Les MTN résultent de la pauvreté et elles aggravent également la pauvreté des personnes affectées. Il a de fait été suggéré

que la prévalence de certaines MTN serait un indicateur de pauvreté^{1,2}. Les MTN ont en effet des répercussions économiques et sociales importantes :

- Perte ou diminution de la capacité à entreprendre des activités agricoles traditionnelles, cruciales à la survie en milieu rural.
- Perte ou diminution de la capacité à jouer un rôle économique et social au sein de la famille et de la communauté.
- Coût de traitements inappropriés (par exemple consultations de tradipraticiens) et dépenses de santé catastrophiques

“Les programmes de DMM, qui réduisent la morbidité, la mortalité et la transmission, devraient être placés au même plan que les programmes mondiaux de vaccination”

contribuant à renforcer le cercle vicieux de la maladie et de la pauvreté.

- Perte ou diminution des opportunités d'apprentissage lorsque les enfants doivent s'occuper de leurs parents, ce qui crée une génération de jeunes gens peu ou pas instruits.
- Effets négatifs sur

la santé mentale du patient (dépression chronique, en particulier) et de ceux qui en ont la charge (voir page 10).

Il est plus difficile de mesurer l'impact des MTN sur le travail non rémunéré des femmes dans la communauté. Lorsque ces dernières tombent malades, il leur est plus difficile de participer aux travaux agricoles, d'aller chercher de l'eau et du bois de chauffage, de s'occuper des enfants et des personnes âgées. Par rapport aux hommes, les femmes tendent à avoir un accès plus restreint aux soins de santé. Certaines MTN, comme le trachome, affectent également les femmes de façon disproportionnée³.



**Volume 12
Numéro 14
2015**



Rédactrice en chef de l'édition anglaise

Elmien Wolvaardt Ellison

Rédactrice consultante pour l'édition française

Dr Paddy Ricard

Comité de rédaction

Dr Nick Astbury
Professeur Allen Foster
Professeur Clare Gilbert
Dr Ian Murdoch
Dr GVS Murthy
Dr Daksha Patel
Dr Richard Wormald
Dr David Yorston

Conseillers

Catherine Cross
(Infrastructure et Technologie)

Pak Sang Lee
(Équipement)

Dianne Pickering
(Soins oculaires)

Conseillers pour ce numéro

Prof Allen Foster et Dr Adrian Hopkins

Conseillers pour l'édition française

Dr Daniel Etya'ale

Dr Pierre Huguet

Dr Joseph Oye

Dr Serge Resnikoff

Marcia Zondervan

Assistante de rédaction

Anita Shah

Maquette Lance Bellers

Impression Newman Thomson

Publication en ligne Sally Parsley

Correspondance et inscriptions pour les francophones

Revue de Santé Oculaire Communautaire,
International Centre for Eye Health,
London School of Hygiene and Tropical
Medicine, Keppel Street, London
WC1E 7HT, Royaume-Uni.
Courriel : Anita.Shah@Lshmt.ac.uk

La *Revue de Santé Oculaire Communautaire* est publiée deux fois par an et **envoyée gratuitement aux abonnés des pays en développement**. Merci de bien vouloir faire parvenir votre nom, votre profession, votre adresse postale,

vos coordonnées de téléphone et votre courriel à la *Revue de Santé Oculaire Communautaire*, à l'adresse ci-dessus.

Site Internet

Les anciens numéros de la Revue sont disponibles sur le site :

www.revuesoc.com

Le contenu peut être téléchargé sous format HTML ou sous format PDF.

© International Centre for Eye Health, London, UK. Les articles peuvent être photocopiés, reproduits ou traduits, à condition de ne pas être utilisés à des fins commerciales ou d'enrichissement personnel. Merci de bien vouloir citer l(es) auteur(s) ainsi que la Revue de Santé Oculaire Communautaire.

ISSN 1993-7210

Cette revue est produite en collaboration avec l'Organisation mondiale de la Santé. Les auteurs sont seuls responsables de leurs articles et le contenu ne reflète pas nécessairement la politique de l'Organisation mondiale de la Santé. L'Organisation mondiale de la Santé ne peut se porter garante de l'exactitude des informations contenues dans cette publication et ne peut en aucun cas être tenue responsable des dommages éventuels résultant de son utilisation. La mention des produits de certaines compagnies ou certains fabricants n'implique pas que ceux-ci soient agréés par l'Organisation mondiale de la Santé ou que celle-ci recommande leur utilisation plutôt que celle d'autres produits de même nature qui ne sont pas cités dans cette revue.



