

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**Faculté de Pharmacie**

ANNÉE 2014

THÈSE N°

**Prise en charge de la filariose lymphatique en  
Polynésie française  
Les stratégies médicamenteuses mises en place depuis 50 ans**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 27 juin 2014

par

**Lucile TRIEP-CAPDEVILLE**

née le 31 mai 1986, à Pau

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Gilles DREYFUSS .....Président

M. le Docteur Bertrand COURTIOUX ..... Juge

M. le Pharmacien Jean-Michel COLIN..... Juge

## Remerciements

### **A monsieur le Professeur Gilles Dreyfuss**

Microbiologie et Parasitologie, Professeur de l'Université de Limoges

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse ; qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect.

### **A monsieur le Docteur Bertrand Courtioux**

Pharmacologie et Parasitologie, Maître de Conférences de l'Université de Limoges

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse et qui a également accepté de juger mon travail. Je le remercie pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, pour ses conseils et la disponibilité qu'il m'a accordée.

### **A monsieur le Pharmacien Jean-Michel Colin**

Pharmacien Directeur Général des Laboratoires Longimpex

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail ; qui m'a inspirée dans le choix de la Faculté de Pharmacie de Limoges pour poursuivre mes études. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

### **A monsieur Jean-Marc Ségalin**

Médecin responsable du bureau des programmes de pathologies infectieuses à la Direction de la Santé de Polynésie française, en charge du programme de lutte contre la filariose lymphatique en Polynésie française

Qui a accepté de me recevoir dans les locaux de la Direction de la Santé à Papeete, de me donner des conseils avisés et des informations précieuses concernant le sujet de ma thèse. Grâce à qui j'ai pu avoir accès à des documents indispensables pour rédiger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

### **A monsieur le Docteur Ngoc Lam Nguyen**

Médecin responsable du Centre de Consultation Spécialisé en Maladies Infectieuses et Tropicales (CCSMIT) du Centre hospitalier de Polynésie française (CHPF)

Qui a pris de son temps et a accepté de me communiquer des informations concernant son expérience sur le terrain des recherches réalisées sur la prise en charge de la filariose lymphatique en Polynésie française et de son expérience de tous les jours à l'hôpital de Papeete lors de ses consultations dans le service de maladies infectieuses et tropicales. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

## **Aux équipes de la Pharmacie Moana Nui à Punaauia et de la Pharmacie de Bora-Bora**

Qui m'ont donné le goût de travailler en Polynésie française et qui m'ont inspirée dans le choix du sujet de ma thèse. « Maururu » !

## **A mes parents**

Qui m'ont accompagnée, soutenue et encouragée pendant toute la durée de mes études, qui n'ont pas toujours été un long fleuve tranquille... Merci à vous.

## **A Marine**

Avec qui j'ai traversé ces années d'études de Pharmacie à Limoges, qui m'a fait découvrir cette belle région Limousin, de jour comme de nuit... Pour les bons moments passés ensemble.

## **A Cyril**

Qui m'a supportée (dans les deux sens du terme...) toute la durée de mes études dans les échecs comme dans la réussite.

## Liste des enseignants

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
<b>DESMOULIÈRE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
INFORMATIQUE	
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### PROFESSEURS ÉMÉRITES DES UNIVERSITÉS

<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACOTECHNIE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	PARASITOLOGIE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACOLOGIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>LACHÂTRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)**

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
-----------------------	---------------

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
INFORMATIQUE	
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSÉE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE	
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNÈRE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LÉGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE	
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE

**POUGET** Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

**SIMON** Alain

CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

**TROUILLAS** Patrick

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET

INFORMATIQUE

**VIGNOLES** Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET

INFORMATIQUE

**PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :**

**ROUMIEUX** Gwenhaël

ANGLAIS

**ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**MAMMARI** Nour (1/10/13 au 31/08/14)

MICROBIOLOGIE

**VEDRENNE** Nicolas (1/11/13 au 31/08/14)

CHIMIE ANALYTIQUE

## Table des matières

Liste des enseignants.....	4
Introduction .....	10
PREMIERE PARTIE: LA FILARIOSE LYMPHATIQUE .....	13
1. Généralités sur les filarioses humaines .....	14
1.1. Les filarioses pathogènes .....	14
1.1.1. Les filarioses lymphatiques .....	15
1.1.2. L'onchocercose.....	16
1.1.3. La loase .....	18
1.2. Les filarioses faiblement pathogènes .....	20
1.3. Les filarioses animales en impasse chez l'homme.....	21
2. Le parasite : <i>Wuchereria bancrofti</i> .....	23
2.1. Répartition géographique et périodicité.....	23
2.2. Morphologie.....	24
3. Les vecteurs .....	26
3.1. Répartition géographique.....	26
3.2. Morphologie.....	26
3.3. Biologie.....	27
3.3.1. Généralités .....	27
3.3.2. Cycle biologique .....	27
3.4. Activités .....	28
3.4.1. Périodicité .....	28
3.4.2. Phénomène de limitation.....	28
4. Cycle parasitaire.....	30
4.1. Généralités .....	30
4.2. Chez le moustique .....	30
4.3. Chez l'homme.....	31
5. La maladie.....	33
5.1. Physiopathologie .....	33
5.1.1. Rappel sur le système lymphatique .....	33
5.1.2. Biologie de la pathogenèse.....	35
5.1.3. Immunopathologie .....	35
5.1.4. Conséquences du phénomène d'immunodévation chez un patient souffrant d'allergie et chez un patient atteint de filariose lymphatique.....	37
5.1.5. Effets de l'immunodévation sur la vaccination .....	38
5.1.6. Possibilité de vaccin contre la filariose lymphatique .....	38
5.2. Clinique .....	39
5.2.1. Les formes cliniques .....	39
5.2.1.1. Forme asymptomatique : phase d'incubation .....	39
5.2.1.2. Forme symptomatique .....	40
5.2.1.3. Filarioses occultes.....	44
5.2.2. Enfants et filariose lymphatique .....	44
5.3. Diagnostic.....	45
5.3.1. Diagnostic clinique .....	46
5.3.1.1. Signes directement observables .....	46
5.3.1.2. Techniques d'imagerie .....	46
5.3.2. Diagnostic biologique .....	47
5.3.2.1. Approche du diagnostic : hyperéosinophilie .....	47
5.3.2.2. Diagnostic direct ou parasitologique.....	49
5.3.2.3. Diagnostic indirect ou sérologique.....	51
DEUXIEME PARTIE: TRAITEMENT ET PREVENTION.....	55
1. Historique .....	56
1.1. Les premiers traitements antifilariens.....	56
1.2. La diéthylcarbamazine .....	56

1.3. L'ivermectine .....	57
1.4. L'albendazole .....	57
1.5. La doxycycline .....	57
1.6. Le Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique .....	58
2. Les médicaments antifilariens : monographies des molécules utilisées .....	61
2.1. La diéthylcarbamazine ou DEC (Notézine®).....	61
2.2. L'ivermectine ou IVM (Stromectol®) .....	63
2.3. L'albendazole ou ALB (Zentel® et Eskazole®) .....	66
2.4. La doxycycline .....	68
3. La prise en charge symptomatique des patients.....	73
3.1. Prise en charge d'une dermo-lymphango-adénite aiguë (DLAA) et des épisodes de chylurie.....	73
3.2. La chirurgie.....	73
4. Prévention .....	75
4.1. Lutte contre le parasite .....	75
4.1.1. Place du traitement médicamenteux de masse (TMM) dans le programme mondial contre la filariose lymphatique .....	75
4.1.2. Traitement médicamenteux de masse (TMM) .....	75
4.1.3. Vers un nouveau TMM plus efficace ? .....	76
4.2. Lutte contre les vecteurs.....	77
TROISIEME PARTIE : LA POLYNESIE FRANCAISE ET LA FILARIOSE LYMPHATIQUE ..	78
1. Les protocoles de lutte contre la filariose lymphatique en Polynésie française .....	79
1.1. Contexte historique de la maladie sur le territoire .....	79
1.2. Evolution des protocoles thérapeutiques depuis les années 1950 .....	81
1.2.1. « L'ère » de la diéthylcarbamazine (DEC).....	81
1.2.2. « L'ère » de l'ivermectine (IVM) jusqu'à l'instauration du PacELF .....	84
1.2.3. Evolution de la prise en charge des manifestations cliniques .....	85
1.3. La lutte antivectorielle depuis 1948.....	85
1.4. Evolution des méthodes de diagnostic dans les années 1980 .....	87
2. Variations de la situation épidémiologique des années 1990 à 2000 .....	89
2.1. Les années 1990 : reprise de la distribution communautaire de DEC .....	89
2.1.1. Prévalence des porteurs de microfilaires .....	89
2.1.2. Taux de porteurs de microfilaires sur prescription médicale .....	90
2.1.3. Prévalence de la morbidité filarienne .....	90
2.1.4. Prévalence des anticorps antifilariens chez les enfants .....	90
2.1.5. Couverture médicamenteuse de la population lors du programme de prévention 1993-1998 .....	91
2.2. Etudes de terrain sur les médicaments antifilariens réalisées en Polynésie française.....	92
2.3. Les années 2000 : adhésion de la Polynésie française au Programme mondial d'élimination de la filariose (PGELF).....	98
2.3.1. Le traitement médicamenteux de masse (TMM) dans le cadre du PacELF.....	98
2.3.2. Impact du PacELF en 2008.....	100
3. Le plan de lutte régional appliqué à la Polynésie française en 2014.....	104
3.1. La prise observée directe (POD).....	104
3.2. Derniers chiffres sur la prévalence de l'endémie filarienne .....	105
3.2.1. Evaluation des sites sentinelles .....	105
3.2.2. La dernière campagne de distribution médicamenteuse .....	106
3.3. L'exemple de l'île de Maupiti.....	106
QUATRIEME PARTIE: L'EDUCATION THERAPEUTIQUE ET SANITAIRE DE LA POPULATION .....	108
1. La lutte contre les moustiques vecteurs.....	109
1.1. Autres maladies transmises par les moustiques en Polynésie française.....	109
1.1.1. La dengue.....	109
1.1.2. Le zika .....	109
1.1.3 Situation épidémiologique actuelle.....	110



1.2. Autre arbovirose : le chikungunya.....	111
1.3. Prophylaxie.....	111
1.3.1. Prévention communautaire .....	111
1.3.2. Prévention individuelle .....	112
2. Education thérapeutique et conseil à l'officine .....	113
2.1. La prise observée directe (POD) à la pharmacie .....	113
2.2. Signes évocateurs d'une filariose lymphatique .....	113
3. Prise en charge de la morbidité .....	115
3.1. Traitements locaux lors d'une crise aiguë .....	115
3.2. Traitements locaux de l'éléphantiasis .....	115
3.3. Traitements médicinaux.....	118
3.3.1. L'huile de tamanu .....	118
3.3.2. Le noni.....	119
Conclusion .....	121
Références bibliographiques .....	123
SERMENT DE GALIEN.....	144

## Introduction

Le sujet de ce travail de thèse porte sur la filariose lymphatique en Polynésie française. La COM (Communauté d'outre Mer) de la Polynésie française est composée de 118 îles dont 67 sont habitées. Qu'elles soient d'origine corallienne ou volcanique, elles couvrent une superficie émergée de 4 200 km<sup>2</sup> dispersée sur 2 500 000 km<sup>2</sup> soit l'équivalent de la surface du continent européen. Le territoire est composé de cinq archipels : l'archipel de la Société, l'archipel des Marquises, l'archipel des Australes, l'archipel des Tuamotu et l'archipel des Gambier (Annexe 1). L'archipel de la Société est formé par les Iles du Vent (Tahiti, Moorea et Tetiaroa) et par les Iles Sous le Vent (Raiatea, Tahaa, Bora-Bora et Maupiti). La ville de Papeete, située sur l'île de Tahiti, est le centre administratif et commercial de la Polynésie française. Elle se trouve à 17 100 km de la Métropole, 8 800 km du Japon, 6 200 km des Etats-Unis et 5 700 de l'Australie. En 1946, la Polynésie française devient territoire d'Outre-Mer, elle est dotée d'une Assemblée territoriale et bénéficie d'un statut d'autonomie défini par la loi organique n° 96-312 du 12 avril 1996. La Polynésie française compte 268 207 habitants (dernier recensement réalisé en août 2012). En 2008, l'espérance de vie était de 78 ans pour les femmes et 73 ans pour les hommes (en Métropole : 85 ans pour les femmes et 78 ans pour les hommes). Le climat est de type tropical, océanique, chaud et humide. Il est agréable et tempéré toute l'année grâce aux alizés. La saison chaude dure de décembre à février avec des températures de l'ordre de 25 à 35°C. De mars à novembre, la température oscille entre 21 et 27°C. La saison des pluies se situe pendant la saison chaude [1] [2].

Les premiers navigateurs européens qui eurent la chance de découvrir les paysages paradisiaques ainsi que la beauté des habitants des îles du Pacifique à l'image de Samuel Wallis à Tahiti en 1763, ramenèrent également avec eux des observations médicales telles que des déformations corporelles impressionnantes dont certains autochtones étaient victimes [3].

Dès 1863, la filariose lymphatique est décrite grâce à la description de l'agent causal (microfilaire) par Demarquay et quelques années plus tard le ver adulte (macrofilaire) fut mis en évidence par Bancroft. Le célèbre écrivain et aventurier Jack London (surtout connu pour avoir écrit *Croc-Blanc*) parcourut au début du XX<sup>ème</sup> siècle, les îles du Pacifique à bord de son bateau. Il en resta un récit de nouvelles, les Contes des mers du Sud où il est fait allusion à cette maladie : « Entre-temps, Mongondro, petit vieillard affable, conciliant, myope, et affligé d'éléphantiasis, chez lequel tout instinct belliqueux s'était éteint, avait reçu le missionnaire avec une chaude courtoisie [...] » [4]. Dans d'autres régions du monde, la filariose lymphatique est connue depuis l'antiquité, elle a été décrite dans des manuscrits anciens de Chine, du Japon, de Perse et d'Inde [3].

La filariose lymphatique est une parasitose engendrée par des nématodes, vers ronds et filiformes, mesurant 20 à 100 mm de long, qui vivent dans le système lymphatique. Ils sont transmis à l'homme par l'intermédiaire de piqûres de moustiques vecteurs.

Les filaires appartiennent à deux genres : *Wuchereria* et *Brugia*. En Polynésie française, l'agent responsable est *Wuchereria bancrofti* variété *pacifica* ; le principal vecteur est *Aedes polynesiensis* vivant en zone rurale, se reproduisant dans des eaux stagnantes et peu polluées, à l'intérieur de récipients naturels (trous d'arbres, de crabes, cocos coupés...) ou artificiels (pneus, boîtes vides...). Le système lymphatique abrite les macrofilaires (vers adultes) qui peuvent vivre jusqu'à 10 ans. Les femelles fécondées, vivipares, émettent des embryons, les microfilaires, que l'on retrouve périodiquement dans les vaisseaux sanguins périphériques car ils sont sanguicoles [5] [3].

Cette pathologie fait partie des dix-sept maladies tropicales négligées (MTN) contre lesquelles l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) établit des stratégies à l'échelle mondiale pour tenter de les éradiquer [6]. C'est aussi l'une des plus anciennes.

De nos jours, 1,4 milliards de personnes vivent dans les 73 pays où la filariose lymphatique est endémique (1/5<sup>ème</sup> de la population mondiale). Ces personnes dites « à risque » vivent dans des régions tropicales et sub-tropicales du monde parmi les plus pauvres car la filariose lymphatique est liée au manque d'assainissement et à la mauvaise qualité du logement. Les régions africaine et de l'Asie du Sud-Est définies par l'OMS couvrent 95% de la population vivant en zone d'endémie et 98% de la population infectée. Dans la population des zones d'endémie, 65% vivent dans la Région d'Asie du Sud-Est, 30% dans la région africaine et le reste dans d'autres zones tropicales. Plus de 120 millions de personnes sont actuellement infectées dans le monde, et 40 millions d'entre elles souffrent de difformités et sont handicapées par la maladie [7]. En ce qui concerne l'Océanie, historiquement, c'est une zone particulièrement touchée : sur 22 pays, 16 sont endémiques. Un millier d'îles réparties sur une surface océanique plus grande que l'Europe abrite une population à risque estimée à 7,9 millions d'habitants [3].

En raison de ces chiffres impressionnants, un Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique (GPELF pour « Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis ») a été lancé en 2000 en réponse à la résolution WHA50.29 adoptée lors de la 50<sup>ème</sup> Assemblée mondiale de la Santé demandant aux Etats Membres de mobiliser l'appui de tous les secteurs concernés pour éradiquer cette maladie. Cette résolution représente un engagement politique pour les Etats concernés et atteste de la reconnaissance par la communauté sanitaire des progrès effectués dans le développement des moyens de contrôle et de la possibilité d'éliminer la filariose. Son objectif est d'éliminer la filariose lymphatique en tant

que problème de santé publique d'ici 2020. Concrètement, l'élimination de la maladie se traduit par une réduction de la prévalence de l'infection en deçà des seuils cibles dans toutes les zones d'endémies. Le GPELF a deux objectifs stratégiques : d'une part l'interruption de la transmission, moyennant la distribution d'une combinaison de deux médicaments antifilariens à l'ensemble de la population à risque et d'autre part, la prise en charge de la morbidité et de la prévention des incapacités. Afin d'atteindre le stade de la vérification de l'élimination de la transmission au niveau national et au-delà, la lutte vectorielle est également recommandée, elle peut compléter les efforts visant à interrompre la transmission. Le suivi et l'évaluation, basés sur des critères standards permettant d'évaluer les progrès accomplis et ainsi de passer d'une étape à l'autre, sont également intégrés au programme. Chaque année, un rapport est publié, il résume les progrès accomplis dans chaque région du monde touchée par cette maladie [8] .

La Polynésie française a adhéré au programme régional, le Pac-ELF (programme d'élimination de la filariose dans le Pacifique), en 2000, reconnaissant le programme de lutte contre la filariose comme une priorité de santé publique (Annexe 2). Avant d'en arriver là, un grand nombre d'études ont été publiées afin de trouver le traitement médicamenteux le plus efficace et le mieux adapté à cette région du monde. Le but étant d'élaborer des stratégies flexibles et réalisables dans le contexte local. Nous verrons comment il a été décidé du traitement actuel, quelles en sont ces limites, et où se situe la Polynésie française dans l'avancement du programme par rapport aux autres archipels du Pacifique.

## PREMIERE PARTIE: LA FILARIOSE LYMPHATIQUE

## 1. Généralités sur les filarioses humaines

Les filarioses sont un ensemble de maladies endémiques tropicales. Les maladies tropicales sévissent sous les tropiques (de part et d'autre de l'équateur par 23°C 27' de latitude, le tropique du Cancer au Nord et le tropique du Capricorne au Sud), grâce à des climats chauds et humides, parmi elles on peut citer le paludisme, la leishmaniose, la schistosomiase, la dengue... Les filarioses sont dues à des nématodes vivipares, les filaires, qui ont en commun des réactions sérologiques de groupe et une sensibilité à un antiparasitaire, la diéthylcarbamazine (Notézine®), mais chaque filariose possède une symptomatologie propre, un hôte intermédiaire spécifique et une distribution géographique particulière [9] [10].

Les filaires ont deux grands stades de développement : le stade adulte (macrofilaires) et le stade larvaire (microfilaires). La larve devient infestante grâce à un hôte intermédiaire, le moustique. Chez l'homme, les macrofilaires vivent dans le système lymphatique ou le tissu sous-cutané tandis que les larves vivent tantôt dans le sang, le tissu sous-cutané, le milieu extérieur ou dans le corps même de la filaire.

Les espèces filariennes décrites chez l'homme sont au nombre de neuf et se répartissent en filarioses majeures (pathogènes) et en filarioses mineures (peu ou pas pathogènes) [11].

### 1.1. Les filarioses pathogènes

- Les filarioses lymphatiques :
  - à *Wuchereria bancrofti* (qui est la plus représentée) qui comporte une variété *pacifica* existant en Océanie et donc en Polynésie française,
  - à *Brugia malayi* (Asie surtout)
  - et à *Brugia timori* (sur l'île de Timor et les îles voisines).

Elles font l'objet d'un programme international de lutte mis en place en 1995 qui sera détaillé dans les chapitres suivants.

- L'onchocercose ou « cécité des rivières » à *Onchocerca volvulus* représente la deuxième cause de cécité dans le monde. Elle fait l'objet d'un programme de lutte depuis 1975.
- La loase due au parasite *Loa loa* est uniquement rencontrée en Afrique centrale, son traitement est délicat.
- La dracunculose ou filariose de Médine malgré son nom ne fait pas partie d'un point de vue taxonomique des filarioses (le parasite en cause est classé dans l'Ordre des Spiruridés, le Sous Ordre des *Cammallanina* et la Super Famille des *Dracunculoidea*) ; elle est invalidante par ses manifestations inflammatoires et ses complications septiques.

Les trois dernières pathologies citées ci-dessus sont des filarioses cutanéodermiques (ce qualificatif est fonction de la localisation des vers adultes dans l'organisme) [11] [12] [13].

### 1.1.1. Les filarioses lymphatiques

Les parasites adultes vivent pelotonnés dans le système lymphatique de l'homme qui constitue le réservoir naturel. Pour *B. malayi*, il existe un réservoir animal. Leur durée de vie est longue, elle s'étend sur 3 à 8 ans pour *B. malayi* et de 5 à 10 ans pour *W. bancrofti*.

La filariose de Malaisie (à *B. malayi*) est présente en Inde et dans le Sud-Est asiatique. Elle affecte en plus de l'homme, des animaux domestiques et sauvages (chiens, chats, singes) ce qui rend la prophylaxie plus difficile à mettre en place que pour la filariose de Bancroft. Les signes cliniques sont similaires à ceux provoqués par la filariose de Bancroft. Cliniquement la maladie s'individualise par le fait qu'elle donne peu ou pas de signes génitaux. Elle engendre surtout des adénopathies cervicales, axillaires ou généralisées avec hyperéosinophilie. Les signes pulmonaires comme une toux, une dyspnée asthmatiforme, et des infiltrats labiles bilatéraux sont fréquents et très caractéristiques de la filariose à *B. malayi*. Les crises de lymphangite ont surtout lieu au niveau des bras. L'éléphantiasis des membres inférieurs est assez fréquent en Inde mais il est toujours moins monstrueux que celui provoqué par *W. bancrofti*.

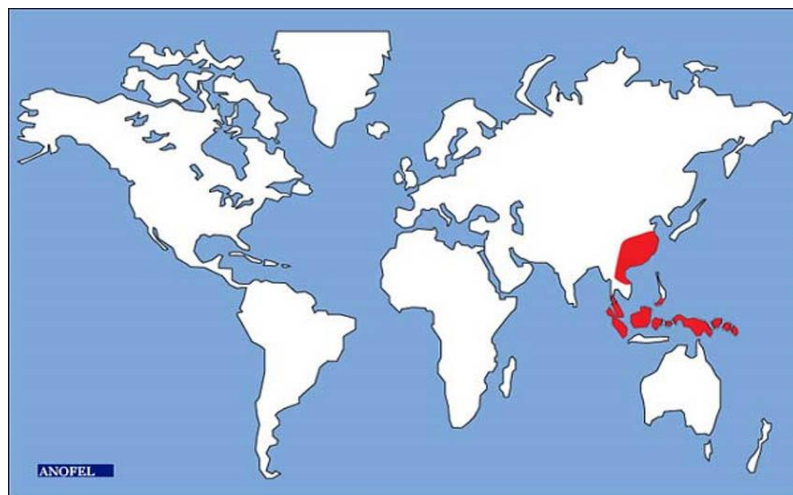


Figure 1 : Répartition géographique de la brugiase (principaux foyers en rouge)  
(ANOFEL)

La filariose de Bancroft (à *W. bancrofti*) est la plus rencontrée. Sa répartition est très vaste, elle existe dans toutes les régions chaudes de l'Afrique, de l'Asie, de l'Océanie, de l'Amérique et même de l'Europe. En Europe, on l'a trouvée en Espagne, en Italie et en Hongrie, mais cela concerne uniquement des cas isolés.

La filariose du Pacifique (à *W. bancrofti* var. *pacifica*) existe dans le Pacifique insulaire, à l'est du 170° de longitude Est, sur toute la zone biogéographique australienne. A Tahiti, son vecteur est *Aedes polynesiensis*, un moustique spontanément infesté. L'homme favorise la multiplication des larves car elles se développent, entre autres dans les noix de coco vidées après la récolte du coprah, qui se remplissent d'eau de pluie. Les adultes vivent le jour, à l'envers des feuilles qu'ils quittent au crépuscule pour piquer l'homme. Les signes cliniques sont semblables à ceux provoqués par la filariose de Bancroft mais ils seront généralement plus sévères. Les signes génitaux sont fréquents, ils concernent surtout la funiculite et moins l'orchite ou l'épididymite. La lymphadénite et la lymphangite semblent moins constantes. L'éléphantiasis des membres ou des organes génitaux apparaissent rarement avant 18 ans [14] [12].

Dans la suite de ce travail, nous nous intéresserons uniquement à la filariose de Bancroft et plus particulièrement à la filariose du Pacifique qui sévit en Polynésie française.

### 1.1.2. L'onchocercose

Due à *Onchocerca volvulus*, c'est une filariose cutanéodermique grave par ses complications oculaires cécitantes. Le parasite est spécifiquement humain, la femelle mesure jusqu'à 50 cm de long, le mâle est beaucoup plus petit (2 à 3 cm). Les adultes vivent dans le derme ou bien ils sont emprisonnés dans des nodules appelés kystes onchocerciens. Leur durée de vie est longue (10 à 15 ans). Les larves émises par les femelles se déplacent dans le derme sans périodicité particulière. Le vecteur est un moucheron noir du genre *Simulium* très répandu dans le monde. La piqûre de cet insecte crée un petit hématome mélangeant le sang et les liquides du derme. Les simulies vivent aux alentours des cours d'eaux douces et ne se déplacent pas très loin de leur gîte. L'Afrique reste le continent le plus touché. Sur le continent américain, les zones endémiques concernent le nord de l'Amérique du Sud (Figure 2).



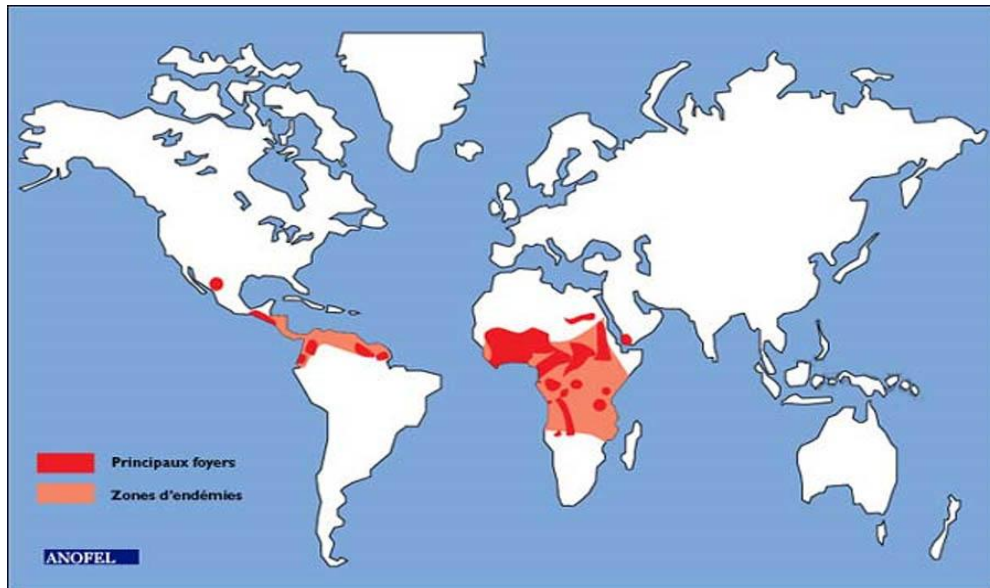


Figure 2 : Répartition géographique de l'onchocercose  
(ANOFEL)

Cette parasitose peut être asymptomatique, les sujets porteurs sans manifestation clinique représentent un réservoir intéressant pour assurer la transmission de la maladie. Les symptômes, s'ils apparaissent seront de types cutanés, kystiques et oculaires. Les nodules onchocerquiens renferment 1 à 15 filaires adultes, ils sont au nombre de 1 à 3 par malade. Ces kystes sont fibreux, indolores et faciles à extraire. L'onchocercose étant une filariose cumulative, l'analyse de ces nodules représente un bon indice d'endémicité de cette parasitose. Les complications oculaires ne se manifestent qu'au bout de 10 à 15 ans d'évolution et sont le résultat d'une infestation massive et répétée. Ces manifestations ne sont réversibles qu'au début de l'atteinte.

Le but d'un traitement curatif de ce type de parasitose est toujours le même : obtenir un effet microfilaricide et macrofilaricide. Or, la diéthylcarbazine est insuffisante : elle est faiblement macrofilaricide même en cures répétées, les larves réapparaissent dans le derme dans les trois mois qui suivent une cure de trois semaines à 400 mg par jour et elle provoque de fortes réactions secondaires de type cutanées associées parfois à une majoration des lésions oculaires. Une autre molécule semble plus adaptée, c'est l'ivermectine. D'une part, elle a un effet embryostatique sur les femelles adultes (paralysie de l'utérus entraînant une diminution de l'embryogenèse), et d'autre part, elle est microfilaricide avec des réactions secondaires atténuées. La disparition des microfilaires dans la peau peut durer jusqu'à un an. De plus, ces effets sont obtenus avec une dose unique par an de 200 µg par kg. La nodulectomie peut compléter le traitement médicamenteux, cette technique chirurgicale permet d'éliminer les vers adultes contenus dans les kystes accessibles. Malheureusement, d'autres vers adultes vivent librement dans le derme ou se trouvent enkystés dans des nodules pro-

fonds et donc non atteignables. Il existe cependant un risque d'effet secondaire grave lié au traitement par l'ivermectine, c'est l'encéphalopathie qui peut apparaître chez des malades souffrant d'onchocercose et de loase.

L'incidence socio-économique de l'onchocercose a favorisé la recherche depuis les années 1970 de moyens à grande échelle pour tenter d'éradiquer cette maladie. D'importantes campagnes de masse, au niveau international, ont été mises en œuvre, d'abord elles ont reposé sur une lutte antivectorielle (dirigée contre les larves) seule puis associée à une distribution collective annuelle de médicaments (ivermectine surtout) afin de limiter la transmission [11] [12].

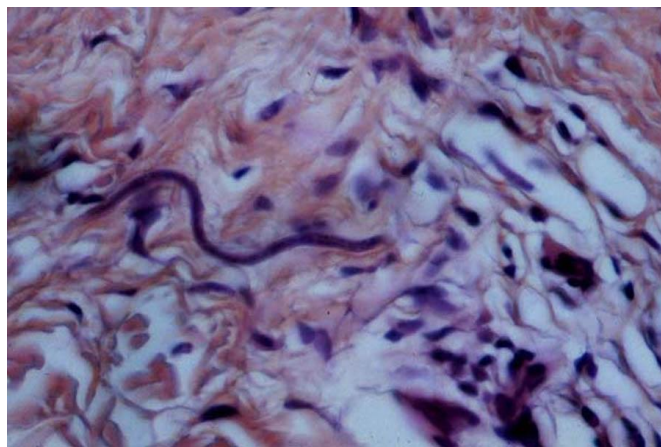


Figure 3 : Microfilaire d'*Onchocerca volvulus* dans le derme  
(Collection Richard Lenoble)



Figure 4 : Macrofilaires d'*Onchocerca volvulus* enchevêtrés  
(OMS)

### 1.1.3. La loase

C'est une filariose cutanéodermique africaine. Elle ne sévit d'ailleurs que dans une partie de l'Afrique, la zone forestière pluviale centrafricaine équatoriale (Figure 2). Le para-

site *Loa loa* est spécifiquement humain, il touche 10 millions de personnes. Les vers adultes vivent sous la peau tandis que les larves circulent dans le sang périphérique avec une périodicité diurne. Le vecteur est un taon du genre *Chrysops* appelé « mouche rouge » ou « mouche filaire ». On le retrouve en abondance dans les forêts chaudes et humides d'Afrique centrale.

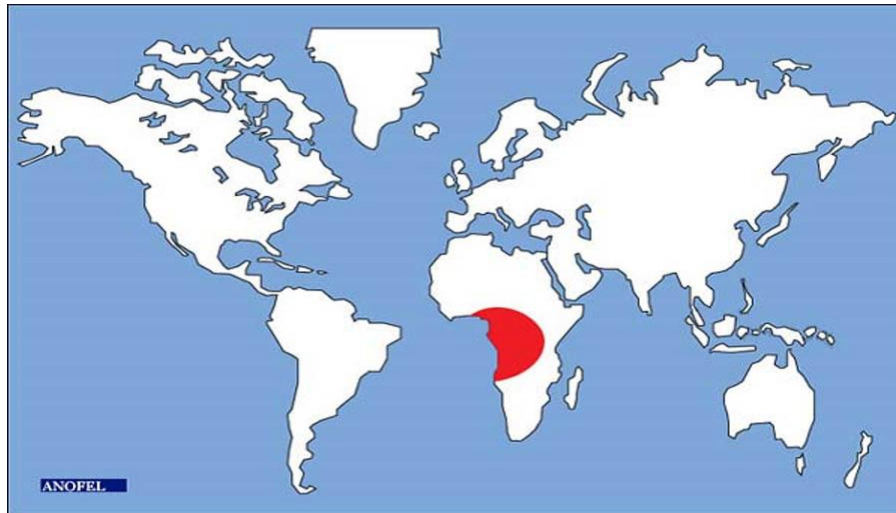


Figure 5 : Répartition géographique de la loase  
(ANOFEL)

De nombreux cas de « microfilarémie asymptomatique » posent les mêmes problèmes immunologiques et épidémiologiques que ceux rencontrés dans la filariose de Bancroft. Les symptômes classiques sont : prurit, passage du ver adulte sous la paupière et sous la conjonctive, reptation du ver adulte sous la peau qui peut, sous l'effet du traitement, exceptionnellement perforer la peau, l'œdème de Calabar (œdème allergique fugace et migrateur, dure de quelques heures à quelques jours, se situe surtout au niveau des membres supérieurs). On peut attribuer trois types de complications à cette parasitose, elles seront d'ordre neurologique, cardiaque et rénal.

Le traitement médicamenteux contre la loase peut-être dangereux, pour cette raison, la diéthylcarbamazine (Notézine®) doit être administrée très progressivement avec des doses croissantes et associer, en début de traitement à des antihistaminiques ou corticoïdes afin de limiter les réactions allergiques importantes. Ces réactions sont provoquées par la lyse massive de microfilaires en réponse au médicament. Il faut donc prendre d'autant plus de précautions avec les patients ayant une forte microfilarémie. Une autre molécule, l'ivermectine, est un bon microfilaricide en cure unique annuelle et, pour les mêmes raisons, elle est utilisée avec prudence chez les malades dotés d'une charge parasitaire importante.

Aucun programme international de contrôle de cette filariose n'existe car il est impossible d'agir efficacement sur le vecteur et l'administration d'une thérapeutique peut engendrer de graves réactions secondaires chez les patients. Par contre, une chimioprophylaxie individuelle peut être efficace pour les habitants en zone d'endémie ; il s'agit d'une prise hebdomadaire d'un comprimé de 100 mg de diéthylcarbamazine en une fois ou en deux fois [11] [12].

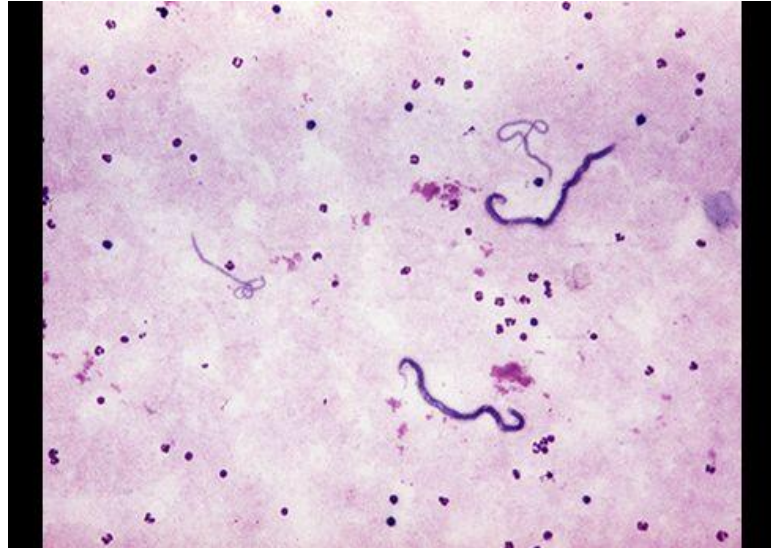


Figure 6 : Microfilaires *Loa loa* et *Mansonella perstans* sur frottis sanguin (coloration MGG)  
(uclouvain.be)

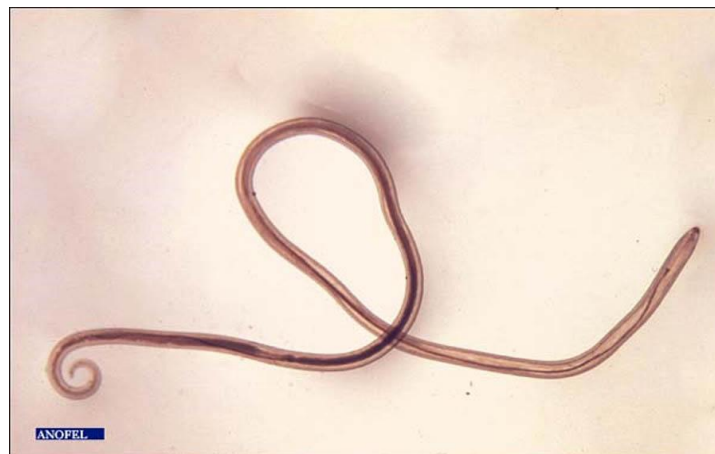


Figure 7 : Ver adulte *Loa loa*  
(ANOFEL)

## 1.2. Les filarioses faiblement pathogènes

- Les mansonelloses à *Mansonella perstans* (Figure 8), *M. streptocerca*, *M. ozzardi* et rarement *M. rodhaini*.

Toujours selon la localisation des macrofilaires dans le corps, la mansonellose à *M. streptocerca* est classée dans les filarioses cutané-dermiques tandis que les autres mansonelloses sont des filarioses séreuses.

On les rencontre fréquemment avec les filarioses pathogènes ; leurs larves localisées dans le sang et la peau peuvent persister et faire croire à un échec thérapeutique dirigé contre la filariose pathogène coexistante. En effet, malgré leur caractère peu ou pas pathogène, les mansonelloses ont des prévalences parfois très importantes, dépassant même celles des filarioses majeures. De plus, elles répondent moins bien aux antifilariens classiques utilisés (diéthylcarbamazine, albendazole et ivermectine) que les filarioses pathogènes.

Ce sont des filarioses considérées comme mineures. En Afrique, les parasites responsables sont *M. perstans*, ces microfilaires sanguicoles ressemblent aux microfilaires de la loase, *M. streptocerca* et rarement *M. rodhaini* ont des larves dermiques qui peuvent être confondues avec celles de l'onchocercose. En Amérique, les espèces présentes sont *M. perstans* et *M. ozzardi*, leurs larves sont sanguicoles [15] [13].

### **1.3. Les filarioses animales en impasse chez l'homme**

Elles sont surtout représentées par les dirofilarioses et ont été rapportées chez l'homme où la larve atteint rarement un développement parasitaire complet. Les espèces concernées sont *Dirofilaria tenuis*, *D. repens* et *D. immitis*, ce sont des parasites du raton laveur pour le premier, du chien et du renard pour les deux autres. Exceptionnellement, ils peuvent entraîner des manifestations cliniques chez l'homme telles que des nodules sous-cutanés et des troubles plus graves dus à leur localisation oculaire ou viscérale (cœur, poumon) [15] [16].

La dirofilariose à *D. immitis*, ou « maladie des vers du cœur » du chien est fréquente en Polynésie française. La migration des microfilaires jusqu'au cœur et leur transformation dure quelques mois. Une fois dans le cœur, les vers adultes se reproduisent et libèrent des larves dans la circulation générale. Leur présence dans le cœur du chien entraîne des troubles et à terme une insuffisance cardiaque irréversible. Les symptômes sont une perte d'appétit, une toux, de la fatigue, une accumulation des liquides dans le thorax et l'abdomen et un risque d'embolie pulmonaire. Il faut donc administrer à l'animal un traitement régulier (à base d'ivermectine) pour tuer les larves avant qu'elles ne deviennent adultes. Il existe des traitements prophylactiques médicamenteux efficaces à associer avec le port de collier antimoustique. Cette parasitose existe aussi chez le chat mais elle est moins fréquente ou peut-être sous-estimée [16] [17].



