

LES PROBLÈMES ACTUELS DE LA LOASE

A. FAIN

Tiré à part du
Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 56: 155-167 (1978)



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
GENÈVE

1978

Update Le point

Articles in the *Update* series give a concise, authoritative, and up-to-date survey of the present position in the selected fields, and, over a period of years, will cover many different aspects of the biomedical sciences and public health. Most of the articles will be written, by invitation, by acknowledged experts on the subject.

Les articles de la rubrique *Le Point* fournissent un bilan concis et fiable de la situation actuelle dans le domaine considéré. Des experts couvriront ainsi successivement de nombreux aspects des sciences biomédicales et de la santé publique. La plupart de ces articles auront donc été rédigés sur demande par les spécialistes les plus autorisés.

Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 56 (2): 155-167 (1978)

Les problèmes actuels de la loase

A. FAIN¹

La loase se cantonne dans l'aire de la grande forêt pluviale de l'Afrique centrale et occidentale. Cette distribution correspond à celle de ses principaux vecteurs Chrysops silacea et C. dimidiata. Les singes hébergent une filaire très proche de Loa loa mais dont les microfilaries sont nocturnes. Ils ne constituent cependant pas un réservoir efficace pour la loase humaine car les deux parasites (simien et humain) évoluent dans des complexes « hôte-parasite-vecteur » différents, rendant improbable tout échange entre eux. Le fait que dans les foyers hyperendémiques seulement un tiers des adultes ont une microfilarémie et l'existence de cas de loase clinique ou parasitologique sans microfilarémie suggèrent que l'homme possède un mécanisme immunologique détruisant les microfilaries. L'encéphalite est une complication grave et relativement fréquente de la loase, survenant après administration de diéthylcarbamazine (DEC) chez des malades avec hypermicrofilarémie. Elle résulterait d'une lyse massive des microfilaries provoquant une toxicose cérébrale aiguë. La DEC est un médicament actif de la loase, détruisant les microfilaries et les filaires adultes. Chez les malades avec hypermicrofilarémie, la cure doit commencer par des doses très faibles et progressives. La DEC donnée trois jours par mois protège contre l'infection. La lutte contre les vecteurs est très difficile.

La filariose à *Loa loa*, ou loase, a été pendant longtemps considérée comme une affection bénigne. On connaissait certes les œdèmes cutanés et les troubles oculaires en rapport avec la migration oculaire du ver; toutefois ces manifestations, tout en étant spectaculaires et désagréables pour le patient, n'étaient que très rarement suivies de conséquences pathologiques importantes. Ce n'est qu'au cours de ces dernières décennies que l'on a commencé à mettre en évidence des complications viscérales de la loase atteignant le cerveau, les reins et le cœur.

De toutes ces complications ce sont les manifestations méningo-encéphaliques accompagnées de coma qui sont les plus graves. Elles ont fortement augmenté en importance depuis l'introduction dans la thérapeutique de la diéthylcarbamazine (DEC), un médicament essentiellement microfilaricide. On a observé qu'une dose minime de DEC adminis-

¹ Professeur de parasitologie à l'Institut de Médecine tropicale, Anvers, et à l'Université catholique de Louvain, Belgique.

trée à un malade présentant une forte microfilarémie pouvait être la cause d'une encéphalite mortelle.

Ces complications cérébrales sont propres à la loase et n'ont jamais été observées dans l'onchocercose ou dans les filarioses du type lymphatique (*Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi*). Elles ont incité les spécialistes à recommander une grande prudence dans l'administration de DEC chez les malades atteints de loase et en particulier en cas de forte microfilarémie.

En dehors de ces nouvelles constatations d'ordre pathologique, on a pu faire également d'importantes découvertes sur le plan épidémiologique, intéressant aussi bien le parasite que le vecteur.