Centre for Neglected Tropical Diseases

Ce n'était pas facile d'attirer l'attention de la communauté internationale sur 17 maladies très différentes nécessitant tout un éventail d'initiatives de lutte. L'identification des points communs de ces affections et leur regroupement sous l'entité « maladies tropicales négligées » a toutefois permis de présenter des arguments convaincants pour démontrer la nécessité de lutter contre ces maladies à l'échelle mondiale. Ces arguments s'appuyaient sur des preuves solides montrant que la lutte contre les MTN était un investissement rentable sur le plan économique, aboutissant à « une meilleure santé, pour plus de personnes, pour moins de dollars »⁴. En outre, le lien entre inégalités socioéconomiques et MTN fait que la lutte contre ces dernières relève du mandat des organismes de développement et mérite que l'on développe des efforts techniques et financiers ciblant les populations les plus pauvres.

Le traitement est distribué dans chaque foyer du village. ZANZIBAR

Reconnaissance internationale

Au cours des dix dernières années, les MTN ont fait l'objet d'une reconnaissance accrue au niveau international. Ceci s'explique notamment par :

- Le regroupement des MTN en une entité cohérente de santé publique à l'échelle mondiale.
- Un intérêt accru de l'OMS et de la Fondation Bill & Melinda Gates envers les MTN.
- Le renforcement de l'engagement des ONGD.
- Un financement vital, par le Royaume-Uni et USAID, des stratégies intégrées de lutte contre les MTN.
- Le soutien considérable de grandes entreprises pharmaceutiques sous la forme de dons de médicaments à long terme.
- Le soutien récent offert par de nouvelles organisations philanthropiques, telles que le Fonds END (Ending Neglected Diseases), la Children's Investment Fund Foundation (CIFF) et le Queen Elizabeth Diamond Jubilee Trust.
- Le développement de partenariats et d'alliances solides.

Que fait-on actuellement pour lutter contre les MTN ?

Les médicaments nécessaires pour traiter les MTN se trouvent sur la liste de « Médicaments essentiels » de l'OMS et les laboratoires pharmaceutiques les mettent gratuitement à disposition des populations qui en ont besoin par le biais de programmes de donation.

Ces programmes, ainsi que l'engagement croissant des pays à lutter contre les MTN et la mise en œuvre d'approches innovantes de distribution de médicaments (par exemple via des interventions sous directives communautaires ou des programmes de santé scolaire), ont permis de traiter à grande échelle certaines MTN (trachome, onchocercose, filariose lymphatique, géohelminthiases et schistosomiase), dans le cadre de ce que l'on appelle désormais des programmes de distribution de masse de médicaments (DMM).

Le traitement sous directives communautaires a été développé et promu comme la méthode de prédilection pour administrer des médicaments à grande échelle, en particulier en Afrique. Les communautés assurent la responsabilité de la collecte, de la fourniture et du compte-rendu de l'utilisation des médicaments. Cette approche est efficace :

Les 17 maladies tropicales négligées*

- **Dengue / Dengue sévère**
- **Dracunculose** (maladie du ver de Guinée)
- **Échinococcose humaine** (hydatidose)
- **Filariose lymphatique**
- **Géohelminthiases**
- **Leishmaniose**
- **Lèpre**
- **Maladie de Chagas**
- **Onchocercose** (cécité des rivières)
- **Rage**
- **Schistosomiase** (bilharziose)
- **Ténia / Cysticercose**
- **Trachome**
- **Trématodoses d'origine alimentaire et fasciolose** (douves du foie)
- **Tréponématoses endémiques** (pian)
- **Trypanosomiase humaine africaine** (maladie du sommeil)
- **Ulcère de Buruli** (infection à *Mycobacterium ulcerans*)

*Définies comme telles par l'OMS

les comptes-rendus annuels de traitement de l'onchocercose et de la filariose lymphatique suggèrent qu'environ 70 % des médicaments approuvés sont administrés aux personnes qui en ont besoin dans un délai de 12 mois.

Les programmes de DMM offrent de multiples avantages, notamment :

- impact direct sur la santé de l'individu, allant même au-delà de l'infection ciblée
- amélioration de la participation de la communauté aux programmes de santé
- meilleur accès aux soins de santé pour des populations jusqu'alors isolées
- amélioration de la chaîne de distribution des médicaments
- amélioration des systèmes de gestion de données, de suivi, d'évaluation, de surveillance et de notification.

Bien que la DMM permette de lutter contre certaines MTN, la maîtrise d'autres MTN ne se prête pas à ce type de stratégie et requiert des interventions adaptées. La résolution WHA 66.12 de l'Assemblée mondiale de la Santé 2013⁵ souligne que, en plus de la chimiothérapie préventive, les interventions suivantes sont essentielles à la pérennité et au succès à long terme de la lutte contre les MTN : prise en charge intensifiée des cas, lutte contre les vecteurs et hôtes intermédiaires, mesures de santé publique vétérinaire pour agir sur l'interface homme-animal, approvisionnement en eau salubre, assainissement et hygiène de base.