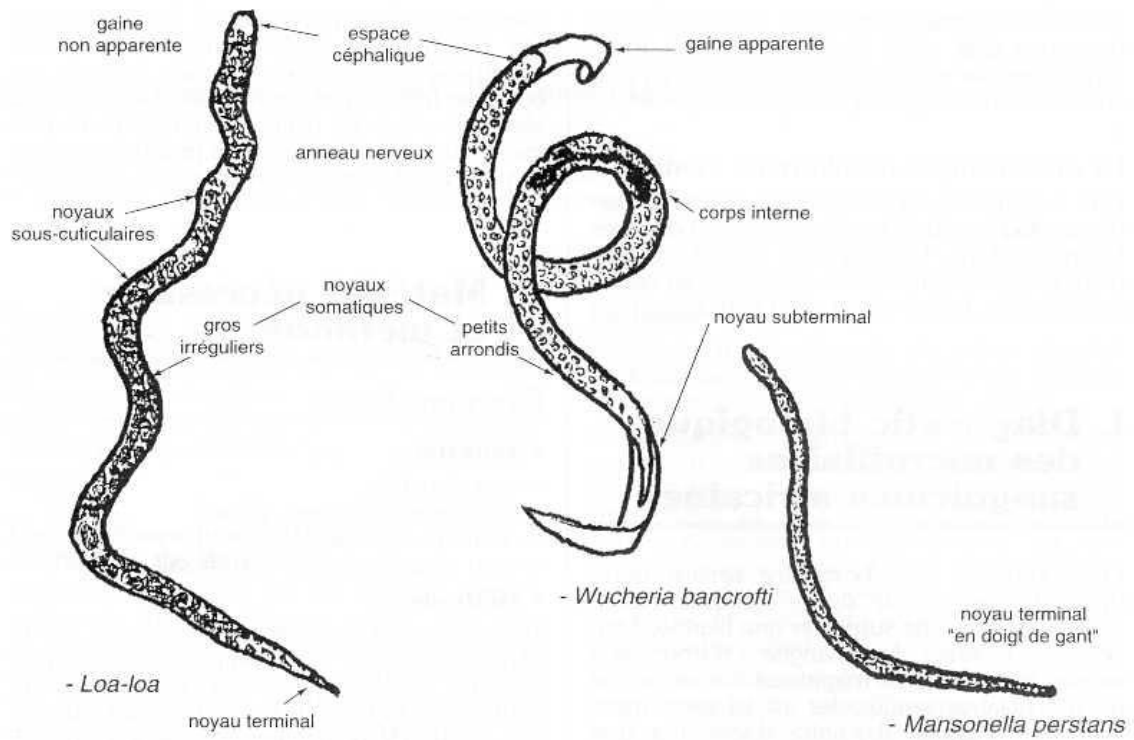


Figure 8 : Eléments de morphologie de trois espèces de microfilaries  
([telemdecine.ledamed.org](http://telemdecine.ledamed.org))

## 2. Le parasite : *Wuchereria bancrofti*

Le parasitisme est un contact particulier entre deux êtres vivants : le parasite et son hôte. Le parasite est un être vivant animal ou champignon qui pendant une partie ou la totalité de son existence vit au dépens d'autres êtres organisés, les hôtes, qui en pâtissent de façon plus ou moins grave. La spécificité parasitaire est le résultat dans le temps d'une adaptation du parasite aux conditions de vie de son hôte : un parasite « récent », peu adapté, peu spécifique va cliniquement entraîner une maladie bruyante et grave, alors qu'un parasite mieux adapté, plus spécifique engendrera une maladie mieux supportée, chronique et tenace. Biologiquement et morphologiquement, on classe les parasites en quatre grands groupes : les protozoaires (être unicellulaires doués de mouvement), les helminthes ou vers, les Fungi ou micromycètes qui constituent un règne à part entière, puis les arthropodes, mollusques et annélides forment le dernier groupe [15].

La filariose lymphatique à *Wuchereria bancrofti* ou bancroftose est celle qui existe en Polynésie française. C'est aussi la plus représentée dans le monde. Pour ces raisons, on va s'intéresser uniquement à ce parasite dans la suite de ce travail.

En ce qui concerne la Systématique, *Wuchereria bancrofti* appartient aux Helminthes ou vers, ce sont les invertébrés constituant le phylum le plus large et le plus hétérogène des *Animalia*. Les helminthes, inclus dans le sous-univers des métazoaires dans le règne animal, se divisent en deux embranchements, les nématodes aux corps cylindriques et les plathelminthes ou vers plats. Ce parasite fait partie de la Classe des Nématodes ou vers ronds, de l'Ordre *Spirurida*, du sous Ordre *Spirurina*, de la famille des *Onchocercidae* (ou filaires) et de la sous famille des *Onchocercinae* dans laquelle on retrouve *Onchocerca volvulus*, *Brugia sp.* et *Mansonella sp.* ; *Loa loa* appartenant à la sous Famille des *Dirofilarinae* [18].

### 2.1. Répartition géographique et périodicité

La filariose lymphatique est très largement répandue en zone inter-tropicale et dans quelques foyers subtropicaux sur tous les continents sauf l'Europe, avec une incidence globale plus asiatique qu'africaine. Elle est transmise dans certains DOM-TOM français comme Tahiti et ses îles. La filariose sévit aussi bien en zone urbaine et périurbaine qu'en zone rurale, forestière ou savanique pluvieuse, partout où les moustiques vecteurs efficaces sont présents.

La connaissance des biotypes périodiques ou subpériodiques est précieuse à double titre : pour le diagnostic (moment de la prise de sang pour la recherche de microfilaries) et pour la lutte antivectorielle. Les filaires adultes émettent des microfilaries qui circulent en permanence dans la lymphe et périodiquement dans le sang. En fonction des espèces, cette périodicité est diurne ou nocturne. Certaines microfilaries présentent une périodicité moins

tranchée avec présence des microfaires dans le sang périphérique durant tout le nycthémère, mais avec une dominance nettement plus marquée le jour ou la nuit. On parle donc de filaires subpériodiques à dominance nocturne ou diurne. Le biotype le plus répandu est *W. bancrofti* périodique nocturne. C'est le cas en Océanie, cependant la ligne de Buxton (Figure 17), en zig-zag, de l'Est de l'Australie vers le Nord-Est jusqu'au 180° degré de longitude, et jusqu'au 10° degré de latitude Nord, délimite à l'ouest la zone du Pacifique Oriental où sévit la variété subpériodique diurne de *W. bancrofti* variété *pacifica* qui est le biotype présent en Polynésie française [5].



Figure 9 : Répartition géographique de la bancroftose et périodicité :

- En rouge : *W. bancrofti* à périodicité nocturne
  - En orange : *W. bancrofti* var. *pacifica* à périodicité diurne
- (ANOFEL)

## 2.2. Morphologie

Ce sont des vers blanchâtres, filiformes à cuticule très finement striée.

- Les adultes femelles font 50 à 100 mm de long et 0,3 à 0,5 mm de large. Leur extrémité postérieure est arrondie et rectiligne. L'œsophage ne comporte pas de bulbe. L'appareil génital est double, il est situé dans la partie postérieure du ver ; la vulve est antérieure et il y a présence d'un ovjecteur. La femelle possède de nombreuses papilles pré et postanales dont le nombre et la disposition permettent de différencier *W. bancrofti* et *B. malayi*.
- Les adultes mâles sont plus petits que les femelles, ils mesurent 20 à 40 mm de long et 0,1 à 0,3 mm de large. Leur extrémité arrière est recourbée en crosse. Ils possèdent un appareil génital unique avec testicule très antérieur. L'appareil co-



pulateur externe est composé de deux spicules asymétriques sclérifiés et d'un gubernaculum qui orientent ces derniers.

Les adultes vivent 8 à 15 ans. Entre la piqûre infestante et l'émission de microfilaries par les femelles, il s'écoule 8 à 10 mois.

- Les microfilaries mesurent 280 à 300  $\mu\text{m}$  de longueur sur 6 à 8  $\mu\text{m}$  de largeur (Figure 10). Ils ont un espace céphalique court. Ils sont recouverts par une gaine longue et plissée qui est colorée en rose par la technique May Grünwald Giemsa (MGG) et non colorée au Giemsa. Ils ont un unique corps interne allongé se situant dans la 2<sup>e</sup> moitié du corps. Leur extrémité arrière est très effilée, elle renferme une seule rangée de noyaux subterminaux (4 à 6). Sur les frottis sanguins, ils apparaissent sous forme de courbures assez amples, on parle alors d'une allure « souple ». Les larves ne vivent quelques mois (3 à 12 mois) [5] [11].

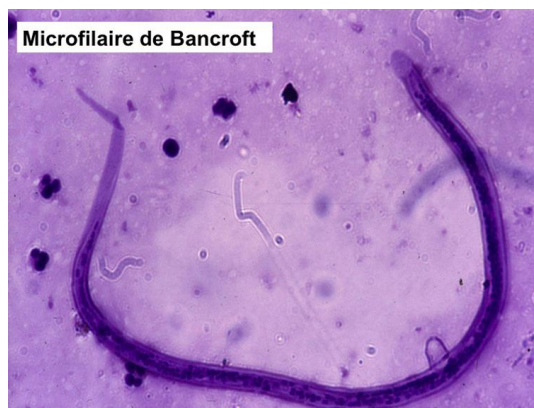


Figure 10 : Frottis sanguin avec microfilarie *Wuchereria bancrofti* colorée au MGG, technique goutte épaisse  
(cytologie-sanguine.com)

### 3. Les vecteurs

Ils appartiennent au troisième embranchement des métazoaires (êtres multicellulaires avec structures cellulaires eucaryotes), les arthropodes, qui sont des invertébrés au corps segmenté, dont les membres par paires sont articulés, avec un exosquelette rigide en chitine, avec des systèmes respiratoires et digestifs complets. Les arthropodes comportent les crustacés, les arachnides et enfin les insectes dont ces vecteurs font partie. En effet, ce sont des moustiques ou diptères nématocères culicidés des genres *Culex*, *Anopheles*, *Mansonia* et *Aedes*. En Polynésie française, le vecteur principal de la filariose lymphatique est *Aedes polynesiensis* (*Culex quinquefasciatus* constitue un vecteur secondaire de la maladie) (Figure 11). De la même façon, la dengue est transmise sur ce territoire en majorité par *A. aegypti* et secondairement par *A. polynesiensis* [19] [18].

#### 3.1. Répartition géographique

Les moustiques colonisent toute la biosphère à l'exception des régions antarctiques. Ils évoluent en altitude (jusqu'à 5000 mètres) et en sous-sol (jusqu'à 1000 mètres de profondeur). Dans le monde, 3000 espèces ont été identifiées à ce jour. Pour l'instant, une quinzaine ont été recensées en Polynésie française dont 13 piquent l'homme. Cela peut paraître faible, on l'explique par l'isolement du territoire (caractère insulaire et éloignement des continents). Les deux principaux genres de moustiques polynésiens sont *Aedes* et *Culex*. Dans le cadre de la lutte antivectorielle biologique, un autre genre de moustique a été introduit en 1976, son nom est *Toxorynchite amboinensis*. Il n'est pas hématophage, par contre ses larves ont un comportement carnivore et prédateur envers les larves des genres *Aedes* et *Culex*, c'est une lutte de type larvicide [18] [19].

#### 3.2. Morphologie

Les moustiques sont des insectes aux formes délicates dont les dimensions dépassent rarement 1 centimètre (5 à 20 mm selon les espèces). La tête, le thorax et l'abdomen sont bien individualisés. Ils possèdent une paire d'ailes et trois paires de pattes. La seconde paire d'ailes est remplacée par deux altères ou balanciers. Ces vecteurs hématophages, piqueurs-suceurs ont des pièces buccales styliformes et sclérifiées qui constituent le fascicule, protégé au repos dans la gouttière du labium non sclérifié. Le canal aspirateur du sang est formé par le labre-épipharynx canaliculé et occulté sur sa face inférieure par l'hypopharynx (lui-même parcouru par le canal salivaire) et les mandibules au moment de l'aspiration du sang. Chez le mâle, les mâchoires et les mandibules sont très peu développées ou même absentes. La trompe n'est pas vulnérante, elle est utilisée pour l'aspiration des sucres floraux ou fruitiers seulement. Ils sont généralement plus petits que la femelle et s'éloignent peu de leur gîte larvaire [19] [5].



Figure 11 : *Aedes polynesiensis*  
(Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie)

### 3.3. Biologie

#### 3.3.1. Généralités

La durée de vie des moustiques est difficile à apprécier en milieu naturel. Elle semble plus courte chez le mâle et varie de 3 semaines à 3 mois chez la femelle.

L'accouplement se produit avant le premier repas sanguin et en général une femelle ne s'accouple qu'une fois. L'ovogenèse est induite par l'hématophagie (sauf chez les femelles dites autogènes). A noter que chez les moustiques, ce sont les femelles âgées les plus redoutables dans la transmission de parasites à l'homme. La recherche de l'hôte vertébré, le premier repas sanguin, la digestion, l'ovogenèse puis la recherche du gîte de ponte durent 2 à 3 jours en climat tropical (contre 1 à 2 semaines en climat tempéré et froid). La maturation ovulaire nécessite parfois plusieurs repas sanguins successifs pour arriver à terme. Le sang peut être simplement utilisé comme matériel énergétique par la femelle moustique [5].

#### 3.3.2. Cycle biologique

La vie du moustique est d'abord aquatique, et suivant les genres, le type de ponte varie (en amas à la surface de l'eau chez *Culex*, isolément chez *Aedes*). Chaque ponte comprend 100 à 400 œufs. Elle a lieu dans un gîte naturel (trou d'arbre, coquille de noix de coco...) ou créé par l'homme (boîtes de conserve, pneu...). Les œufs d'*Aedes* résistent à la sécheresse et peuvent éclore seulement au bout de plusieurs mois lorsque les conditions redeviennent favorables (leur gîte se remplit à nouveau d'eau à l'occasion d'une averse). L'éclosion des œufs se produit au bout de 2 ou 3 jours, c'est le stade larvaire qui se divise en quatre étapes par des mues successives. Les larves sont mobiles, la dernière mue transforme la larve en nymphe. Cela dure entre 7 et 12 jours. La nymphe, toujours aquatique va se métamorphoser en 2 à 4 jours en la forme adulte et aérienne du moustique que l'on nomme l'imago (Figure 12) [19].

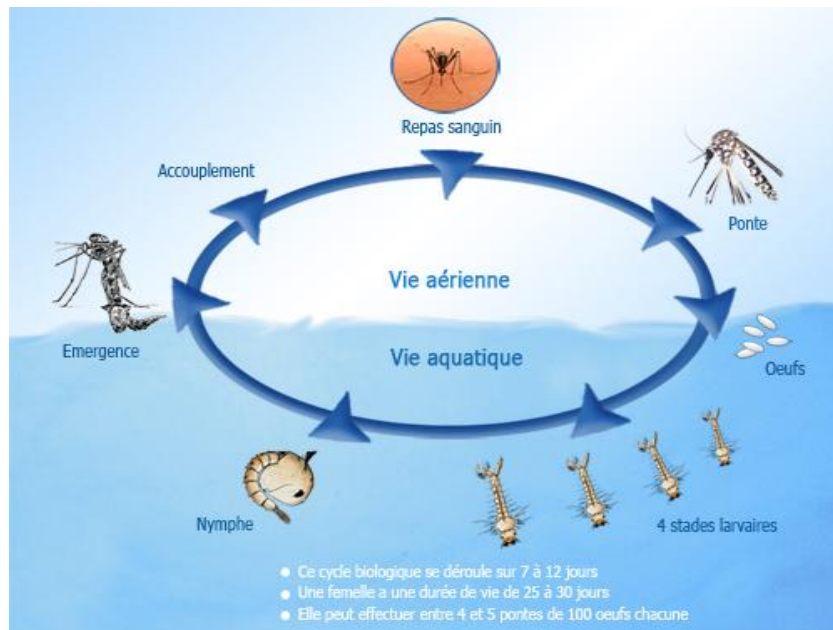


Figure 12 : Cycle biologique du moustique  
(ilm.pf)

### 3.4. Activités

#### 3.4.1. Périodicité

Ces vecteurs ont une activité hématophage variable durant le nyctémère ainsi qu'un champ d'évolution (urbain ou rural) particulier en fonction de leur espèce. En effet, les moustiques vont piquer l'homme la nuit ou le jour ; le parasite est d'ailleurs très évolué puisqu'il adopte le comportement de son hôte intermédiaire. Ces caractéristiques comportementales sont importantes à connaître, elles régissent la constitution du couple « filaire, moustique » (rythme nyctéméral) et l'efficacité vectorielle du couple « moustique, homme » (champ d'évolution). Ces deux binômes définissent la dispersion géographique de la maladie, ainsi que son pouvoir endémique. La maîtrise de ces notions est essentielle dans la mise en place de traitements efficaces pour lutter contre la maladie qu'ils soient médicamenteux ou non [5].

#### 3.4.2. Phénomène de limitation

Lorsque le vecteur principal est *A. polynesiensis*, comme c'est le cas en Polynésie française, les risques de résurgence de l'endémie sont très importants car c'est un vecteur très efficace. Des études concernant le rendement parasitaire des moustiques (proportion de microfilaries ingérées parvenant au stade infectant) ont mis en évidence le phénomène de limitation et celui de facilitation. Une formule mathématique illustre ces deux phénomènes. Chez les genres *Aedes* et *Culex*, le rendement parasitaire est régi par le phénomène de limitation qui peut être résumé ainsi : le rendement parasitaire augmente d'autant plus que la

quantité de microfilaries ingérées est faible. Pour les Anophèles, le rendement parasitaire augmente avec la quantité de microfilaries ingérées, c'est la facilitation [20] [3].

Cela implique donc que lorsque le nombre de microfilaries est abaissé, grâce aux traitements médicamenteux de masse notamment, le rendement parasitaire augmente. C'est en quelque sorte un mécanisme de résistance de la part du parasite qui rend problématique l'existence de porteurs de faible concentration de microfilaries d'une part, et qui d'autre part donne tout son sens à la coexistence d'une lutte antivectorielle efficace avec l'administration médicamenteuse de masse.

Néanmoins, une étude effectuée dans un village endémique pour la filariose lymphatique en Haïti a révélé que l'infectiosité des moustiques (*A. polynesiensis*) due à des porteurs de faibles densités de microfilaries ne représentait que 2,16% du total de l'infectiosité due à tous les porteurs. Cela laisse penser que finalement, ces porteurs joueraient un rôle mineur dans la transmission de la filariose. De plus, l'apparition de porteurs de faibles densités après un traitement par une dose unique de citrate de diéthylcarbamazine (6 mg/kg) n'a pas été aussi importante qu'on pouvait théoriquement l'espérer [21].

## 4. Cycle parasitaire

### 4.1. Généralités

Le parasite suit les étapes d'un cycle toujours de la même façon et cela dans un environnement favorable. La connaissance de cette chaîne épidémiologique permettra d'orienter l'action thérapeutique et prophylactique quelle soit individuelle ou collective.

Ce cycle comprend en général un réservoir de parasites (ici l'homme) grâce auquel l'agent pathogène sera pris en charge par un hôte intermédiaire (le moustique). L'hôte intermédiaire est le vecteur indispensable dans la croissance du parasite jusqu'à son stade infestant. Il devient ainsi capable de contaminer l'homme sain.

Le cycle de la filaire de Bancroft est indirect ou hétéroxène, le parasite doit passer par un hôte intermédiaire ou vecteur transformateur obligatoire de l'agent pathogène en une forme (larvaire ici) infestante.

L'hôte intermédiaire représenté par *A. polynesiensis* ici, est qualifié d'actif ou de vecteur. En effet, c'est chez l'insecte qu'à lieu la maturation des larves ou microfilaries en une forme larvaire L3 infectante après une ou plusieurs migrations et changements structuraux dans le corps du vecteur [15].

### 4.2. Chez le moustique

Le développement des microfilaries nécessite impérativement le passage chez le moustique, c'est son hôte intermédiaire (Annexe 3).

Les microfilaries absorbées par les insectes femelles sont en partie :

- Soit détruites au niveau des stylets constituant le canal alimentaire de la trompe par les aspérités épineuses et chitineuses (ce phénomène se produit surtout chez les Anophèles),
- Soit lysées dans l'estomac avant d'avoir pu franchir la barrière de la membrane péritrophique et seront donc éliminées dans les matières fécales de l'arthropode. La membrane péritrophique est un tissu formé par l'endothélium gastrique autour du bol alimentaire. Si cette membrane se forme rapidement, les larves sont emprisonnées et meurent dans l'estomac. Par contre, si la formation de la membrane se fait lentement, les microfilaries pourront rejoindre la cavité générale de l'insecte et le cycle se poursuit.

Parmi les rescapés (6 au maximum), les microfilaries vont perdre leur gaine, traverser la membrane péritrophique puis gastrique, passer dans les muscles alaires où une première mue a lieu (transformation de larves L1 en larves L2) au bout de 5 ou 6 jours. Les larves L2 sont inactives, de petite taille (0,3 à 0,8 mm) avec une extrémité caudale effilée.

Une deuxième mue (au bout de 7 à 9 jours) donne la larve L3 qui est plus allongée (1,2 à 1,5 mm) avec une cuticule peu visible, des papilles caudales spécifiques (permettant la différenciation avec *Brugia malayi*). Les L3 sont mobiles, elles gagnent le labium à travers l'hématocèle puis vont s'accumuler dans celui-ci ; c'est le stade métacyclique infestant. La durée de la phase de maturation dépend de la température ambiante et du type de vecteur, elle est en général de 1 à 2 semaines mais peut parfois durer 1 mois. Le moustique devient alors infestant (passage de L3 à L3 infestante). Notons que certains genres de moustiques sont sensibles à la présence des larves dans leur organisme, et cela va conditionner leur longévité, leur portée de vol, leur activité sexuelle et donc l'hématophagie ; cela représente les phénomènes de limitation et facilitation définis dans le paragraphe 3.4.2. Parmi les 10 à 50 larves qui se sont accumulées, seulement quelques unes passeront sur la peau lors d'une piqûre.

La capacité vectorielle varie selon l'indice d'agressivité vis-à-vis de l'homme, l'indice d'infection ou le pourcentage de moustiques infectés et l'indice d'infectivité ou le pourcentage de moustiques porteurs de larves L3 [13] [5] [cours de parasitologie 2011 de M Dreyfuss de la Faculté de Pharmacie de Limoges].

#### **4.3. Chez l'homme**

L'homme est l'hôte définitif et le réservoir du parasite (Annexe 3).

Au cours d'un repas sanguin par un moustique infecté, les larves L3 quittent l'insecte par sa tête en créant une lésion au niveau des tissus céphaliques, une ou deux larves sortent. Elles se retrouvent ensuite à la surface de la peau et doivent pénétrer à l'intérieur des tissus, soit par le trou de la piqûre, soit grâce à un équipement enzymatique qui leur permettrait de traverser la peau. Les microfilaires gagnent ensuite les voies lymphatiques. Dans la lymphe, L3 se transforme en L4 par une nouvelle mue au bout de 15 jours à 1 mois. Les larves de type L4 muent en macrofilaires mâles et femelles au bout de 4 à 6 mois. Seulement 10 à 20 % des larves L3 qui se sont introduites arriveront à maturité.

Après fécondation, les femelles vivipares émettent des embryons ou microfilaires dans les vaisseaux lymphatiques (plusieurs milliers par jour). Ils sont entourés d'une gaine protectrice. En quelques heures, les microfilaires gagnent le sang, c'est à ce moment là qu'ils sont visibles lors d'un frottis sanguin. Ces microfilaires se tiennent au niveau des capillaires pulmonaires et passent périodiquement dans le sang où ils attendent d'être aspirés par un moustique lors d'une piqûre. Cette périodicité, plutôt diurne en Polynésie française (biotype subpériodique) révèle la surévolution de ces parasites qui se sont adaptés au mode de vie de l'insecte vecteur. [5] [13].

Les microfilaires transmises par transfusion sanguine peuvent survivre quelques mois chez l'homme mais ne donneront jamais de macrofilaires chez le transfusé. Le cycle est interrompu car le parasite a besoin de son hôte intermédiaire pour poursuivre sa maturation.

Le parasite se développe pendant 2 semaines chez le moustique vecteur et pendant 4 à 6 mois chez l'homme. La filariose lymphatique ne peut pas être une maladie aigue car le cycle évolutif est long, elle ne concerne ainsi que les autochtones.

L'homme héberge trois stades parasitaires différents : les larves infectantes L3, le couple de filaires adultes et les microfilaires qui vont engendrer des manifestations cliniques différentes.



## 5. La maladie

La filariose lymphatique est une infection acquise, le plus souvent pendant l'enfance qui reste ensuite longtemps silencieuse.

Rappelons qu'il existe deux types de filarioses pathogènes : les filarioses lymphatiques et les filarioses cutanéomuqueuses représentées par l'onchocercose et la loase. Ces dernières peuvent coexister avec la filariose lymphatique en Afrique et en Asie, ce n'est pas le cas en Polynésie française. La physiopathologie des filarioses pathogènes est commune chez l'homme avec deux phases :

- La phase de développement helminthique, rarement symptomatique, le plus souvent silencieuse s'achève après une longue période au moment de l'apparition de la microfilarémie. Sa durée dépend de la réponse immunitaire de l'hôte (jusqu'à 1 an).
- La phase de parasitisme adulte, avec une symptomatologie propre aux macrofilaires ainsi qu'aux larves non infestantes [13].

Les filaires du type *W. bancrofti* vivent exclusivement chez l'homme. Ces vers s'installent dans le système lymphatique, incluant le réseau de ganglions et de vaisseaux qui assure l'équilibre liquidien entre les tissus et le sang ; il constitue également un composant essentiel du système de défense immunitaire.

### 5.1. Physiopathologie

#### 5.1.1. Rappel sur le système lymphatique

Ce système assure trois fonctions :

- Il draine le liquide interstitiel, c'est le drainage tissulaire ; si ce n'était pas le cas, les tissus seraient gorgés de liquide et le volume sanguin circulant diminuerait.
- Absorption des graisses et de substances liposolubles dans l'intestin grêle (vitamines A, D, E, K) par les canaux lymphatiques dits chylifères.
- Défenses de l'organisme : le système lymphatique est impliqué dans la production et la maturation de cellules immunitaires.

Il est composé d'un liquide, la lymphe, de vaisseaux lymphatiques où la lymphe circule et de tissu lymphoïde (organes et tissus dans lesquels on retrouve des cellules immunitaires, les lymphocytes) (Annexe 4).

La circulation lymphatique est parallèle à la circulation veineuse. La lymphe est formée à partir du liquide qui entoure les cellules, c'est le liquide interstitiel, elle a une composition similaire au plasma. La lymphe transporte des protéines plasmatiques, des débris cellulaires, des lymphocytes et des bactéries. Au niveau de l'intestin grêle, les graisses absorbées don-

ment à la lymphe un aspect laiteux, la lymphe est alors appelée chyle. Ce liquide est réabsorbé par les capillaires lymphatiques dont la paroi est facilement franchissable (environ 3 litres par jour). Les vaisseaux lymphatiques, formés par le regroupement des capillaires, sont dotés de valvules anti reflux. Ils forment un réseau superficiel dans la peau et les muqueuses ainsi qu'un réseau profond. Le long du trajet des vaisseaux, on trouve les ganglions lymphatiques (600 à 700 dans tout le corps). Les troncs lymphatiques sont formés par le regroupement des vaisseaux lymphatiques, il en existe une dizaine dans l'organisme. Enfin les canaux lymphatiques, au nombre de deux, sont de grosses canalisations ; le canal thoracique circule devant la colonne vertébrale et se jette dans la veine sous-clavière gauche, tandis que le canal lymphatique droit se jette dans la veine sous-clavière droite.

Les principales pathologies rencontrées sont :

- La lymphangite qui est une inflammation des vaisseaux lymphatiques superficiels (la peau est rouge et chaude).
- Le lymphoedème : un obstacle bloque la circulation lymphatique, cela engendre un gonflement local.
- La lymphostase qui est un ralentissement de la circulation lymphatique.

Le tissu lymphoïde, spécialisé dans la formation et le stockage lymphocytes, constitue un vaste ensemble divisé en organes lymphoïdes centraux et périphériques. Parmi les organes lymphoïdes centraux, on trouve la moelle osseuse (où se développent les lymphocytes B et T) et le thymus (lieu de maturation des lymphocytes T). Les organes lymphoïdes périphériques sont quant à eux représentés par les ganglions lymphatiques, le rate et les formations lymphoïdes annexes (amygdales, plaques de Peyer dans la paroi intestinale et autres amas lymphoïdes isolés servant aux défenses immunitaires locales).

Les ganglions lymphatiques sont des formations ovoïdes de 1 à 25 mm de diamètre regroupées en aires ganglionnaires superficielles faciles d'accès (pour la palpation et la ponction) et en aires ganglionnaires profondes. La lymphe arrive dans le ganglion par des vaisseaux lymphatiques afférents, elle traverse le cortex superficiel, le cortex profond et la médulla avant d'en sortir par les vaisseaux lymphatiques efférents. Les ganglions ont une fonction de filtrage et de phagocytose. Les ganglions sont une zone de passage de la lymphe vers le sang pour les lymphocytes tandis que les monocytes ou macrophages arrivent dans le sens inverse. La prolifération des lymphocytes B et T a lieu dans les ganglions lymphatiques et ensuite, les anticorps produits par les lymphocytes B passent dans la lymphe.

L'adénite est une inflammation d'un ganglion ; l'adénomégalie une augmentation du volume d'un ganglion [22].

### 5.1.2. Biologie de la pathogenèse

La pathogenèse est le résultat de l'interaction complexe entre le potentiel pathogène du parasite, la réponse immunitaire de l'hôte, et les infections externes bactériennes et fongiques que l'on peut qualifier de « complications ».

Les signes cliniques les plus reconnaissables de la filariose lymphatique sont les manifestations chroniques telles que les lésions génitales (hydrocèle), lymphoedème et éléphantiasis mais ce sont des signes qui n'apparaissent que plusieurs années après la contamination. Bien des étapes de la pathogenèse ont lieu jusque là et pour les observer, il faut faire appel à des techniques scintigraphiques et échographiques. Des dysfonctionnements à des stades précoces de la maladie sont détectables grâce à l'échographie qui a notamment permis d'identifier des massifs de dilatations lymphatiques de plusieurs centimètres autour de filaires adultes ; ces vers effectuent des mouvements continus mais dans une zone délimitée à l'intérieur des vaisseaux lymphatiques. En effet, les macrofilaires sont agglomérées sous forme de pelotons dans la lumière des vaisseaux lymphatiques, et se trouvent le plus souvent en amont d'un ganglion et dans les sinus ganglionnaires. Les localisations préférentielles qu'ils occupent représentent les localisations des atteintes cliniques (ganglions et vaisseaux lymphatiques profonds, réseau lymphatique superficiel des membres, canal thoracique et citerne de Pecquet, réseaux lymphatiques du scrotum et du cordon spermatique) [23] [24].

La présence de ces vers associée à une inflammation réactionnelle vont gêner la circulation lymphatique ; une dilatation des vaisseaux et sinus en amont, accompagnée d'une stase et d'une incontinence valvulaire avec reflux vont permettre aux vers de se déplacer pour atteindre d'autres territoires encore sains et fonctionnels. Cet ensemble de dysfonctionnements conduit à un lymphoedème, aux lymphangiectasies, aux fistules et ruptures dans diverses cavités et enfin à la surinfection bactérienne (associée aux dépôts de complexes immuns) qui intervient en partie dans l'atteinte sous-cutanée et la formation d'éléphantiasis [24].

### 5.1.3. Immunopathologie

La dilatation et la prolifération de l'endothélium lymphatique sont identifiables sur le plan histologique. Depuis le départ, il est établi que les signes cliniques de cette pathologie sont le résultat de réactions inflammatoires à médiation immunitaire. En effet, les vers, hautement immunogènes, se nourrissent de la lymphe. Ils vont sécréter des substances ayant une action directe sur l'endothélium ou entraîner la formation de complexes immuns circulants. Par exemple au moment de la reproduction, de nombreux antigènes seront libérés, dotés pour certains d'entre eux de propriétés allergéniques. Cela représente d'ailleurs un

des facteurs déclenchants des crises de lymphangite (à côté du streptocoque et d'autres bactéries dont le rôle est maintenant minimisé) [24].

La connaissance des différents antigènes filariens représente, d'un point de vue biologique, une voie d'approche à l'étude des relations hôte-parasite, mais trouve également toute son importance d'un point de vue médical, dans la compréhension de la physiopathologie. Les filaires suscitent une grande variété de réponses immunitaires, et l'on verra dans la partie décrivant la clinique de cette parasitose que cela entraîne différents stades d'atteinte, différents groupes de malades. L'existence de ces groupes de malades, possédant des signes cliniques et biologiques distincts est également due au fait que la filariose lymphatique est une pathologie d'accumulation, c'est-à-dire que la présence et l'intensité des signes cliniques dépendent en partie de la charge parasitaire (nombre de couple de vers adultes chez l'hôte) qui dépend elle-même du nombre de piqûres infestantes reçues par le malade (cela représente l'intensité de l'exposition et de la transmission de parasites).

Les filaires parasites ont développé des mécanismes pour surmonter et échapper à la réponse immunitaire de l'hôte et ainsi prospérer dans des endroits exposés tels que les vaisseaux lymphatiques et la circulation sanguine. La filariose lymphatique est une maladie caractérisée par une dérégulation immunitaire impliquant entre autres, les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) à savoir les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules de Langherans, intervenant dans la réponse immunitaire acquise. Par exemple, une étude a démontré que la stimulation chronique aux antigènes filariens engendrait une tolérance immunitaire et donc une régulation à la baisse de la réponse immunitaire par l'intermédiaire d'une diminution de l'expression de TLR (récepteurs de reconnaissance de motifs provenant d'agents pathogènes, impliqués dans l'initiation de la réponse immunitaire adaptative). C'est un mécanisme d'échappement important de la réponse immunitaire déjà connu pour certaines bactéries pathogènes qui semble applicable également pour les helminthes. Les vers, responsables d'immunomodulation, vont viser plusieurs cibles dans le système immunitaire de l'hôte. Ils vont s'attaquer notamment aux lymphocytes et aux CPA. La réponse immunitaire acquise est régulée à la baisse, elle comprend l'immunité cellulaire et l'immunité humorale. Par ailleurs, les vers vont entraîner une réponse immunitaire inefficace grâce à d'autres mécanismes que la régulation à la baisse. Ils vont sécréter ou excréter certaines substances, riches en polysaccharides qui vont potentialiser la synthèse d'anticorps mais inhiber les réactions d'hypersensibilité retardée (c'est l'immunodéviation). Un antigène en particulier, la phosphorylcholine induit une forte réponse anticorps non protectrice. Néanmoins, les anticorps jouent encore leur rôle de protection de l'hôte dans certains cas : chez les cas de filarioses amicrofilarémiques, les anticorps sont dirigés contre les microfilaires ; chez les sujets

asymptomatiques et amicrofilariémiques vivant en zone endémiques, les anticorps sont dirigés contre les larves infestantes [25] [24] [26].

#### **5.1.4. Conséquences du phénomène d'immunodévation chez un patient souffrant d'allergie et chez un patient atteint de filariose lymphatique**

Cette comparaison a simplement pour objectif une meilleure compréhension de ces phénomènes immunologiques complexes.

L'immunodévation survient par inhibition spécifique de l'activation et de l'expansion des cellules T CD4<sup>+</sup> activées. Cette propriété est conférée aux cellules T régulatrices, par l'intermédiaire de la production de cytokines telles que l'IL-10 et TGF- $\beta$  et par contact cellulaire. Selon leur origine, l'expression des marqueurs de surface et le type de cytokines sécrétées, il existe deux types de cellules T régulatrices (cellules T reg) : les cellules T régulatrices inductibles et les cellules T régulatrices naturelles.

- Les cellules T régulatrices inductibles sont induites en présence d'IL-10 après reconnaissance spécifique de l'antigène par leur TCR ou TLR (immuno-récepteur des cellules T). Après activation, ces cellules exercent leur capacité suppressive de manière non spécifique de l'antigène.
- Les cellules T régulatrices naturelles jouent quant à elles un rôle crucial dans l'induction et le maintien de la tolérance périphérique.

Le rôle des cellules T régulatrices dans l'allergie : elles contrôlent et régulent les mécanismes effecteurs activés pendant l'allergie et la réponse Th2 (lymphocytes Th2) grâce à la production d'IL-10, de TGF- $\beta$  et par contact cellulaire. Leur action permet de diminuer la production d'IgE (Immunoglobuline E) spécifique de l'allergène et induit une commutation isotypique vers les IgA et IgG (Immunoglobulines A et G). Les cellules T régulatrices permettent également de limiter l'activation des cellules inflammatoires (mastocytes éosinophiles et basophiles) et agissent sur les cellules épithéliales des voies respiratoires pour diminuer la production de mucus et l'hyper-réactivité bronchique. Elles sont capables non seulement d'inhiber la capacité effectrice des cellules T activées, mais aussi celle des cellules NK (Natural Killer), la maturation des cellules dendritiques et la production d'anticorps par les cellules B. On peut dire que ces cellules jouent un rôle clef dans l'induction et le maintien de la tolérance périphérique à l'allergène. Ce rôle ne se limite donc pas uniquement à la suppression de l'activité des cellules Th2 : ces cellules sont également capables d'inhiber la production d'IgE spécifiques de l'allergène par les cellules B, d'induire celle des IgG4 et ou des IgA et finalement de supprimer l'action des mastocytes, basophiles et éosinophiles [27].

Ce phénomène d'immunodévation dans le domaine de l'allergologie est bénéfique puisqu'il permet de limiter les réactions de type inflammatoire face à un allergène (rhinite,

conjonctivite, urticaire, vasodilatation, sécrétion abondante de mucus, œdème, bronchoconstriction...). Il a d'ailleurs été observé dans une étude que la fréquence de cellules T régulatrices était significativement plus faible chez le groupe de patients allergiques que chez celui des sujets sains [27].

Si maintenant on analyse les conséquences de l'immunodéviation engendrée par les filaires chez un patient (les filaires ont pris la place de l'allergène dans ce mécanisme), on peut penser en premier lieu que cela ne sera pas bénéfique pour le patient, puisque cela engendre un mécanisme d'échappement de la part du parasite qui pourra ainsi continuer à se développer dans l'organisme. En ayant en mémoire que la filariose lymphatique est une maladie d'accumulation, ces sujets représenteront un réservoir intéressant pour pérenniser la transmission et si l'on considère que ce sont des autochtones vivant en zone endémique, ils continueront à être exposés aux piqûres de moustiques infectés. D'un autre côté, une étude a montré que la régulation à la baisse de l'immunité serait, comme pour l'allergie, un mécanisme mis en jeu pour limiter l'activation exagérée des cellules B exposées aux antigènes filariens. Et de cette façon, cela retarderait l'apparition de crises de lymphangite et limiterait les phénomènes inflammatoires. L'évolution vers une phase clinique n'aurait lieu que si l'exposition et l'intensité de la transmission se poursuit pendant des années [27] [25].

Un équilibre satisfaisant entre l'agressivité du parasite et la réactivité complexe de l'hôte est nécessaire pour assurer la pérennité de cette relation hôte-parasite.

#### **5.1.5. Effets de l'immunodéviation sur la vaccination**

Dans une étude datant de 1981 sur l'état des connaissances en immunologie des filarioses, M. Ambroise-Thomas soulignait le fait que l'immunodépression engendrée par les filarioses (déficience de l'immunité de type cellulaire pour la filariose de Bancroft) était préoccupante en ce qui concerne les campagnes de vaccination, en particulier chez les enfants. En effet, les chances d'immunisation peuvent être diminuées [26]. Depuis, une étude plus récente a montré, pour la filariose lymphatique, que l'état d'immunodéficience chez les patients infectés était minimisé car la régulation à la baisse de la réponse immunitaire sur les monocytes est spécifique des antigènes filariens [25].

#### **5.1.6. Possibilité de vaccin contre la filariose lymphatique**

Au début des années 1980, deux études ont évoqué la possibilité de mettre au point un vaccin contre la filariose. Il n'existe pas encore à ce jour. Son objectif serait d'accroître la résistance aux larves infectantes L3 (stade larvaire inoculé lors de la piqûre de moustique). Il préviendrait l'apparition des effets pathologiques dus aux stades suivants du parasite, de même qu'une transmission ultérieure (par une nouvelle piqûre). On pourrait imaginer des vaccins à base de larves irradiées qui produisent de hauts degrés de protection dans des systèmes hôte-parasite qui présentent une faible résistance naturellement acquise. Les mi-

crofilaires restent la source la plus accessible et la plus pratique d'antigènes pour l'immunisation de l'homme contre cette nématodose. Les mécanismes permettant aux filaires d'éviter les réactions immunitaires de l'hôte doivent être pris en compte dans les stratégies de la vaccination. De plus, une autre forme d'intervention immunologique visant à inhiber les réactions immunologiques spécifiques entraînant des lésions chez l'hôte est également à envisager. De telles interventions, comme des méthodes de désensibilisation analogues à celles envisagées en allergologie clinique (dont le mécanisme a été évoqué dans le paragraphe précédent), pourraient s'appliquer dans le traitement de cette parasitose [28].

## **5.2. Clinique**

La réponse clinique va de l'absence de toute lésion à des réactions chroniques. Il existe une grande variété des tableaux cliniques du fait des particularités déjà évoquées de cette parasitose : c'est une pathologie dite d'accumulation, il en découle un caractère chronique de la maladie, la réceptivité particulière de chaque individu face aux parasites (immunopathologie), les multiples expressions immunologiques existant entre le parasite et son hôte bien que les conditions épidémiologiques dans lesquelles vivent les sujets exposés soient strictement identiques.

### **5.2.1. Les formes cliniques**

#### **5.2.1.1. Forme asymptomatique : phase d'incubation**

Elle peut durer de plusieurs mois à plusieurs années, elle dépend de l'importance de l'infestation et de la charge parasitaire qui augmentera en fonction de l'exposition au vecteur infectant. Plusieurs études ont montré que la filariose lymphatique était le plus souvent contractée pendant l'enfance. Elles fournissent la preuve que les individus acquièrent une infection précoce dans la vie et suggèrent que les réponses d'anticorps antifilariens peuvent culminer dans la petite enfance. Pendant cette période de la vie, la maladie est asymptomatique la plupart du temps et donc non cliniquement décelable jusqu'à l'âge de 4 ou 5 ans environ. Cependant, des ganglions lymphatiques peuvent être observés dès l'âge de 2 ans. Et vers l'âge de 7 ans, l'échographie peut montrer des signes cliniques décelables tels que des parois irrégulières des petits canaux lymphatiques. Nous verrons par la suite que la maladie évolue différemment selon le sexe de l'enfant [23] [24] [29].

L'évolution clinique de la filariose lymphatique est souvent asymptomatique au départ puis marquée par des épisodes d'adénolymphangite aiguë avant d'aboutir à une obstruction chronique des voies lymphatiques.