Le moment était donc venu de faire une mise au point du problème de la loase, à la lumière de ces nouvelles données. C'est le but du présent travail. Précisons toutefois que cette étude ne traitera pas de tous les aspects du problème mais seulement de quelques questions particulièrement importantes, qui ont fait l'objet de recherches au cours de ces dernières années. On trouvera des informations complémentaires et des références bibliographiques plus complètes dans un ouvrage paru récemment.^a

ÉPIDÉMIOLOGIE

Répartition géographique

La loase présente une distribution strictement africaine. Elle se cantonne pratiquement dans l'aire de la grande forêt pluviale de l'Afrique centrale et occidentale. Un seul foyer de loase fait exception: c'est celui du Soudan méridional qui est situé en forêt de savane.

La loase est endémique dans les pays ou régions qui font partie du grand bloc forestier congolais: l'extrême ouest (Mayumbe) et la moitié nord du Zaïre; le nord-ouest de l'Angola et l'enclave de Cabinda; le Congo; le Gabon; probablement la Guinée équatoriale; la partie méridionale de l'Empire centrafricain, du Cameroun, du Nigéria et du Tchad; le sud-ouest du Soudan. Notons encore que quelques cas de loase authentiques ont été observés au Bénin.

Dans les pays situés dans le bloc forestier de l'ouest de l'Afrique, qui s'étend entre la Guinée et le Ghana, la loase semble être très rare ou absente. Des cas autochtones ont été signalés dans certains pays de l'est de l'Afrique (Ouganda, Ethiopie, Zambie, Malawi) mais ce fait demande confirmation.^b

Nous donnons ici quelques précisions sur la situation de la loase dans deux pays où elle a fait l'objet d'investigations systématiques.

Cameroun

La loase règne sur toute la région méridionale couverte par la grande forêt pluviale et elle est particulièrement fréquente dans les régions situées au sud-ouest. La densité et le degré d'infection des vecteurs sont tels qu'en 1950 on a estimé que chaque personne vivant dans la forêt autour de Kumba était exposée à recevoir une piqûre infectante tous les cinq jours; 16 à 23,2% — voire 30% — des habitants seraient porteurs de microfaires de *Loa loa*.

^a SASA, M. *Human filariasis*. Baltimore, University Park Press, 1976, pp. 1-819.

^b RHODAIN, F. & RHODAIN-REBOURG, F. A propos de la distribution géographique de la loase. *Méd. Mal. infect.*, 3 (11): 429-436 (1973).

Zaire

Des enquêtes portant sur une grande partie du pays ont montré que la loase se cantonne dans l'aire de la grande forêt ainsi que le long de quelques galeries forestières en communication avec celle-ci. Cette distribution de la loase correspond à celle de ses deux principaux vecteurs, *Chrysops silacea* et *C. dimidiata*. Il existe deux importants foyers, l'un est situé dans la forêt du Mayumbe près de la côte Atlantique, l'autre occupe la région forestière de l'Uélé, au nord du Zaïre.

Le foyer du Mayumbe se prolonge assez irrégulièrement le long du fleuve Congo jusqu'aux environs de Kinshasa; environ 25% de la population adulte sont porteurs de microfilaires de *Loa loa* et cette prévalence atteint un maximum de 35% dans les villages les plus fortement infectés. Ces statistiques sont fondées sur l'examen en 1974 de 2500 personnes en provenance de 32 villages. La population totale vivant alors au Mayumbe, enfants compris, peut être évaluée à 400 000 personnes.

En dehors de ces deux foyers endémiques, il existe encore au Zaïre une vaste région de forêt inondée comprise dans la grande boucle du fleuve Congo et qui est appelée « Cuvette centrale ». Dans cette région, les cas de loase sont peu nombreux. Cette faible prévalence s'explique peut-être par la relative rareté des *Chrysops* vecteurs dans ces régions marécageuses.

Les vecteurs de *Loa loa*

Vecteurs principaux

La loase est transmise par des tabanides du genre *Chrysops*. Les espèces les plus importantes dans cette transmission chez l'homme sont *C. silacea* et *C. dimidiata*. Elles vivent dans la grande forêt et sont présentes, au moins l'une d'entre elles, dans tous les foyers de loase. *C. silacea* est généralement la plus abondante, mais dans certaines régions *C. dimidiata* est également très fréquente ou peut même exister seule.