Que reste-t-il à faire ?

La majorité des pays d'Afrique ont finalisé leurs Plans directeurs de lutte contre les MTN. Des ressources doivent maintenant être allouées à ces plans et les pays doivent

Suite à la page 4 ►

Action mondiale contre les MTN

- En janvier 2012, 77 sociétés et organisations ont signé la Déclaration de Londres^{9,10}, qui comprend un engagement accru à l'égard des dons de médicaments et de la recherche appliquée afin d'atteindre les objectifs décrits dans la Feuille de route de l'OMS⁵ pour 2012-2020. Une réunion de suivi, tenue à Paris en avril 2014, a réitéré les engagements pris à Londres et a recueilli de nouvelles promesses de financement.
- Le 27 mai 2013, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté une résolution concernant les 17 MTN (Résolution WHA 66.20)⁵ qui renforce l'engagement des États membres envers l'élimination des MTN.
- Les MTN ont été ajoutées au Programme de développement pour l'après-2015. L'Objectif 4e est le suivant : « Réduire la charge de morbidité imputable au VIH/SIDA, à la tuberculose, au paludisme, aux maladies tropicales négligées et aux maladies non transmissibles prioritaires »¹¹.
- L'OMS a publié trois Rapports sur les MTN depuis 2010 qui servent de base pour le suivi des progrès à venir et le développement d'une argumentation en faveur de l'investissement.
- USAID aux États-Unis et le Département du développement international (DFID) au Royaume-Uni ont accru leur soutien à l'élimination des MTN et la Fondation Bill & Melinda Gates s'est engagée à un financement important des recherches opérationnelles et appliquées dans le cadre de la lutte contre les MTN.
- De nouvelles alliances ont été créées pour lutter contre les géohelminthiases (STH Coalition) et la schistosomiase (Global Schistosomiasis Alliance).

respecter les engagements de la Résolution de l'Assemblée mondiale de la Santé⁵ et s'inspirer de la « Feuille de route pour la mise en œuvre » de l'OMS⁶.

Au cours des dix dernières années, trois rapports sur les MTN ont été publiés par l'OMS et ont identifié les progrès effectués⁷. Le rapport le plus récent, « Investir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées », a été publié en février 2015 et présente une analyse détaillée de l'argumentation en faveur de l'investissement dans la lutte contre les MTN, qu'il relie aux Objectifs de développement durable et à la volonté de réaliser la couverture sanitaire universelle d'ici 2030. Ce troisième rapport de l'OMS conclut que la lutte contre certaines MTN requiert un financement de 750 millions de dollars US par an entre 2015 et 2020, en faisant abstraction de la lutte antivectorielle, si l'on veut atteindre les objectifs de la Feuille de route⁸. Il nous faut renforcer rapidement les initiatives de lutte dans certains pays très peuplés afin d'atteindre ces objectifs de lutte ou d'élimination dans les délais envisagés. Pour ce faire, les partenaires engagés dans la lutte contre les MTN doivent :

- Plaider en faveur de la lutte contre les MTN dans leur pays.
- Finir de cartographier les maladies.
- Développer les capacités en ressources humaines afin de fournir des traitements intégrés dans le système de santé.
- Réduire l'arriéré de prise en charge chirurgicale de certaines maladies (en particulier le trachome et la filariose lymphatique).
- Mettre en œuvre une nouvelle stratégie dans les régions où la loase et la filariose lymphatique sont coendémiques, l'ivermectine entraînant des réactions graves chez les personnes présentant une forte charge parasitaire de *Loa loa*.

Au niveau mondial, l'investissement requis pour distribuer les médicaments gratuits est estimé à moins de 0,50 dollar US par personne traitée et par an. Par ailleurs, le Bureau

régional de l'OMS pour l'Afrique a estimé ce coût à 0,26 dollar US en Afrique et les coûts d'un programme intégré au Niger s'élèvent à 0,19 dollar US par personne traitée et par an. Ce « coût unitaire » comprend les coûts de formation, de mobilisation sociale, d'évaluation, de suivi et de surveillance qui sont nécessaires pour que le programme de distribution de masse de médicaments soit efficace. On estime que ce coût unitaire est encore plus faible dans certaines régions d'Asie. Même dans les pays les plus pauvres, il ne représente qu'une petite fraction des dépenses de santé par habitant.