Dans les zones endémiques pour la filariose lymphatique, on distingue deux groupes de sujets asymptomatiques grâce aux enquêtes cliniques et parasitologiques : l'un est porteur de microfilaries, il représente un réservoir de parasites non négligeable sur le plan épidémiologique, ce groupe a développé une tolérance immunitaire ; l'autre groupe de per-



sonnes est seulement porteur d'anticorps sériques antifilariens, on parle de sujets immuns, ce groupe peut rester à vie dans cet état asymptomatique ou finir par développer des symptômes de la maladie et une microfilarémie positive. Une étude effectuée dans un village égyptien a démontré que les infections à *W. bancrofti* de type amicrofilarémique et asymptomatique étaient relativement communes en zones d'endémie [30] [24].

### **5.2.1.2. Forme symptomatique**

#### **5.2.1.2.1. Phase d'invasion**

Elle concerne essentiellement des signes non spécifiques tels qu'un prurit, une éruption cutanée, des arthralgies, des œdèmes fugaces ou une simple sensation de tension au niveau d'un territoire lymphatique associés à une hyperéosinophilie sanguine. Ces signes sont l'expression de la migration des microfilaires dans les lymphatiques [24].

#### **5.2.1.2.2. Phase d'état**

Elle est représentée par des manifestations cliniques dues aux macrofilaires, avec d'une part, des manifestations aiguës dues à l'inflammation, et d'autre part, des manifestations chroniques ou tardives dues au blocage des vaisseaux lymphatiques.

##### 1. Manifestations aiguës (Annexe 5)

Les manifestations aiguës de type fébriles, douloureuses et inflammatoires peuvent apparaître trois à vingt mois après l'infestation, sont récidivantes pendant des années et peuvent être déclenchées lors d'efforts physiques intenses. Elles se caractérisent par des épisodes de lymphadénite et de lymphangite associés à de la fièvre et une sensation de malaise. Il est difficile d'associer ces symptômes à la filariose lymphatique, d'autant plus que parfois, la fièvre précède l'adénolymphangite de quelques jours. De la même façon, un gonflement des ganglions lymphatiques inguinaux est lui aussi difficile à attribuer à cette parasitose au sein d'une population qui a pour habitude de marcher pieds nus et qui se trouve donc éventuellement exposée à de possibles infections faisant suite à divers traumatismes des membres inférieurs. Il s'agit d'un œdème inflammatoire et douloureux autour d'un cordon lymphatique d'évolution centrifuge avec fièvre et arthralgies. Les premières crises sont spontanément régressives puis, l'œdème persistera plus ou moins pour former le début d'un lymphoedème.

Le stade aigu de la filariose de Bancroft peut débiter par de la fièvre avec une sensation de malaise, suivi d'une lymphadénite dans les creux inguinaux ou axillaires et d'une lymphangite rétrograde typique. Dans la plupart des zones endémiques comme le Pacifique mais aussi en Inde et en Afrique, les vaisseaux lymphatiques des organes génitaux masculins sont souvent touchés, et cela aboutit à une funiculite, une épидидymite et une orchite. L'évolution est la suivante : le cordon spermatique s'épaissit, prend la consistance d'une



cordelette douloureuse à la palpation. Dans la filariose de Bancroft subpériodique, les abcès filariens sont souvent situés sur les faces médiales du haut de la cuisse et sous les muscles grands droits de l'abdomen inférieur. Ils se forment et se résolvent lentement, sont bactériologiquement stériles et sont accompagnés de fièvre, prostration, douleur locale. Ils siègent en général en profondeur au niveau des muscles et ne sont pas tournés vers la peau.

Un syndrome abdominal aigu peut apparaître, il est le résultat d'une lymphadénite des nodules lymphoïdes situés dans la profondeur de l'abdomen. Dans ce cas, les poussées inflammatoires sont de diagnostic délicat puisqu'elles se traduisent par des douleurs abdominales ou thoraciques accompagnées de forte fièvre. Néanmoins, le caractère résolutif mais récidivant de ces symptômes peut aider au diagnostic [24] [12].

## 2. Manifestations chroniques (Annexe 5)

Le stade chronique de la filariose survient 10 à 20 ans après les premiers signes cliniques, et de multiples poussées aiguës. Les manifestations chroniques reflètent les conséquences de l'accumulation des séquelles des accidents aigus. Elles prennent des aspects divers et touchent différentes zones du corps.

- Les atteintes des voies lymphatiques

Les adénopathies sont fréquentes mais peu spécifiques. Elles peuvent être inguinales, épitrochléennes, ou axillaires. En revanche, l'adénolymphocèle, sorte de tumeur molle est plus rare mais caractéristique en zone d'endémie. Ce type de tumeur suit un développement lent, est partiellement réductible et siège dans les creux inguinaux ou axillaires.

Les lymphangiectasies ou varices lymphatiques sont internes ou externes. Elles sont secondaires à l'hyperpression lymphatique et peuvent donc se rompre. Si les varices lymphatiques externes situées à la racine des membres ou au niveau des organes génitaux se rompent, cela peut engendrer une lymphorragie externe et des surinfections. Si les varices internes, observables par lymphographie ou scintigraphie, se rompent à leur tour, cela occasionnera une lymphorragie interne, un chylothorax, une ascite chyleuse, une entéropathie exsudative ou encore une chylolymphurie. La chylolymphurie est le résultat d'une fistule souvent pyélo-lymphatique, il y a élimination de la lymphe sous pression dans les urines qui apparaissent blanc laiteux. Elles contiennent de l'albumine, des lymphocytes, des lipides, de la fibrine (et des microfilaires). Là encore, les complications infectieuses sont fréquentes [11] [12] [24].

- Les atteintes des voies urinaires (Annexe 5)

L'obstruction des lymphatiques abdominaux et de la citerne de Pecquet entraîne une stase et une dilatation anormale des lymphatiques péri-rénaux. Il se forme des fistules lym-

pho-urinaires souvent au niveau des calices ou dans le parenchyme rénal. Cela aboutit à une chylurie appelée chylolymphurie dans ce cas, et qui est une émission d'urines laiteuses ou « en eau de riz » coagulant spontanément, indolore mais récidivante. Elle s'accompagne souvent d'hématurie, dans ce cas, on parle d'hématochylurie. Elle peut se compliquer par des coliques néphrétiques et une rétention aiguë d'urine. Elle s'aggravera en fonction de la possibilité de surinfections bactériennes et des pertes protidiques et lipidiques. L'origine parasitaire de la chylurie est difficile à démontrer. Il est possible d'observer la dilatation pathologique des lymphatiques péri-rénaux et la fistule lympho-urinaire grâce à une lymphographie [12] [24].

- Les atteintes génitales

Elles se rencontrent surtout chez l'homme et sont le plus souvent dues au parasite du genre *W. bancrofti*. Les hydrocèles ou épanchements sont fréquents, dont celui de la vaginale unilatérale ou bilatérale et récidivante. Le liquide est citrin de type inflammatoire le plus souvent, mais peut aussi être chyleux et parfois hématique.

L'orchépididymite est la conséquence de l'atteinte du cordon spermatique qui évolue vers une funiculite chronique. Si ce type d'atteinte est bilatéral, il sera responsable d'une stérilité.

L'éléphantiasis du scrotum, hypertrophie sclérofibreuse du derme et de l'hypoderme, est le résultat de l'évolution de varicosités lymphatiques, fibrose hypertrophique du derme. La peau se distend de façon considérable, la tumeur peut peser jusqu'à 100 kg. Cela devient parfois monstrueux avec une peau épaisse et dure, une verge indemne mais enfoncée dans l'œdème. Les testicules demeurent normaux au sein de cette grosseur spongieuse gorgée de lymphes. Les éléphantiasis de la verge, de la vulve et du sein existent mais sont plus rares. Il peut y avoir des surinfections d'origine bactérienne et/ou fongique [24] [12].

- Les atteintes des membres

Elles sont représentées par l'éléphantiasis des membres supérieurs et/ou inférieurs. A la suite de crises récurrentes de lymphangite aiguë, l'œdème qui en résulte régresse de moins en moins et engendre un lymphoedème permanent. La peau perd de son élasticité, elle devient dure et rugueuse. Il se forme des sillons profonds dans lesquels la macération favorise les infections bactériennes et mycosiques, cela aggrave encore les lésions déjà présentes. Cette pachydermie ne provoque pas tout de suite une infirmité fonctionnelle, elle est d'abord très mal supportée en société, sur le plan psychologique. Elle a longtemps résumé la maladie du fait des photographies impressionnantes rapportées des pays endémiques. Dans la plupart de ces pays, les hommes sont plus souvent atteints que les femmes. Certaines études ont voulu démontrer le rôle des hormones féminines dans cette particularité, elles

permettraient de ralentir l'évolution de la pathologie. Selon les régions d'endémie, les localisations de l'éléphantiasis seront différentes. Par exemple dans la région du Pacifique et en Indonésie, le bras ainsi que la jambe sont touchés en entier. Par contre en Inde, au Sri Lanka et en Afrique, la zone atteinte se limite souvent au-dessus du genou. L'œdème, au départ, est visible au niveau de la cheville, d'où il se propage ensuite à l'arrière du pied, à la jambe puis à la cuisse. Pour le membre supérieur, la maladie débute à l'avant-bras puis gagne le bras. Le membre devient énorme, cylindrique ou conique, une main en « gant de boxe » et une grosseur importante qui correspond aux ganglions épitrochléens. Cette localisation est fréquente dans les îles du Pacifique. Le membre hypertrophié peut voir son volume se multiplier par trois. L'installation d'un éléphantiasis correspond au moment où les altérations fibrotiques deviennent persistantes dans la région cutanée et sous-cutanée [31] [14].

L'éléphantiasis n'est pas toujours causé par une infection filarienne, même en zone endémique, il peut avoir d'autres origines. En effet, une lésion entraînant l'obstruction d'un tronc lymphatique peut générer une stase distale de la lymphe par rapport à l'obstruction, cela engendrera un éléphantiasis. On rencontre ce phénomène à la suite d'une infection aiguë ou chronique (tuberculose), l'apparition d'une tumeur, d'une intervention chirurgicale (curetage ganglionnaire axillaire lors du traitement des cancers du sein). De plus, une autre cause importante sous les tropiques est la podoconiose ou éléphantiasis endémique non filarien. Cette atteinte est fréquente sur le continent africain, là où l'on rencontre des argiles rouges d'origine volcanique et où les habitants marchent pieds nus. Les particules minérales telles que des silicates d'aluminium et des ferro-magnésiens ont un effet irritant, elles traversent la peau, l'endothélium vasculaire des ganglions lymphatiques des membres inférieurs est lésé [24] [31].

Les porteurs d'hydrocèle ou d'éléphantiasis sont généralement amicrofilarémiques, la microfilarémie étant plus souvent décelée chez des sujets présentant des manifestations cliniques aiguës que chez ceux présentant des manifestations chroniques. Néanmoins, dans le Pacifique et dans certaines régions de l'Inde, il a été révélé que 40% des sujets porteurs d'éléphantiasis ont une microfilarémie positive [31].

A son stade chronique, la filariose lymphatique est indolore, en dehors des épisodes d'adénolymphangite aiguë (qui se raréfient avec le temps). Par contre, elle engendre des effets psychologiques néfastes dus aux difformités de différentes parties du corps. Les patients atteints d'éléphantiasis ou d'hydrocèle auront tendance à se cacher, rester chez eux et s'isoler peu à peu du reste de la société. L'exécution de tâches quotidiennes, les activités professionnelles et la mobilité sont durement compromises. Ces malades sont une charge

pour leur famille et la collectivité. Heureusement, à l'heure actuelle, ces complications tendent à disparaître grâce à la prise en charge précoce des malades [6].

### 5.2.1.3. Filarioses occultes

Leur étiologie filarienne a longtemps été ignorée car elles ne s'accompagnent pas de la présence de microfaires dans le sang, on les rassemble donc sous le nom de filarioses occultes. Ce sont des syndromes filaires aigus. Ces filarioses sont le fait de sujets « neufs », expatriés, non exposés depuis longtemps (période prénatale comprise) aux antigènes filariens et qui vont avoir des réponses immunitaires et allergiques disproportionnées contre les microfaires. Il s'agit soit du poumon éosinophile tropical, soit de l'éosinophilie tropicale amicrofilarémique (syndrome de Meyers et Kouwenaar).

Le poumon éosinophile tropical est caractérisé par une hyperéosinophilie sanguine périphérique très élevée, des symptômes ressemblant à ceux de l'asthme, de type bronchoconstriction, un taux très important d'anticorps antifilariens et une bonne réponse au traitement à la diéthylcarbamazine. Cela reste un phénomène rare qui se produit avec une fréquence de moins de 1% des cas de filarioses lymphatiques (en Inde surtout), mais c'est une affection grave qui peut conduire à une fibrose intersticielle chronique et par suite à une insuffisance pulmonaire.

Le syndrome de Meyers et Kouwenaar est une éosinophilie tropicale à manifestations essentiellement ganglionnaire et splénique. Ce syndrome se manifeste par une réaction inflammatoire aigue ; une lymphangite se développe autour des stades larvaires et début de stade adulte des vers. Il est surtout présent dans les zones où *B. malayi* est endémique.

Pour ces deux types de filarioses occultes, l'hyperéosinophilie est constante, élevée et durable ; les microfaires ne sont pas présentes dans le sang périphérique mais sont retrouvées dans les ganglions, la rate ou les poumons (avec des vers adultes). D'un point de vue immunologique, il existe une hyperréactivité à tous les antigènes filariens mais particulièrement aux antigènes issus des microfaires [24] [12] [23].

### 5.2.2. Enfants et filariose lymphatique

Une étude menée sur la relation entre l'acquisition de la filariose lymphatique et le développement de l'immunité ainsi que l'impact de l'infection maternelle sur cette relation démontre que les enfants vivant en zone endémique acquièrent une infection précoce dans la vie et suggère que les réponses d'anticorps antifilariens peuvent culminer dans la petite enfance. Le fœtus est déjà sensibilisé in utero par les antigènes parasitaires de la mère et plus tard également par l'intermédiaire de l'allaitement. Le pourcentage d'enfants antigènes filariens positifs nés de mère positive à ce même antigène est plus élevé que le pourcentage d'enfants antigènes positifs nés de mère antigènes filariens négatifs. Par contre, le taux

d'anticorps antifilariens n'est pas influencé par le statut d'infection de la mère mais par l'âge, le taux d'antigènes filariens et le lieu de vie [29].

Dans une autre étude sur la filariose lymphatique et les enfants, de nouveaux tests diagnostiques très sensibles permettant de détecter les antigènes filariens révèlent que cette parasitose est d'abord acquise pendant l'enfance avec souvent plus d'un tiers des enfants infectés avant 5 ans dans les régions endémiques [32].

La progression de la maladie varie en fonction du sexe de l'enfant :

- Chez les filles, des signes cliniques visibles d'infection des vaisseaux lymphatiques dans la jambe peuvent apparaître à l'âge de 13 ans. Des dommages cumulatifs du système de drainage vont entraîner un lymphoedème, c'est l'accumulation anormale de liquide lymphatique dans les tissus provoquant le gonflement d'un membre. Cela pourra évoluer vers la formation d'un éléphantiasis à l'âge adulte.
- Chez les garçons, il peut y avoir des lésions détectables dans les vaisseaux lymphatiques du scrotum dès 11 ans. Vers l'âge de 13 ans, le développement d'une hydrocèle est possible au niveau des testicules. Des nodules vont apparaître à l'âge adulte associés à des infections bactériennes pouvant conduire à l'élargissement massif du scrotum. Moins fréquemment, les garçons peuvent développer un lymphoedème puis un éléphantiasis des extrémités comme les filles. Ainsi, les complications de la maladie ont une localisation génitale préférentielle chez les garçons et représentent la manifestation clinique la plus commune de la filariose lymphatique [23].

Le fait que la filariose lymphatique commence son développement pendant l'enfance engendre des conséquences pratiques immédiates tant pour la gestion et la prévention de la pathologie chez les patients de façon individuelle que pour les efforts de santé publique à traiter des populations entières. Il faut donc garder à l'esprit que les enfants doivent être une cible privilégiée de l'administration de masse des médicaments.

### 5.3. Diagnostic

Dans ce chapitre, des techniques de recherche de symptômes spécifiques, du parasite et des signes indirects d'infection vont être détaillées, elles sont utiles d'une part pour déterminer la prévalence de la maladie sur un territoire donné afin de traiter et prendre en charge au mieux ces malades (cartographie de la maladie), et d'autre part pour surveiller l'évolution des programmes internationaux de lutte contre les filarioses lymphatiques.

### **5.3.1. Diagnostic clinique**

#### **5.3.1.1. Signes directement observables**

Il s'appuie sur l'observation de signes cliniques, ce qui signifie que les stades précoces de la parasitose ne seront pas détectables grâce à ce type de diagnostic. De plus, ces signes cliniques doivent être très spécifiques : les lymphangites rétrogrades, les lymphœdèmes surtout au niveau des organes génitaux. Les adénopathies ne sont pas assez spécifiques pour mettre en évidence cette parasitose.

En Ethiopie, en Amérique centrale et dans le nord de l'Inde, les manifestations cliniques de la filariose lymphatique peuvent être confondues avec celles de la podoconiose ou éléphantiasis endémique non filarien dont les caractéristiques ont déjà été évoquées un peu plus haut dans ce travail.

#### **5.3.1.2. Techniques d'imagerie**

Elles permettent d'observer des lésions et anomalies internes au niveau du système lymphatique.

La lymphographie par voie pédieuse bilatérale permet d'observer les rétrécissements, dilatations et les blocages au niveau des vaisseaux lymphatiques. Elle a pour but de visualiser les vaisseaux lymphatiques et ganglions associés des membres inférieurs, du pelvis, les ganglions rétro-péritonéaux, et le canal thoracique dans le thorax. La lymphographie dure deux jours et nécessite l'injection d'un soluté iodé huileux. Le premier jour, un colorant bleu est injecté sur le dos du pied, il est drainé vers les conduits lymphatiques du pied qui deviennent ainsi visibles et peuvent être cathétérisés. Le produit iodé huileux peut alors être injecté. Le premier jour le produit de contraste permet d'observer les tracés vasculaires lymphatiques tandis que le deuxième jour, on peut observer les ganglions lymphatiques car le produit de contraste s'est concentré dans ceux-ci. Cette technique met aussi en évidence la possible opacification des calices rénaux et de la vessie, ce qui révèle la présence de fistule lymphopyélique. Par contre, une urographie intraveineuse réalisée en cas de chylurie ne permet pas de repérer la ou les fistules lymphopyéliques présentes [24] [33]. Malheureusement, cette méthode d'investigation est difficile voire impossible à réaliser sur un membre éléphantiasique.

Une autre technique, non invasive, est réalisable chez les patients atteints d'éléphantiasis, c'est la scintigraphie lymphatique. C'est un examen de médecine nucléaire qui permet l'étude du flux lymphatique, de son drainage au niveau des membres supérieurs et inférieurs, le but étant de déceler une insuffisance lymphatique, un obstacle sur les voies lymphatiques et même une éventuelle fuite lymphatique. Le produit injecté est un médicament à usage diagnostique uniquement, c'est le Nanocoll®. C'est une poudre composée de particules de nanocolloïdes d'albumine humaine pour solution injectable associée à une

trousse pour préparation radiopharmaceutique. Cette poudre remise en solution est marquée à l'aide d'une solution de pertechnétate de sodium. L'administration se fait sous forme d'injection sous cutanée. Cette méthode est surtout utilisée pour déceler les atteintes débutantes [24] [34].

### 5.3.2. Diagnostic biologique

#### 5.3.2.1. Approche du diagnostic : hyperéosinophilie

L'hyperéosinophilie (HE) est définie par une augmentation du taux de polynucléaires éosinophiles ; au-delà de 500 cellules par  $\text{mm}^3$ , on parle d'hyperéosinophilie modérée, au-delà de 1500 cellules par  $\text{mm}^3$ , c'est une forte hyperéosinophilie et plus de 3000 cellules par  $\text{mm}^3$ , une hyperéosinophilie massive. L'éosinophilie sanguine est normalement de 1 à 3% des leucocytes soit 100 à 300 PNE/ $\text{mm}^3$ . Les polynucléaires éosinophiles font partie des globules blancs, ce sont des cellules mobiles capables de phagocytose. Ils sont produits dans la moelle osseuse, seulement 1% d'entre eux circulent dans le sang, le reste se retrouve dans les tissus. Ils contiennent des granules caractéristiques formés de protéines spécifiques jouant un rôle dans les réactions inflammatoires et allergiques, et dans la défense contre les parasites. Les causes d'une hyperéosinophilie sont très variables et sont retrouvées dans toutes les spécialités médicales. On peut les diviser en deux groupes distincts :

- Les HE « réactionnelles », où il y a une production d'interleukines 5 (IL-5) liée à une réponse immunitaire médiée de type Th2 dirigée contre des allergènes courants (pneumallergènes, substances chimiques et médicamenteuses) ou des antigènes parasitaires (par exemple, des antigènes filariens...);
- Les HE « non allergiques », liées à des affections auto-immunes (lymphome, collagénose, maladie de Crohn...) ou d'étiologie inconnue (HE idiopathique).

En parasitologie, l'hyperéosinophilie sanguine est présente dans la plupart des helminthoses. C'est un phénomène dynamique qui varie en fonction du temps, du parasite et de l'hôte. Son évolution suit la courbe de Lavier (Figure 13). Pour les filarioses, cette courbe prend un aspect particulier avec une succession de clochers illustrant des poussées aiguës et des phénomènes allergiques. Les médicaments antifilariens provoquent en début de traitement une augmentation transitoire des polynucléaires éosinophiles liée à la lyse des filaires. Dans les régions tropicales, à climat chaud et humide, les hyperéosinophilies sont très fréquentes et leurs causes multiples, on les appelle les HE tropicales. Les crises de lymphangite aiguë ne s'accompagnent pas d'augmentation des polynucléaires éosinophiles circulants mais plus souvent d'une baisse de ces cellules. Par contre, l'hyperéosinophilie san-



guine et même tissulaire associées à un taux important d'immunoglobulines E (IgE) dans le sérum sont des signes permanents dans les filarioses occultes. Dans la filariose lymphatique ainsi que les autres helminthoses, en particulier tissulaires, l'hyperéosinophilie s'accompagne d'une augmentation des IgE dans les premières semaines suivant la primo-infection. Le mécanisme responsable de l'augmentation du taux des IgE totales due aux helminthoses n'est pas encore clairement élucidé. Après avoir atteint un pic maximum, le taux de polynucléaires éosinophiles diminue pour se stabiliser à un niveau moyen [15] [11] [24].

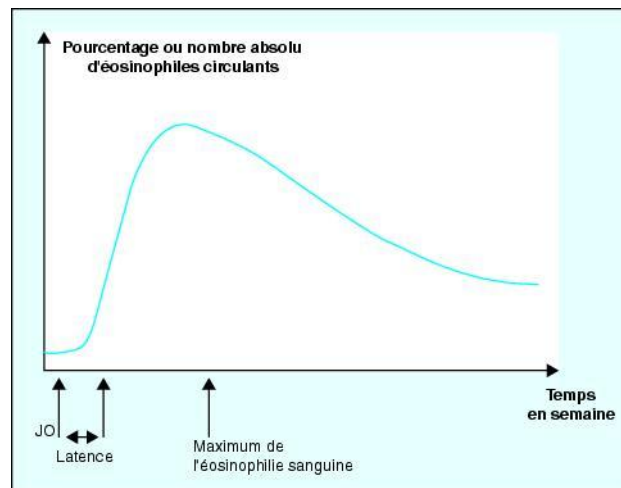


Figure 13 : Courbe de Lavier « classique »  
(John Libbey Eurotext.com)

Une étude effectuée en 1976 sur l'éosinophilie et la filariose lymphatique en Polynésie française a permis de révéler quelques observations sur l'évolution du taux de polynucléaires neutrophiles (PNE) pas toujours établies et qui ont un intérêt évident dans le diagnostic de cette parasitose chez les habitants de ces îles :

- Un individu peut contracter une infection filarienne et présenter une éosinophilie normale ;
- Lors des crises de lymphangites aiguës, on observe plutôt une éosinopénie qu'une HE ;
- Le taux de PNE moyen est sensiblement le même pour un malade atteint de filariose clinique ancienne et pour un sujet asymptomatique porteur de microfilaries ;
- L'HE importante (supérieure à  $1500/\text{mm}^3$ ) n'est pas fréquente, elle est en général modérée (supérieure à  $500/\text{mm}^3$ ) ;
- Un pic de PNE n'est pas retrouvé après la prise de diéthylcarbazine si des doses lentement croissantes sont administrées [35].

Dans les régions tropicales, l'HE modérée n'est pas de grande valeur dans le diagnostic de la filariose de Bancroft en raison de sa banalité due aux nombreuses parasitoses présentes dans ces pays (vers intestinaux en particulier). Néanmoins, c'est une piste intéressante à creuser et à associer à des examens complémentaires visant à mettre en évidence l'agent pathogène.

### 5.3.2.2. Diagnostic direct ou parasitologique

La mise en évidence du parasite représente un argument de certitude contrairement à l'hyperéosinophilie qui n'est qu'un argument d'orientation dans le diagnostic de la filariose lymphatique.

La recherche des vers adultes ne constitue pas une étape diagnostique classique et systématique, il est exceptionnellement retrouvé lors de prélèvement et de biopsie ganglionnaire ou de ponction lymphatique. En effet, ce type d'intervention chirurgicale est à déconseiller car il entraîne souvent des poussées inflammatoires réactionnelles. Des techniques échographiques, non invasives, permettent de visualiser les filaires en mouvement. L'échographie détecte les nids de vers adultes ainsi que le degré de dilatation des vaisseaux lymphatiques. Cette méthode permet de détecter les macrofilaires de *W. bancrofti* dans les vaisseaux lymphatiques du scrotum des hommes infectés grâce aux mouvements caractéristiques des vers adultes, connus sous le nom de « danse filaire ». Elle est également utile dans l'évaluation des effets macrofilaricides des médicaments antifilariens ; une étude qui s'est appuyée sur cette méthode d'imagerie montre que chez un groupe de patients traités pendant huit mois avec de l'ivermectine, le nombre de nids de filaires observés dans le scrotum n'a pas subi de modification après le traitement médicamenteux. Cela illustre le faible pouvoir macrofilaricide de cette molécule [36].

La recherche quantitative et qualitative des microfilaires est le principal indice recherché dans le sang circulant à l'état frais ou après coloration. La microfilarémie n'est pas souvent pas détectable dans les cas de filariose clinique patente avec état lymphoedémateux ou éléphantiasique ; la situation opposée existe également avec une microfilarémie positive chez un sujet asymptomatique. En pratique, on recherche les larves grâce à un examen réalisé à frais, cela permet un comptage facile grâce aux mouvements des parasites, on fait un étalement de 20 microlitres de sang en goutte épaisse qui sera coloré (May Grunwald Giemsa, Giemsa ou coloration rapide à l'éosine et bleu de méthylène). En cas de pauciparasitisme, des techniques de concentration seront réalisées (leucoconcentration) et le prélèvement respectera la périodicité du ver (prélèvement de nuit pour *W. bancrofti* et *B. malayi* qui sont des espèces nocturnes, prélèvement de jour pour *L. loa* qui est une espèce diurne ; le prélèvement de *W. bancrofti* var. *pacifica* échappe à cette contrainte car c'est une espèce apériodique). Il est possible de s'affranchir de cette périodicité par l'administration de 100 mg

de diéthylcarbamazine, cela provoque la sortie des microfilaries de la lymphe vers le sang périphérique et le prélèvement peut ainsi se réaliser en journée. Il doit avoir lieu trente minutes à deux heures après la prise du médicament. Cependant d'après la littérature scientifique, elle ne permettrait pas d'avoir un résultat tout à fait équivalent à celui d'un prélèvement réalisé en respectant la périodicité nocturne ou diurne (les densités de larves observées seraient moins importantes). De plus, cette prise médicamenteuse est contre-indiquée dans les régions endémiques pour la loase (risque d'effets secondaires de type allergique graves dus à la lyse brutale des vers). Les techniques de concentration sont plus sensibles et peuvent être utiles après un premier résultat négatif, il en existe plusieurs : centrifugation en tube capillaire de 100 microlitres de sang, leucoconcentration, technique de Knott, filtration sur membrane Millipore ou Nucléopore. Ces méthodes sont utiles pour le dépistage des sujets faiblement microfilarémiques. Une fois les microfilaries repérées et comptées, il faudra différencier les espèces comme *W. bancrofti* et *Mansonella sp.* Le genre *Mansonella* est faiblement pathogène mais il est nettement moins sensible aux médicaments antifilariens. Les différentes espèces de microfilaries sont différenciées grâce à des critères morphologiques. Des microfilaries peuvent être retrouvées dans le liquide chyleux lors d'un épanchement de la vaginale, lors d'une chylurie ou de lésions de varices lymphatiques [11] [12] [24].

Récemment, des techniques en biologie moléculaire comme la PCR (« Polymerase Chain Reaction » : méthode de concentration et d'amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne) ont été développées et donnent des résultats intéressants pour la recherche de *B. malayi* et *W. bancrofti*. Une étude sur la PCR et la recherche de *W. bancrofti* dans le sang humain a montré que cette méthode était sensible et qu'elle représentait un potentiel certain pour le dépistage de l'infection active à *W. bancrofti* sur de grandes populations humaines [37]. Une autre étude réalisée en Polynésie française sur le même thème montre que la PCR semble idéale pour non seulement la détection mais aussi la surveillance de la microfilarémie dans les échantillons de sang humains ; en effet la PCR donne des résultats positifs uniquement lorsque les microfilaries sont effectivement présents dans le sang et même s'ils sont en faible quantité. C'est une technique très sensible. Par contre, le dosage de l'antigène filarien a donné des résultats positifs chez beaucoup de sujets amicrofilarémiques ainsi que des sujets microfilarémiques. Cela signifie que le test de l'antigène peut être un indicateur plus intéressant pour déterminer si l'infection est présente, alors que le test de PCR peut être utilisé pour déterminer la microfilarémie plus efficacement et avec une plus grande sensibilité que l'examen par frottis sanguin. Ces deux méthodes s'avèrent donc complémentaires pour le diagnostic et la surveillance de cette parasitose [38]. Une dernière étude récente a démontré que les PCR en question étaient très sensibles et spécifiques dans le cadre d'une utilisation précise : elles ont été spécialement développées pour tester

des populations résidant en zone d'endémie. Il semble par contre qu'un autre type de PCR, la PCR en temps réel, soit adaptée au dépistage de la microfilarémie des populations mobiles [39].

### 5.3.2.3. Diagnostic indirect ou sérologique

Le diagnostic sérologique complète l'évaluation diagnostique quand les microfilaires n'ont pas pu être détectées.

#### 5.3.2.3.1. Recherche des anticorps antifilariens

Les patients porteurs de microfilaires présentent un faible taux d'anticorps antifilariens. A contrario, lors de filarioses allergiques, le taux d'anticorps est très important. Les anticorps chez les individus filariens sont d'autant plus importants que les larves sont peu nombreuses. Grâce à différentes techniques d'immunodiagnostic, nous allons voir qu'il est plutôt simple de détecter et doser les anticorps antifilariens. Cependant, ces méthodes quantitatives restent sous la dépendance de réactions croisées entre les espèces filariennes du fait de l'existence chez les nématodes, de communautés antigéniques ce qui rend la distinction entre les différentes espèces de vers difficile. La fréquence et le degré de ces réactions croisées sont dépendants de la nature du ver incriminé, de l'intensité de l'immunisation, de la nature du réactif antigénique et de la technique utilisée. On utilise d'ailleurs préférentiellement des antigènes d'excrétion-sécrétion comme réactif antigénique, ils permettent d'identifier des sous-classes d'anticorps qui vont donner des indications sur la nature de l'infection. En effet, la présence d'IgG4 témoigne d'une infection chronique active alors que les anticorps de type IgG1, IgG2 et IgG3 traduisent un stade éléphantiasique ou lymphoœdémateux de la maladie [24] [11].

Parmi les techniques de diagnostic sérologique, la plus utilisée est l'immunofluorescence indirecte (IFI) pour le diagnostic courant. Des coupes à la congélation de filaires animales (*Dipetalonema vitae*, *Dirofilaria immitis* et *Setaria sp.*) vont être utilisées, sur ces antigènes filariens on effectue un dépôt de sérum du patient, puis c'est la phase d'incubation. Elle est suivie d'un premier lavage, puis de l'ajout d'un anticorps anti-immunoglobuline humaine marqué par un fluorochrome. On fait un second lavage puis la lecture est réalisée avec l'aide d'un microscope à fluorescence. On peut également utiliser à la place des filaires animales des antigènes des microfilaires homologues ou hétérologues. L'IFI est faiblement positive chez les porteurs de microfilaires, le résultat est plus marqué dans le cas de filarioses occultes et chez des patients amicrofilarémiques [40] (Annexe 6.1).

Le test ELISA pour « Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay » est un dosage immunoenzymatique sur support solide. Les différentes étapes de ce test ressemblent à celles de l'IFI. Il y a d'abord fixation de l'antigène sur une plaque, on utilise des antigènes solubles homologues (extraits de microfilaires) ou hétérologues purifiés. Le sérum du patient est dé-

posé puis on le laisse incuber. Un premier lavage a lieu puis un anticorps anti-immunoglobuline humaine marqué par un enzyme est ajouté. Après un second lavage, un substrat incolore est ajouté. Ce substrat va se colorer grâce à la réaction catalysée par l'enzyme. L'intensité de la réaction colorée sera mesurée par spectrophotométrie. C'est une technique automatisable qui est donc pratique à utiliser lors d'enquêtes épidémiologiques. De plus, une petite quantité de sérum suffit et avec une seule plaque de microtitration, il est possible d'étudier une quarantaine de sérums à la fois. La spécificité de ce test est fonction de la nature de l'antigène utilisé [41] [24] (Annexe 6.2).

L'immunoélectrophorèse des protéines est une méthode couplant une électrophorèse avec une solution contenant des anticorps spécifiques, il va y avoir séparation des composants du sérum avec formation d'un précipité qui sera spécifique de chaque immunoglobuline (Ig). Cette technique nécessite des antigènes homologues ou hétérologues. Elle est surtout pertinente pour le dépistage des filarioses occultes (grosse production d'anticorps) où l'on voit apparaître de nombreux arcs de précipitation qui correspondent chacun à une Ig particulière. D'autres réactions de type immuno-électrophorèse ou électrosynérèse qui sont également des réactions spécifiques antigènes-anticorps sont utilisées dans l'orientation diagnostique ou encore pour suivre l'évolution de la filariose chez un faible porteur de microfilaires sous traitement [12] [24] [11].

### **5.3.2.3.2. Recherche des antigènes filariens circulants**

De nombreuses études publiées depuis les années 1990 illustrent le fait que la recherche s'est focalisée sur le développement de méthodes de diagnostic rapide dans le but de mesurer la prévalence de la maladie dans les zones endémiques comme non endémiques. Le gros avantage des tests qui détectent les antigènes filariens est qu'ils peuvent être réalisés avec du sang recueilli au cours de la journée ou de la nuit, ils s'affranchissent de la périodicité du parasite contrairement aux tests détectant la microfilarémie. La présence des antigènes circulants témoigne d'une infection active, ou de la lyse des filaires après un traitement médicamenteux. La recherche et le dosage des antigènes circulants se fait grâce à l'immunochromatographie, c'est un outil primordial d'évaluation et de contrôle dans les programmes internationaux de lutte contre les filarioses lymphatiques. Des kits sont mis à disposition par l'OMS, ils sont bien adaptés à l'évaluation de terrain et permettent d'obtenir un diagnostic rapide et spécifique, de jour comme de nuit, même chez les porteurs d'une faible charge parasitaire. Il existe cependant deux méthodes pour détecter l'antigénémie filarienne : l'immunochromatographie latérale représentée par ces kits et la méthode ELISA décrite plus haut [12] [42] [43].

La méthode ELISA est un dosage immuno-enzymatique utilisant l'anticorps monoclonal Og4C3, elle a pour objectif de repérer et quantifier les antigènes filariens Og4C3 spécifiques

de l'espèce *W. bancrofti* dans le sang périphérique. Les différentes études sur ce type de diagnostic s'accordent à dire que cette méthode n'est pas facile à réaliser sur le terrain : elle prend du temps, elle nécessite une main d'œuvre qualifiée, et un équipement spécial [42] [44] [45].

L'ICT-FIL pour « Immunochromatographic card test and filariasis » est une méthode de diagnostic s'appuyant sur l'immunochromatographie latérale. La réaction se fait sur une bandelette de nitrocellulose étalée sur une carte et imprégnée de deux conjugués, ce sont des anticorps monoclononaux à savoir l'anticorps Og4C3 et l'anticorps AD12.1 (vers adultes) spécifiques de l'espèce *W. bancrofti*. Ils sont marqués, plus précisément ils sont portés et fixés le long d'une ligne par des micelles d'or colloïdal. Deux gouttes de sang sont déposées à l'extrémité de la bandelette et migrent latéralement à travers les capillaires de celle-ci vers les anticorps monoclonaux ou conjugués. Cette migration se fait grâce à l'ajout d'un tampon, si des antigènes filariens sont présents dans le sang, ils migrent vers les anticorps portés par la nitrocellulose et leur rencontre se manifeste par la formation d'une ligne colorée. Les anticorps en excès sont captés par une autre ligne portant un sérum murin d'auto-anticorps, cela engendre la formation d'une deuxième ligne colorée ; c'est la ligne de contrôle qui sert de témoin de validité de la réaction. La positivité du test s'exprime donc par l'apparition de deux lignes colorées ; une seule ligne colorée, la ligne de contrôle représente un test négatif [46] [47] (Figure 14).

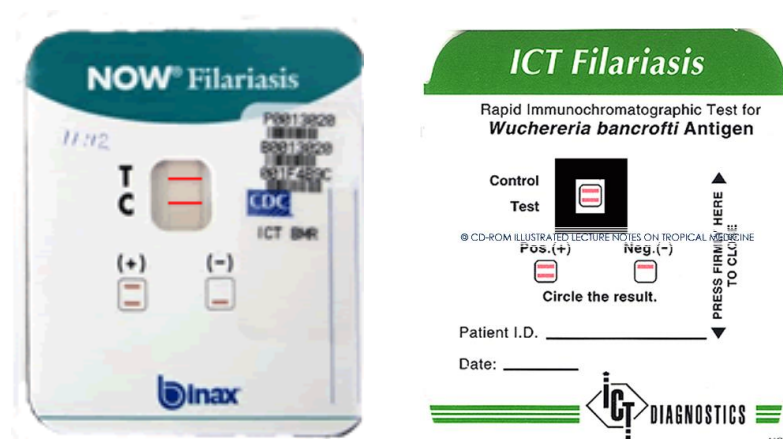


Figure 14 : Méthode de diagnostic rapide : ICT  
(Laboratoire Alere® et Institute of tropical medicine Antwerp)

Au départ, ce test a permis de cartographier la prévalence de la pathologie, de mettre en place différents réglages avant l'ouverture du programme international de lutte contre la filariose lymphatique. C'est maintenant un outil précieux pour suivre et surveiller l'évolution de ces programmes. Il peut aussi fournir des informations précieuses sur l'exposition des

enfants et des voyageurs au parasite et sur l'efficacité des traitements de masse en zone endémique. C'est une méthode :

- Précise, elle nécessite seulement quelques gouttes de sang obtenues par piqûre d'un doigt et cela à tout moment de la journée ;
- Flexible, puisque la détection des antigènes filariens peut se faire dans le sang total, dans le sérum ou le plasma ;
- Rapide, le résultat apparaît en 10 minutes ;
- Simple et pratique, elle est totalement adaptée aux conditions d'évaluation sur le terrain (aucun équipement spécifique n'est requis ni de main d'œuvre qualifiée).

L'ICT serait seulement un peu moins sensible que l'ELISA mais ce test est très spécifique. Cet inconvénient sur la sensibilité est majoré lors de situations épidémiologiques particulières : lorsque l'on est en présence de nombreux sujets amicrofilarémiques mais porteurs de macrofilaires, c'est le cas dans certaines îles de Polynésie où le programme de lutte contre la filariose est mis en place depuis des années. Néanmoins, le côté extrêmement pratique de ces cartes de dépistage devrait faciliter la mise en œuvre de nouvelles stratégies proposées par l'OMS afin d'éradiquer cette parasitose [47] [44] [48].



**DEUXIEME PARTIE: TRAITEMENT ET PREVENTION**



## 1. Historique

Cette maladie, très ancienne, touche encore aujourd'hui 120 millions de personnes qui sont infectées par *W. bancrofti*, *B. malayi* ou *B. timori* et environ dix fois plus seraient menacées par cette infection. Il est donc primordial de mettre en œuvre un traitement efficace et une prophylaxie adaptée afin de contrôler la transmission de la filariose lymphatique à l'échelle planétaire.

### 1.1. Les premiers traitements antifilariens

Les premières tentatives de traitement médicamenteux contre les filarioses humaines datent de 1909-1910. Des médicaments appartenant à la famille des arsenicaux et antimoniaux ont été testés à l'époque pour leur propriété microfilaricide et même parfois macrofilaricide, comme l'Atoxyl® (chef de file des dérivés de l'acide aryl-arsonique) qui sera abandonné par la suite en raison de ses effets secondaires graves engendrant des névrites optiques. A la même époque, la Fouadine® (dérivé de l'antimoine) s'est distinguée comme étant clairement curative dans le traitement de la filariose du chien provoquée par *Dirofilaria immitis*. En 1933, la chrysothérapie a été testée pour traiter les filarioses puis abandonnée par la suite [49] [50].