Le lieu de repos de ces espèces est le canopée. Elles descendent sur le sol pour venir piquer l'homme, qui est leur hôte préféré. Leur activité est diurne et elles repèrent leur hôte par la vue. Elles sont attirées par les mouvements des personnes, surtout lorsqu'elles sont en groupe, et par les véhicules en marche.

La fumée de bois possède sur elles un remarquable pouvoir attractif, qui est probablement d'ordre olfactif, et on a constaté que les captures de *C. silacea* effectuées autour d'un feu de bois étaient plus de six fois plus abondantes qu'en l'absence de feu; l'élément attractif ne serait pas le gaz carbonique dégagé par le feu mais une substance odorante inconnue présente dans la fumée et qui devrait faire l'objet d'investigations approfondies.

Ces deux espèces de *Chrysops* piquent rarement en plein soleil, elles préfèrent des endroits légèrement ombragés. Elles entrent fréquemment dans les maisons, surtout celles du type bungalow, avec des pièces bien éclairées.

Certaines plantations commerciales, en modifiant l'environnement forestier, peuvent faciliter les contacts entre les *Chrysops* et l'homme et accroître ainsi l'endémicité de la loase. C'est le cas en particulier des plantations d'hévéas. Le canopée formé par ces arbres est plus bas que dans la forêt naturelle et le sous-bois est très peu dense, ce qui permet aux *Chrysops* de repérer plus facilement leurs hôtes. Un troisième facteur qui contribue encore à favoriser le contact vecteur-homme est la présence prolongée des travailleurs dans ces plantations. La situation est très différente dans les plantations de palmiers à huile, où les

arbres sont plus espacés et ne forment donc pas un canopée. Une telle condition crée un obstacle à l'implantation des *Chrysops*.

Vecteurs accessoires ou potentiels

Les seuls vecteurs vraiment efficaces sont *C. silacea* et *C. dimidiata*, mais toutes les espèces de *Chrysops* seraient capables de transmettre *Loa loa*.^a Le développement de *L. loa* a été obtenu expérimentalement chez *C. zahrai*, une espèce locale vivant en forêt de montagne à une altitude d'environ 1500 m. Celle-ci est cependant un moins bon vecteur que *C. silacea*, car le développement y est plus lent que chez cette dernière et la proportion de taons qui contractent l'infection est plus faible.

C. distinctipennis, une espèce de la savane, a été accusée de transmettre la loase dans le sud du Soudan et le développement complet de *L. loa* dans cette espèce a pu être réalisé expérimentalement. Toutefois, comme pour *C. zahrai*, le développement est plus lent et la proportion de *Chrysops* qui contracte l'infection plus faible que pour *C. silacea*. Le pourcentage de taons trouvés infectés naturellement est aussi beaucoup moins élevé. Enfin, cette espèce pique moins volontiers l'homme. Pour toutes ces raisons, *C. distinctipennis* ne semble pas être un hôte très efficace pour *L. loa* et il est probable que la loase ne pourrait pas se maintenir sur cette seule espèce.

Il existe encore deux autres espèces qui ont pu être infectées expérimentalement par des *Loa*, aussi bien des souches humaines que des souches simiennes: ce sont *C. langi* et *C. centurionis*. Ces taons vivent dans le canopée et leur activité est crépusculaire. Ce sont les principaux vecteurs de la *Loa* des singes, mais ils n'ont guère l'occasion de piquer l'homme.

Signalons enfin que *C. longicornis* pourrait peut-être constituer un vecteur accessoire de la loase humaine dans certaines régions où cette espèce est abondante.