Conclusion

Les programmes de lutte contre les MTN contribuent à rétablir l'équité (l'accès égal aux soins de santé) et sont des initiatives dont bénéficient directement les plus démunis. Les traitements médicamenteux sont efficaces et généralement sûrs lorsque les protocoles adéquats sont respectés (voir page 5).

D'un point de vue stratégique, les programmes de distribution de masse de médicaments (DMM), qui réduisent la morbidité, la mortalité et la transmission devraient être placés au même plan que les programmes mondiaux de vaccination, car ils visent à éliminer des maladies qui sont parmi les plus pénibles au monde. Ces programmes ont prouvé qu'il est possible de fournir gratuitement des médicaments aux populations démunies qui en ont besoin, à des coûts unitaires de distribution que même les pays les plus pauvres peuvent supporter. Par ailleurs, ils ont déjà distribué jusqu'à 800 millions de traitements annuellement dans plus de 70 pays. La communauté de lutte contre les MTN souhaite que toute personne ayant besoin d'un traitement puisse bénéficier de cette intervention efficace. Si nous ne parvenons pas à reproduire et à élargir ce type d'intervention relativement facile à mettre en œuvre (médicaments gratuits et nul besoin de chaîne du froid)

jusqu'à ce que tous ceux qui en ont besoin puissent y avoir accès, il y a peu d'espoir que nous puissions avoir un impact significatif dans d'autres domaines d'intervention prioritaires, tels que la santé maternelle et infantile ou la vaccination.

Comme le montrent la Résolution WHA 66.12 de 2013 et l'inclusion des MTN dans les objectifs du Programme de développement pour l'après-2015 (voir encadré à la page 3), les acteurs engagés dans la lutte contre les MTN ont réussi à changer la façon dont la communauté mondiale perçoit ces maladies. Les MTN doivent continuer à être incluses dans les cibles des Objectifs de développement durable et l'objectif doit être une réduction de 90 % du nombre de personnes ayant besoin d'une intervention de lutte contre les MTN d'ici 2030. Ces affections qui étaient auparavant des maladies de pauvres aux noms imprononçables, ne concernant pas les pays à revenus élevés, figurent désormais parmi les priorités de santé publique à l'échelle mondiale. Les consciences se sont éveillées, mais il reste de nombreux défis à relever, tant techniques qu'opérationnels.

Les pays d'endémie doivent renforcer leur engagement à lutter contre les MTN. Il faut également des donateurs bilatéraux supplémentaires, ainsi que des organisations non gouvernementales et des organismes caritatifs. Les partenariats de lutte contre les MTN savent qu'ils doivent relever les défis suivants : **faire comprendre** la nécessité d'un **engagement au niveau national** pour améliorer la **couverture géographique** et **thérapeutique** des DMM et pour améliorer **l'observance** ; d'autre part, donner la **priorité au renforcement des capacités** en allant du **centre vers les communautés**. Les pays doivent également respecter la résolution WHA 2013 et prendre des mesures contre les MTN qui ne se prêtent pas à la DMM, afin que les MTN ne soient plus un problème de santé publique aussi important pour les populations démunies.

Références

- 1 Durrheim DN, Wynd S, Liese B, Gyapong JO. Lymphatic filariasis endemicity: an indicator of poverty? *Trop Med Int Health* 2004;8:43-5.
- 2 Organisation mondiale de la Santé/TDR. Global Report for Research on Infectious Diseases of Poverty. Genève, Suisse : OMS, 2012.
- 3 Courtright P, Lewallen S. Why are we addressing gender issues in vision loss? *Community Eye Health J* 2009;22(70):17-19.
- 4 Molyneux DH. "Neglected" diseases but unrecognised successes – challenges and opportunities for infectious disease control. *Lancet* 2004;364:380-383.
- 5 www.who.int/neglected_diseases/WHA_66_seventh_day_resolution_adopted/en/index.html
- 6 Crompton DWT (Ed). Agir plus vite pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées : Feuille de route pour la mise en œuvre. Genève, Suisse : OMS, 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79080/1/WHO_HTM_NTD_2012.1_fre.pdf
- 7 Organisation mondiale de la Santé. Deuxième rapport sur les maladies tropicales négligées : Continuer à agir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées. Genève, Suisse : OMS, 2013. www.who.int/iris/bitstream/10665/80242/1/WHO_HTM_NTD_2013.2_fre.pdf
- 8 Organisation mondiale de la Santé. Investing to overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. Genève, Suisse : OMS, 2015.
- 9 <http://unitingtocombatntds.org/resource/london-declaration>
- 10 www.unitingtocombatntds.org/endorsements
- 11 http://www.un.org/sg/management/pdf/HLP_P2015_Report.pdf



Ces enquêteurs examinent les enfants pour rechercher les signes éventuels du trachome. TOGO