### 1.2. La diéthylcarbamazine

Puis c'est au tour de la diéthylcarbamazine (DEC) d'être découverte et utilisée dès 1947 pour son activité microfilaricide. Les progrès réalisés en chimiothérapie ont permis de mieux comprendre la pathogénie des filarioses. Les observations cliniques sur les malades sous traitement sont venues confirmer les observations et hypothèses antérieures sur la physiopathologie de ces parasitoses. Les effets secondaires observés avec l'utilisation de la DEC, parfois très sévères, ont limité son utilisation en santé publique, surtout dans des régions où la loase et/ou l'onchocercose coexistaient avec la filariose lymphatique [49] [50].

A partir de 1967, l'utilisation de sel de cuisine enrichi en DEC (1 à 3 grammes par kg) a permis d'utiliser ce médicament en traitement de masse, des résultats constants ont été obtenus, cela a diminué la prévalence et la densité microfilarienne et les effets indésirables ont été atténués et leur fréquence nettement abaissée. Il a notamment été mis en place en Chine où de très bons résultats ont été obtenus. Dans les bilans annuels des programmes de lutte internationaux contre la filariose, la Chine est citée en exemple. Néanmoins, cela reste un traitement médicamenteux assez radical dont l'application est dépendante du contexte socioculturel et politique du pays.

Dans les années 1980, le traitement communautaire a pris de l'ampleur lorsque des études de terrain ont montré que la prise d'une dose unique annuelle de 6 mg de DEC par

kg provoquait une diminution durable, pouvant s'étendre jusqu'à un an, de la microfilarémie [24] [51].

### 1.3. L'ivermectine

L'ivermectine (IVM), dont l'efficacité sur les nématodes est connue depuis les années 1980, a d'abord été utilisée dans le traitement de l'onchocercose (MECTIZAN®) puis dans le traitement de la gale (STROMECTOL®), de la strongyloïdose et des filarioses dès la fin des années 1990. Dans le cadre du traitement de masse, l'IVM en dose unique et annuelle est tout aussi efficace que la DEC. De nouvelles études de terrain ont testé l'efficacité de l'association DEC avec IVM en dose unique annuelle. Cette association s'est révélée plus performante encore que l'administration de l'un ou de l'autre médicament seul. La baisse de microfilarémie obtenue après traitement contre la filariose de Bancroft ou l'onchocercose est plus importante, plus rapide et plus durable. L'efficacité de cette association avec des modalités de prise très simples (une dose par an) ont permis d'envisager un schéma thérapeutique applicable en campagne de masse. Cependant, dans les régions où la filariose lymphatique ainsi que l'onchocercose et/ou la loase sont endémiques, cette association médicamenteuse ne peut être administrée [52] [51].

### 1.4. L'albendazole

Cette molécule (Zentel®) est utilisée depuis longtemps dans le traitement de diverses helminthiases : oxyurose, ascaridiose, ankylostomose, et trichocéphalose. Son activité microfilaricide sur *W. bancrofti* a été démontrée en 1993. Par la suite, vers la fin des années 1990, l'association en dose unique annuelle a été testée avec la DEC ou l'IVM et a montré une efficacité et une durée d'action comparable à l'association DEC+IVM [51] [52].

### 1.5. La doxycycline

Depuis le début des années 2000, un traitement macrofilaricide individuel est disponible : il est basé sur l'administration d'un antibiotique, la doxycycline, dont la cible est *Wolbachia*, une bactérie endosymbiotique de *W. bancrofti*. Cette bactérie assure le développement normal de l'helminthe, contribue à sa vitalité, joue un rôle important dans la reproduction de celui-ci (embryogenèse et fertilité). Les résultats obtenus sont très intéressants : annulation de la microfilarémie, l'antigénémie est diminuée de moitié, les vers adultes ne sont plus visibles à l'échographie. Etant donné sa posologie efficace (200 mg par jour pendant 8 semaines) et la nature de ce médicament, ce traitement n'est pas applicable dans le cadre de campagne de lutte contre la filariose lymphatique [52] [13].

On peut se demander pourquoi rechercher encore des molécules antihelminthiques : il est vrai que les médicaments actuels sont efficaces, faciles à utiliser et bien tolérés. Cependant, l'activité des antihelminthiques est limitée dans certaines parasitoses et des résistances apparaissent. De plus, il existe des situations d'échec, il faut savoir y faire face, le

plus souvent l'alternative thérapeutique consiste à tester des molécules «anciennes» dans de nouvelles indications, la combinaison de plusieurs molécules antihelminthiques peut également être une solution dans certains cas.

### **1.6. Le Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique**

En 1990, l'idée de pouvoir éradiquer la filariose lymphatique était inconcevable. Grâce à de nouvelles connaissances acquises en chimiothérapie, dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge des patients, une stratégie de lutte à l'échelle mondiale visant à éliminer cette parasitose a pu voir le jour. A ce sujet, nous verrons dans la suite de ce travail comment l'on met en place une chimiothérapie de masse spécifique à une région endémique et cela à travers l'analyse de plusieurs études de terrain réalisées en Polynésie française. En effet, le choix des médicaments ainsi que le protocole d'administration doivent tenir compte du contexte épidémiologique de chaque pays. Le concept de l'élimination de la filariose lymphatique repose sur les caractères bio-écologiques du parasite ; rappelons qu'il n'a pas de réservoir animal et qu'il est responsable de 90% des cas de filariose lymphatique. Le but est donc de stopper la transmission du parasite en ciblant le réservoir strictement humain. Cela passe par une administration médicamenteuse de masse avec une couverture thérapeutique la plus élevée possible ; l'idéal étant de traiter toute la population d'une zone endémique donnée, avec pour objectif de réduire la charge parasitaire à un niveau proche de zéro et de la maintenir à ce niveau. La première étape dans l'instauration du Programme mondial d'élimination de la filariose lymphatique s'est déroulée en 1997, lors de la 50<sup>ème</sup> Assemblée Mondiale de la Santé : la résolution WHA 50.29 a été adoptée. Cette résolution a demandé aux Etats Membres d'œuvrer en faveur de l'éradication de cette parasitose (d'autres acteurs dans le domaine de la santé à l'échelle internationale ont été sollicités : organisations non gouvernementales (ONG), organisations gouvernementales, institutions spécialisées des Nations Unies, et de nombreuses associations). En 1998, l'accord signé entre l'OMS et un laboratoire pharmaceutique (SmithKline Beecham) constitue la seconde étape dans la mise en place de ce programme. Cet accord concerne la donation d'un médicament antifilarien, l'albendazole, en quantité suffisante. Un autre laboratoire pharmaceutique (Merck and Co), qui donnait déjà de l'ivermectine dans le cadre du Programme mondial de lutte contre l'onchocercose, a étendu ce don à des régions où onchocercose et filariose lymphatique coexistent [51].

La stratégie du Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique (GPELF pour « Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis ») repose sur deux objectifs :

- Stopper la transmission grâce à l'administration de masse annuelle d'un traitement antifilarien aux personnes résidant en zones endémiques ;

- Prise en charge de la morbidité et de la prévention des incapacités en fournissant un accès aux soins à toute personne affectée par la maladie en zone endémique afin de soulager les souffrances physiques et psychologiques [7].

Ce programme mondial qui a débuté en 2000, doit s'achever en 2020 en ayant atteint les objectifs fixés. Avant l'instauration du programme, la filariose lymphatique était endémique dans plus de 80 pays et territoires et le nombre de personnes exposées était évalué à plus d'un milliard. Théoriquement, il serait possible d'interrompre le cycle de transmission en 4 à 6 ans de traitement de masse annuel, mais compte tenu de la durée de vie des macrofilariaires et du faible pouvoir macrofilaricide des médicaments, ces actions devraient se prolonger pendant 15 ans ; et cela avec une couverture souhaitée de la population de 80% par an au minimum. En 2012, un traitement à grande échelle a été mis en place dans 56 pays ; et 13 d'entre eux sont parvenus à atteindre la phase de surveillance post-administration massive de médicaments. Cela signifie pour ces pays que le premier objectif a été atteint : l'élimination de la filariose lymphatique qui est définie selon l'OMS par une prévalence de l'antigène filarien inférieure à 1%. Entre 2000 et 2012, environ 4,4 milliards de traitements ont été administrés à une population ciblée de 948 millions de personnes dans 56 pays cartographiés comme endémiques pour le parasite *W. bancrofti*. Des observations récentes ont constaté l'effet bénéfique de ce programme : il s'illustre par une baisse de la transmission de la filariose lymphatique de 43% dans les populations à risque depuis le début de la mise en place du GPELF. Les avantages économiques globaux réalisés grâce à ce programme entre 2000 et 2007 s'évaluent à 24 milliards de dollars américains [53].

Depuis que le GPELF existe, l'OMS publie un résumé annuel de « relevés épidémiologiques hebdomadaires » qui fait un rapport de situation dans chaque région endémique pour la filariose lymphatique. Le dernier publié, le 13 septembre 2013, fait un état des lieux sur les résultats obtenus grâce au GPELF en 2012, il résume notamment les progrès accomplis cette année là sur l'administration massive de médicaments, qui constitue la pierre angulaire de ce programme. Ce programme international est divisé en programmes nationaux correspondants à des régions endémiques définies par l'OMS : la région africaine (où 37 des 47 états membres sont endémiques pour la filariose lymphatique), la région des Amériques (4 foyers actifs de filariose lymphatique : Brésil, Guyana, Haïti et République dominicaine), la région de Méditerranée orientale (avec 4 pays endémiques : Egypte, Soudan, Soudan du Sud et Yémen), la région de l'Asie du Sud-Est (9 pays endémiques dont l'Inde), la région du Pacifique Occidental qui est divisée en deux sous-régions, la zone Mékong-Plus et la zone correspondant à un programme régional, le programme d'élimination de la filariose lymphatique dans le pacifique ou PacELF pour « Pacific Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis ». Le PacELF correspond à 16 pays endémiques : les îles Samoa américaines, les îles

Cook, les îles Fidji, la Polynésie française, l'île de Kiribati, les îles Marshall, les Etats fédérés de Micronésie, la Nouvelle Calédonie, l'île de Niue, l'île de Palau, la Papouasie Nouvelle-Guinée, les îles Samoa, les îles Tonga, Tuvalu, Vanuatu et l'île de Wallis-et-Futuna. Toujours en 2012, sept de ces seize pays ont atteint les cibles fixées et cessé l'administration communautaire de médicaments antifilariens (Samoa américaines, îles Cook, îles Marshall, Niue, Tonga, Vanuatu et Wallis-et-Futuna). Ils en sont à la l'étape de surveillance après traitement médicamenteux de masse et devraient passer à la dernière phase, vérification de l'interruption de la transmission, en 2016. Trois autres pays (Kiribati, les Fidji et la Polynésie française) ont continué les campagnes annuelles de traitement médicamenteux de masse. Au total, 80,7% des personnes ciblées ont pu être traitées dans la cadre du PacELF (633 228 sur 785 188) [8].

## 2. Les médicaments antifilariens : monographies des molécules utilisées

A l'heure actuelle, il existe quatre molécules utilisées dans le traitement ou la prévention de la filariose lymphatique : la diéthylcarbamazine, l'ivermectine, l'albendazole et la doxycycline.

Les monographies sont issues du Vidal 2014 et du guide pratique des médicaments Dorosz 2013 [54] [34].

### 2.1. La diéthylcarbamazine ou DEC (Notézine®)

Ce médicament est distribué dans des boîtes de 20 comprimés sécables à 100 mg par le laboratoire Sanofi Aventis. Le principe actif est le citrate de diéthylcarbamazine (196,4 mg par comprimé). C'est un médicament non listé, donc non soumis à prescription, il n'est pas disponible en officine de ville en métropole.

- Indication

Indiqué dans le traitement des filarioses à *W. bancrofti*, *B. malayi*, *B. timori*, *L. loa* et *O. volvulus*.

- Pharmacodynamie et classification

C'est un antihelminthique dérivé de la pipérazine ayant une action microfilaricide. Il exerce une action macrofilaricide seulement sur les vers de *L. loa*. Son mécanisme d'action sur les filaires n'est pas totalement élucidé. Ce médicament vermifuge ne ressemble pas aux autres antiparasitaires connus, c'est un composé organique synthétique hautement spécifique de plusieurs espèces de parasites. Il sensibiliserait les microfilaires à la phagocytose [55].

- Pharmacocinétique

La DEC est presque totalement résorbée par voie orale et diffuse largement dans tous les tissus sauf le tissu graisseux. La métabolisation est rapide et importante, une fraction résiduelle est retrouvée inchangée dans les urines au bout des 48 heures suivant la prise. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 6 à 12 heures.

- Posologie

Seule la posologie destinée au traitement de la filariose lymphatique à *W. bancrofti*, *B. malayi* et *B. timori* sera développée.

En traitement individuel : il faut respecter une dose poids de 6 mg de diéthylcarbamazine base par kg et par jour pendant 12 à 14 jours. La dose maximale est de 400 mg de DEC base par jour. Le traitement se fera par voie orale, de préférence en prises fractionnées et



après les repas. La cure pourra être renouvelée si besoin est, en respectant un délai de 10 jours au moins.

En traitement de masse : une dose annuelle de 6 mg par kg de DEC base associée ou non à l'ivermectine.

Filarioses occultes : administration de doses poids s'élevant à 6 mg par kg de DEC base pendant 14 à 21 jours. La cure peut-être renouvelée si les symptômes réapparaissent.

Pour le traitement de la loase, la dose initiale administrée sera d'autant plus faible que la microfilarémie est importante pour éviter les réactions secondaires de type allergique. Les doses seront ensuite progressivement augmentées. Il en sera de même pour le traitement de l'onchocercose. Dans ces deux cas, la prise de DEC peut-être associée à une corticothérapie toujours dans le but de limiter au maximum la survenue de réactions allergiques.

- Contre-indication

A noter les patients allergiques au blé (autre que la maladie cœliaque) devront éviter de prendre ce médicament car un excipient à effet notoire est présent dans sa composition, c'est l'amidon de blé.

- Mises en garde et précautions d'emploi

Il n'est pas justifié d'utiliser ce médicament en prophylaxie individuelle de la filariose lymphatique. En traitement individuel, les doses doivent être adaptées chez l'insuffisant rénal (l'excrétion urinaire est diminuée et la demi-vie de la molécule augmentée). Chez l'enfant, les doses quotidiennes doivent être fractionnées et sous surveillance médicale rigoureuse. Il faut également être prudent chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives.

La DEC ne doit pas être administrée lors de crises aiguës de lymphangite.

Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé chez l'animal, et comme il n'existe aucune donnée pertinente sur un possible effet fœtotoxique et ou malformatif chez l'être humain, la DEC ne doit pas être administrée pendant la grossesse, elle est également déconseillée pendant l'allaitement car il n'existe pas d'étude sur le sujet.

Il existe un risque de somnolence sous DEC, il faut donc limiter la conduite de véhicules.

- Effets indésirables

Les effets indésirables indépendants de l'affection sont : nausées, vomissements, anorexie, céphalées et somnolence à forte dose, un surdosage peut entraîner la survenue de vertiges et convulsions dans les cas graves.

En ce qui concerne les effets indésirables dépendants de l'affection, ils sont liés la lyse des microfilaries et varient en fonction de la dose administrée et du type de filariose. Chez des patients atteints d'onchocercose, la première dose de DEC peut être responsable d'une réaction inflammatoire secondaire appelée réaction de Mazzotti. Cette réaction allergique reste le plus souvent localisée au niveau de la peau et des yeux mais peut se généraliser dans des cas graves. L'ensemble des manifestations décrivant la réaction de Mazzotti peut durer plusieurs jours. Dans le cadre de la filariose lymphatique et de la loase, des réactions secondaires ressemblant à la réaction de Mazzotti peuvent apparaître ; elles se manifestent par de la fièvre, des céphalées, un malaise général, des vertiges, des vomissements, de l'urticaire, une protéinurie réversible, et une crise d'asthme. Ces symptômes peuvent apparaître quelques heures après la prise du médicament et disparaissent au maximum le 5<sup>ème</sup> jour de traitement. Chez des patients atteints de loase et ayant une forte charge parasitaire, de rares cas de méningo-encéphalites ont été observés. Lors du traitement des filarioses lymphatiques, la mort des macrofilaries engendre la formation de nodules sous-cutanés palpables, ils peuvent aussi se trouver le long du canal spermatique chez l'homme. Des œdèmes localisés, inflammations autour des vaisseaux, une lymphangite transitoire et un lymphœdème peuvent également survenir.

## 2.2. L'ivermectine ou IVM (Stromectol®)

Ce médicament est disponible en France sous forme de comprimés à 4 mg d'ivermectine dans des boîtes de 4 ou de 20 unités et distribué par le laboratoire MSD (Merck Sharp et Dohme-Chibret). Il est soumis à la liste II. Les boîtes de 20 unités constituent le modèle hospitalier.

- Indications

Il est indiqué dans le traitement de plusieurs parasitoses : celui de la gale sarcoptique humaine, ce traitement ne sera justifié que si le diagnostic clinique ou parasitologique est établi ; celui de la strongyloïdose gastro-intestinale ou anguillulose ; et le traitement de patients atteints de filariose lymphatique à *W. bancrofti* ayant une microfilarémie positive suspectée ou diagnostiquée.

L'ivermectine étant un antihelminthique « à large spectre », des extensions d'AMM (d'autorisation de mise sur le marché) seraient souhaitables pour d'autres indications telles que le traitement de *Larva migrans* cutanée et viscérale ainsi que pour l'onchocercose et la loase.

- Pharmacologie et classification

L'ivermectine est un antihelminthique dérivé de la classe des avermectines (retrouvées dans la composition des insecticides contre les fourmis) isolées à partir de la fermentation de *Streptomyces avermitilis*.

Cette molécule présente une affinité importante pour les canaux chlorure glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. La fixation de l'ivermectine sur ces canaux favorise la perméabilité membranaire aux ions chlorure (Cl<sup>-</sup>), entraînant une hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire. Il en résulte une paralysie neuromusculaire pouvant être mortelle pour certains parasites. Les mammifères ne possèdent pas de canaux chlorure glutamate-dépendants. Les avermectines ne passent pas facilement la barrière hémato-méningée.

Il a été décrit que cette molécule avait le pouvoir d'empêcher la ponte des embryons contenus dans l'utérus des vers adultes femelles. Cela entraîne une négativation du taux de microfilaries présents dans le sang en quelques jours [24].

Des études cliniques réalisées en Afrique, Asie, Amérique du Sud, aux Caraïbes et en Polynésie ont révélé une baisse de la microfilarémie (< à 1%) à *W. bancrofti* dans la semaine qui suit la prise d'une seule dose d'IVM (100 µg/kg minimum). Il a été démontré un effet dose-dépendant sur la période pendant laquelle la microfilarémie et le niveau d'infestation des populations traitées se maintiennent régulés au minimum. D'après ces observations, un traitement communautaire semble justifié afin d'abaisser la transmission du parasite par les moustiques vecteurs au maximum et interrompre la chaîne épidémiologique en traitant le sujet porteur de microfilaries qui constitue l'unique réservoir de filaires de type *W. bancrofti*.

- Pharmacocinétique

La concentration plasmatique de l'ivermectine augmente proportionnellement avec les doses administrées. Le principe actif et ses métabolites sont presque exclusivement excrétés dans les selles durant environ 12 jours ; moins de 1% est éliminé dans les urines. Le cytochrome P4503A4 serait le principal isoforme impliqué dans le métabolisme de cette molécule. La demi-vie plasmatique de l'ivermectine est d'environ 12 heures alors que celle de ses métabolites est de 3 jours.

- Posologie et mode d'administration

Seules les posologies destinées au traitement de la filariose à *W. bancrofti* seront décrites.

En traitement individuel microfilaricide, ce médicament est intéressant à utiliser pour ses propriétés transitoirement paralysantes et stérilisantes sur les filaires mais il est principalement administré dans le cadre de distribution communautaire au cours du GPELF [11].

En traitement de masse : la posologie recommandée est de 150 à 200 µg par kg en une prise unique tous les 6 mois. Dans les zones d'endémie où il est plus simple d'administrer le traitement seulement une fois par an, la posologie sera de 300 à 400 µg par kg en administrer en une prise. La dose maximum, correspondant à un poids de 84 kg et plus, est de 8 comprimés à 3 mg en une seule prise une fois par an. Dans les campagnes de lutte contre la filariose lymphatique, le pèse-personne n'est pas toujours disponible, il est possible d'évaluer la dose à administrer en fonction de la taille du sujet selon le Tableau 1.

Tableau 1 : Dose unique annuelle d'ivermectine à administrer en fonction du poids et/ou de la taille.

Taille (en cm) Poids (en kg)	Dose unique annuelle administrée (en nombre de comprimés à 3 mg)
90 à 119 15 à 25	2
120 à 140 26 à 44	4
141 à 158 45 à 64	6
> à 158 65 à 84	8

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés seront écrasés et dilués dans un peu d'eau avant d'être avalés. La prise se fera à jeun (ne pas manger 2 heures avant ni 2 heures après la prise du médicament), l'influence de l'alimentation sur l'absorption de l'ivermectine n'étant pas encore connue.

- Contre-indication

Allergie à l'un des composants du Stromectol®.

- Précautions d'emploi et mises en garde

Dans le traitement de masse de la filariose lymphatique à *W. bancrofti* mené en Afrique, il est recommandé de ne pas associer la DEC à l'IVM car l'existence de co-endémies à *L. loa* et/ou *O. volvulus* peut-être à l'origine de fortes microfilarémies chez les sujets infestés ce qui augmente considérablement le risque de survenue d'effets indésirables graves (réaction de Mazzotti) liés à l'effet microfilaricide massif et rapide de cette association médicamenteuse.

Il faut limiter la conduite de véhicules à cause du risque de somnolence engendré par la prise de cette molécule.

L'ivermectine ne doit être utilisée que si cela est nécessaire pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, la prise de ce médicament représente une précaution d'emploi. Le traitement des mères ayant l'intention d'allaiter ne sera débuté qu'une semaine après la naissance de l'enfant. L'administration de ce médicament n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 15 kg.

- Effets indésirables

Parmi les effets indésirables indépendants de la parasitose, on note l'éventuelle survenue d'étourdissements, somnolence, tremblements et vertiges, mais également une hyperéosinophilie transitoire, une hématurie et une anomalie de la fonction hépatique. De très rares cas de nécrose épidermique toxique et de syndrome de Steven Johnson ont été rapportés. En cas de surdosage accidentel, les symptômes sont : une mydriase, somnolence, tremblements, ataxie, diminution de l'activité motrice, rash, dermatite de contact, œdème, nausées, vomissements, diarrhées et maux de ventre.

Les effets indésirables liés à la charge parasitaire du patient sont moins fréquents, moins sévères et transitoires par rapport à un traitement par Notézine®. Il faut quand même rester vigilant avec les sujets polyparasités. De rares cas d'encéphalites graves ayant entraînés la mort ont été rapportés chez des patients atteints de loase. Lors du traitement de la filariose lymphatique à *W. bancrofti*, l'intensité des effets indésirables ne semble pas corrélée à la dose d'IVM administrée mais seulement à la charge microfilarienne sanguicole. Les effets décrits en cas de forte charge parasitaire (*W. bancrofti*) sont : fièvre, céphalées, asthénie, myalgies, arthralgies, troubles digestifs, toux avec sensation de gêne respiratoire, hypotension orthostatique, frissons, vertiges et sueurs diffuses, et parfois des douleurs ou une sensation de gêne au niveau des testicules.

### **2.3. L'albendazole ou ALB (Zentel® et Eskazole®)**

La monographie de la spécialité Zentel® est décrite dans ce paragraphe. Il appartient à la liste II, il est donc soumis à prescription médicale. La spécialité Eskazole® correspond à

un médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle indiqué dans le traitement de l'échinococcose (boîtes de 56 comprimés de 400 mg à croquer ou à avaler).

Le Zentel® est distribué par le laboratoire GSK (GlaxoSmithKline) sous forme de boîtes de un comprimé à 400 mg, ou de suspension buvable en flacon de 10 mL à la concentration de 400 mg/10 mL.

- Indications

L'albendazole est indiqué dans le traitement de nombreuses helminthoses : l'oxyurose (*Enterobius vermicularis*), l'ascaridiose (*Ascaris lumbricoïdes*), l'ankylostomose (*Ankylostoma duodenale*, *Necator americanus*), la trichocéphalose (*Trichuris trichiura*), l'anguillulose (*Strongyloïdes stercoralis*), le taeniasis (*Taenia saginata*, *T. solium*) uniquement si d'autres parasitoses sensibles à l'ALB sont associées, les giardioses de l'enfant (*Giardia intestinalis* ou *duodenalis*) et la trichinellose (*Trichinella spiralis*).

L'indication pour le traitement et la prévention de la filariose lymphatique à *W. bancrofti* n'est pas mentionnée dans le Vidal 2014. Pourtant, ce médicament est bel et bien utilisé à la dose de 400-600 mg en une prise unique annuelle dans le cadre de campagnes communautaires orchestrées par l'OMS, associé à l'IVM (300-400 µg/kg) ou à la DEC (6 mg/kg). Il serait donc souhaitable qu'il y ait une extension d'AMM pour cette indication [51].

- Pharmacologie et classification

L'albendazole est un antihelminthique qui agit sur les nématodes, les cestodes et certains protozoaires. C'est un carbamate de benzimidazole. Ce médicament exerce une action sur le cytosquelette des helminthes, il va inhiber la polymérisation des tubulines et leur incorporation dans les microtubules, empêchant ainsi l'absorption du glucose ce qui entraîne la mort du parasite. Les microtubules cytoplasmiques dégénèrent, ce qui conduit à la libération d'enzymes protéolytiques et hydrolytiques responsables de la lyse cellulaire.

En règle générale, les médicaments antiparasitaires peuvent agir à plusieurs niveaux : sur la cuticule et les membranes, sur le milieu intracellulaire (polymérisation de la tubuline, phosphorylation oxydative, métabolisme des glucides, synthèse des protéines, et synthèse des acides nucléiques), et sur le système nerveux du parasite. Ici, l'action sur la tubuline par inhibition de la polymérisation conduisant à une désorganisation de la cellule et une lyse cellulaire vise tous les eucaryotes (nématodes, cestodes, et trématodes y compris au stade larvaire). Ce mécanisme est par contre peu sélectif, il y a donc un risque de tératogénicité pour certaines de ces molécules appartenant à la grande famille des benzimidazoles qui auront un spectre plus ou moins large selon la structure chimique de la molécule [56].

- Pharmacocinétique

Lors de l'administration par voie orale, moins de 5% d'ALB est absorbé, seule cette fraction est métabolisée en albendazole sulfoxyde et sulfone. Le métabolite actif circulant est l'albendazole sulfoxyde, sa concentration plasmatique maximale est atteinte environ 2h30 après la prise. Sa demi-vie plasmatique est de 8h30. Le sulfoxyde d'albendazole et les autres métabolites sont majoritairement éliminés par voie biliaire, une faible proportion est éliminée par voie urinaire.

- Posologie

Elle est fonction de la parasitose. Il n'y a pas de posologie destinée au traitement et à la prévention de la filariose lymphatique dans le Vidal 2014 puisque l'AMM pour cette indication n'existe pas. En pratique, lors de traitement de masse, une dose unique annuelle d'un comprimé à 400 mg ou un flacon de 10 mL (400 mg/10 mL) de Zentel® est administré avec la DEC ou l'IVM suivant les zones d'endémie.

- Contre-indications

Absolue : allergie aux composants du Zentel®

Relative : l'albendazole est déconseillé pendant la grossesse, un effet tératogène ayant été observé chez l'animal. Le passage de cette molécule dans le lait maternel n'est pas connu.

- Précautions d'emploi et mises en garde

Il y a un risque de survenue de leucopénie, pancytopénie et augmentation du taux de transaminases en cas d'administration de fortes doses (800 mg/jour), il sera donc recommandé de surveiller la numération formule sanguine (NFS) et la fonction hépatique au début du traitement.

- Effets indésirables

Possible survenue de troubles gastro-intestinaux, céphalées, et vertiges. Lors de traitements prolongés, plusieurs troubles ont été rapportés : une alopecie réversible, de la fièvre, une anomalie de la numération formule sanguine (leucopénie, pancytopénie) et de la fonction hépatique (augmentation des transaminases) et un rash.

## 2.4. La doxycycline

La doxycycline est un antibiotique à usage systémique de la famille des tétracyclines.

- Indications

Ce médicament est utilisé dans le traitement d'infections d'origines variées, il est notamment administré dans le traitement de l'acné inflammatoire. La doxycycline possède déjà une indication en parasitologie, dans le traitement prophylactique du paludisme (Doxypalu®)



du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, contre-indication ou intolérance à la méfloquine [34].

Les médicaments antifilariens n'ont qu'un faible effet sur les nématodes adultes. La recherche s'oriente vers des molécules ayant un pouvoir macrofilaricide. De plus, ces traitements étant administrés de façon massive dans le cadre des campagnes communautaires contre la filariose lymphatique, des résistances pourraient se développer contre les thérapeutiques classiques, il faut avoir les moyens de les anticiper. Parmi les pistes les plus prometteuses, le traitement contre la bactérie *Wolbachia*, endosymbiote intracellulaire de nombreuses espèces de filaires animales mais aussi humaines comme *W. bancrofti*, *Brugia spp.* et *O. volvulus* (pas chez *L. loa*) par la doxycycline entraîne indirectement la mort du ver adulte en tuant cette bactérie. Cet effet macrofilaricide, même indirect, est important comparé à celui des trois médicaments utilisés jusque là. Seule la combinaison [albendazole+diéthylcarbamazine] aurait un effet macrofilaricide comparable à celui de la doxycycline [57] [58].

Cette dernière indication n'est pas mentionnée dans le Vidal 2014, une extension d'AMM serait là aussi souhaitable.

- Pharmacologie

Cette molécule inhibe la synthèse protéique des bactéries. Elle augmente l'excrétion sébacée, et possède une action anti-inflammatoire et antilipasique.

Concernant l'action de cet antibiotique sur les filaires, les premières données suggèrent que la bactérie *Wolbachia* serait un médiateur important dans la lymphangiogenèse. Ainsi lorsque cette bactérie est tuée par la doxycycline, cela entraîne une diminution des facteurs de croissance spécifiques des vaisseaux lymphatiques responsables des déformations des vaisseaux lymphatiques [57].

Cette molécule aurait, au même titre que l'IVM, un effet stérilisant sur les macrofilaires femelles [58].

- Pharmacocinétique

L'absorption de la doxycycline est rapide (concentration efficace dès la 1<sup>ère</sup> heure) et pratiquement complète dans la partie haute du tube digestif. Elle n'est pas modifiée par la prise d'un repas. La distribution de la molécule est bonne, à la fois dans le milieu intra- et extracellulaire. L'élimination du médicament se fait en partie dans les urines et dans les selles, trois jours environ après la prise.

- Posologie

Tableau 2 : Schémas thérapeutiques antifilariens classique et nouveau

Type de traitement	Infection	Posologie
Traitement individuel classique	FL* sans co-infection	DEC 6 mg/kg pendant 12 jours, avec une dose initiale diminuée si forte microfilarémie pour un total de dose cumulée de 72 mg/kg
	FL* avec lymphœdème	Chimiothérapie + soins journaliers du lymphœdème**
Traitement de masse classique	FL*, hors Afrique	DEC 6 mg/kg + ALB 400 mg, 1 fois par an
	FL*, avec lymphœdème	Chimiothérapie + soins quotidiens du lymphœdème**
<b>Chimiothérapie anti-<i>Wolbachia</i></b>	FL*, sans co-infection avec l'onchocercose	Doxycycline 200 mg/j pendant 6 semaines, + 1 dose de DEC 6 mg/kg à la fin du traitement par doxycycline et une autre dose de DEC 3 à 6 mois plus tard
	FL*, avec lymphœdème	Chimiothérapie + soins quotidiens du lymphœdème**

(d'après [57])

\* FL = Filariose Lymphatique

\*\* Soins quotidiens du lymphœdème : les causes primaires de la progression des lymphoedèmes et de l'éléphantiasis sont les surinfections bactériennes et fongiques ; cette progression peut être ralentie, stoppée, voire même inversée dans certains cas (la taille de l'éléphantiasis peut diminuer de façon spectaculaire) grâce à des soins d'hygiène simples. Il faut : nettoyer le membre atteint de lymphoedème à l'eau claire, fraîche, et au savon antiseptique, sécher délicatement en tamponnant à l'aide d'un linge propre, il est possible d'utiliser des antiseptiques et antifongiques locaux ; les ongles doivent être courts et propres ; mobili-

ser au maximum le membre atteint et surélever la jambe atteinte la nuit et autant que possible [59].

La chimiothérapie anti-*Wolbachia* constitue à l'heure actuelle seulement un traitement individuel contre la filariose lymphatique et/ou l'onchocercose (pour le traitement de l'onchocercose, seule la doxycycline sera administrée comme cela est décrit dans le tableau) étant donné le schéma thérapeutique difficile à mettre en œuvre pour un traitement de masse mais aussi les nombreux effets indésirables et contre-indications de cet antibiotique.

- Contre-indications

L'administration de cette molécule est contre-indiquée en cas d'allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines ; chez l'enfant de moins de 8 ans à cause du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail ; de traitement concomitant avec des rétinoïdes (risque d'hypertension intracrânienne) ; chez la femme enceinte à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, en raison du risque d'anomalie du bourgeon dentaire ou de dyschromie dentaire chez l'enfant.

La prise de cet antibactérien pendant l'allaitement constitue une contre-indication relative.

- Recommandations et mises en garde

En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux rayons U.V pendant toute la durée du traitement qui sera interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées de type érythème.

En raison des risques d'atteintes œsophagiennes, il est important de s'assurer que les modalités d'administration recommandées sont respectées (les comprimés doivent être avalés au milieu d'un repas avec un verre d'eau et au moins une heure avant le coucher ; ils peuvent également être délayés dans un verre d'eau en agitant bien la suspension obtenue afin d'avaler la totalité du médicament).

- Effets indésirables

Risque de dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant de moins de 8 ans.

Possible survenue de troubles digestifs dont une dysphagie, une oesophagite pouvant aller jusqu'à l'ulcération oesophagienne en cas de prise du médicament en position couchée avec une faible quantité d'eau.

Les réactions allergiques à la molécule se manifesteront par de l'urticaire, un rash, un prurit, une réaction anaphylactique pouvant aller jusqu'à l'œdème de Quincke.

Des réactions de photosensibilisation peuvent survenir en cas d'exposition au soleil.

Des troubles hématologiques tels que : anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie et éosinophilie peuvent se manifester lors de traitement par des tétracyclines.

### **3. La prise en charge symptomatique des patients**

Les soins d'hygiène quotidiens ainsi que le traitement précoce de tout début d'infection ou blessure chez un patient atteint de lymphangite récidivante, lymphoedème ou éléphantiasis constituent des mesures essentielles de cette prise en charge. Le port de chaussures adaptées et des bandages compressifs peuvent être associés ces mesures. Ces soins cliniques limitent la fréquence de crises aiguës et par suite l'évolution vers la maladie chronique. Même les cas extrêmes d'éléphantiasis peuvent être améliorés au fil du temps grâce à l'application de ces recommandations.

#### **3.1. Prise en charge d'une dermo-lymphangio-adénite aiguë (DLAA) et des épisodes de chylurie**

La crise aiguë se manifeste par une douleur intense, de la fièvre, des frissons et des nausées, il peut y avoir une inflammation ou une rougeur au niveau d'un membre ou des organes génitaux mais ce n'est pas systématique.

Il faut rafraîchir la zone touchée avec de l'eau froide, appliquer des compresses froides jusqu'à disparition de la douleur. Il est conseillé de bien s'hydrater et d'éviter de bouger. Un traitement symptomatique de type antipyrétique, anti-inflammatoire et antalgique peut être administré. Une antibiothérapie à spectre large est parfois nécessaire (amoxicilline ou érythromycine) [13] [59].

Lors d'épisodes de chylurie, le repos est nécessaire et un régime alimentaire spécifique est instauré (l'apport en lipides doit se faire par des triglycérides à chaînes moyennes) [24].

#### **3.2. La chirurgie**

La chirurgie en cas d'hydrocèle (exérèse du sac) ou d'éléphantiasis existe et se fait en milieu hospitalier. Cela reste en général un traitement secondaire après la chimiothérapie et qui intervient à des stades chroniques avancés. Néanmoins, dans des foyers très endémiques, la chirurgie de l'hydrocèle ou de l'éléphantiasis des parties génitales est fréquemment pratiquée (Figure 15) [51].

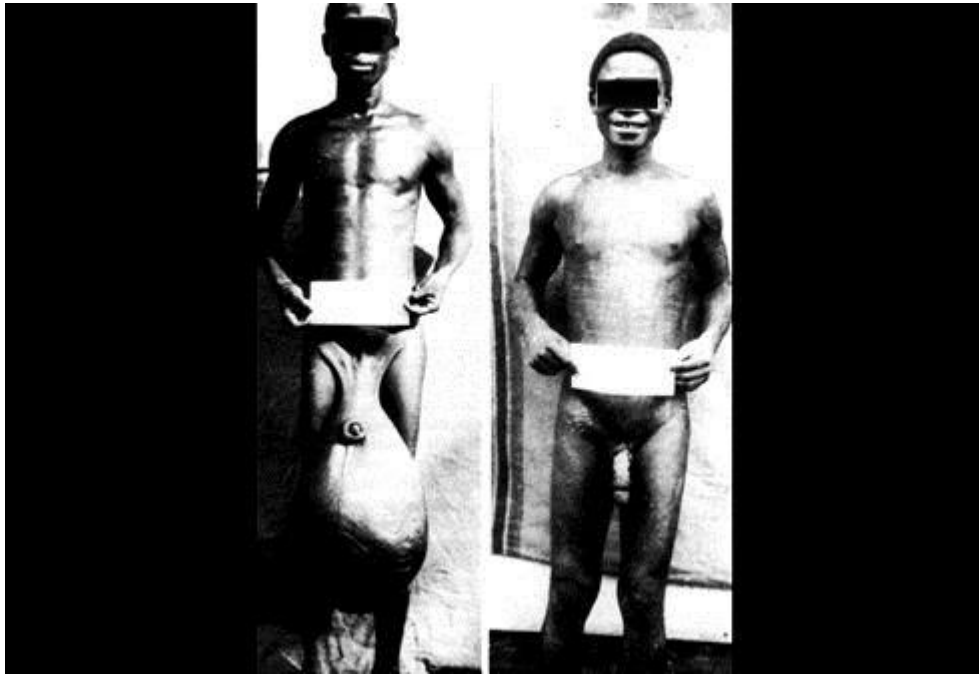


Figure 15 : Eléphantiasis scrotal avant et après chirurgie  
(Collection du Pr Galliard)

Le traitement chirurgical des atteintes chroniques au niveau des membres, d'une chylurie ou de varices lymphatiques est d'une part plus difficile à opérer et d'autre part moins indiqué dans la mesure où cela peut entraîner des complications et des récives. Seuls les sujets jeunes qui sont touchés par des atteintes chroniques et invalidantes pourront bénéficier de cette chirurgie [24].

## 4. Prévention

### 4.1. Lutte contre le parasite

#### 4.1.1. Place du traitement médicamenteux de masse (TMM) dans le programme mondial contre la filariose lymphatique

Ce traitement est administré dans le cadre du programme mondial de lutte contre la filariose lymphatique (GPELF) dont l'objectif premier est de maintenir une charge parasitaire nulle ou presque dans la population entière d'une zone d'endémie et cela pendant 5 ans au moins, correspondant à la durée de vie estimée du parasite (on sait maintenant que cette durée de vie peut être plus longue et donc que cette période doit être supérieure à 5 ans). Les différentes étapes à suivre par chaque région endémique entrant dans le programme mondial de lutte contre la filariose lymphatique sont résumées dans le schéma qui suit (Figure 16) :

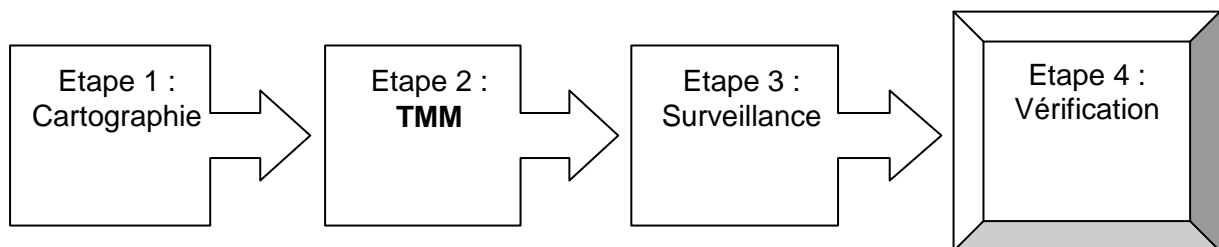


Figure 16 : Etapes successives du GPELF pour interrompre la transmission de la filariose

#### 4.1.2. Traitement médicamenteux de masse (TMM)

Le choix de la thérapeutique et le protocole d'administration doit tenir compte du contexte épidémiologique (co-endémicité ou non avec la filariose lymphatique) de chaque région endémique. A l'heure actuelle, il existe trois contextes différents :

- Régions où ni l'onchocercose, ni la loase ne coexistent avec la filariose lymphatique (c'est le cas de la Polynésie française) : trois types de traitement sont possibles ; ALB (400 mg) + DEC (6 mg/kg) en prise unique annuelle pendant 4 à 6 ans (au minimum...), cette association médicamenteuse est administrée entre autres en Polynésie française ainsi que dans les autres îles du Pacifique ; ALB (400 mg) + IVM (200 µg/kg) en prise unique annuelle pendant 4 à 6 ans au moins ; le remplacement dans l'alimentation quotidienne du sel de cuisine par du sel enrichi en DEC (0,2 à 0,4%) pendant au minimum 6 mois – 1 an, ce traitement a eu lieu en Chine, il a obtenu de très bons résultats puisque ce pays a at-



teint les objectifs fixés par le GPELF et se trouve maintenant à l'étape de surveillance du programme.