Le réservoir animal de *Loa loa*

Le problème de l'existence éventuelle d'un réservoir animal pour *Loa loa* s'est posé depuis longtemps. Jusqu'ici, cependant, il n'a pas été complètement résolu en dépit des nombreuses recherches qui lui ont été consacrées. Pour bien comprendre la question il est nécessaire de rappeler ici les principaux travaux qui se rapportent à la description des *Loa* chez les singes africains.

En 1920, Treadgold a décrit, sous le nom de *Loa papionis*, une nouvelle espèce de filaire trouvée chez des babouins (*Papio cynocephalus*) de la Guinée. Elle diffère de *L. loa* par les dimensions plus grandes des vers adultes, la longueur et l'épaisseur plus grandes des spicules chez le mâle et la périodicité nocturne de la microfilarie.

Sandground,^b examinant des filaires récoltées chez un *Cercocebus albigena johnstoni* capturé au Zaïre (à l'époque Congo belge), arrive à la conclusion qu'elles sont inséparables de *L. loa*. Il estime que *Loa papionis* décrite par Treadgold est également une *L. loa*.

Des filaires attribuées à *L. loa* sont encore signalées d'abord par Gordon et al.^c puis par Duke & Wijers^d chez trois singes très répandus dans la forêt pluviale de la région de

^a DUKE, B. O. L. The development of *Loa* in flies of the genus *Chrysops* and the probable significance of the different species in the transmission of loiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 49: 115-121 (1955).

^b SANDGROUND, J. H. On the occurrence of a species of *Loa* in monkeys in the Belgian Congo. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 16: 273-278 (1936).

^c GORDON, R. M. ET AL. The problem of loiasis in West Africa with special reference to recent investigations at Kumba in the British Cameroons and at Sapele in Southern Nigeria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 44: 11-47 (1950).

^d DUKE, B. O. L. & WIJERS, D. J. B. Studies on loiasis in monkeys. I. The relationship between human and simian *Loa* in the rain-forest zone of the British Cameroons. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 52: 158-175 (1958).

Kumba (sud-ouest du Cameroun): *Mandrillus leucophaeus*, *Cercopithecus nictitans martinii* et *C. mona mona*. Le rare *C. preussi* fut également trouvé infecté.

La fréquence chez diverses espèces de singes de filaires ressemblant étroitement à *L. loa* rendait vraisemblable l'existence d'un réservoir simien pour cette filaire. Le problème toutefois ne pouvait être résolu que par l'infestation expérimentale des singes. Après de patientes recherches effectuées à Kumba et échelonnées sur une dizaine d'années, on a pu démontrer l'existence d'un tel réservoir. Il apparaît toutefois que ce réservoir est surtout théorique et que sur le plan épidémiologique son rôle est négligeable. Un article paru en 1972 et dont nous extrayons ici les points les plus importants a fait la synthèse de toutes les données ainsi obtenues.^a

Les *Loa* qui parasitent le mandrill et les cercopithèques dans la région de Kumba ne se distinguent des souches humaines de *Loa* que par des dimensions légèrement plus grandes du corps chez les adultes et par la périodicité nocturne des microfilaries.

En inoculant à des singes les larves infectantes de *Loa* trouvées dans des *Chrysops* sauvages, on a montré que les souches simiennes de *Loa* sont transmises exclusivement par *C. langi* et *C. centurionis*, deux espèces à activité crépusculaire qui fréquentent le canopée et ne piquent pas l'homme.

On a pu transmettre une souche de *L. loa* d'origine humaine à des mandrills en leur injectant des larves infectantes provenant d'un *Chrysops silacea* préalablement nourri sur un homme infecté. Les microfilaries qui apparurent dans le sang de ces singes montraient une périodicité diurne. Les vers adultes obtenus à l'autopsie étaient inséparables de ceux des *L. loa* de provenance humaine, donc plus courts et plus étroits que ceux des souches simiennes de *Loa*.

Des tentatives pour infecter des volontaires au moyen de souches simiennes de *Loa*, par implantation de vers adultes ou injection de larves infectantes, se sont soldées par des échecs.