- Régions où l'onchocercose co-existe avec la filariose lymphatique : l'association IVM (200 µg/kg) + ALB (400 mg) en une prise unique annuelle est administrée pendant 4 à 6 ans au moins. La molécule de DEC ne peut pas être employée à cause du risque de survenue d'effets secondaires graves de type allergique en réponse à la lyse massive et brutale de parasites engendrée par ce médicament.
- Régions où la loase et la filariose lymphatique co-existent : on utilise également l'association IVM (200 µg/kg) + ALB (400 mg) pendant 4 à 6 ans au moins, pour les mêmes raisons évoquées dans le cas d'une co-endémicité avec l'onchocercose [8] [51].

En 2012 par exemple, d'après le dernier rapport de situation de l'OMS concernant le programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique (GPELF), les sujets vivants en zone d'endémie ont reçu une association médicamenteuse composée de DEC + ALB ou d'IVM + ALB, à l'exception du Brésil où le traitement est seulement composé d'une prise annuelle de DEC [8].

#### 4.1.3. Vers un nouveau TMM plus efficace ?

Tableau 3 : Modèle théorique prédisant la durée nécessaire du TMM en fonction de sa nature

TMM	Proportion de macrofilaires tuées (en %)	Proportion de microfilaires tuées (en %)	Nombre de tours nécessaires pour éliminer la FL* en fonction de la couverture de la population cible :	
			Couverture de 65%	Couverture de 85%
IVM+ALB	35	100	10 ans	6 ans
DEC	50	70	8 ans	5 ans
DEC+ALB	65	70	6 ans	4 ans
Doxycycline	80	0	6 ans	4 ans

(d'après [58], modèle théorique basé sur la zone endémique de Pondicherry en Inde)

\* FL : filariose lymphatique

Ce modèle prédit l'efficacité de la doxycycline si elle était utilisée en traitement de masse. Il montre qu'elle serait plus performante que l'association IVM+ALB et que la DEC seule, et d'un niveau d'efficacité équivalent à l'association DEC+ALB même si la doxycycline n'a à priori aucun effet sur les microfilaires. Il faut nuancer ces données, l'expérience sur l'administration de traitement communautaire a montré que ces durées de traitement sont rarement suffisantes pour éradiquer la maladie, cela reste un modèle théorique où les paramètres rencontrés sur le terrain ne sont pas forcément pris en compte.

#### 4.2. Lutte contre les vecteurs

Elle combine des moyens de lutte chimique ou biologique avec un assainissement du milieu extérieur pour supprimer les gîtes de reproduction des moustiques. L'utilisation de moustiquaires imbibées d'insecticides constitue la lutte passive. Nous verrons dans la troisième et la quatrième partie, le détail de ces actions à travers l'exemple de la Polynésie française.

La lutte contre les vecteurs représente une action complémentaire au TMM. Il est souvent écrit dans les publications analysant le programme mondial contre la filariose lymphatique que cette lutte est surtout importante dans les régions où le paludisme coexiste et dans les zones de filariose lymphatique à *B. malayi* car il existe un réservoir animal contrairement à la filariose lymphatique à *W. bancrofti* où le réservoir est strictement humain. Or, tout porte à croire que la lutte antivectorielle ne doit pas être mise de côté dans les campagnes nationales et régionales, en particulier si l'on considère les phénomènes (de facilitation ou de limitation) régissant le rendement parasitaire chez l'insecte vecteur (proportion de microfilaires ingérées atteignant le stade infectant) [20] [60].

Il est évident que les programmes de traitement vermifuges à grande échelle sont nécessaires dans les régions du monde où ces parasitoses constituent encore un véritable fardeau socio-économique afin d'aider les enfants comme les adultes à mener une vie normale. Les études en cours portent sur la possibilité de mise au point d'un vaccin, sur l'adaptation de médicaments vétérinaires et sur l'action de plantes médicinales. En ce qui concerne la recherche sur les plantes médicinales, une étude a montré que l'extrait de feuilles d'*Azadirachta indica* (plante utilisée en médecine traditionnelle indienne « Ayurveda ») contenant un polyphénol pourrait avoir des effets antifilariens sur une espèce de filaire de la famille des *Onchocercidae*, *Setaria cervi*, vivant dans la cavité abdominale des bovidés [61] [62].

## TROISIEME PARTIE : LA POLYNESIE FRANCAISE ET LA FILARIOSE LYMPHATIQUE

# 1. Les protocoles de lutte contre la filariose lymphatique en Polynésie française

## 1.1. Contexte historique de la maladie sur le territoire

L'Océanie est un continent historiquement touché par la filariose lymphatique, sur 22 pays insulaires formant ce continent, 16 d'entre eux sont endémiques. Dès 1865, la langue polynésienne savait déjà distinguer la pathologie aiguë fébrile qui se dit « feefee » des manifestations de la pathologie chronique de type éléphantiasis qui se disent « mariri ». La raison de la présence de cette endémie sur ce territoire est intimement liée à la zone de répartition de l'insecte vecteur de cette parasitose, *A. polynesiensis* (Figure 17). C'est une espèce essentiellement présente sur l'île Fidji et en Polynésie. A partir de son foyer d'origine Fidji-Tonga-Samoa, l'aire de répartition de ce moustique s'est étendue à d'autres îles du triangle polynésien (en bleu sur la Figure 17). Son gîte larvaire principal est représenté par les terriers de crabes terrestres mais il a pu se développer dans d'autres types de gîtes comme les creux dans les arbres, les trous dans les rochers et les noix de coco rongées par les rats ou abandonnées lors du ramassage du coprah (culture encore très répandue dans l'Archipel des Marquises). La répartition des variétés du parasite dépend de celle des insectes vecteurs : à l'Ouest de la ligne de Buxton (en trait vert sur la Figure 17), le parasite présent est *W. bancrofti* de type périodique nocturne, tandis qu'à l'Est de cette ligne, c'est le parasite *W. bancrofti* var. *pacifica* de type subpériodique diurne qui colonise la zone. Cette ligne délimite également la limite orientale des Anophèles, principaux vecteurs avec certains *Culex* des formes périodiques nocturnes du parasite. Le parasite responsable de la filariose lymphatique en Polynésie française est *W. bancrofti* var. *pacifica* de type subpériodique diurne. Rappelons que la périodicité nocturne signifie que les microfilaires n'apparaissent que la nuit dans la circulation périphérique alors que périodicité de type subpériodique diurne signifie que les microfilaires sont présentes dans la circulation périphérique de jour comme de nuit mais seront plus nombreuses le jour. Dès les années 1920, des chercheurs ont pu démontrer le rôle de vecteur principal d'*A. polynesiensis* dans la transmission de la filariose lymphatique dans les îles de Polynésie française [63] [64] [65].

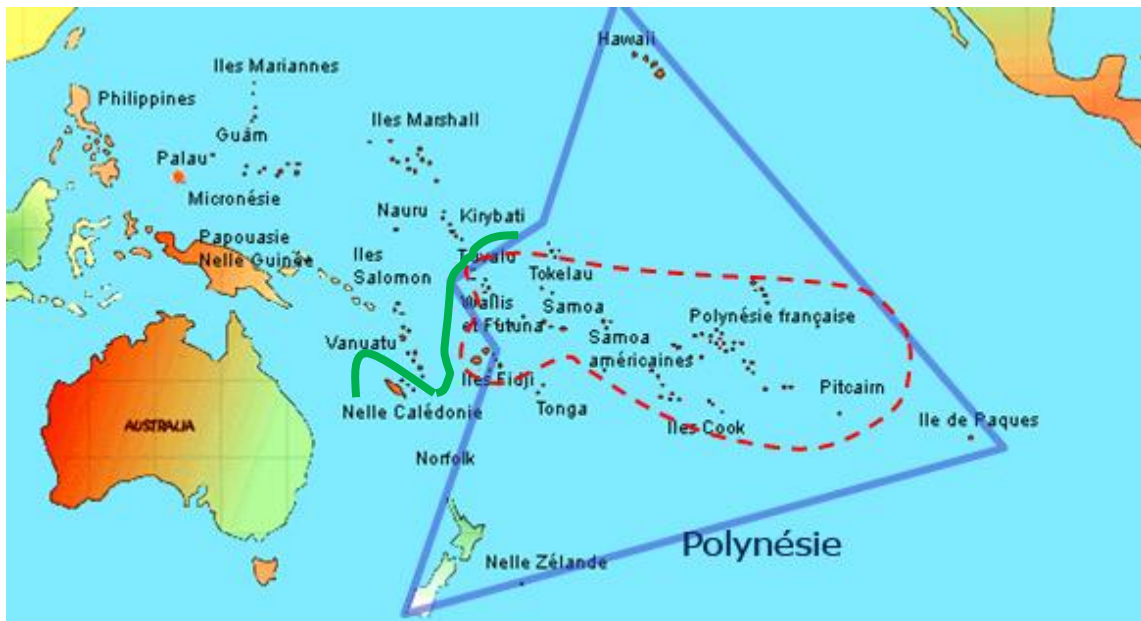


Figure 17 : Répartition d'*Aedes polynesiensis* dans le Pacifique Sud (en pointillés rouge)  
(d'après Failloux A. / ilm.pf)

Trait bleu : triangle polynésien

Trait vert : ligne de Buxton

Au cours du siècle dernier, de nombreuses études ont révélé le niveau d'atteinte de la population, et cela grâce à des sources hétérogènes qu'il faut savoir interpréter : des études se sont intéressées à mesurer la prévalence de la microfilarémie tandis que d'autres ont plutôt évalué la prévalence de l'antigénémie filarienne. Dans les années 1940, entre 30 et 50% des polynésiens étaient touchés par la filariose, environ 10% étaient atteints d'éléphantiasis et 8% atteints d'hydrocèle. Les premières enquêtes parasitologiques sur l'endémie filarienne ont été réalisées à Tahiti (plus précisément à Paea, commune située au sud de l'île) en 1948, grâce à William Robinson, ingénieur naval américain et important mécène de la lutte contre la filariose en Polynésie française. Les résultats révèlent que 40% des habitants sont porteurs de microfaires, que la maladie concerne 82% des foyers et que 9% présentent un éléphantiasis. Une autre enquête, réalisée quelques années plus tard dans toute l'île de Tahiti sur un plus grand nombre de sujets, viendra confirmer la situation endémique du territoire pour cette parasitose : 32% des sujets analysés sont microfilarémiques et 12% présentent une forme clinique de la maladie. A la suite de ce constat alarmant au début des années 1950, une prise en charge thérapeutique de la filariose va se mettre en place en Polynésie française [64] [66].

## 1.2. Evolution des protocoles thérapeutiques depuis les années 1950

### 1.2.1. « L'ère » de la diéthylcarbamazine (DEC)

En 1949, l'Institut de Recherches Médicales est créé pour se consacrer à la lutte contre la filariose, il deviendra par la suite l'actuel Institut Louis Malardé. Des travaux préliminaires ont permis de décrire les aspects cliniques, parasitologiques, épidémiologiques, entomologiques et thérapeutiques de l'affection. Dans les années 1950, la Polynésie française et les îles Samoa ont été parmi les premiers pays insulaires à organiser des plans de lutte contre la filariose lymphatique grâce à de nombreuses recherches sur l'efficacité de diéthylcarbamazine (DEC ou Notézine®) administrée en traitement communautaire qui à l'époque était encore le seul traitement antifilarien disponible. En effet, de 1948 à 1950, la dose thérapeutique efficace de DEC est recherchée grâce à différents protocoles testés dans les communes de Tahiti. L'administration d'une dose de DEC (6 mg/kg) une fois par mois en traitement communautaire est retenue. La distribution se fait grâce à des bénévoles qui se déplacent chez les gens, elle est orchestrée par l'Institut Louis Malardé. En 1953, tous les habitants de Tahiti ont reçu cette dose mensuelle de DEC. Les résultats obtenus sont très positifs, la prévalence globale de la microfilarémie passe de 17,6% à 7,3% et le nombre de moustiques vecteurs infestés baisse d'environ 40%. Entre 1955 et 1967, trois schémas thérapeutiques sont testés, afin de trouver la périodicité du traitement la plus efficace. De 1955 à 1961, la posologie adoptée correspond à une dose de DEC de 6 mg/kg une fois par mois pendant un an ; la prévalence de la microfilarémie diminue pendant cette période mais moins rapidement que les années précédentes. De 1961 à 1964, une nouvelle posologie consiste à administrer une dose de DEC (6 mg/kg) pendant 6 jours tous les 6 mois ; les résultats obtenus ne sont pas très bons, on note même une légère aggravation de la situation. De 1964 à 1967, une dernière posologie est testée, elle correspond à la prise d'une dose de DEC (6 mg/kg) un jour tous les 2 mois, les résultats témoignent d'une amélioration globale. Il est clair que le traitement une fois par mois est le plus efficace, on voit aussi que cette distribution de DEC à l'échelle communautaire porte ses fruits, les résultats des premières actions menées à Tahiti ont été spectaculaires : le taux de prévalence a chuté de 32% en 1947 à 7% en 1955 (Figure 18) [64].

Parallèlement à ces tests sur la DEC, une étude américaine est réalisée sur plusieurs dérivés arsenicaux dont la structure chimique est proche du mélsarsoprol ou Arsobal® (indiqué dans le traitement de la maladie du sommeil) mais le rapport bénéfice-risque ne va pas en faveur d'une nouvelle indication dans le traitement de la filariose lymphatique. Cette nouvelle piste thérapeutique est donc abandonnée.

Au début des années 1960, le nombre de sujets atteints de différentes formes cliniques de la maladie continue de baisser, au moins à Tahiti et l'on se demande si cette parasitose est

toujours un problème de santé publique à ce moment-là (Figure 18). De plus, ce dispositif nécessite beaucoup de moyens, un trop grand nombre d'agents de santé, et cela n'est pas applicable sur du long terme et à grande échelle, il faut donc simplifier la distribution de médicaments. C'est pourquoi, il est décidé de ne distribuer désormais le médicament qu'aux seuls sujets porteurs de microfilaries à partir de 1967. Les avantages consistaient à focaliser le traitement sur les seuls porteurs dont on espérait alors une meilleure acceptabilité du traitement. Le taux de prévalence de la microfilarémie a stagné autour de 5% et les inconvénients de cette stratégie étaient importants : nécessité d'un dépistage parasitologique préalable et d'une cartographie exhaustive pour repérer les porteurs de microfilaries. Le rapport coût-efficacité restait douteux, compte tenu des moyens encore très importants nécessaires à cette stratégie. On a assisté alors à un retour progressif à la première stratégie, à savoir un traitement de masse de toute la population. La fin des années 1960 correspond à une époque charnière dans la campagne de lutte contre la filariose en Polynésie française, c'est la fin du mécénat américain. Le programme de lutte et de recherche sur la filariose lymphatique devient une responsabilité uniquement locale. Un essai réalisé à Moorea démontre qu'un traitement de masse généralisé à toute la population est la meilleure solution (diminution de la prévalence globale de la microfilarémie de 49% à 1,1% en 3 ans). Ainsi, un protocole officiel est arrêté en 1974 : le traitement de masse de toute la population avec une prise unique annuelle de DEC à 6 mg/kg. Le programme de lutte prévoit une distribution de comprimés à domicile par des équipes mobiles d'agents antifilariens de l'Institut Louis Malardé. Là encore les résultats ont été spectaculaires puisque le taux de prévalence de la microfilarémie est passé de 5% à 1,5% en 1983. Ce traitement communautaire en doses espacées, novateur pour l'époque, laisse entrevoir la possibilité d'éradiquer la filariose lymphatique sur le territoire. Hélas, les progrès réalisés dans le même temps dans les techniques de diagnostic révèlent que cet espoir est trop optimiste pour le moment. De plus, l'acceptation du traitement par les populations n'est pas toujours idéal, un accroissement de l'absentéisme est constaté [64].



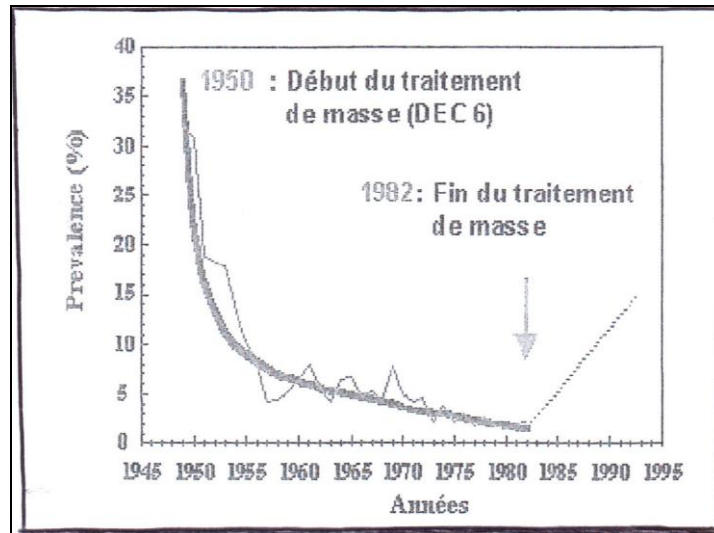


Figure 18 : Evolution de la prévalence globale de la microfilarémie en Polynésie française (Institut Louis Malardé)

En 1983, une nouvelle stratégie, moins contraignante, est adoptée : une dose bi-annuelle de DEC à 3 mg/kg qui est uniquement disponible dans les centres fixes de la Direction de la Santé Publique. La distribution, maison par maison, par des équipes mobiles, est arrêtée. Le programme de lutte contre la filariose est désormais sous la dépendance de la direction polynésienne de la santé et il n'est pas considéré comme essentiel à cette époque. L'institut Louis Malardé qui s'est occupé de ce programme en Polynésie française depuis son commencement, tant au niveau des recherches, que dans sa mise en place et dans sa surveillance est mis de côté. Les conflits naissants entre ces organismes ne sont pas une bonne chose pour l'éradication de la filariose lymphatique sur le territoire. En 1993, les 10 ans d'application de cette dernière stratégie médicamenteuse donnent des résultats très mitigés d'une île à une autre : dans les îles où la population est « docile » et respecte ce nouveau protocole, comme à Maupiti (petite île des Iles Sous Le Vent proche de Bora-Bora), aux Australes et dans les Tuamotu-Gambier, les résultats sont excellents ; dans les autres îles où cette stratégie n'est pas respectée, les courbes de prévalence de la microfilarémie remontent de façon rapidement inquiétante, à des niveaux qui atteignent en quelques années la situation des années 1950. A Raiatea (île faisant partie des Iles Sous Le Vent dans l'Archipel de la Société) par exemple, la prévalence de la microfilarémie est remontée de 6,4% à 21,4% en dix ans.

Face à cet échec stratégique, le Ministère polynésien de la Santé décide de revoir l'organisation du programme en reprenant la distribution de masse de la DEC en 1993. Il est alors décidé d'instituer deux journées annuelles « filariose » à date fixe pour l'ensemble du territoire et surtout de mettre en place des points de distribution publique pour se rapprocher

de la population. Le dosage reste le même : une prise deux fois par an de DEC à 3 mg/kg. Le service d'hygiène et de salubrité publique a assuré la coordination des dix campagnes réalisées pendant ce programme de 5 ans. L'objectif était d'arriver au bout de 5 ans d'application de ce programme à une prévalence globale de microfilarémie de moins de 5% sur l'ensemble de la Polynésie française [64] [67].

### **1.2.2. « L'ère » de l'ivermectine (IVM) jusqu'à l'instauration du PacELF**

A partir de 1986 et pendant plus de 30 ans, la recherche, notamment en Polynésie française, s'est orientée sur la mise en évidence de l'efficacité sur les filaires à différents stades de leur vie d'une autre molécule, l'ivermectine (IVM). A la dose de 100 µg/kg, cette molécule possède une activité microfilaricide immédiate associée à une bonne tolérance. Des tests révèlent qu'à plus forte dose, 400 µg/kg, l'IVM est encore plus efficace. Des essais sont effectués sur la bithérapie DEC (6 mg/kg) associée à l'IVM (400 µg/kg) d'abord sur un faible échantillon, ensuite un essai de phase II est réalisé puis une étude en double-aveugle de phase III est organisée sur l'île de Moorea et enfin un essai de phase IV est réalisé sur un échantillon de 4000 habitants de l'île de Tahaa (située à côté de Bora-Bora et appartenant aux Iles Sous Le Vent). Les chercheurs de l'Institut Louis Malardé sont enthousiastes quant aux résultats obtenus, ils souhaitent mettre en place cette bithérapie sous forme d'une administration unique annuelle à l'ensemble des habitants, éventuellement associée à l'usage quotidien de sel notéziné (sel contenant de la DEC) dans le but d'éliminer la filariose lymphatique en l'an 2000. Malheureusement, suite à une nouvelle incompréhension entre le gouvernement polynésien et les scientifiques, ce projet n'a pas pu se mettre en place. En effet, en 1995, le Ministère polynésien n'a pas accepté la proposition de don de cette association médicamenteuse par un laboratoire pharmaceutique [64] [67].

Entre 1993 et 1999, 14 campagnes semestrielles de traitement médicamenteux de masse (TMM) ont été réalisées par administration de DEC seule en Polynésie française. Dès 1998, l'Assemblée mondiale de la santé a lancé une ambitieuse politique d'éradication mondiale de la filariose lymphatique en tant que problème de santé publique, elle a en effet considéré que des moyens existaient pour mener à bien cette mission, tant au niveau des outils de diagnostic que de la thérapeutique. Un autre médicament antifilarien, l'albendazole (ALB) est reconnu comme ayant possiblement des effets macrofilaricides et il fait l'objet d'une donation par le laboratoire qui le produit. Au niveau régional, cette dernière stratégie nommée PacELF (« Pacific Elimination of Lymphatic Filariasis »), est adoptée par la Polynésie française, cet acte étant officialisé par l'arrêté territorial du 28 octobre 1999 (Annexe 2). Ainsi, entre 2000 et 2007, huit campagnes annuelles ont été effectuées avec l'association médicamenteuse DEC+ALB dans le cadre du PacELF. Cette année, en 2014, la 15<sup>ème</sup> campagne annuelle a été entamée au mois de mars toujours par bithérapie DEC+ALB, même si le rap-

port de situation 2012 publié par l'OMS indique à cette date seulement 8 ans de TMM. Ce chiffre est erroné, ce rapport doit uniquement s'appuyer sur la seule étude sur l'évaluation de la prévalence globale de la FL réalisée en 2008 et publiée en décembre 2009 ; et qui préconisait 8 tours annuels de traitement de masse [68] [8].

### 1.2.3. Evolution de la prise en charge des manifestations cliniques

A côté de la création de l'Institut de Recherches Médicales, un service de soins dédié aux patients atteints de lésions chroniques est mis en place dans les années 1950. Pour le traitement des manifestations aiguës de type lymphangite, une préparation à base d'anatoxine streptococcique est testée par le Docteur Mille. La méthode initiale de Knott, bandage compressif de l'éléphantiasis des membres est améliorée par l'ajout d'un traitement médicamenteux symptomatique à base d'anti-inflammatoires et/ou d'antihistaminiques. Il est établi de nos jours qu'une toilette quotidienne assidue des parties du corps touchées par l'éléphantiasis ralentit l'évolution des lésions, diminue l'évolution de l'œdème et prévient la survenue des infections [69] [64].

### 1.3. La lutte antivectorielle depuis 1948

Elle vise l'espèce *A. polynesiensis* qui transmet la filariose lymphatique, potentiellement la dengue et d'autres arboviroses. Ce moustique pique dans la journée, il préfère pondre dans des eaux propres à l'abri du vent, ses gîtes larvaires de prédilection sont les terriers de crabes terrestres et les noix de coco mais il peut également déposer ses œufs dans de petits récipients artificiels ou autres déchets abandonnés par l'homme puisqu'il n'a pas besoin d'une grande quantité d'eau pour se développer. Cet insecte est préférentiellement retrouvé en milieu rural. Sa capacité à se déplacer est assez limitée, elle est de l'ordre de 100 mètres autour du gîte larvaire et de repos [19].

La lutte contre ce moustique a démarré grâce au mécénat américain en 1948, qui a permis d'effectuer les premières pulvérisations d'insecticide à base de DDT dans les habitations. Etant donné son activité majoritairement exophile, l'assainissement des terrains (lutte mécanique ou manuelle) dans le but de détruire les gîtes de ponte a vite été privilégié, même si le DDT diminue la durée de vie moyenne et limite sa fertilité. L'épandage massif d'insecticides reste cependant une solution en période d'épidémie même s'il entraîne des risques écologiques (pollution de l'environnement, destruction d'espèces non visées). Cette méthode ne présente qu'une efficacité temporaire et si elle est trop utilisée, cela peut générer la sélection de souches résistantes. Au début des années 1950, la chimioprophylaxie de masse associée à la lutte antivectorielle a fait chuter le taux d'infestation des moustiques vecteurs de 7,4% à 0,67%. Les résultats suivants seront moins impressionnants et entraîneront l'abandon de la lutte chimique contre l'insecte adulte, elle sera peu à peu remplacée par une lutte mécanique et manuelle ciblant uniquement les larves. Dans les années 1970, le

programme de contrôle de la filariose lymphatique préconise une lutte antilarvaire autour des maisons associée à la chimiothérapie de masse. Cette lutte manuelle demande une implication importante de la population, puisque les habitants doivent penser à éliminer quotidiennement les potentiels gîtes d'*A. polynesiensis* autour de leurs maisons. Cela est couramment pratiqué dans les îles comme Moorea ou dans l'Archipel des Australes où la population se plie volontiers à ce type de contrainte. Par contre, à Tahiti, ce n'est pas forcément le cas ; néanmoins l'évolution socio-économique et donc le développement de l'urbanisation sur cette île favorise l'implantation d'une autre espèce d'*Aedes*, *A. aegypti* (vecteur principal de la dengue) au détriment d'*A. polynesiensis*. A la fin des années 1970, la recherche en entomologie s'intéresse à la lutte biologique, des prédateurs de larves de moustiques sont testés, mais l'application d'un protocole à grande échelle reste difficile à mettre en place sur le terrain. Entre 1997 et 1999, une lutte écologique, mécanique et chimique sont menées dans l'Archipel des Tuamotu, sur l'atoll de Rangiroa, encadrées par le laboratoire d'entomologie médicale de l'Institut Louis Malardé. De bons résultats sont obtenus mais ils ne sont que temporaires, pour contrôler la prolifération des moustiques, il faudrait renouveler ce type d'actions au moins tous les 6 mois. D'après Gentilini dans son livre Médecine tropicale 6<sup>ème</sup> édition, la lutte antivectorielle dans le cadre de la prophylaxie de la filariose est inutile dans des biotopes non clos. De 2000 à 2002, une méthode de lutte contre les Anophèles vecteurs du paludisme est adaptée aux conditions épidémiologiques locales de la Polynésie française, elle vise les deux espèces d'*Aedes* vectrices de maladies sur le territoire, à savoir *A. aegypti* et *A. polynesiensis*. Cela engendre une diminution de leur densité de 85%. Cette technique consiste à installer des écrans imprégnés d'insecticide dans les habitations et autour des maisons à l'extérieur sous des abris [64] [19] [67].

Les dernières recherches visant à éliminer *A. polynesiensis* en Polynésie sont axées sur :

- L'introduction d'une souche génétiquement modifiée de cette espèce qui serait réfractaire au parasite pour peu à peu tenter de remplacer la souche locale. Cette piste de recherche concerne la notion de compétence vectorielle qui détermine la facilitation d'un moustique au développement normal du parasite jusqu'au stade infectant dans son organisme.
- Le lâcher de moustiques mâles infectés par une bactérie *Wolbachia* de souche différente de celle présente dans la population naturelle. Cela induit une réduction de la population de moustiques *A. polynesiensis* grâce au phénomène d'incompatibilité cytoplasmique bidirectionnelle entre mâles et femelles. La bactérie *Wolbachia* est à la fois endosymbiote indispensable à la survie de certains nématodes tels que *W. bancrofti* comme on l'a vu plus haut, et également para-

site intra-cytoplasmique de nombreux arthropodes dont *A. polynesiensis* où elles sont retrouvées en grande quantité dans leur appareil reproducteur. Les effets provoqués sur ces hôtes arthropodes sont des effets de manipulation de la reproduction dont le plus connu est l'incompatibilité cytoplasmique : elle entraîne une réduction totale ou partielle du nombre de descendants viables lors du croisement entre un mâle infecté et une femelle non infectée, il s'agit d'une incompatibilité unidirectionnelle ; l'incompatibilité bidirectionnelle résulte du croisement d'insectes infectés par deux souches différentes de *Wolbachia* incompatibles entre elles, cela va diminuer la capacité de reproduction des femelles se reproduisant avec un mâle infecté par une autre souche.

- Le dépôt d'appâts spécifiques dans les trous de crabes terrestres pour détruire les larves.
- Le développement de techniques de piégeages efficaces des moustiques adultes afin de quantifier la densité des populations d'insectes vecteurs et de surveiller ainsi au mieux les risques épidémiologiques [70].

A l'heure actuelle, le programme mondial d'éradication de la filariose lymphatique repose sur l'unique principe visant à stopper la transmission de cette parasitose grâce à l'élimination des microfilaries chez l'homme par l'intermédiaire d'un traitement médicamenteux de masse (l'homme étant le seul réservoir de *W. bancrofti*). L'expérience de plusieurs années d'application de ce programme, en particulier du programme régional développé dans le Pacifique Sud (le PacELF), démontre que cette stratégie est réellement efficace dans les zones où l'insecte vecteur appartient aux genres des Anophèles ou *Culex* mais cela est moins le cas dans les zones comme la Polynésie française où la transmission de la maladie est assurée par *A. polynesiensis*. Il paraît donc indispensable en Polynésie française d'associer l'administration d'un traitement médicamenteux communautaire à l'instauration de moyens de lutte spécifiques contre le vecteur *A. polynesiensis*. Cela est rendu possible évidemment par la recherche scientifique mais aussi par l'implication de chacun ; les habitants seront conscients de cette responsabilité grâce au développement de l'éducation sanitaire.

#### **1.4. Evolution des méthodes de diagnostic dans les années 1980**

En 1985, la méthode de la goutte épaisse pour le diagnostic parasitologique est remplacée par une technique plus sensible de filtration de sang veineux (seulement 1 millilitre de sang est nécessaire). En ce qui concerne le diagnostic indirect des anticorps spécifiques, la méthode ELISA remplace quant à elle une technique immunoenzymatique. Les recherches sont arrêtées par manque de personnel pendant 4 ans, elles reprendront en 1990. La méthode ELISA est encore améliorée puis c'est l'arrivée d'un test se présentant sous forme de petite carte appelé ICT-FIL (pour « immunochromatography card test-filariose »), il détecte la

présence d'antigènes filariens spécifiques de l'espèce *W. bancrofti* dans le sang périphérique. C'est un outil extrêmement pratique pour surveiller l'efficacité du traitement sur le terrain. La PCR, méthode d'amplification génique est préférée pour mesurer et surveiller le taux d'infestation des moustiques vecteurs [69] [64].

## 2. Variations de la situation épidémiologique des années 1990 à 2000

### 2.1. Les années 1990 : reprise de la distribution communautaire de DEC

Nous allons analyser pendant cette décennie les résultats d'enquêtes de prévalence de la microfilarémie menées dans plusieurs îles de la Polynésie française ainsi que les résultats obtenus à la fin du programme de 5 ans de TMM réalisé entre 1993 et 1998.

#### 2.1.1. Prévalence des porteurs de microfilaires

Tableau 4 : Prévalence de la microfilarémie par archipel et par île  
(Institut Louis Malardé)

Archipel	Île	Année	Effectif testé	Microfilarémie (en %)
Îles Du Vent	Tahiti	1988-92	270	1 à 5
	Moorea	1989-92	1050	2 à 8
Îles Sous Le Vent	Huahine	1987	400	15
	Raiatea	1994	584	10
	Bora-Bora	1987	200	10
	Tahaa	1996	1978	3
	Maupiti	1998	1000	0,2
Australes	Raivavae	1991	20	0
	Rurutu	1985	200	1
Marquises	Fatu Hiva	1997	240	3
	Ua Pou	1992	713	4
	Tahuata	1988	280	11

Ce tableau nous montre que ces chiffres ont été obtenus grâce à des études réalisées à des périodes différentes, de plus les nombres de sujets testés sont variables d'une île à une autre et ne reflètent pas forcément le nombre d'habitants vivant sur chaque île. Ces résultats donnent une idée du niveau d'atteinte par la maladie dans ces archipels mais ne re-



flètent pas la prévalence globale de la microfilarémie des Polynésiens. Ces enquêtes montrent des taux importants dans l'Archipel des Iles Sous Le Vent sauf à Tahaa et Maupiti, dans les Iles Marquises, des taux intermédiaires à Moorea et faibles à Tahiti. La prévalence est proche de zéro aux Australes et à Maupiti, cela s'explique par le fait que ce sont des zones où l'administration de masse de DEC a été continue depuis 30 ans, elle n'a pas été stoppée comme dans les autres îles de 1983 à 1993.

### 2.1.2. Taux de porteurs de microfaires sur prescription médicale

Tableau 5 : Diagnostics de microfilarémie réalisés sur demande par prescription médicale (Institut Louis Malardé)

Année	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Nombre de demandes	1183	428	346	297	217	313	263
Nombres de positifs	115	10	9	5	3	3	3
Taux de porteurs positifs	9,7%	2,3%	2,6%	1,7%	1,4%	1,0%	1,1%

Entre 1993 et 1999, la recherche de microfaires dans le sang périphérique a été effectuée sur des patients à la demande de leur médecin traitant. Cela ne reflète pas non plus la prévalence globale de la microfilarémie en Polynésie française mais cela donne une idée de la baisse du nombre de porteurs de parasites pendant cette période. On remarque en effet que le taux de porteurs de microfaires ne cesse de diminuer ainsi que le nombre de demandes de diagnostic de cette parasitose.

### 2.1.3. Prévalence de la morbidité filarienne

D'après la Direction de la Santé de Polynésie française, en 1992, 235 cas ont été déclarés contre 27 cas en 1998 sur l'ensemble du territoire. Il faut avoir à l'esprit que le nombre de cas déclarés ne reflète pas exactement le nombre réel de patients atteints de symptômes chroniques qui doit être un peu supérieur mais cela donne une idée. Ce nombre de cas a été divisé par huit pendant cette période.

### 2.1.4. Prévalence des anticorps antifilariens chez les enfants

Tableau 6 : Prévalence des anticorps antifilariens chez les enfants de 5 ans dans l'Archipel De La Société en 1998

(Direction de la Santé de Polynésie française et Institut Louis Malardé)

Zone géographique	Effectif	Sérologies positives	Prévalence de la sérologie
Tahiti	426	11	2,6%
Moorea	67	8	11,9%
Iles Sous Le Vent	111	20	18%
Archipel De La Société (total)	604	39	6,5%

La prévalence des anticorps antifilariens chez les enfants âgés de 5 ans est un reflet de la transmission filarienne dans la population générale pendant les 5 années précédentes, ici depuis 1993, date qui correspond à la reprise de la distribution communautaire de DEC. La présence d'anticorps antifilariens chez un individu révèle un contact antérieur avec le parasite. Cette enquête montre que 6,5% des enfants âgés de 5 ans en 1998 ont été en contact avec *W. bancrofti* depuis leur naissance et cela en dépit du programme de distribution massive de médicaments antifilariens. Ce contact avec le parasite implique la présence dans l'entourage de ces enfants d'une personne porteuse de microfaires ainsi que de moustiques vecteurs infectants *A. polynesiensis*. Sur le total des enfants testés ayant eu une sérologie positive (39), un second examen a montré qu'aucun d'entre eux n'était porteur de microfaires ou d'antigènes filariens détectables. La prévalence des anticorps antifilariens était plus importante chez les enfants de 5 ans vivant dans les Iles Sous Le Vent et à Moorea qu'à Tahiti.

Entre 1993 et 1994, une enquête réalisée sur l'île de Tahiti montrait une prévalence des anticorps antifilariens des enfants de 5 ans égale à 8,3%. En comparaison à la prévalence estimée 1998 à Tahiti (2,6%), ce chiffre a été divisé par trois en 5 ans. Il n'existe pas de données antérieures du même ordre dans les Iles Sous Le Vent ou à Moorea permettant d'apprécier l'efficacité du traitement de masse pendant cette période. Ce programme fait ainsi preuve d'une efficacité que l'on ne peut juger que sur l'île de Tahiti.

#### 2.1.5. Couverture médicamenteuse de la population lors du programme de prévention 1993-1998

Afin d'évaluer l'impact de la distribution de DEC, un enregistrement des doses distribuées aux différentes posologies a été réalisé dans tous les points, y compris les cabinets

médicaux privés et les pharmacies d'officine. Chaque année, une estimation du taux de couverture de base sur les populations de référence résidant dans chaque archipel de ce territoire a pu être faite. Les enfants scolarisés qui représentent un tiers de la population totale ont montré un taux de couverture excellent s'élevant à 96%. En ce qui concerne le reste de la population, le taux de couverture a été estimé à 79% d'après le nombre de doses distribuées. Des enquêtes complémentaires, sous forme de questionnaires, ont eu lieu une semaine après les campagnes de distribution. Il a été demandé aux habitants non scolarisés s'ils avaient effectivement reçu leur médicament et s'ils l'avaient avalé. La prise différée après la distribution de la dose n'est pas toujours respectée et ces enquêtes ont révélé que seulement 60 à 80% de la population adulte avait réellement absorbé la Notézine®.

La nécessité d'une continuité dans la distribution de masse de médicaments antifilariens est une évidence. L'expérience passée de stopper prématurément cette stratégie a montré que cela entraînait une recrudescence de la maladie. Dans la mesure où il n'existe pas de vaccin, où les infections sont généralement asymptomatiques, où le réservoir de parasite est strictement humain et où l'insecte vecteur est fortement présent sur le territoire, l'éradication de la maladie implique d'une part, d'augmenter au maximum la couverture médicamenteuse de la population adulte et d'autre part, de proposer un traitement plus efficace que la DEC seule qui se trouve être seulement microfilaricide. (Ces données m'ont été communiquées par l'intermédiaire de la Direction de la Santé de Polynésie française et de l'Institut Louis Malardé siégeant à Papeete)

## **2.2. Etudes de terrain sur les médicaments antifilariens réalisées en Polynésie française**

Ce tableau regroupe sept études de terrain effectuées en Polynésie française dans les années 1990, sauf la dernière concernant des recherches sur la molécule d'albendazole (ALB) qui a été faite en Papouasie Nouvelle-Guinée, autre pays insulaire du Pacifique, endémique pour la filariose lymphatique. Ces sept études ne représentent qu'un échantillon des nombreuses études de terrain réalisées en Polynésie française et dans les îles voisines. Cette sélection a pour but d'illustrer au mieux l'évolution des recherches sur la mise en place d'un traitement communautaire efficace contre la filariose lymphatique adapté à cette région du Monde [71] [72] [73] [74] [75] [76] [77]. (Ces documents sont extraits des archives de la Direction de la Santé de Polynésie française)

Tableau 7 : Comparaison de sept études de terrain sur les traitements antifilariens réalisées dans le Pacifique Sud

N° de l'étude Auteurs Localisation	Année de publication (Début de l'étude)	Schéma thérapeutique testé	Descriptif de l'étude Effectif testé	Durée	Conclusions
<b>N°1</b> Cartel et al. Tahiti (PF) [71]	1990 (1988)	Dose unique de DEC 3 mg/kg	Etude simple aveugle. 14 Polynésiens entre 18 et 50 ans. [mf] ≥ 100 mf/mL	6 mois	Diminution de la [mf] de 90% au bout de 6 mois, intéressant pour le TMM. EI pour 71% de l'effectif testés (3 premiers jours).
<b>N°2</b> Cartel et al. Huahine (PF) [72]	1990 (1986)	Doses uniques d'IVM 50, 100, 150, 200 µg/kg	Etude simple aveugle. 40 Polynésiens entre 18 et 50 ans. [mf] ≥ 20 mf/mL	1 an	IVM ≥ 100 µg/kg efficace pour le contrôle de la FL en PF. Bien toléré.
<b>N°3</b> Cartel et al. Huahine (PF) [73]	1990 (1987)	Suite de l'étude précédente	Suite de l'étude précédente	1 an	Proposition de TMM : - une dose IVM 100 µg/kg bi-annuelle pour toute la population, - quand faible [mf], une dose unique annuelle IVM 100 µg/kg.

<p><b>N°4</b></p> <p>Cartel et al. Tahiti (PF) [74]</p>	<p>1991 (1989)</p>	<p>IVM vs DEC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEC 3 mg/kg</li> <li>- DEC 6 mg/kg</li> <li>- IVM100 µg/kg</li> </ul>	<p>Etude double aveugle.</p> <p>58 Polynésiens entre 18 et 50 ans.</p> <p>[mf] ≥ 100 mf/mL</p>	<p>1 an</p>	<p>IVM : bonne alternative au DEC.</p> <p>Traitements semestriels plus efficaces qu'un traitement annuel.</p> <p>Biens tolérés.</p>
<p><b>N°5</b></p> <p>Nguyen et al. Raiatea (PF) [75]</p>	<p>1994 (1991)</p>	<p>Doses uniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IVM 100 µg/kg</li> <li>- IVM 400 µg/kg</li> </ul>	<p>899 habitants (hommes, femmes hors femmes enceintes et enfants &gt; 3 ans)</p>	<p>2 ans</p>	<p>Doses bi-annuelles d'IVM 400 µg/kg plus efficaces pour le contrôle de la FL.</p>
<p><b>N°6</b></p> <p>Moulia-Pelat et al. Moorea (PF) [76]</p>	<p>1996 (1993)</p>	<p>Doses uniques annuelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEC 6 mg/kg</li> <li>- IVM 400 µg/kg</li> <li>- DEC6+IVM400</li> </ul>	<p>Etude double aveugle.</p> <p>57 Polynésiens, [mf] comprise entre 22 et 4709 mf/mL</p>	<p>2 ans</p>	<p>Proposition de TMM : dose unique annuelle d'IVM+DEC avec utilisation quotidienne de sel no-téziné.</p>
<p><b>N°7</b></p> <p>Bockarie et al. Bagabag (Papouasie Nouvelle-Guinée) [77]</p>	<p>2007 (1999)</p>	<p>Doses uniques annuelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEC 6 mg/kg</li> <li>- DEC 6 mg/kg + ALB 400 mg</li> </ul>	<p>Etude double aveugle.</p> <p>1007 habitants (hommes, femmes hors femmes enceintes et enfants &gt; 2 ans).</p>	<p>2 ans</p>	<p>DEC+ALB : plus grande efficacité macrofilaricide.</p> <p>Pas de différence majeure sur l'action microfilaricide.</p>

Abréviations présentes dans le tableau :

- PF : Polynésie Française
- mf : microfilaires
- [mf] : microfilarémie
- TMM : Traitement Médicamenteux de Masse
- EI : Effets Indésirables
- DEC : Diéthylcarbamazine
- vs : versus
- IVM : Ivermectine
- FL : Filariose Lymphatique
- ALB : Albendazole

La détection de la microfilarémie a été réalisée par la méthode de filtration sur membrane Nucléopore® pour l'ensemble des études. Pour l'étude N°7 dans le tableau, en plus de la microfilarémie, la prévalence de l'antigénémie filarienne permettant de détecter la présence de filaires adultes a été mesurée par une méthode immuno-enzymatique (antigènes Og4C3).

L'étude N°1 cherchait à l'époque à déterminer un traitement applicable à grande échelle, d'autres études avaient déjà prouvé l'efficacité de la DEC sur les microfilaires de *W. bancrofti* en Polynésie française. L'efficacité de la thérapie bi-annuelle à base de DEC est démontrée dans cette étude par la diminution de la microfilarémie et son maintien à un faible taux pendant 6 mois. L'effectif testé est très faible et ne compte que des hommes, les conclusions restent donc à confirmer avec des tests sur un plus grand nombre de cas [71].

L'étude N°2 teste l'efficacité de l'IVM dans le traitement et le contrôle de la filariose lymphatique. Là aussi, l'effectif est de petite taille et n'est composé que d'hommes, il n'est donc pas tout à fait représentatif de la population polynésienne. Cette étude de terrain montre que l'IVM est efficace à partir d'un certain dosage : 100 µg/kg. A partir de cette dose, une diminution forte de la microfilarémie est observée. Les effets indésirables légers tels que des myalgies, de la fièvre, des céphalées sont parfois observés dans les 24 heures qui suivent la prise du médicament. L'étude N°3 est en fait la suite de l'étude N°2. Après ces 2 ans de traitement par dose unique annuelle d'IVM, un protocole de traitement communautaire est envisagé : le traitement de l'ensemble de la population polynésienne par une dose unique bi-annuelle d'IVM à 100 µg/kg et pour ceux dont la microfilarémie atteint un faible taux de

l'ordre de 100 à 150 microfilaries/mL de sang, une dose unique annuelle d'IVM à 100 µg/kg sera administrée [72] [73].

L'étude N°4 porte encore sur un petit échantillon de Polynésiens mais c'est une étude en double aveugle. Son objectif est de comparer l'efficacité de l'IVM et de la DEC à différents dosages et toujours en administrations espacées. Les deux molécules sont bien tolérées : l'apparition des effets indésirables semble être associée à la microfilarémie plus qu'à la nature de la molécule administrée. De plus, un groupe d'hommes a été traité par placebo et 20% d'entre eux ont présenté des effets secondaires après la prise du comprimé. D'autres observations viennent compléter les résultats des études N°2 et N°3 : la négativation du taux de microfilaries dans le sang périphérique n'est obtenue qu'avec la prise d'IVM, alors que la baisse durable de la microfilarémie (baisse de 80% et maintien de ce faible taux jusqu'à 6 mois) n'est observée qu'avec la molécule de DEC. L'IVM serait donc un bon traitement microfilaricide à court terme tandis que la DEC serait plus efficace sur du long terme. Ces observations sur l'IVM ne vont pas dans le sens d'une stratégie communautaire en administrations espacées proposée dans l'étude N°3. Cela montre ici les limites de ces études de terrain réalisées sur de courtes périodes et sur un petit nombre de sujets [74].

L'étude N°5 cherche à déterminer la dose efficace d'IVM en administrations espacées. Le plus haut dosage semble plus efficace sans pour autant engendrer une majoration des effets secondaires. Un effet macrofilaricide dose-dépendant par stérilisation des filaires adultes femelles est supposé. L'échantillon testé est plus important que dans les autres études et il est composé de l'ensemble des habitants de la commune de Raiatea (île faisant partie des Iles Sous le Vent) [75].

L'étude N°6 propose un protocole nouveau pour le traitement et le contrôle de l'endémie filarienne : la prise unique annuelle de la bithérapie IVM 400 µg/kg associé à DEC 6 mg/kg en administration communautaire à laquelle serait ajoutée la consommation quotidienne de sel enrichi en DEC (sel notéziné) qui maintiendrait une « pression journalière » sur le parasite. L'expérience de la Polynésie française en matière d'essais thérapeutiques sur la filariose, déjà à cette époque, démontre que l'administration de doses répétées de DEC 6 mg/kg pendant plus de 10 ans n'a pas réussi à éradiquer la maladie ; l'étude montre que le traitement médicamenteux seul à ses limites, d'où l'idée d'y ajouter du sel enrichi DEC dans le même esprit que le sel enrichi en iode. La possibilité d'une élimination de la parasitose en l'an 2000 a été envisagée avec cette stratégie novatrice qui devait débiter en Polynésie française aux alentours de 1994. L'ajout de DEC au sel de cuisine est un processus d'enrichissement simple à réaliser au même titre que l'iodation du sel et les deux additifs (iode et DEC) ne présentent pas d'incompatibilité entre eux. La bithérapie est une solution scientifique tandis que le sel notéziné est une solution économique. En effet, cette dernière



stratégie coûterait environ 0,05 à 0,10 dollars par personne et par an. Elle ne sera finalement pas appliquée pour des problèmes de disponibilité de l'IVM sur le marché du médicament et de distribution en quasi monopole de sel notéziné. En 2003, en Guyane, pays endémique pour la filariose où le personnel médical était insuffisant pour une distribution massive de médicaments, la stratégie du sel enrichi en DEC a été lancée avec succès dans un premier temps puis des problèmes liés à l'approvisionnement et à l'acceptabilité de la population à utiliser ce sel fortifié ont été rencontrés. Cela reste une stratégie à envisager encore aujourd'hui dans les zones d'endémie du Pacifique où la transmission est assurée par le moustique vecteur *A. polynesiensis* particulièrement efficace. Cet usage quotidien en sel notéziné permettrait de maintenir la microfilarémie à un taux suffisamment faible pour empêcher la transmission de la filariose lymphatique [76] [78].

La molécule d'albendazole (ALB) n'a pas bénéficié d'étude de terrain en Polynésie française. Ce médicament a néanmoins pu être testé dans d'autres pays insulaires de la région Pacifique Sud comme la Papouasie Nouvelle-Guinée dans l'étude N°7. Dans cette région, particulièrement touchée par la filariose lymphatique, l'insecte vecteur n'est pas le même, c'est *Anopheles punctulatus*, ce moustique transmet également le paludisme. Cet essai a démontré que l'association DEC+ALB avait une plus grande activité macrofilaricide que l'administration de DEC seule. De plus, la molécule d'ALB est un bon vermifuge contre les nématodes intestinaux. Par contre, aucune différence majeure entre les deux thérapies testées n'a pu être observée concernant l'activité microfilaricide car l'effectif testé était de trop petite taille. C'est une des rares études à avoir comparé les effets de la DEC seule et ceux de l'association DEC+IVM administrées en dose unique annuelle dans le cadre de traitement communautaire [77].

Les nombreux essais thérapeutiques réalisés sur le terrain en Polynésie française durant les années 1990 ont largement contribué à établir les traitements antifilariens actuels administrés dans le cadre du GPELF, même s'il faut rester prudent quant à l'interprétation des résultats compte tenu des faibles effectifs testés la plupart du temps. On note que beaucoup d'études de terrain en Polynésie française ont concerné la molécule d'ivermectine, elle ne sera finalement pas retenue pour l'administration massive de médicaments actuelle (DEC+ALB) car en 1995, il y a eu une incompréhension entre le Ministère de la santé polynésien et les chercheurs de l'Institut Louis Malardé à l'origine pour la plupart de ces essais thérapeutiques. Ainsi, le gouvernement local n'a pas jugé utile d'accepter à l'époque un don de molécules d'IVM par le laboratoire pharmaceutique producteur [64].

Un article paru en 2010, résumant l'ensemble des études réalisées sur l'utilisation des médicaments antifilariens, souligne le fait qu'aucun essai clinique à grande échelle randomisé n'est disponible afin de formuler des lignes directrices fondées sur des preuves concer-

nant la chimiothérapie, jusqu'ici il n'est possible d'établir que des recommandations basées sur les données actuelles pour le traitement et le contrôle de la filariose de Bancroft [79].

### **2.3. Les années 2000 : adhésion de la Polynésie française au Programme mondial d'élimination de la filariose (PGELF)**

En octobre 1999, la Polynésie française adhère au plan régional de l'élimination de la filariose lymphatique (PacELF) dirigé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Secrétariat de la Communauté du Pacifique. La nouvelle stratégie médicamenteuse retenue dans le Pacifique Sud (où ni la loase, ni l'onchocercose ne sont présentes) est une bithérapie associant la diéthylcarbamazine avec de l'albendazole (DEC+ALB) administrée en dose unique annuelle. L'objectif d'éliminer la filariose en tant que problème de santé publique dans le Pacifique est fixé à 2010.

Afin d'organiser et d'évaluer les actions menées dans ce programme à l'échelle locale, un comité de lutte contre la filariose a été créé. Ce comité a pour objectif d'organiser les campagnes annuelles, de proposer des actions éducatives et d'information pour sensibiliser la population, assurer le maintien d'une bonne motivation individuelle et proposer des actions d'évaluation d'activités et d'impact du programme. Ce comité pluridisciplinaire est composé de dix membres : le médecin coordonnateur des programmes de prévention des maladies transmissibles, le chef du service d'hygiène et de salubrité publique, le responsable de l'unité de lutte antivectorielle, le chef du département de recherches épidémiologiques et cliniques de l'Institut Louis Malardé, le chef de l'unité d'immunologie de l'Institut Louis Malardé, le médecin-chef du Service médico-scolaire, le chef du service de l'Education pour la Santé, le directeur de la Pharmacie d'Approvisionnement, le chef du bureau d'épidémiologie et de statistiques sanitaires et un médecin chef de circonscription médicale.

Les activités de surveillance épidémiologiques du PacELF en Polynésie française ont été confiées à l'Institut Louis Malardé qui bénéficie à la fois du matériel approprié et d'une longue expérience dans ce domaine.

#### **2.3.1. Le traitement médicamenteux de masse (TMM) dans le cadre du PacELF**

La stratégie régionale est basée sur une distribution annuelle de DEC à la dose de 6 mg/kg associée à une dose d'ALB de 400 mg quel que soit le poids. L'ALB permet en plus de traiter l'ensemble de la population contre les parasitoses intestinales dont les vers en cause sont l'ascaris, le trichocéphale, l'ankylostome et les oxyures. Cette administration concerne toute la population à l'exception des enfants de moins de 2 ans et des femmes enceintes (par mesure de précaution).

Afin de faciliter les modalités de distribution, des comprimés de DEC à 400 mg et à 600 mg sont disponibles et les doses sont données selon l'âge et le poids suivant le Tableau 8. De plus les comprimés (cp) de DEC ont une couleur différente en fonction de leur dosage et

les comprimés d'ALB sont ovales. Ces médicaments sont fournis par la Pharmacie d'Approvisionnement. Une quantité supplémentaire de médicaments égale à 20% en plus de la quantité initiale est nécessaire pour éviter un manque de comprimés dans chaque point de distribution. Les quantités commandées en DEC sont largement excédentaires donc il n'y a pas, en règle générale, de problème concernant l'approvisionnement. Par contre, les besoins en ALB sont de disponibilité plus limitée car ce médicament est donné par le laboratoire qui le produit, il faut donc estimer de façon rigoureuse et précise le nombre de comprimés annuels nécessaires.

Tableau 8 : Doses de DEC et d'ALB en fonction de l'âge et du poids  
(Direction de la Santé de Polynésie française)

Age ou poids	DEC	ALB 400 mg
2 à 5 ans	1 cp à 100 mg	1 cp
6 à 11 ans	2 cp à 100 mg	1 cp
12 à 16 ans	3 cp à 100 mg	1 cp
Adulte de moins de 80 kg	1 cp à 400 mg	1 cp
Adulte de plus de 80 kg	1 cp à 600 mg	1 cp

La distribution annuelle a lieu lors d'une « semaine filariose », d'une « journée filariose » et d'une distribution tout au long de l'année pour des cas particuliers. La « semaine filariose » se déroule dans les écoles maternelles, primaires et secondaires dans le public et le privé. Elle est organisée par les Services de Santé et de l'Education, les enseignants et les infirmières participent à la distribution. Elle se déroule également dans tous les dispensaires et centres médicaux du territoire, dans les pharmacies d'officine et dans quelques points permanents comme la CPS qui est la Sécurité Sociale locale. La « journée filariose » a lieu le vendredi de la semaine filariose, elle permet à la population d'avoir accès à des points de distribution dans les lieux publics qui sont choisis en fonction de leur fréquentation (marché de Papeete, centres commerciaux...). Le reste de l'année, il existe des points de distribution permanents : la CPS, les dispensaires, les cabinets privés, l'Institut Louis Malar-dé. La distribution tout au long de l'année s'effectue également lors des visites de protection infantile pour les enfants de plus d'1 an. Une stratégie de communication est intégrée au programme afin d'assurer une large médiatisation des campagnes annuelles. La population doit être consciente du fait que la filariose est un vieux fléau dont la Polynésie peut se dé-

barrasser enfin grâce à cette stratégie communautaire et que chaque individu est concerné par cette maladie.

### **2.3.2. Impact du PacELF en 2008**

L'impact de cette stratégie lancée en 2000 en Polynésie française a pu être mesuré au bout de huit ans d'application grâce à la mesure de la prévalence globale l'endémie filarienne. Cette mesure a été réalisée à l'occasion d'une enquête transversale sur un échantillon stratifié en grappes à deux degrés, représentatif de la population âgée de plus de 2 ans de la Polynésie française. La population a été divisée en trois strates, la première représentant la zone urbaine des Iles Du Vent, la deuxième représentant la zone rurale des Iles Du Vent, des Iles Sous le Vent et des Marquises, la troisième pour l'Archipel des Australes et celui des Tuamotu Gambier. Ces trois catégories reflètent de façon homogène la population polynésienne. Cette étude s'est basée sur les données d'une prise de sang associée à un questionnaire standardisé en mode face à face. Un test par ICT (« Immunochromatography Card Test ») pour mesurer l'antigénémie filarienne est réalisé en premier et seulement si l'antigénémie se révèle positive, la microfilarémie est également recherchée afin d'évaluer le potentiel de transmission de la maladie. J'ai retranscrit les résultats de cette étude sur une carte de la Polynésie française (Figure 19).

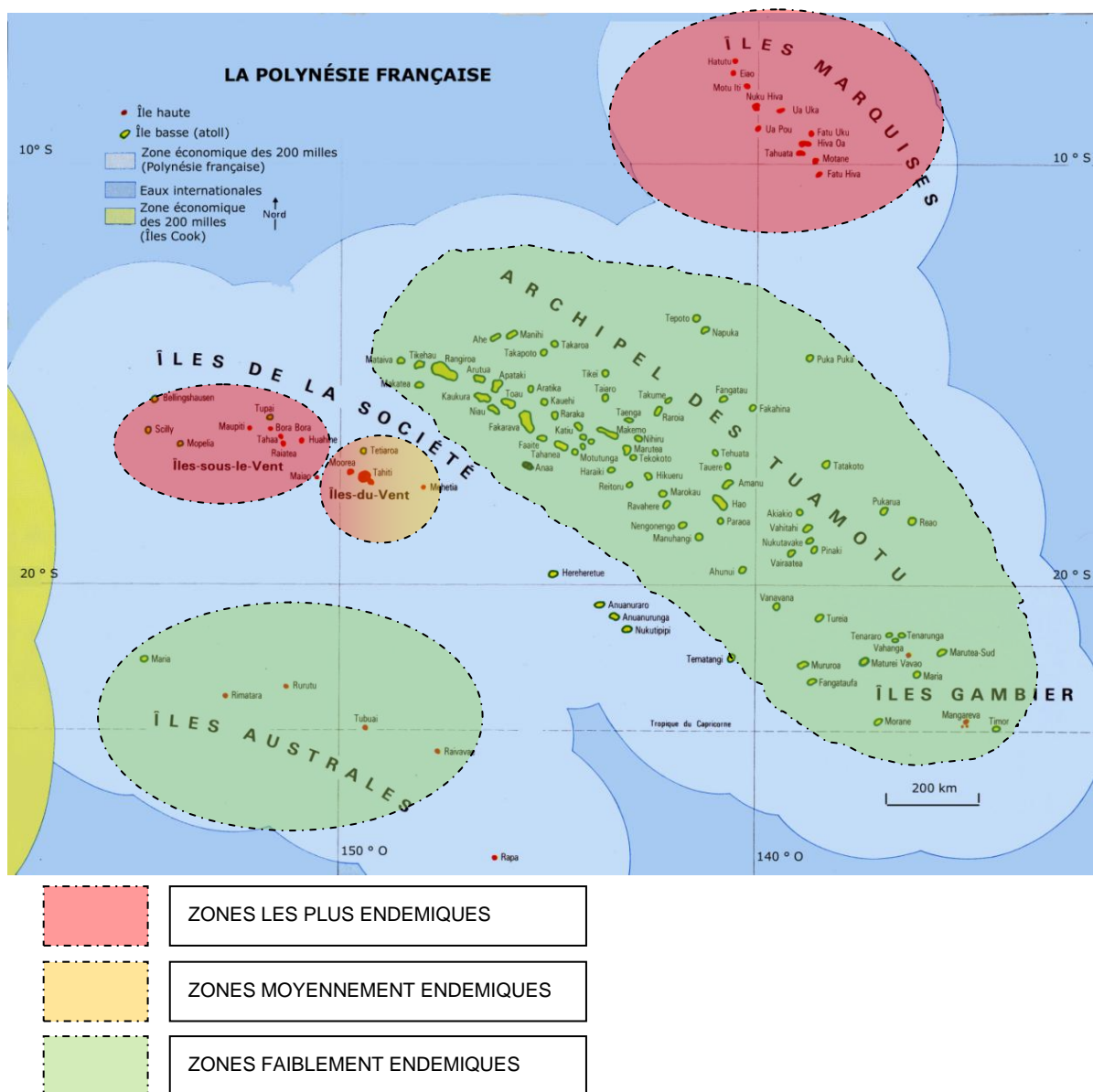


Figure 19 : Prévalence globale de l'endémie filarienne en Polynésie française en 2008 par archipel

Sur les 1180 personnes testées et réparties dans les trois catégories, 126 d'entre elles ont eu une antigénémie filarienne positive, ce qui correspond à une prévalence globale de 11,3%. Dans la troisième catégorie de la population (Australes et Tuamotu Gambier), une éradication de la filariose était attendue selon des données historiques qui ont toujours montré une prévalence plus faible qu'ailleurs étant donné les conditions géo-climatiques peu favorables au développement du moustique vecteur *A. polynesiensis*. A ce sujet, l'île de Rapa située au Sud-Est de l'Archipel des Australes, n'est pas touchée par la filariose lymphatique car le moustique vecteur n'est pas présent, les conditions géo-climatiques ne s'y prêtent pas. La prévalence de l'antigénémie dans la strate 3 est plus faible que dans les deux autres strates :

- 6% pour la strate 3 (en vert sur la carte)
- 11,5% dans la strate 1 (en jaune sur la carte)
- 12,3% dans la strate 2 (en rouge sur la carte)

On peut noter qu'aucune des zones en 2008 ne présente une prévalence d'infection inférieure à 1%, ce qui correspond au seuil d'éradication de la parasitose tel qu'il est défini par l'OMS. La prévalence de l'antigénémie est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (12,7% contre 8,4%) et elle augmente de la même façon avec l'âge pour les deux sexes.

Parmi les personnes ayant une antigénémie positive, 10,3% d'entre elles ont une microfilarémie positive. Le taux de microfilarémie le plus important a été retrouvé dans la strate 2 (zone rurale des Iles Du Vent + Iles Sous Le Vent et Iles Marquises) : 20,8% contre 4% dans la strate 1 et 3,6% dans la strate 3. Ce résultat était prévisible puisque les données antérieures même incomplètes ont toujours montré une persistance de l'endémie dans cette zone. Cela s'explique en partie pour cette raison : c'est une zone rurale qui correspond tout à fait aux conditions de vie d'*A. polynesiensis*.

Concernant l'observance des traitements antifilariens, globalement la campagne de 2006 a été mieux suivie que celle de 2007. Les habitants de la zone urbaine sont les moins assidus pour la prise du traitement annuel. Le meilleur taux de couverture de la population est obtenu aux âges extrêmes de la vie. La couverture médicamenteuse pour les deux campagnes annuelles de 2006 et 2007 oscillait entre 70 et 80% (le seuil recommandé par le Pa-cELF est de 85%).

Concernant la morbidité liée à cette parasitose, seulement 6 personnes de plus de 40 ans dont 4 femmes souffraient de lymphœdème ou d'éléphantiasis, cela correspond à une prévalence de la morbidité filarienne de 0,5%. Aucun sujet n'était atteint d'hydrocèle.

D'après cette enquête, qui a permis pour la première fois d'évaluer la prévalence globale de la filariose lymphatique dans cette région du Monde, on peut dire qu'en 2008, la Polynésie française reste encore un pays endémique pour la filariose lymphatique malgré la prise en charge et les recherches accomplies depuis plus de 50 ans. Aucune des trois catégories de la population représentées dans cette étude n'a obtenu un chiffre proche du seuil d'éradication fixé à 1%. La zone la plus touchée correspond aux Iles Sous Le Vent et à la partie rurale des Iles Du Vent. D'après les évaluations effectuées dans le passé décrites plus haut dans ce travail, les résultats de 2008 restent sur la même lignée. La morbidité due à la parasitose semble très faible. Ce résultat est sans doute sous-estimé du fait de la pudeur des habitants interrogés, le refus de participer en répondant au questionnaire s'est révélé fréquent chez les hommes et les jeunes adultes. Les nombreux résultats positifs obtenus

chez les femmes ne correspondent pas aux données historiques établies dans les zones endémiques pour la filariose lymphatique. Cela correspond peut-être à un biais dans cette enquête : plus de femmes ont accepté de répondre au questionnaire, il existe plus de femmes âgées que d'hommes âgés par exemple. L'effet néfaste d'une couverture médicale insuffisante de la population sur ce programme d'élimination de la filariose fait débat. Il est néanmoins convenu dans les années qui suivent cette étude d'améliorer la prise de médicaments par une « prise observée directe » devant des bénévoles lors des campagnes de distribution et de continuer l'éducation sanitaire et thérapeutique de la population [68].



### **3. Le plan de lutte régional appliqué à la Polynésie française en 2014**

#### **3.1. La prise observée directe (POD)**

A la suite des résultats obtenus dans l'enquête sur la prévalence globale de l'endémie filarienne en Polynésie française réalisée en 2008, il a été décidé de changer le mode de distribution des médicaments lors des campagnes annuelles. Les deux médicaments doivent être avalés au moment où ils sont distribués, c'est la prise observée directe. Cette nouvelle stratégie est appliquée depuis 2010. Cette administration supervisée a pour objectif d'améliorer la couverture médicamenteuse de la population. Tous les habitants de Polynésie française âgés de plus de 2 ans sont concernés par la campagne annuelle à l'exception des femmes enceintes, des personnes présentant une allergie à l'un des médicaments ou de ses composants ; les personnes atteintes d'une maladie grave, souffrant d'épilepsie ou ayant eu des antécédents de crises convulsives, ou ayant séjourné en Afrique Tropicale lors des 10 dernières années doivent bénéficier d'un avis médical pour la prise de cette bithérapie (Annexe 8) [80].

La première distribution supervisée s'est déroulée en mai 2010, des personnes formées appelées « ambassadeurs » ont distribué les médicaments à domicile (21 282 doses sur 183 725 doses distribuées). La couverture médicamenteuse s'est élevée à 69% de la population générale et 71% de la population ciblée. L'année suivante (avril-mai 2011), une deuxième prise observée directe a été réalisée. La couverture médicamenteuse de la population a augmenté de plus de 20% par rapport à 2010 : 227 022 doses ont été distribuées et avalées, dont 99 633 à domicile. Cela a donné une couverture médicamenteuse de la population cible de 87%. Plus de 1400 bénévoles se sont rendus disponibles pour jouer le rôle d'ambassadeurs de la lutte contre la filariose. Pour la troisième année de distribution supervisée, de février à mars 2012, 216 195 doses ont été distribuées et avalées sous supervision dont 94 512 doses à domicile. Le nombre de doses distribuées a diminué de 4 % par rapport à l'an passé et la couverture médicamenteuse de la population cible s'est élevée à 80%. En 2013, lors de la campagne annuelle de distribution supervisée, 84,8% de la population a été traitée [81] [82].

Les ambassadeurs bénévoles sont indispensables à la réalisation de ce dispositif. Les agents communaux, proches de la population ont largement participé à la distribution à domicile mais tous les secteurs de la société polynésienne sont invités à participer. Cette distribution est complétée par la mise en place de stands dans les établissements scolaires et universitaires, dans les structures sanitaires, les pharmacies, les établissements de soins, les lieux de consultation et les lieux publics.

En 2013, il a été prévu de rajouter des stands de distribution supervisée en bas des quartiers situés sur les hauteurs de l'île de Tahiti et d'autres îles hautes (dans les îles hautes



de type volcaniques, beaucoup d'habitations sont situées sur les hauteurs où il fait souvent plus frais qu'à proximité des côtes). Cela permet aux habitants de prendre la bithérapie en rentrant chez eux et les ambassadeurs ne rencontrent plus ce problème d'accès aux maisons situées sur les hauteurs. Cette dernière stratégie a été instaurée dans le cadre d'un cycle quinquennal, de 2010 à 2014 inclus. A la fin de ce cycle, des enquêtes seront réalisées afin de quantifier l'efficacité de la POD [81].

### **3.2. Derniers chiffres sur la prévalence de l'endémie filarienne**

#### **3.2.1. Evaluation des sites sentinelles**

De décembre 2012 à février 2013, une enquête de prévalence sur l'antigénémie filarienne a été orchestrée par l'Institut Louis Malardé à la demande de la Direction de la Santé polynésienne. Des sites sentinelles et des sites de contrôle ponctuel ont été choisis afin d'évaluer l'impact du traitement médicamenteux de masse par la distribution supervisée.

Un site de contrôle ponctuel est une zone géographique dotée de 500 habitants minimum et sélectionnée pour déterminer des informations parasitologiques qui vont compléter celles recueillies sur le site sentinelle, ils sont là pour confirmer ou non les informations obtenues dans le site sentinelle. Un site sentinelle est également une zone de 500 habitants au moins, la transmission de la maladie doit y être intense et la couverture thérapeutique optimale difficile à obtenir, elle est choisie pour collecter des données parasitologiques participant au suivi des résultats du programme. La différence entre ces deux zones de tests réside dans le fait que le site sentinelle reste le même durant toute la durée du programme tandis que le site de contrôle ponctuel varie en fonction de chaque évaluation [83].

Ces enquêtes intermédiaires informent les responsables locaux du programme de la valeur du taux d'infestation à un instant précis. Elles sont effectuées lors de la phase 2 du programme de lutte qui concerne le traitement médicamenteux de masse (TMM) (Figure 16). Normalement on les réalise avant la première tournée de TMM, avant la quatrième tournée éventuellement et avant la sixième pour déterminer de l'efficacité du traitement. Cela s'arrête à la sixième tournée car en théorie la distribution communautaire de médicaments est nécessaire seulement pendant six ans pour éliminer la maladie (atteindre un taux d'antigénémie et de microfilarémie inférieur à 1%). Compte tenu de la dispersion géographique de la Polynésie française, ces sites permettent de disposer de données épidémiologiques nécessaires à la planification de la stratégie de contrôle. Le recueil périodique de différents paramètres dans ces sites permet d'évaluer l'efficacité et l'acceptabilité de la nouvelle stratégie dans la population et de mesurer l'impact de cette stratégie sur la transmission vectorielle. Lors de ces enquêtes périodiques, on mesure la prévalence des personnes infectées (microfilarémie, antigénémie, sérologie des anticorps antifilariens et suivi de l'évolution de ces marqueurs dans la population traitée), on mesure la participation de la po-

pulation à la stratégie de contrôle, la fréquence des effets secondaires et le taux d'infection de *W. bancrofti* chez les moustiques vecteurs par la technique de PCR [83] [81].

Les sites sentinelles choisis lors de l'enquête de prévalence de l'antigénémie de décembre 2012 à février 2013 se trouvent à Tahiti, à Moorea, à Raiatea qui sont les îles formant les Iles du Vent de l'archipel de la Société et un quatrième site sur l'île de Tahuata appartenant à l'Archipel des Marquises. Cette enquête a révélé des résultats très encourageants pour la suite : pour les sites situés sur l'île de Tahuata, à Raiatea et à Moorea, la prévalence de l'antigénémie filarienne a diminué de plus de 50% par rapport à 2006-2007 ; pour le site situé sur l'île de Tahiti, une prévalence de l'antigénémie filarienne (1,4%) proche de 1% qui est l'objectif fixé par l'OMS traduisant une élimination de la maladie a été relevée [81] [82].

### **3.2.2. La dernière campagne de distribution médicamenteuse**

La POD 2014 qui représente la dernière campagne du cycle quinquennal de cette stratégie s'est déroulée du 24 février au 31 mars selon le calendrier détaillé dans l'Annexe 8. La distribution a démarré dans les établissements scolaires, puis les ambassadeurs (volontaires bénévoles formés pour la distribution du traitement communautaire) ont fait leur tournée maison par maison, la distribution s'est déroulée ensuite dans les cabinets médicaux, les établissements de santé, puis dans les pharmacies, les lieux publics grâce à des stands temporaires. Les médicaments sont restés disponibles dans les dispensaires et l'Institut Louis Malardé jusqu'au 30 avril. D'après des informations personnelles sur la distribution supervisée ayant eu lieu dans les pharmacies polynésiennes en 2014, certaines difficultés auraient été rencontrées : d'une part, la quantité de doses prévues n'aurait pas été suffisante dans certaines îles, d'autre part, la POD n'est pas toujours bien acceptée par la population cela étant dû essentiellement aux effets indésirables engendrés par la prise de cette bithérapie. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont été rapportés sont : somnolence, maux de tête et nausées. Les troubles digestifs sont nettement moins importants si la prise des médicaments s'effectue pendant un repas ou si elle s'accompagne d'une collation.

Dans un premier temps, une nouvelle évaluation ciblée d'abord sur la zone urbaine de Tahiti va avoir lieu entre octobre 2014 et février 2015 puis dans un deuxième temps, une enquête globale, à l'échelle du pays, du type de celle réalisée en 2008 est prévue ; elles auront pour objectif d'éventuellement confirmer les derniers résultats encourageants obtenus dans les sites sentinelles [82].

### **3.3. L'exemple de l'île de Maupiti**

Maupiti est une petite île d'environ 1000 habitants faisant partie des Iles Sous Le Vent dans l'Archipel de la Société. C'est une île référence en matière de lutte contre la filariose en Polynésie française du fait de sa situation épidémiologique particulière. En effet, depuis les

années 1970, une stratégie de distribution médicamenteuse active et agressive a été appliquée sans interruption jusqu'à nos jours, et cela malgré un spectaculaire « 0% de prévalence » obtenu dès 1985. Cela se traduit encore aujourd'hui par une prévalence très faible des porteurs de microfilaries bien que sa situation épidémiologique antérieure soit similaire à celles des autres Iles Sous Le Vent. La surveillance périodique de cette île est intéressante pour deux raisons :

- Savoir si à court terme, dans une ancienne zone endémique bien contrôlée, la nouvelle stratégie (POD) permet une élimination rapide de la filariose ;
- Estimer la durée de la stratégie de contrôle nécessaire pour l'élimination de la filariose en Polynésie, car Maupiti a pratiquement 10 ans d'avance en terme de contrôle sur le reste de la Polynésie ;

La seconde raison signifie en pratique que Maupiti pourrait servir de modèle au reste de la Polynésie française. Etant donné son avance, elle pourra passer aux étapes suivantes composant le programme de lutte régional, à savoir l'étape 3 qui a pour objectif de surveiller les niveaux d'infestation pendant environ 5 ans après l'arrêt de la distribution massive de médicaments et enfin l'étape 4 de vérification qui comprend une évaluation des preuves historiques et épidémiologiques détaillées de l'absence de transmission (Figure 16). L'application du PacELF est un processus long et rigoureux, le programme ne se termine pas avec l'arrêt du TMM puisqu'il faut au minimum 5 ans de données de surveillance post-TMM pour assurer l'arrêt définitif de la transmission de la filariose lymphatique. Du personnel et des ressources doivent donc être maintenues pour assurer l'activité de surveillance et la continuité de la prise en charge des malades chroniques [3] [64] [83].

## QUATRIEME PARTIE: L'EDUCATION THERAPEUTIQUE ET SANITAIRE DE LA POPULATION

## 1. La lutte contre les moustiques vecteurs

L'objectif d'éradication de la filariose lymphatique du programme mondial ne pourra être atteint que si la communauté concernée est informée sur la maladie, sur ce qu'impliquent les efforts visant à l'éliminer et sur les moyens de la prévenir et de faire face aux incapacités et aux souffrances qui y sont associées.

Rappelons que l'épidémiologie de la transmission est complexe étant donné la diversité des vecteurs impliqués dans le Pacifique Sud. De Fidji à la Polynésie française, région où la filariose lymphatique est apériodique, on trouve 15 moustiques vecteurs diurnes du genre *Aedes* qui ont chacun une capacité vectorielle particulière. L'espèce *A. polynesiensis* qui sévit en Polynésie française est un vecteur très performant, entraînant des risques de recrudescence de l'endémie filarienne beaucoup plus importants qu'avec un autre vecteur principal. La lutte anti-vectorielle représente une stratégie complémentaire du traitement médicamenteux de masse, elle est soutenue par l'OMS. Elle diminue la transmission du parasite de la filariose, *W. bancrofti*, mais aussi d'autres infections présentes sur le territoire et transmises par des moustiques vecteurs qu'il ne faut pas négliger comme la dengue et le zika [3] [53].

### 1.1. Autres maladies transmises par les moustiques en Polynésie française

#### 1.1.1. La dengue

La dengue est une arbovirose qui peut être due à quatre types de virus. Les quatre types de dengues (DEN-1 à DEN-4) sont présents en Polynésie française et surviennent sous forme d'épidémie. Ils diffèrent sérologiquement et induisent une immunité spécifique à chaque sérotype, ce qui implique qu'un même individu peut avoir quatre infections par le virus au cours de sa vie. L'insecte responsable de la transmission est le moustique *A. aegypti* qui est également un vecteur secondaire de la filariose lymphatique. Les épidémies de dengue sont décrites en Afrique, Amérique et Asie depuis plus de 200 ans mais l'apparition de formes sévères de la maladie date d'il y a 50 ans seulement. Il s'agit de la dengue hémorragique (DHF pour « Dengue Hemorrhagic Fever ») et de la dengue avec syndrome de choc (DSS pour « Dengue Shock Syndrome »). La dengue « classique » provoque une forte fièvre, des douleurs musculaires et un état de faiblesse générale, les symptômes ressemblent à ceux d'une grippe sans les signes respiratoires et ORL ; le traitement est uniquement symptomatique [84].

#### 1.1.2. Le zika

Une épidémie de zika, autre arbovirose, a été détectée en octobre 2013 sur le territoire. C'est une maladie mal connue transmise elle aussi par les moustiques. Elle a été observée chez l'homme pour la première fois en Afrique, elle porte d'ailleurs le nom d'une forêt située en Ouganda. Une épidémie a eu lieu en 2007 sur les îles de Yap, en Micronésie. La

transmission est vectorielle, elle se fait par l'intermédiaire d'*A. aegypti* et *A. polynesiensis*, d'autres espèces du genre *Aedes* sont peut-être en cause (les recherches sont en cours). C'est une maladie souvent asymptomatique sinon elle se manifeste par un syndrome « dengue-like » : fébricule, arthralgies, œdème des extrémités, céphalées, myalgies, vertiges, troubles digestifs, douleurs rétro-orbitaires, conjonctivite, et éruption maculo-papulaire d'évolution descendante (du visage vers les membres) souvent prurigineuse ; elle est, en général, spontanément résolutive. De rares cas de complications neurologiques ont été observés comme le syndrome de Guillain-Barré (75 cas au cours de l'épidémie). Le traitement est symptomatique, il associe du paracétamol et des antihistaminiques [84] [85].

### 1.1.3 Situation épidémiologique actuelle

Le 30 octobre 2013, alors que la population polynésienne était confrontée à une épidémie de dengue de types 1 et 3 depuis le mois de février 2013, les autorités sanitaires ont rapporté pour la première fois une épidémie majeure de zika sur l'ensemble des archipels (Figure 20). En deux mois, 35 000 personnes avaient contracté ce virus alors que 13 000 cas de dengue ont été relevés. La fin de l'épidémie a eu lieu au mois de mars 2014. Pendant cette période, trois autres territoires du Pacifique ont été touchés par cette épidémie : la Nouvelle Calédonie, l'île de Pâques et les îles Cook. La fin de l'épidémie en Polynésie française ne signifie pas qu'elle a complètement disparu du territoire mais le nombre de cas a considérablement diminué entre le mois de décembre 2013 (1029 cas à la semaine 49) et la fin du mois de mars (10 cas à la semaine 13) [85] [86] [87].



Figure 20 : Evolution du nombre hebdomadaire de cas suspects de zika du 30 octobre 2013 à fin mars 2014

(Bulletin de veille sanitaire invs.sante.fr)

L'épidémie de dengue sévit quant à elle depuis plus d'un an sur le territoire. Le nombre de cas relevés varie entre 125 et 130 par mois et les cas de dengue sévère ont tendance à

augmenter ces derniers temps. Ce phénomène d'aggravation des signes cliniques reste pour l'instant inexpliqué [87].

Etant donné qu'il n'existe pas de vaccins contre ces deux infections, la lutte antivectorielle est le seul moyen de prévention efficace.

## **1.2. Autre arbovirose : le chikungunya**

Cette infection n'a pas encore été observée en Polynésie française mais les moustiques vecteurs présents sont capables de transmettre cette maladie. Les manifestations cliniques sont similaires à celles de la dengue avec des arthralgies pouvant persister pendant plusieurs mois. Depuis décembre 2013, une épidémie est en cours au Antilles. Fin 2013, environ 1000 cas ont été comptabilisés en Micronésie et une dizaine de cas en Nouvelle Calédonie. Des cas plus récents encore et localisés aux Iles Tonga, région proche de la Polynésie française, ont été repérés. Au total, trois épidémies ont été confirmées en 2013 dans cette région Pacifique. Le chikungunya semble se rapprocher dangereusement de la Polynésie française. Il peut entraîner comme le zika des complications neurologiques de type syndrome de Guillain-Barré, de rares cas ont pu être observés lors de l'épidémie de chikungunya à la Réunion en 2006 [84] [87].

## **1.3. Prophylaxie**

### **1.3.1. Prévention communautaire**

Les cibles sont les moustiques adultes et les larves. La stratégie retenue en janvier 2014 s'est appuyée sur plusieurs actions : l'information de la population, la destruction des gîtes larvaires par des agents communaux, la pulvérisation d'agents insecticides pour tuer les moustiques adultes. La suppression des gîtes larvaires est effectuée en premier, les agents passent dans chaque habitation, elle se fait le plus souvent de façon manuelle. Il est important de sensibiliser la population pour que chaque habitant pratique ces gestes quotidiens dans leur maison. Des campagnes publicitaires sont prévues à cet effet, elles paraissent dans les journaux locaux et à la télévision. Dans un deuxième temps, la lutte chimique est mise en place. Il s'agit de la pulvérisation d'insecticide recommandé par l'OMS en cas d'épidémie, la deltaméthrine, depuis un véhicule tout terrain. Ce produit est non persistant, il se décompose par photolyse, la dose recommandée est de 1 gramme par hectare de terrain. Un calendrier concernant les jours de pulvérisation est disponible sur le site internet du Centre d'Hygiène et de Salubrité Publique de Polynésie et dans les mairies de chaque commune. Pour préparer le traitement par aérosol, les habitants ont pour recommandation de laisser la porte et les fenêtres de leur maison ouvertes, de protéger les aliments ainsi que les bassins à poissons.

Pour que le programme de démoustication soit efficace, il doit être réalisé de façon unitaire et solidaire sur l'ensemble des archipels du territoire. Le fait que certaines communes

échappent aux pulvérisations d'insecticide, soit par l'opposition de certains maires, soit parce que les opérations préliminaires de dégâtage ne sont jamais effectuées constitue une situation inégale qui peut annuler les efforts massifs de lutte anti-vectorielle des autres zones du territoire en créant des sites refuges pour les moustiques vecteurs [88] [84].

### 1.3.2. Prévention individuelle

En plus d'éliminer les points d'eaux stagnantes autour des maisons, les habitants doivent lutter individuellement contre la multiplication des moustiques. Il est conseillé d'employer régulièrement des insecticides, et d'appliquer plusieurs fois par jour un anti-moustique sur les zones découvertes du corps. Plusieurs types de produits adaptés à chacun sont disponibles à l'officine, la liste des produits recommandés est détaillée dans l'Annexe 9. A l'officine, on peut donner des conseils quant à l'attitude responsable à adopter pour éviter les piqûres d'insectes hématophages : porter des vêtements longs et clairs dans les zones à risque, éviter les parfums qui attirent les moustiques, protéger les enfants, utiliser des moustiquaires imprégnées ou non d'insecticide pour dormir (*Culex quinquefasciatus* est un vecteur secondaire de la filariose lymphatique qui sévit la nuit, il est présent en Polynésie française). Une étude parue sur le New England Journal of Medicine a montré que les moustiquaires de lit traitées avec des insecticides pouvaient diminuer la transmission de la filariose lymphatique à un niveau indétectable en Papouasie Nouvelle-Guinée, en réduisant le nombre de piqûres et en limitant la durée de vie des moustiques femelles [60]. Le vecteur principal de la filariose sur le territoire est diurne contrairement au vecteur de la Papouasie Nouvelle-Guinée qui est nocturne mais cette méthode peut néanmoins avoir un impact non négligeable sur *C. quinquefasciatus*. Même si l'ensemble de ces insectes vecteurs sont très efficaces et qu'ils sont difficiles à éliminer compte tenu des conditions climatiques du territoire, il ne faut pas relâcher les efforts engagés dans la lutte anti-vectorielle.



## **2. Education thérapeutique et conseil à l'officine**

### **2.1. La prise observée directe (POD) à la pharmacie**

En 2014, la POD s'est déroulée du 25 au 29 mars dans les pharmacies de Polynésie française. A cette occasion, les patients sont interrogés pour savoir s'ils ont déjà pris la bithérapie composée de Notézine® et d'albendazole dans d'autres lieux prévus à cet effet ou directement chez eux grâce à la distribution à domicile au cours de la campagne. Si ce n'est pas le cas, la prise du traitement sur place leur est proposée. Le dosage est déterminé en fonction de l'âge pour les enfants et du poids pour les adultes selon le Tableau 8. Rappelons que certaines personnes sont exclues du traitement de masse : les touristes et résidents depuis moins de 6 mois sur le territoire, les enfants de moins de 2 ans, les personnes ayant séjourné en Afrique Tropicale lors des 10 années précédentes, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes souffrant d'épilepsie ou ayant eu des antécédents de crises convulsives et les patients atteints de maladies graves ou ayant un avis médical contre la prise de ces médicaments.

D'après les témoignages de pharmaciens que j'ai pu recueillir, certaines personnes n'acceptent pas toujours de prendre les comprimés sur place en raison des possibles effets secondaires. Ils concernent surtout la Notézine®, les effets indésirables rapportés les plus fréquents sont : troubles digestifs, somnolence, vertiges, sensation de malaise. Il est compréhensible que ces effets ne soient pas très agréables à supporter au cours d'une journée de travail par exemple. Souvent, ces personnes demandent s'ils peuvent prendre le traitement le soir en rentrant chez eux. Même si cela peut paraître un peu contraignant, il faut essayer de les convaincre de prendre les médicaments sur place pour maintenir une couverture médicamenteuse optimale de la population : on peut leur conseiller de prendre une collation, s'ils sont à jeun au moment de la prise des comprimés à la pharmacie ; il a été observé que cela réduisait nettement la survenue des troubles digestifs. De plus, les sujets les plus récalcitrants sont souvent ceux qui ont déjà développé des effets secondaires lors de campagnes annuelles antérieures, et cela peut vouloir dire qu'ils sont porteurs asymptomatiques du parasite ; ils doivent donc encore plus que les autres bénéficier du traitement annuel pour se soigner d'une part, et pour éviter la transmission d'autre part.

### **2.2. Signes évocateurs d'une filariose lymphatique**

Les signes évocateurs vont concerner les éventuelles manifestations cliniques d'une crise aiguë. Avant cela, lors de la migration des microfilaires dans les lymphatiques, le malade peut ressentir un prurit, des douleurs articulaires, il peut avoir une éruption cutanée, un œdème fugace ou une simple tension ressentie au niveau du territoire lymphatique concerné. Ce sont des signes non spécifiques.

Les accidents aigus peuvent survenir au niveau génital (orchite d'installation brutale entraînant souvent une stagnation de la lymphe formant une hydrocèle, funiculite, lymphangite au niveau du scrotum). Ils peuvent également apparaître au niveau des membres, ce sont des lymphangites aiguës rétrogrades (inflammation, œdème douloureux, la peau est chaude et luisante, le tout associé à une adénite régionale satellite) dont l'évolution est centrifuge (de la racine vers l'extrémité des membres) à l'inverse des lymphangites bactériennes qui sont centripètes (de la région infectée vers la racine du membre) ; la lymphangite filarienne se résout rapidement mais récidive souvent avec une fréquence qui augmente avec le temps, sans signes veineux ou infectieux. Les adénites aiguës surviennent de façon isolée ou accompagnées de lymphangites, elles se situent souvent au niveau inguinal. Un syndrome abdominal aigu peut se développer lors d'une lymphadénite des nodules lymphoïdes situés dans la profondeur de l'abdomen, il se manifeste par des douleurs abdominales et thoraciques dont le caractère résolutif mais récidivant peut orienter le diagnostic. Dans le cas de filarioses occultes (poumon éosinophile filarien), des manifestations respiratoires d'origine allergique peuvent survenir lors de la phase initiale de la pathologie. L'ensemble de ces manifestations peut s'accompagner de forte fièvre, qui les précède parfois de quelques jours rendant le diagnostic encore plus difficile [11] [13] [12].

En Polynésie française, une douleur au niveau des membres inférieurs, l'évocation de jambes lourdes, feront penser à un risque d'infection par la filariose lymphatique et il faudra inciter le patient à consulter son médecin, surtout si ces épisodes se reproduisent fréquemment et qu'ils sont spontanément résolutifs.

### 3. Prise en charge de la morbidité

Le second objectif du Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique (GPELF) est de soulager les souffrances causées par cette maladie moyennant la prise en charge de la morbidité et la prévention des incapacités [7].

#### 3.1. Traitements locaux lors d'une crise aiguë

Au comptoir à la pharmacie, on peut rappeler aux patients ce qu'il faut faire en cas de crise aiguë : rafraîchir la zone anatomique atteinte avec de l'eau froide et des compresses mouillées, s'hydrater convenablement, éviter de se déplacer, se reposer et prendre éventuellement des médicaments pour soulager la douleur, l'inflammation et lutter contre la fièvre. Le traitement individuel des manifestations aiguës est d'abord symptomatique (repos, anti-inflammatoires et antibiotiques si les crises se reproduisent trop fréquemment), la diéthylcarbamazine (DEC), puissant antiparasitaire microfilaricide ne peut pas être prescrit pendant les crises aiguës (risque de réactions adverses dues à la lyse parasitaire massive). Entre les crises, la DEC peut être administrée en doses progressivement croissantes en cure de 10 ou 20 jours.

#### 3.2. Traitements locaux de l'éléphantiasis

L'éléphantiasis dû à la filariose lymphatique est la deuxième cause de handicap permanent dans le monde ; 40 millions de personnes vivent avec ces effets chroniques, ils génèrent un handicap physique ayant des conséquences psychologiques et sociales. Les déformations des membres et des parties génitales entraînent une stigmatisation et une détresse psychologique de ces malades : les activités professionnelles, l'exécution des tâches quotidiennes et la mobilité peuvent être durement compromises [89].

Il a été prouvé que des soins d'hygiène quotidiens des éléphantiasis permettaient de prévenir les surinfections bactériennes et fongiques des tissus. En effet, le massage et le brossage avec des solutions antiseptiques des lymphœdèmes ralentit l'évolution vers des lésions plus dures et fixées. Il faut également favoriser le drainage lymphatique par l'élévation du membre atteint, l'exercice physique et le port de chaussures confortables. Ce traitement local associé au traitement médicamenteux de masse permet de diminuer les épisodes de crises aiguës type DLAA (Dermo Lymphangio Adénite Aiguë) et d'améliorer la vie du patient [13]. D'ailleurs, à ce jour, aucun patient filarien n'est hospitalisé à l'hôpital de Paapeete à Tahiti pour le traitement et la prise en charge de manifestations aiguës de la maladie.

Au Burkina-Faso, une mission a été menée par des médecins bénévoles en 2010 pour développer sur place la compression élastique, soin spécifique de l'éléphantiasis des membres inférieurs. Ce pays d'Afrique participe au GPELF par la distribution communautaire

annuelle d'ivermectine associée à de l'albendazole. Ce type de traitement local est très efficace (Figure 21), les malades l'acceptent bien et après une formation de la part de ces médecins, ils arrivent parfaitement à effectuer seuls ce bandage. Le principe du traitement compressif est le suivant : une fois la jambe désinfectée, et des pansements disposés sur les éventuels ulcères présents, des bandes inélastiques ou à allongement courts sont placées sur l'œdème, sur lesquelles sont superposées des bandes de contention à compression élastique forte (type Biflex©) et si la compression reste insuffisante, il est possible d'y ajouter des bas ou chaussettes de contention de classe 3. L'utilisation sur place d'appareils Doppler sur ces patients a révélé l'existence d'une insuffisance veineuse associée la plupart du temps. Certaines zones anatomiques sont très œdémateuses parfois et elles nécessitent une compression élective, c'est le cas des orteils par exemple, ou un bandage compressif est placé autour de chaque doigt de pied (Figure 22). Les effets bénéfiques de ce bandage sur les œdèmes sont observables dès 48 heures de compression (Figure 23) [90].

A la pharmacie, on ne rencontre que très rarement des patients atteints d'éléphantiasis, d'une part parce qu'il en resterait très peu sur le territoire (0,5% de la population polynésienne en 2008) et d'autre part parce qu'il n'est pas toujours facile pour ces malades de se déplacer et de supporter le regard des gens sur leur handicap. Ces patients bénéficient en général de soins à domicile dispensés par des infirmiers. Cependant, il arrive que l'entourage de ces malades demandent conseil à l'officine ; les mesures d'hygiène à réaliser quotidiennement sur un membre éléphantiasique sont simples : laver les parties touchées avec de l'eau froide et propre et avec du savon, surélever le membre atteint pour dormir, garder les ongles et les pieds propres, utiliser des topiques antiseptiques et antibiotiques pour la moindre petite plaie afin d'éviter le développement d'ulcères et essayer de faire de l'exercice. Il est important de leur rappeler que la prise en charge des lésions chroniques est à leur portée, que même les cas extrêmes d'éléphantiasis peuvent être améliorés au fil du temps et qu'une aide psychologique peut être bénéfique pour lutter contre des sentiments de honte, d'isolement et de stigmatisation.



Figure 21 : Eléphantiasis bilatéral chez un homme jeune avant et après traitement compressif de plusieurs mois

(d'après [90])

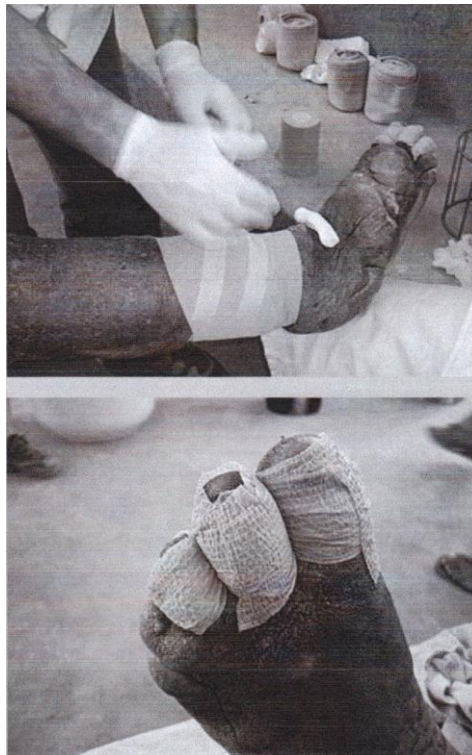


Figure 22 : Mise en place d'une compression élective sur des zones très œdémateuses

(d'après [90])



Figure 23 : Amélioration en 48 heures d'un éléphantiasis ulcéré grâce à la compression  
(d'après [90])

### 3.3. Traitements médicaux

Les plantes médicinales sont nombreuses en Polynésie française, le tamanu et le noni sont les plus connues (Annexe 10). De plus, ces deux plantes ont des vertus cicatrisantes et anti-inflammatoires sur la peau et les muqueuses, ce qui est intéressant pour le traitement local des lymphœdèmes.

#### 3.3.1. L'huile de tamanu

Elle est extraite d'une première pression à froid des amandes contenues dans des noix qui ont été auparavant séchées au soleil pendant deux mois environ. Cette huile est ensuite purifiée par filtration et stabilisée avec de la vitamine E naturelle. La noix fraîche ne contient pas d'huile, elle se gorge en huile aromatique au cours de la dessiccation. Ces noix sont récoltées sur des arbres dont le nom scientifique est *Calophyllum inophyllum*, c'est un arbre sacré en Polynésie (Annexe 10.1), autrefois il était planté autour des « marae » (lieux sacrés) et son bois est utilisé pour faire des sculptures (« tiki »). Il appartient à la famille des Hypericacées, il est originaire d'Asie tropicale mais on le retrouve également en Afrique et particulièrement à Madagascar ; en Polynésie française, *Calophyllum inophyllum* var. *lutescens* pousse sur le littoral où il affectionne les sols sablonneux coralliens. Ses propriétés thérapeutiques varient en fonction de la zone géographique où il se développe : la composition en acides gras diffère par exemple entre la variété présente à Madagascar et celle présente à Tahiti [91].



En médecine traditionnelle polynésienne, cette huile est utilisée pour ces propriétés protectrices et cicatrisantes de l'épiderme et des muqueuses. Elle est employée pour traiter des affections de la peau de type artérite et des plaies ulcéreuses au niveau des jambes.

L'huile contient environ 80% d'acides gras poly- et monoinsaturés, des coumarines et des lactones. Des travaux cliniques ont démontré l'efficacité cicatrisante sur différents types de plaies cutanées (ulcères, escarres, brûlures, hémorroïdes, dermatoses) de ces principes actifs. Les coumarines ont un effet vasculo-protecteur (prévention et traitement de la couperose), les calophylloïdes qui sont des lactones et des flavonoïdes naturels sont anti-inflammatoires et fluidifiants sanguins, les acides dont l'acide calophyllique sont anti coagulants, cicatrisants et antiseptiques. L'effet régénératif des tissus lésés est assuré tout en limitant le risque de surinfections bactérienne ou fongique. Les calophylloïdes et l'acide calophyllique ont aussi un pouvoir anti-infectieux efficace en particulier contre le Bacille de Koch [92].

Des injections intramusculaires d'esters éthyliques d'huile de tamanu ont été réalisées pour soulager des douleurs névralgiques de lépreux dans les années 1940 aux Iles Fidji, cette utilisation n'est pas validée à l'heure actuelle [93] [91].

De nos jours, à la pharmacie, l'huile de tamanu est utilisée en application locale sur les piqûres d'insectes prurigineuses, pour favoriser la cicatrisation des tatouages et calmer la douleur associée.

### 3.3.2. Le noni

Le noni est commercialisé sous forme de jus extrait du fruit ou des racines de ce petit arbre à feuillage persistant originaire des îles du Pacifique (Annexe 10.2). Son nom scientifique est *Morinda citrifolia* et il appartient à la famille des Rubiacées. Toutes les parties de la plante sont utilisées en médecine traditionnelle : fruits, feuilles et racines. Bien qu'il ait une odeur plutôt désagréable, le fruit est comestible. L'usage médicinal du noni est pratiqué depuis plus de 2000 ans en Polynésie, en particulier pour soulager les douleurs inflammatoires engendrées par l'arthrite, il est également employé en traitement local des plaies cutanées. De plus, les femmes polynésiennes avaient l'habitude de boire du jus de noni, elles l'utilisaient comme un tonique général pour reprendre des forces et stimuler leur système immunitaire après l'accouchement. Par contre, les feuilles et le fruit étaient également utilisés en médecine traditionnelle pour leurs effets abortifs [94].

Récemment, le jus de noni est devenu très populaire aux Etats-Unis et ceux qui le commercialisent lui prêtent des allégations qui restent à démontrer par des études cliniques : il serait anticancéreux, il aurait une activité thérapeutique sur le diabète, l'hypertension artérielle, l'allergie, la migraine, la maladie d'Alzheimer, la fibromyalgie, l'arthrite et l'obésité entre

autres. En 2002, une demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite à un comité scientifique européen, il ne s'est pas opposé à la mise en vente en Europe du jus de noni mais il a précisé que selon les données actuelles, il n'y a aucune preuve que certains bénéfices nutritionnels supposés soient supérieurs à ceux apportés par d'autres jus de fruits [94].

Des études réalisées *in vitro*, ou sur des animaux ont démontré que cette plante administrée par voie orale possédait une activité analgésique et anti-inflammatoire ce qui valide certains usages traditionnels [95].

La consommation de noni peut engendrer un effet hépatotoxique car les feuilles contiennent des anthraquinones qui sont toxiques pour le foie à partir d'une certaine quantité ingérée. Une étude réalisée en 2008 par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA pour « European Food Safety Authority ») sur l'utilisation de feuilles de *Morinda citrifolia* séchées destinées à être utilisées dans la préparation de tisanes a conclu qu'une consommation normale ne constituait pas un danger pour la santé [96].

Des études ultérieures devront prouver l'existence éventuelle de propriétés antivirales, antibactériennes, antifongiques, anticancéreuses et anti-oxydantes que l'on prête à cette plante locale.



## Conclusion

La Polynésie française lutte contre la filariose lymphatique depuis plus de 50 ans, cela s'est traduit par des recherches accomplies sur la thérapeutique antifilarienne lors de nombreuses études de terrain, des recherches sur les moyens de diagnostic, des recherches en entomologie afin de lutter de façon plus efficace contre les moustiques vecteurs. Des stratégies de distribution communautaires de médicaments étaient déjà pratiquées avant la mise en place du programme régional (PacELF) en 2000 sur le territoire. Globalement, on peut dire que la prise en charge de la maladie est maîtrisée par les professionnels de santé et les scientifiques impliqués dans cette mission, les derniers résultats sur l'antigénémie filarienne relevés dans les sites sentinelles sont plutôt encourageants pour atteindre l'objectif d'éradication de la maladie fixé à 2020 [68]. Ces résultats intermédiaires doivent être confirmés par une nouvelle évaluation de plus grande envergure qui aura lieu à la fin de l'année 2014. Néanmoins, l'objectif d'éliminer cette parasitose n'est pas encore atteint. Plusieurs raisons peuvent expliquer pourquoi en 2014, cette parasitose connue depuis l'antiquité existe encore en Polynésie française.

Concernant l'application du PacELF, les activités de surveillance épidémiologiques sont confiées à l'Institut Louis Malardé qui s'occupe aussi de la recherche dans ce domaine ainsi que d'organiser les campagnes de distribution massive de la bithérapie avec l'aide de la Direction de la Santé polynésienne. Les responsables de la prise en charge de cette parasitose sont à la fois juge et partie, le document annuel publié par l'OMS faisant un bilan sur le GPELF le montre [8]. Il répertorie les évaluations réalisées dans chaque région endémique dont la seule étude globale de prévalence de la filariose lymphatique en Polynésie française réalisée en 2008. Cette étude a été faite par des membres de la Direction de la Santé de Polynésie française et de l'Institut Louis Malardé. Cette situation peut limiter l'avancée du programme par manque de recul et d'objectivité sur le travail accompli. Cela étant dit, il est difficile de faire autrement, ce territoire est éloigné des continents, il s'étend sur des milliers de kilomètres au large de l'Océan Pacifique, ce qui pose des problèmes logistiques évidents.

Les traitements médicamenteux mis en place ont démontré leur efficacité dans d'autres zones endémiques pour la filariose lymphatique. Les limites d'activité de ces molécules résident dans le fait qu'elles sont surtout microfilaricides et qu'elles n'ont pas d'impact sur les filaires adultes. La découverte d'un médicament macrofilaricide tel que la doxycycline est intéressante, il est cependant peu probable que cet antibiotique soit administré un jour en traitement communautaire mais il pourra être utilisé en traitement individuel. La couverture médicamenteuse de la population semble également poser problème. La prise observée directe a été instaurée en 2010 sur le territoire pour palier à cela. Elle n'est pas toujours bien

acceptée notamment à la pharmacie. De plus, le rapport à la souffrance et à la maladie des Polynésiens est particulier ; c'est un pays où très peu d'anxiolytiques et somnifères sont délivrés, les habitants ont tendance à attendre le dernier moment pour consulter ou demander un avis médical, les hypochondriaques n'existent pas vraiment en Polynésie française. L'éducation thérapeutique et sanitaire est essentielle pour que la population se sente concernée par la prise en charge de cette parasitose. De plus, il existe une inquiétude quant au développement d'une résistance du parasite à la molécule diéthylcarbamazine (DEC) qui est distribuée de façon massive depuis plusieurs dizaines d'années sur le territoire.

Le 30 avril 2014, le Docteur S. Kim, expert de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le Pacifique Ouest en visite à Tahiti, s'est dite satisfaite de la conduite du programme polynésien [97]. Dans le cadre du PacELF, d'après le dernier rapport de l'OMS en 2013, 7 des 16 pays insulaires endémiques pour la filariose lymphatique ont atteint les cibles fixées (antigénémie filarienne <1%) et ont stoppé le traitement médicamenteux de masse (TMM). Il s'agit des Samoa américaines, des Iles Cook, Marshall, Niué, Tonga, Vanuatu et Wallis-et-Futuna. Ces îles mettent actuellement en place l'étape de surveillance post-TMM et devraient vérifier l'interruption de la transmission d'ici 2016 [8]. L'exemple des Samoa américaines est intéressant car le vecteur principal de la maladie est également *A. polynesiensis* donc la Polynésie française pourrait s'inspirer de la réussite de ce pays. Malheureusement, la limitation des données ne permet pas d'identifier les déterminants clés de cette réussite. Pour analyser les facteurs qui inhibent ou au contraire favorisent l'atteinte de l'objectif d'élimination de la filariose, il sera essentiel de développer des méthodes de surveillance et d'analyse afin de recueillir des données valides et représentatives pendant et après le traitement médicamenteux de masse. La lutte antivectorielle contre le vecteur redoutable *A. polynesiensis* restera essentielle après l'arrêt du TMM, pour éviter toute résurgence de la maladie [98] [99].

Il n'est pas certain que d'ici 2020, l'objectif d'éradication de la filariose lymphatique en Polynésie française soit atteint. Les futures données sur la prévalence globale de la maladie donneront plus d'informations sur l'état actuel du programme. Etant donné la difficulté à éliminer complètement cette parasitose sur le territoire à cause de l'efficacité du vecteur, du développement possible d'une résistance à la diéthylcarbamazine (DEC), et de la longue durée de vie des filaires adultes, il pourrait être envisageable de modifier les objectifs du PGELF. Le nouvel objectif consisterait à contrôler la prévalence de la maladie à un niveau tel que l'apparition de manifestations chroniques deviennent négligeables malgré l'existence de l'infection. Une microfilarémie de 3,55% permettrait d'atteindre cet objectif qui serait à la fois réalisable et durable avec les traitements médicamenteux de masse annuels existants [79].

## Références bibliographiques

- [1] « Présentation - Les Outre-Mer ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.outre-mer.gouv.fr/?presentation-polynesie-francaise.html> > (consulté le 20 mars 2014)
- [2] « Coup d'oeil ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ispf.pf/themes/Geographie/Population.aspx> > (consulté le 20 mars 2014)
- [3] CHANTEAU S., ROUX J. F. « Filariose lymphatique de Bancroft: vers l'élimination dans le Pacifique? » *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2008. Vol. 101, n°3, p. 254–260.
- [4] LONDON J. *Contes des mers du sud: nouvelles*. Paris : Phébus, 2001. ISBN : 2859407472 9782859407476.
- [5] MOULINIER C. *Parasitologie et mycologie médicales: éléments de morphologie et de biologie*. [Cachan] : Éd. médicales internationales, 2002. ISBN : 2743004886 9782743004880.
- [6] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. *Agir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées premier rapport de l'OMS sur les maladies tropicales négligées*. Genève : OMS, 2011. ISBN : 9789242564099 9242564095.
- [7] « OMS | Filariose lymphatique ». In : *WHO* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/fr/> > (consulté le 3 février 2014)
- [8] OMS. « Relevé épidémiologique hebdomadaire : Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : rapport de situation 2012 ». In : *WHO* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <http://www.who.int/wer/2013/wer8837/fr/index.html> > (consulté le 11 décembre 2013)
- [9] « TROPIQUE: Définition de TROPIQUE ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.cnrtl.fr/lexicographie/tropique> > (consulté le 25 mai 2014)
- [10] « AMREF - 1ère ONG africaine de santé publique ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.amref.fr/nos-publications/fiches-sante/epemm> > (consulté le 25 mai 2014)
- [11] ASSOCIATION FRANÇAISE DES ENSEIGNEMENTS DE PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE. « Filarioses humaines ». In : *ANOFEL*. [s.l.] : [s.n.], 2008.
- [12] GENTILINI. *Médecine tropicale - 6e édition*. [s.l.] : Lavoisier, 2012. 1334 p. ISBN : 9782257703965.
- [13] AUBRY P. « Filarioses lymphatiques ». [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < [http://medecinetropicale.free.fr/cours/filarioses\\_lymphatiques.pdf](http://medecinetropicale.free.fr/cours/filarioses_lymphatiques.pdf) > (consulté le 26 février 2014)
- [14] GOLVAN Y.-J. *Elements de parasitologie médicale*. Paris : Flammarion Médecine-sciences, 1983. ISBN : 2257125894 9782257125897.
- [15] ASSOCIATION FRANÇAISE DES ENSEIGNEMENTS DE PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE. « Parasitologie médicale: généralités et définitions ». In : *ANOFEL*. [s.l.] : [s.n.], 2008.
- [16] « Dirofilarioses ». In : *EM-Consulte* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/article/11892/dirofilarioses> > (consulté le 15 avril 2014)

- [17] « vetomobile vétérinaire à domicile Tahiti Papeete chiens chats ». In : *Vetomobile Vét. À Domic. Tahiti Papeete Chiens Chats* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.vetomobile.pf/> > (consulté le 15 avril 2014)
- [18] SPICER W. J., HALLAËRT F. *Pratique clinique en bactériologie, mycologie et parasitologie*. Paris : Médecine-sciences Flammarion, 2002. ISBN : 2257104099 9782257104090.
- [19] « Les moustiques | www.ilm.pf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ilm.pf/infomoustiques> > (consulté le 18 février 2014)
- [20] PICHON G., PERRAULT G., LAIGRET J. « Rendement parasitaire chez les vecteurs de filarioses ». *Bull. World Health Organ.* 1974. Vol. 51, n°5, p. 517-524.
- [21] KIMURA E., PENAI A. L., SAMARAWICKREMA W. A., SPEARS G. F. S. « Low-density microfilaraemia in subperiodic bancroftian filariasis in Samoa ». *Bull. World Health Organ.* 1985. Vol. 63, n°6, p. 1089.
- [22] « Le système lymphatique ». In : *Corps Hum.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://anatomieludique.unblog.fr/le-systeme-lymphatique/> > (consulté le 24 mars 2014)
- [23] « Pathogenesis and pathology ». In : *Glob. Alliance Elimin. Lymphat. Filariasis* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.filariasis.org/pathogenesis.html> > (consulté le 23 mars 2014)
- [24] NOZAIS J.-P., DATRY A., DANIS M. *Traité de parasitologie médicale*. Paris : Ed. Pradel, 1996. ISBN : 2907516647 9782907516648.
- [25] BABU S., BLAUVELT C. P., KUMARASWAMI V., NUTMAN T. B. « Diminished expression and function of TLR in lymphatic filariasis: a novel mechanism of immune dysregulation ». *J. Immunol.* 2005. Vol. 175, n°2, p. 1170–1176.
- [26] AMBROISE-THOMAS, DAVEAU. « Acquisitions récentes et orientations actuelles de l'immunologie des filarioses ». *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 1981. Vol. 61, p. 311-318.
- [27] WAMBRE E. *Conception et développement d'outils immunologiques pour suivre et caractériser les réponses immunitaires induites par les vaccins contre l'allergie* [En ligne]. [s.l.] : Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, 2008. Disponible sur : < <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00812755/> > (consulté le 6 avril 2014)
- [28] « Immunologie de la filariose. » *Bull. World Health Organ.* 1981. Vol. 59, n°2, p. 205-212.
- [29] LAMMIE P., REISS M., DIMOCK K., STREIT T. « Longitudinal analysis of the development of filarial infection and antifilarial immunity in a cohort of haitian children ». *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998. Vol. 59, p. 217-221.
- [30] GAD A. M., LOWRIE JR R. C., FARIS R. « PARASITE ANTIGENEMIA WITHOUT MICROFILAREMIA IN BANCROFTIAN FILARIASIS ». *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1952. p. 333.
- [31] WORLD HEALTH ORGANIZATION, EXPERT COMMITTEE ON FILARIASIS, WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Filariose lymphatique: quatrième rapport du Comité OMS d'experts de la filariose*. Genève : OMS, 1984. ISBN : 9242207020 9789242207026.

- [32] WITT C., OTTESEN E. A. « Lymphatic filariasis: an infection of childhood ». *Trop. Med. Int. Health*. 2001. Vol. 6, n°8, p. 582–606.
- [33] « Technique de lymphographie ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [http://www.oncoprof.net/Generale2000/g04\\_Diagnostic/Lymphographie/dg\\_lympho01.html](http://www.oncoprof.net/Generale2000/g04_Diagnostic/Lymphographie/dg_lympho01.html) > (consulté le 28 avril 2014)
- [34] « eVIDAL ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/showProduct.html?productId=20331> > (consulté le 28 avril 2014)
- [35] CARME B., KAEUFFER H., LAIGRET J. « Eosinophilie et filariose lymphatique en Polynésie française ». *Bull. Soc. Pathol. Exot.* octobre 1976. Vol. 65, n°5, p. 438-445.
- [36] MAND S., MARFO-DEBREKYEI Y., DITTRICH M., FISCHER K., ADJEI O., HOERAUF A. « Animated documentation of the filaria dance sign (FDS) in bancroftian filariasis ». *Filaria J.* [En ligne]. 27 février 2003. Vol. 2, n°1, p. 3. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2883-2-3> > (consulté le 5 janvier 2014)
- [37] ZHONG M., MAC CARTHY J., BIERWERT L. « A polymerase chain reaction assay for detection of the parasite *Wuchereria bancrofti* in human blood samples ». *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996. Vol. 34, n°4, p. 357-363.
- [38] WILLIAMS A., NICOLAS L., LIZOTTE-WANIESKI M., PLICHART C., LUQUIAUD P., NGUYEN L. « A polymerase chain reaction assay for the detection of *Wuchereria bancrofti* in blood samples from french Polynesia ». *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996. Vol. 90, p. 384-387.
- [39] FINK D. L., FAHLE G. A., FISCHER S., FEDORKO D. F., NUTMAN T. B. « Toward Molecular Parasitologic Diagnosis: Enhanced Diagnostic Sensitivity for Filarial Infections in Mobile Populations ». *J. Clin. Microbiol.* [En ligne]. 1 janvier 2011. Vol. 49, n°1, p. 42-47. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01697-10> > (consulté le 30 avril 2014)
- [40] « IFI (Immunofluorescence indirecte) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [http://www.memobio.fr/html/immu/im\\_au\\_ifi.html](http://www.memobio.fr/html/immu/im_au_ifi.html) > (consulté le 1 mai 2014)
- [41] « ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [http://www.memobio.fr/html/immu/im\\_au\\_eli.html](http://www.memobio.fr/html/immu/im_au_eli.html) > (consulté le 1 mai 2014)
- [42] PANDEY V., MADHUMATHI J., KARANDE A. A., KALIRAJ P. « Antigen detection assay with parasite specific monoclonal antibodies for diagnosis of lymphatic filariasis ». *Clin. Chim. Acta* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 412, n°19-20, p. 1867-1873. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.06.029> > (consulté le 1 mai 2014)
- [43] WEIL G. J., LAMMIE P. J., WEISS N. « The ICT Filariasis Test: A rapid-format antigen test for diagnosis of bancroftian filariasis ». *Parasitol. Today* [En ligne]. 1 octobre 1997. Vol. 13, n°10, p. 401-404. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-4758\(97\)01130-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-4758(97)01130-7) > (consulté le 1 mai 2014)
- [44] FREEDMAN D., DE ALMAIDA A., MIRANDA J., PLIER A., BRAGA C. « Field trial of a rapid card test for *Wuchereria bancrofti* ». *The Lancet*. 1997. Vol. 350, n°9092, p. 1681.
- [45] MOLYNEUX D. H. « Filaria control and elimination: diagnostic, monitoring and surveillance needs ». *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* [En ligne]. avril 2009. Vol. 103, n°4,

p. 338-341. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.12.016> > (consulté le 1 mai 2014)

- [46] EUZÉBY. *Grand dictionnaire illustré de parasitologie médicale et vétérinaire*. [s.l.] : Lavoisier, 2008. 835 p. ISBN : 9782743018696.
- [47] « BinaxNOW Filariasis ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.alere.com/ww/en/product-details/binaxnow-filariasis.html> > (consulté le 1 mai 2014)
- [48] NGUYEN L., PLICHART C., ESTERRE P. « Assessment of immunochromatographic test for rapid lymphatic filariasis diagnosis ». *Parasite*. 1999. Vol. 6, p. 355-358.
- [49] RODHAIN J. « Considérations sur le rôle des microfilaires dans la pathogénie des filarioses ». *Inst. Médecine Trop*. 1949. p. 177-190.
- [50] VAN SLYPE W. « Essai de chrysothérapie des filarioses ». 1933. p. 87-91.
- [51] KARAM M., OTTESEN E. « La lutte contre les filarioses lymphatiques ». *Médecine Trop*. 2000. Vol. 60, n°3, p. 291-296.
- [52] AUBRY P. « Nouveautés thérapeutiques dans les helminthiases ». In : *Médecine Trop*. [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < <http://medecinotropicale.free.fr/spe/helminthiase.htm> > (consulté le 3 mai 2014)
- [53] « OMS | Filariose lymphatique ». In : *WHO* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/fr/> > (consulté le 23 avril 2014)
- [54] DOROSZ P., VITAL DURAND D., LE JEUNNE C. *Guide pratique des médicaments*. Paris : Maloine, 2013. ISBN : 9782224032951 2224032951.
- [55] DRUGBANK, ÉD. *Diethylcarbamazine (DB00711)* [En ligne]. *DrugBank*. 8 février 2013. Disponible sur : < <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00711> > (consulté le 19 décembre 2013)
- [56] KLOUZ A. « Antiparasitaires : mécanismes d'action ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.].
- [57] HOERAUF A. « New strategies to combat filariasis ». *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2006. Vol. 4, n°2, p. 1-12.
- [58] STOLK W. A., DE VLAS S. J., HABBEMA J. D. F. « Anti- Wolbachia treatment for lymphatic filariasis ». *The Lancet*. 2005. Vol. 365, n°9477, p. 2067-2068.
- [59] OMS. « Agir contre les vers ». [s.l.] : [s.n.], 2010.
- [60] « Des moustiquaires traitées avec de l'insecticide efficaces pour éradiquer la filariose ». In : *leparisien.fr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.leparisien.fr/laparisienne/sante/des-moustiquaires-traitees-avec-de-l-insecticide-efficaces-pour-eradiquer-la-filariose-22-08-2013-3074143.php> > (consulté le 6 mars 2014)
- [61] BOHAND X., AUPÉE O. « [Development of novel antihelminthic therapies] ». *Médecine Trop. Rev. Corps Santé Colon*. août 2006. Vol. 66, n°4, p. 329-330.



- [62] MUKHERJEE N., MUKHERJEE S., SAINI P., ROY P., SINHA BABU S. P. « Antifilarial effects of polyphenol rich ethanolic extract from the leaves of *Azadirachta indica* through molecular and biochemical approaches describing reactive oxygen species (ROS) mediated apoptosis of *Setaria cervi* ». *Exp. Parasitol.* [En ligne]. janvier 2014. Vol. 136, p. 41-58. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.exppara.2013.11.006> >
- [63] PICHON G. « Migration des microfilaries et des peuples océaniens ». *Ann Parasitol.* 1981. Vol. 96, n°1, p. 107-120.
- [64] ESTERRE P., VIGNERON E., ROUX J. « Histoire de la lutte contre la filariose lymphatique en Polynésie française : leçons de 50 années d'efforts. » *Bull Soc Pathol Exot.* 2005. Vol. 98, n°1, p. 45-50.
- [65] « De la dengue et de ses vecteurs - Vecteurs | [www.ilm.pf](http://www.ilm.pf) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs> > (consulté le 17 mai 2014)
- [66] « La filariose | [www.ilm.pf](http://www.ilm.pf) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ilm.pf/infophilariose> > (consulté le 19 mai 2014)
- [67] « Lutte antifilarienne dans les établissements français de l'Océanie ». *J. Société Océan.* 1955. Vol. 11, n°11, p. 131-134.
- [68] MOU Y., PLICHART C., LEGRAND A-M., MALLET H-P., CERF N., NGUYEN L. « Evaluation de la prévalence de la filariose lymphatique en 2008 en Polynésie française ». *BEH Thématique.* 22 décembre 2009. n°48-49-50, p. 501-507.
- [69] « Son histoire | [www.ilm.pf](http://www.ilm.pf) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ilm.pf/histoire> > (consulté le 19 mai 2014)
- [70] « Les programmes du LEM | [www.ilm.pf](http://www.ilm.pf) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ilm.pf/ProgrammesLEM> > (consulté le 20 mai 2014)
- [71] CARTEL J-L., CELERIER P., SPIEGEL A. « A single diethylcarbamazine dose for treatment of *Wuchereria bancrofti* carriers in french Polynesia : efficacy and side effects ». *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* septembre 1990. Vol. 21, n°3, p. 466-471.
- [72] CARTEL J-L., SECHAN J-P., BOUTIN P. « Ivermectin for treatment of bancroftian filariasis in French Polynesia : efficacy in man, effect on transmission by vector *Aedes polynesiensis* ». *Trop. Med. Parasitol.* 1990. Vol. 41, p. 241-244.
- [73] CARTEL J.-L., CELERIER P., SPIEGEL A., PLICHART R., ROUX J.-F. « Effect of two successive annual treatments with single doses of ivermectin on microfilaraemia due to *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* ». *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990. Vol. 84, n°6, p. 837-839.
- [74] CARTEL J-L., SPIEGEL A., NGUYEN L. « Traitement de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* : ivermectine versus diéthylcarbamazine ». *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 1991. Vol. 71, p. 229-236.
- [75] NGUYEN N. L., MOULIA-PELAT J. P., GLAZIOU P., MARTIN P. M. V., CARTEL J. L. « Advantages of ivermectin at a single dose of 400 µg/kg compared with 100 µg/kg for community treatment of lymphatic filariasis in Polynesia ». *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994. Vol. 88, n°4, p. 461-464.

- [76] MOULIA-PELAT J-P, NGUYEN L., HASCOET H. « Associations de l'ivermectine et de la diéthylcarbazine pour obtenir un meilleur contrôle de l'infection en filariose lymphatique ». *Parasite*. 1996. Vol. 3, p. 45-48.
- [77] BOCKARIE J., TAVUL L., IBAM I., KASTENS W. « Efficacy of single-dose diethylcarbazine compared with diethylcarbazine combined with albendazole against *Wuchereria bancrofti* infection in Papua New Guinea ». *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007. Vol. 76, n°1, p. 62-66.
- [78] LAMMIE P. « Unfulfilled potential: using diethylcarbazine-fortified salt to eliminate lymphatic filariasis ». *Bull. World Health Organ.* [En ligne]. 1 juillet 2007. Vol. 85, n°7, p. 545-549. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.06.034108> > (consulté le 28 mai 2014)
- [79] FERNANDO S. D., RODRIGO C., RAJAPAKSE S. « Current Evidence on the Use of Antifilarial Agents in the Management of bancroftian Filariasis ». *J. Trop. Med.* [En ligne]. 2011. Vol. 2011, p. 1-12. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1155/2011/175941> > (consulté le 18 février 2014)
- [80] « Lutte contre la filariose : La campagne débute lundi - Outre-mer ». In : *polynésie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://polynesie.la1ere.fr/2014/02/21/lutte-contre-la-filariose-la-campagne-debute-lundi-124839.html> > (consulté le 22 mai 2014)
- [81] « Campagne de lutte contre la Filariose en Polynésie française en 2013 ». In : *TAHITI INFOS Inf. Tahiti* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [http://www.tahiti-infos.com/Campagne-de-lutte-contre-la-Filariose-en-Polynesie-francaise-en-2013\\_a68198.html](http://www.tahiti-infos.com/Campagne-de-lutte-contre-la-Filariose-en-Polynesie-francaise-en-2013_a68198.html) > (consulté le 3 février 2014)
- [82] COMMUNICATION. *Campagne de lutte contre la Filariose-2014* [En ligne]. *Ville Mahina*. Disponible sur : < <http://www.mahina.pf/?p=3082> > (consulté le 24 avril 2014)
- [83] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. « Suivi et évaluation épidémiologique du traitement médicamenteux de masse du programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : manuel à l'intention des programmes nationaux d'élimination ». 2013.
- [84] « Dengue, zika et autres arboviroses - Dengue, zika et autres arboviroses ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.hygiene-publique.gov.pf/spip.php?article27> > (consulté le 29 mai 2014)
- [85] « Virus Zika Polynésie 2013-2014 et île de Yap, Micronésie 2007 ». In : *Inst. Veille Sanit.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr) >
- [86] « Double épidémie de dengue et de zika en Polynésie française ». In : *L'EXPRESS.fr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [http://www.leexpress.fr/actualite/societe/sante/double-epidemie-de-dengue-et-de-zika-en-polynesie-francaise\\_1306377.html](http://www.leexpress.fr/actualite/societe/sante/double-epidemie-de-dengue-et-de-zika-en-polynesie-francaise_1306377.html) > (consulté le 29 mai 2014)
- [87] « L'épidémie de zika en phase terminale en Polynésie française ». In : *TAHITI INFOS Inf. Tahiti* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [http://www.tahiti-infos.com/L-epidemie-de-zika-en-phase-terminale-en-Polynesie-francaise\\_a98643.html](http://www.tahiti-infos.com/L-epidemie-de-zika-en-phase-terminale-en-Polynesie-francaise_a98643.html) > (consulté le 29 mai 2014)
- [88] « Tahiti fait la guerre aux moustiques - Outre-mer ». In : *polynésie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://polynesie.la1ere.fr/2014/01/17/tahiti-fait-la-guerre-aux-moustiques-101463.html> > (consulté le 17 mars 2014)



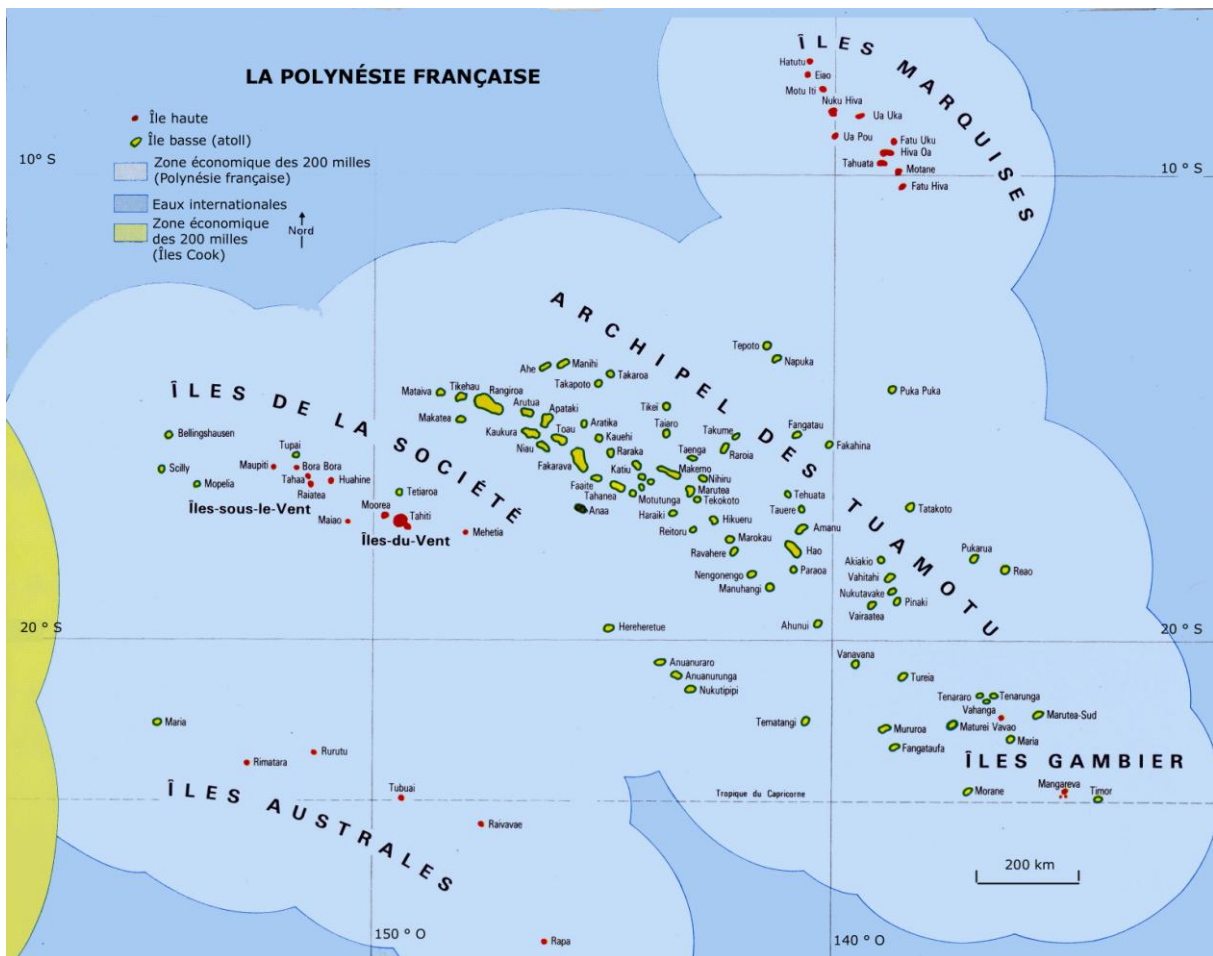
- [89]ZELDENRYK L. M., GRAY M., SPEARE R., GORDON S., MELROSE W. « The emerging story of disability associated with lymphatic filariasis: a critical review ». *PLoS Negl. Trop. Dis.* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 5, n°12, p. e1366. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001366> >
- [90]GILLET J.L., CORNU-THENARD A., GRIMALDI N. « Prise en charge des éléphantiasis (filariose lymphatique) et projet de création d'une unité de soins spécifiques au Burkina-Faso ». *Phlébologie.* 2010. Vol. 63, n°1, p. 81-87.
- [91]Essais cliniques | *Tamanu* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.tamanu.fr/essais-cliniques> > (consulté le 27 mai 2014)
- [92]MARIETTE-CHANSON N. « Étude sur l'huile de *Calophyllum inophyllum* :travaux cliniques démontrant les propriétés cicatrisantes de l'huile ». *Phytothérapie* [En ligne]. 1 novembre 2006. Vol. 4, n°4, p. 167-171. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s10298-006-0177-3> > (consulté le 27 mai 2014)
- [93]« *Tamanu, calophyllum inophyllum* : fiche médicale sur l'huile de tamanu (temanu) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.phytomania.com/tamanu.htm> > (consulté le 3 juin 2014)
- [94]« Le noni pour combattre les infections bactériennes ». In : <http://www.passeportsante.net/> [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=noni\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=noni_ps) > (consulté le 27 mai 2014)
- [95]BASAR S., UHLENHUT K., HÖGGER P., SCHÖNE F., WESTENDORF J. « Analgesic and antiinflammatory activity of *Morinda citrifolia* L. (Noni) fruit ». *Phytother. Res.* [En ligne]. 1 janvier 2010. Vol. 24, n°1, p. 38-42. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2863> > (consulté le 3 juin 2014)
- [96]BRESSION J.L., FLYNN A., HEINONEN M. « Avis du groupe scientifique sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies à la demande de la Commission européenne sur la sécurité des feuilles de *Morinda citrifolia* L. » *EFSA J.* 2008. n°769, p. 1-17.
- [97]« Lutte contre la filariose: B.Chansin reçoit un expert mondial de l'OMS - Outre-mer ». In : *polynésie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://polynesie.la1ere.fr/2014/04/30/lutte-contre-le-filariose-bchansin-recoit-un-expert-mondial-de-l-oms-148033.html> > (consulté le 17 mai 2014)
- [98]LIANG J., KING J., ICHIMORI K. « Impact of five annual rounds of mass drug administration with diethylcarbamazine and albendazole on *Wuchereria bancrofti* infection in American Samoa ». *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008. Vol. 78, n°6, p. 924-928.
- [99]HUPPATZ C., CAPUANO C., PALMER K., KELLY P. M., DURRHEIM D. N. « Lessons from the Pacific programme to eliminate lymphatic filariasis: a case study of 5 countries ». *BMC Infect. Dis.* [En ligne]. 2009. Vol. 9, n°1, p. 92. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-9-92> > (consulté le 4 juin 2014)

## Table des annexes

Annexe 1. Cartes de la Polynésie française .....	131
Annexe 1.1. Les cinq archipels (des.pf) .....	131
Annexe 1.2. Le Monde et Tahiti (Tahiti traveler) .....	131
Annexe 2. Délibération reconnaissant le programme de lutte contre la filariose lymphatique comme une priorité de santé publique par la Polynésie française .....	132
Annexe 3. Cycle parasitaire de <i>Wuchereria bancrofti</i> (dpd.cdc.gov) .....	133
Annexe 4. Répartition des organes et tissus lymphoïdes dans le corps humain (planetesante.ch).....	134
Annexe 5. Manifestations aiguës et chroniques de la filariose lymphatique (uclouvain.be) .	135
Annexe 6. Atteinte des voies urinaires.....	136
Annexe 6.1. Chylurie .....	136
Annexe 6.2. Mécanisme de la chylurie .....	136
Annexe 7. Techniques de diagnostic sérologique (MémoBio).....	137
Annexe 7.1. Principe de l'Immuno Fluorescence Indirecte (IFI) .....	137
Annexe 7.2. Principe de l'Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA).....	137
Annexe 8. La distribution médicamenteuse supervisée (radio1.pf) .....	138
Annexe 8.1. Affiche publicitaire sur la prise observée directe .....	138
Annexe 8.2. Calendrier de la POD 2014.....	139
Annexe 9. Liste des produits anti-moustiques recommandés par l'Institut de Veille Sanitaire de Polynésie française .....	140
Annexe 10. Photographies de plantes utilisées en médecine traditionnelle .....	141
Annexe 10.1. Branche de <i>Calophyllum inophyllum</i> ou tamanu (selectree.calpoly.edu) ...	141
Annexe 10.2. Branche de <i>Morinda citrifolia</i> ou noni (imagejuicy.com) .....	141

## Annexe 1. Cartes de la Polynésie française

### Annexe 1.1. Les cinq archipels (des.pf)



### Annexe 1.2. Le Monde et Tahiti (Tahiti traveler)



## Annexe 2. Délibération reconnaissant le programme de lutte contre la filariose lymphatique comme une priorité de santé publique par la Polynésie française

**Annexe 1**  
**Délibération n°99-190 APF du 28 octobre 1999**  
**reconnaissant le programme de lutte contre la filariose comme une priorité de santé publique.**

**L'Assemblée de la Polynésie française,**

Vu la loi organique n° 96-312 du 12 avril 1996 modifiée portant statut d'autonomie de la Polynésie française, ensemble la loi n° 98-313 du 12 avril 1996 complétant le statut d'autonomie de la Polynésie française ;  
Vu la délibération n° 92-97/AT du 1<sup>er</sup> juin 1992 définissant les missions du service territorial dénommé « Direction de la Santé » ;  
Vu la délibération n° 80-107 du 29 août 1980 fixant les conditions d'importation des médicaments en Polynésie française ;  
Vu l'avis du Conseil Territorial de la Santé Publique en date du 21 septembre 1999 ;  
Vu l'arrêté n° 1382/CM du 8 octobre 1999 soumettant un projet de délibération à l'Assemblée de Polynésie française ;  
En ayant délibéré dans sa séance du 28 octobre 1999

**ADOPTE :**

**Article 1 :** Afin de concourir à l'objectif d'amélioration de la santé de la population, la Polynésie française reconnaît le programme de lutte contre la filariose comme une priorité de santé publique.

A ce titre, la Polynésie française adhère au programme global d'élimination de la filariose lymphatique élaboré par l'Organisation Mondiale de la Santé selon les modalités ci-après :

- une distribution annuelle gratuite de diéthylcarbamazine et d'ibendazole sera mise en place, par la Direction de la Santé, pendant une durée de 5 ans à compter de l'année 2000 ;
- cette distribution s'adresse à toute personne âgée de plus de 2 ans, à l'exclusion des femmes enceintes.

**Article 2 :** L'ibendazole et la diéthylcarbamazine importés par la Pharmacie d'Approvisionnement, dans le cadre du programme global d'élimination de la filariose lymphatique élaboré par l'Organisation Mondiale de la Santé, sont admis en exonération de tous droits et taxes dont la liquidation incombait au service des douanes, à l'exclusion de la taxe de péage et de la redevance aéroportuaire.

**Article 3 :** Le bénéfice du régime fiscal privilégié défini à l'article 2 est accordé sous réserve de produire à l'appui de la déclaration en douane de mise à la consommation :

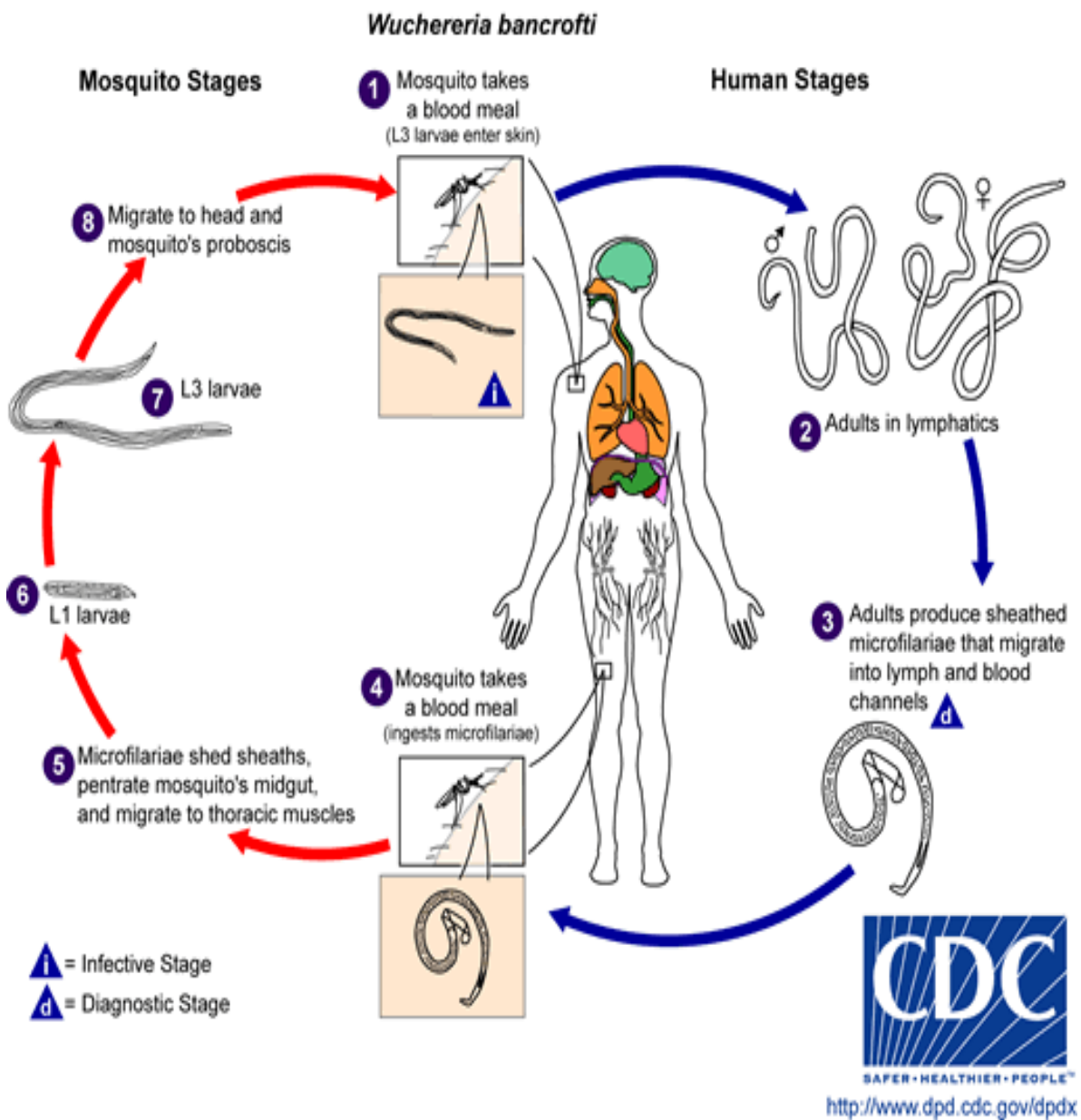
- Une autorisation d'importation délivrée par l'Inspecteur de la Pharmacie.
- Un engagement de ne pas vendre ou céder, même à titre gratuit les produits importés visés à l'article 2 sans avoir au préalable acquitté les droits et taxes dont ils deviennent passibles au moment de leur cession.
- Une attestation du Directeur de la Santé Publique qui certifie que ces produits sont importés et utilisés exclusivement dans le cadre du programme global d'élimination de la filariose lymphatique élaboré par l'Organisation Mondiale de la Santé.

**Article 4 :** Le régime fiscal privilégié institué par le présent texte est valable 5 ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente délibération.

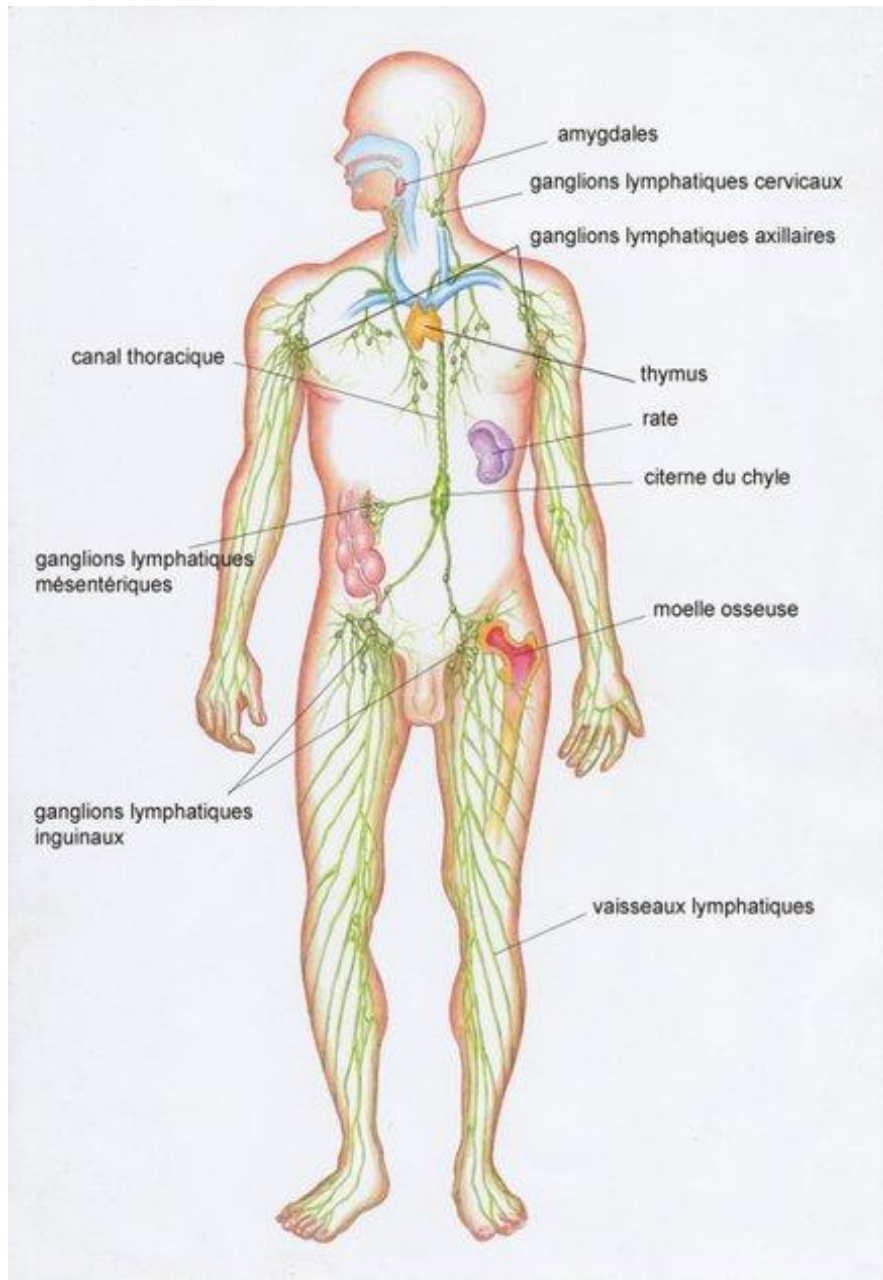
**Article 5 :** Le Président du Gouvernement est chargé de l'exécution de la présente délibération qui sera publiée au Journal officiel de la Polynésie française.



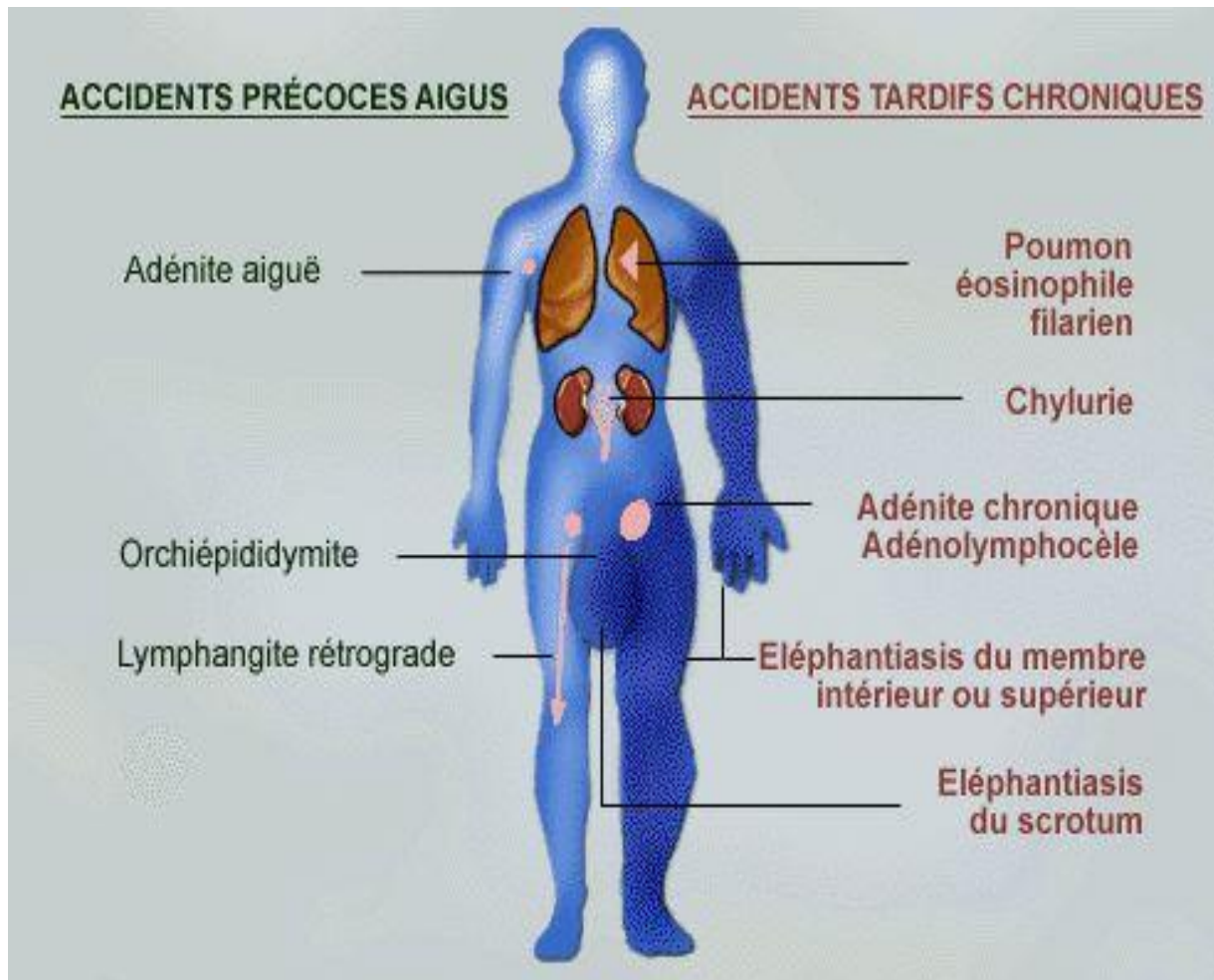
### Annexe 3. Cycle parasitaire de *Wuchereria bancrofti* (dpd.cdc.gov)



#### Annexe 4. Répartition des organes et tissus lymphoïdes dans le corps humain (planetesante.ch)



**Annexe 5. Manifestations aiguës et chroniques de la filariose lymphatique (uclouvain.be)**



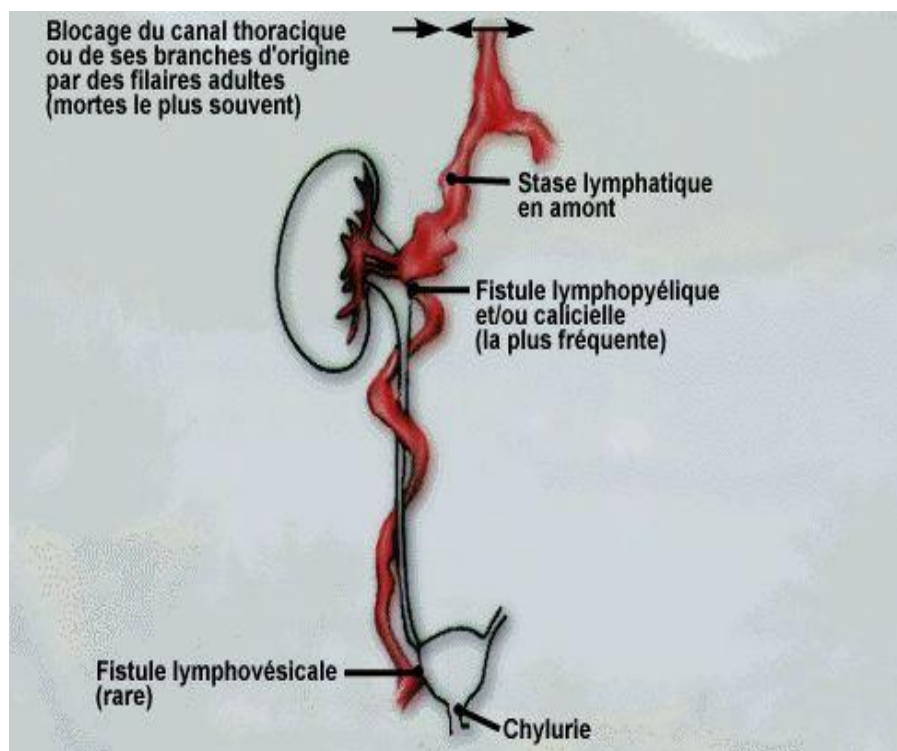


## Annexe 6. Atteinte des voies urinaires

### Annexe 6.1. Chylurie

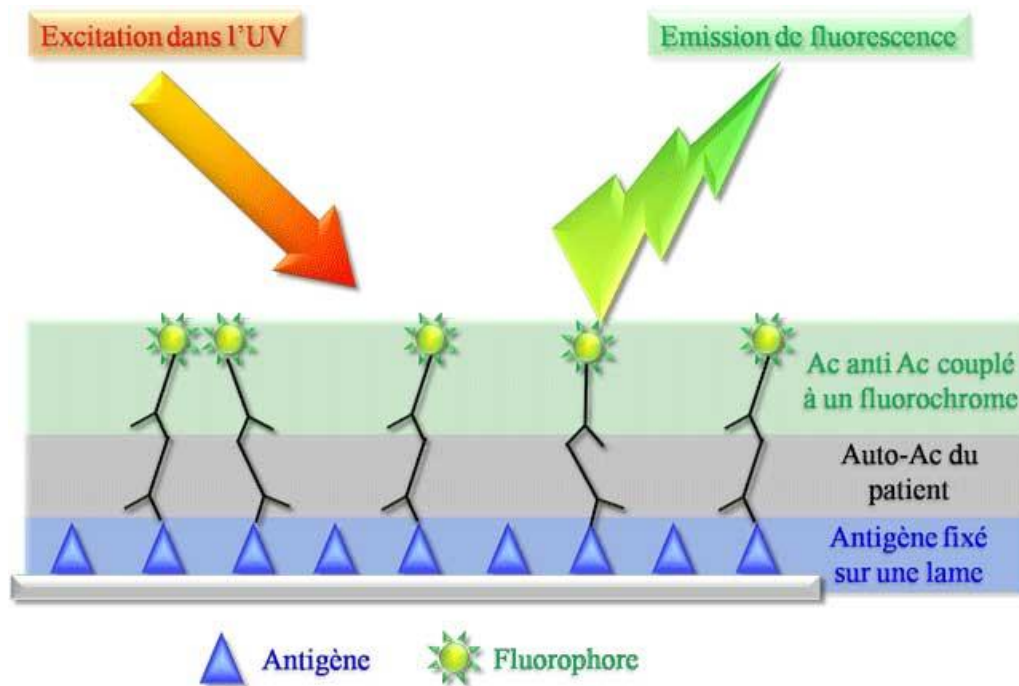


### Annexe 6.2. Mécanisme de la chylurie



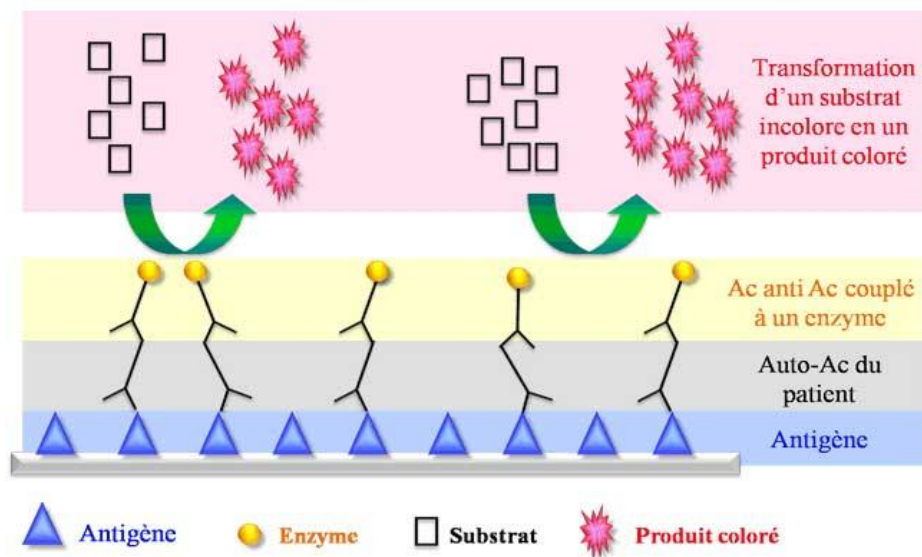
## Annexe 7. Techniques de diagnostic sérologique (MémoBio)

### Annexe 7.1. Principe de l'Immuno Fluorescence Indirecte (IFI)



### Annexe 7.2. Principe de l'Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)

#### ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay



**Annexe 8. La distribution médicamenteuse supervisée (radio1.pf)**

**Annexe 8.1. Affiche publicitaire sur la prise observée directe**



**POD**  
**PRISE OBSERVÉE DIRECTE**

**LUTTONS EFFICACEMENT CONTRE**  
**LA FILARIOSE**  
**AVALONS NOS COMPRIMÉS SUR PLACE**



MINISTÈRE DE LA SANTÉ  
GOUVERNEMENT DE LA GUADELOUPE

## Annexe 8.2. Calendrier de la POD 2014

Dates	Lieux de distribution	Effecteurs	Supervision
6 février	UPF	Personnels de la Direction de la Santé	Direction de la Santé BPI
27 février	ISEPP	Infirmiers de l'UPF	Direction de la Santé BPI
24 février au 7 mars	Ecoles maternelles et primaires Collèges/Lycées	Enseignants Infirmiers scolaires Elèves aide-soignants	Direction de la santé CCSHSS & CSP
10 au 23 mars	Domicile	Ambassadeurs	Communes Direction de la santé BPI - BATM
24 au 30 mars	Cabinets libéraux	Médecins Infirmiers	Professionnels de santé
24 au 28 mars	Structures de santé de la DS Etablissements de santé	Professionnels de santé	Direction de la santé Responsables médicaux des structures de soins
25 au 29 mars	Pharmacies	Pharmaciens Elèves infirmiers	Direction de la Santé BPI-Pharmapro-BATM
27 au 30 mars	Stands dans les lieux publics	Volontaires Direction de la santé Bénévoles des associations	Direction de la Santé BPI-Pharmapro-BATM



## Annexe 9. Liste des produits anti-moustiques recommandés par l'Institut de Veille Sanitaire de Polynésie française

### Produits répulsifs cutanés conseillés

### pour la protection contre les piqûres de moustiques

*D'après les recommandations publiées par l'Institut de Veille Sanitaire (BEH n°22-23 du 24 juin 2013) et selon les informations disponibles en Polynésie française au 10 octobre 2013*

CETTE LISTE EST NON EXHAUSTIVE ET REVISABLE

Nom commercial	Substance active	Dosage (%)	Précautions d'utilisation
<b>AEROGARD</b> tropical strenght 100G net flacon pressurisé	DEET + NOBD	19,1% 4%	déconseillé aux enfants < 6 mois
<b>APAISYL</b> Spray répulsif	IR3535	30%	déconseillé aux enfants < 6 mois
<b>CINQ sur CINQ</b> Lotion anti moustiques Tropic	IR3535	35%	déconseillé aux enfants < 2 ans et femmes enceintes
<b>HEIVA STOP INSECT TABU</b> solution huileuse spray	IR3535	25%	déconseillé aux enfants < 2 ans et femmes enceintes
<b>HEIVA STOP INSECT</b> solution huileuse spray	IR3535	25%	déconseillé aux enfants < 2 ans et femmes enceintes
<b>HEIVA STOP INSECT</b> solution hydro-alcoolique spray	IR3535	25%	déconseillé aux enfants < 2 ans et femmes enceintes
<b>INSECT ECRAN</b> Spray Famille	DEET	25%	déconseillé aux enfants < 6 mois
<b>INSECT ECRAN</b> Spray Spécial Tropiques	KBR3023	25%	déconseillé aux enfants < 2 ans et femmes enceintes
<b>INSECT ECRAN</b> Spray Zones Infestées	DEET	50%	déconseillé aux enfants < 12 ans et femmes enceintes
<b>INSECT ECRAN</b> Spray Enfants	KBR3023	20%	déconseillé aux enfants < 2 ans
<b>LOVEA</b> Spray anti moustiques anti guêpes 2 en 1	IR3535	20%	déconseillé aux enfants < 6 mois
<b>MOUSTICARE</b> Spray Zones infestées	PMDRBO	25%	déconseillé aux enfants < 6 mois et femmes enceintes
<b>MOUSTIDOSE</b> Lotion répulsive zones infestées	DEET	30%	déconseillé aux enfants < 6 mois
<b>MOUSTIDOSE</b> Lait répulsif zones tempérées et tropicales famille et peaux sensibles	KBR3023	25%	déconseillé aux enfants < 2 ans et femmes enceintes
<b>MOUSTIFLUID</b> Lotion haute protection zones tropicales	IR3535	25%	déconseillé aux enfants < 2 ans et femmes enceintes
<b>MOUSTIKOLOGNE</b> Haute tolérance peaux sensibles, femmes enceintes, enfants-bébés	KBR3023	20%	déconseillé aux enfants < 2 ans
<b>MOUSTIKOLOGNE</b> Protection extrême zones tropicales et infestées	KBR3023	25%	déconseillé aux enfants < 2 ans et femmes enceintes
<b>PARAZEET</b> Zones tropicales Peaux sensibles / Enfants	IR3535	20%	déconseillé aux enfants < 6 mois
<b>PARAZEET</b> Zones tropicales Peaux normales Extra fort	DEET	50%	déconseillé aux enfants < 12 ans et femmes enceintes
<b>VENDOME</b> Lait anti moustiques	IR3535	20%	déconseillé aux enfants < 6 mois



**Annexe 10. Photographies de plantes utilisées en médecine traditionnelle**

**Annexe 10.1. Branche de *Calophyllum inophyllum* ou tamanu (selectree.calpoly.edu)**



**Annexe 10.2. Branche de *Morinda citrifolia* ou noni (imagejuicy.com)**



## Table des illustrations

Figure 1 : Répartition géographique de la brugiose (principaux foyers en rouge) .....	15
Figure 2 : Répartition géographique de l'onchocercose .....	17
Figure 3 : Microfilaire d' <i>Onchocerca volvulus</i> dans le derme .....	18
Figure 4 : Macrofilaires d' <i>Onchocerca volvulus</i> enchevêtrés .....	18
Figure 5 : Répartition géographique de la loase .....	19
Figure 6 : Microfilaires <i>Loa loa</i> et <i>Mansonella perstans</i> sur frottis sanguin (coloration MGG) .....	20
Figure 7 : Ver adulte <i>Loa loa</i> .....	20
Figure 8 : Eléments de morphologie de trois espèces de microfilaries.....	22
Figure 9 : Répartition géographique de la bancroftose et périodicité : .....	24
Figure 10 : Frottis sanguin avec microfilaire <i>Wuchereria bancrofti</i> colorée au MGG, technique goutte épaisse.....	25
Figure 11 : <i>Aedes polynesiensis</i> .....	27
Figure 12 : Cycle biologique du moustique .....	28
Figure 13 : Courbe de Lavier « classique » .....	48
Figure 14 : Méthode de diagnostic rapide : ICT .....	53
Figure 15 : Eléphantiasis scrotal avant et après chirurgie.....	74
Figure 16 : Etapes successives du GPELF pour interrompre la transmission de la filariose .	75
Figure 17 : Répartition d' <i>Aedes polynesiensis</i> dans le Pacifique Sud (en pointillés rouge) ...	80
Figure 18 : Evolution de la prévalence globale de la microfilarémie en Polynésie française .	83
Figure 19 : Prévalence globale de l'endémie filarienne en Polynésie française en 2008 par archipel .....	101
Figure 20 : Evolution du nombre hebdomadaire de cas suspects de zika du 30 octobre 2013 à fin mars 2014.....	110
Figure 21 : Eléphantiasis bilatéral chez un homme jeune avant et après traitement compressif de plusieurs mois .....	117
Figure 22 : Mise en place d'une compression élective sur des zones très œdémateuses ..	117
Figure 23 : Amélioration en 48 heures d'un éléphantiasis ulcéré grâce à la compression...	118



## Table des tableaux

Tableau 1 : Dose unique annuelle d'ivermectine à administrer en fonction du poids et/ou de la taille.....	65
Tableau 2 : Schémas thérapeutiques antihelminthiques classique et nouveau .....	70
Tableau 3 : Modèle théorique prédisant la durée nécessaire du TMM en fonction de sa nature.....	76
Tableau 4 : Prévalence de la microfilarémie par archipel et par île .....	89
Tableau 5 : Diagnostics de microfilarémie réalisés sur demande par prescription médicale ..	90
Tableau 6 : Prévalence des anticorps antihelminthiques chez les enfants de 5 ans dans l'Archipel De La Société en 1998.....	91
Tableau 7 : Comparaison de sept études de terrain sur les traitements antihelminthiques réalisées dans le Pacifique Sud.....	93
Tableau 8 : Doses de DEC et d'ALB en fonction de l'âge et du poids.....	99

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

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

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

**Lucile TRIEP-CAPDEVILLE**

## **Prise en charge de la filariose lymphatique en Polynésie française : stratégies médicamenteuses mises en place depuis 50 ans**

Résumé : La filariose lymphatique est une parasitose endémique due au parasite *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* en Polynésie française. Il appartient à la Classe des Nématodes, à l'Ordre des *Spirurina* et la Famille des *Onchocercidae*. La transmission à l'homme se fait lors de piqûres infestantes d'un moustique vecteur diurne : *Aedes polynesiensis*. Le réservoir est strictement humain. C'est une pathologie d'accumulation qui touche le système lymphatique. Les filaires adultes ou macrofilaires vivent dans les vaisseaux lymphatiques. Les microfilaires vivent périodiquement dans le sang pour être ingérées lors d'un repas sanguin par leur hôte intermédiaire. Dans la région Pacifique, la périodicité du parasite est moins marquée, on qualifie alors la parasitose de subpériodique ou apériodique. L'infection est généralement acquise pendant l'enfance, les formes asymptomatiques sont fréquentes. La pathogenèse est complexe, elle dépend de la réponse immunitaire de l'hôte. La phase clinique se manifeste par l'apparition de crises aiguës de type dermo-lymphangio-adénite-aiguë spontanément résolutive au début puis un œdème pourra persister, former un lymphœdème débutant jusqu'au développement d'un éléphantiasis des membres ou des organes génitaux, c'est le stade chronique. Les traitements médicamenteux antifilariens sont représentés par quatre molécules : la diéthylcarbamazine, l'ivermectine, l'albendazole et la doxycycline. Cette thèse décrit et analyse l'évolution de la situation épidémiologique de la filariose lymphatique en Polynésie française en fonction des stratégies thérapeutiques mises en œuvre depuis plus de 50 ans sur le territoire.

Mots-clés : filariose lymphatique, *Wuchereria bancrofti*, *Aedes polynesiensis*, Polynésie française, diéthylcarbamazine, ivermectine, albendazole, doxycycline.

## **Coverage of lymphatic filariasis in French Polynesia: Drug strategies established for 50 years**

Abstract: Lymphatic filariasis is an endemic disease caused by the parasite *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* in French Polynesia which belongs to the class of Nematodes, the Order of *Spirurina* and the Family of *Onchocercidae*. Transmission to humans occurs by an infective bite of a diurnal vector mosquito: *Aedes polynesiensis*. The reservoir is strictly human. This pathology of accumulation affects the lymphatic system. The adult worms or macrofilaria live in the lymphatic vessels. Microfilariae live periodically in the blood before being ingested in a blood meal by their intermediate host. In the Pacific region, the periodicity of parasite is less noticeable. The parasitosis is then qualified as subperiodic or aperiodic. The infection usually happens during childhood; and asymptomatic forms are frequent. The pathogenesis is complex and depends on the host immune response. The clinical phase is manifested by the appearance of acute crisis of dermo-lymphangioadenitis-acute type, self-limiting at the beginning. A swollen might persist forming a lymphedema before developing elephantiasis of the limbs or the genitals, which is the chronic stage. Antifilarial drug treatments are represented by four molecules: diethylcarbamazine, ivermectin, albendazole and doxycycline. This thesis describes and analyzes the evolution of the epidemiological situation of lymphatic filariasis in French Polynesia, based on therapeutic strategies implemented for over 50 years in the territory.

Keywords: lymphatic filariasis, *Wuchereria bancrofti*, *Aedes polynesiensis*, French Polynesia, diethylcarbamazine, ivermectin, albendazole, doxycycline.