Dans une autre expérience, on parvint à réaliser une hybridation entre des souches humaines et des souches simiennes de *Loa*. Les microfilaries hybrides qui apparurent chez les singes présentaient une périodicité à prédominance diurne mais avec une courbe très étalée, s'étendant jusqu'aux premières heures de la soirée. Ces microfilaries hybrides étaient néanmoins capables de se développer chez des *Chrysops* et les larves infectantes produites purent être transmises à deux nouveaux mandrills. Les adultes hybrides ainsi produits étaient morphologiquement du type simien et leurs microfilaries présentaient une périodicité complexe. En comparant les caractères (longueur et périodicité) de ces microfilaries à ceux des microfilaries obtenues par croisement entre les mâles hybrides et des femelles vierges des souches parentales, il est apparu que la transmission héréditaire de ces caractères s'effectuait suivant un mode mendélien simple.

On conclut de ces expériences que le mandrill est un bon hôte expérimental pour la *L. loa* de l'homme mais que, dans les conditions naturelles, les deux parasites (le simien et l'humain) évoluent chacun dans des complexes « hôte-parasite-vecteur » qui leur sont propres, ce qui rend improbable tout échange entre eux. Sur le plan pratique, les singes ne seraient donc pas un réservoir efficace de la *Loa loa* humaine. L'isolement des deux souches ne semble pas avoir été causé par la spécificité des parasites, mais seulement par les comportements différents des vecteurs. Les légères différences dans les dimensions des deux formes de *Loa* indiquent cependant que le processus de spéciation est en cours, ce qui, sur

^a DUKE, B. O. L. Behavioural aspects of the life cycle of *Loa*. *Zool. J. Linn. Soc.*, 51, Suppl. 1: 97-107 (1972).

le plan systématique, autorise à considérer les deux formes de *Loa* comme des espèces jumelles (*sibling species*).

Il convient de souligner que les constatations faites au Cameroun ne sont pas nécessairement applicables aux autres foyers de loase. Les conditions d'environnement peuvent varier d'une région à l'autre et, à cet égard, il faut rappeler qu'au Kivu (Zaïre) le gorille est parasité par des *Loa* dont les microfilaries sont diurnes et qui pourraient donc être d'origine humaine. Par ailleurs, on a observé au Mayumbe (Zaïre) des cas de loase humaine à microfilarémie nocturne qui font penser à des infestations d'origine simienne.

La question de l'existence d'un réservoir simien pour *Loa loa* reste donc toujours posée et de nouvelles observations dans les autres foyers de loase sont nécessaires avant de pouvoir conclure que l'homme est réellement l'unique réservoir de cette filaire.

Loase sans microfilarémie

Au cours d'une enquête sur la loase au Mayumbe (Zaïre), il est apparu^a que la proportion des adultes avec microfilarémie ne dépassait jamais 35% dans aucun des villages examinés. Cette prévalence relativement faible contrastait avec l'abondance des vecteurs dans cette région et la fréquence des troubles cliniques et des cas d'hypermicrofilarémie. Nous avons ainsi été amenés à penser que la prévalence basée uniquement sur la microfilarémie ne reflétait pas fidèlement le degré d'imprégnation de la population par la loase dans ces villages. En d'autres termes, il devait s'y trouver un certain nombre de personnes infectées de *Loa* adultes mais ne montrant pas de microfilaries dans le sang. Nous avons émis l'hypothèse que, chez ces sujets, les microfilaries étaient détruites par les défenses immunitaires de l'hôte. La lyse des microfilaries se produirait périodiquement au moment de la ponte par les vers femelles et elle serait responsable des œdèmes de Calabar.^b

Si cette hypothèse est exacte, on devrait s'attendre à trouver chez ces personnes des taux d'anticorps filariens plus élevés ou du moins aussi élevés que chez les porteurs de microfilaries. Dans le but de vérifier cette hypothèse, M. Wery et coll. (communication personnelle, 1977) ont récemment prélevé le sérum de 71 sujets adultes en provenance de trois villages du Mayumbe où la prévalence de la microfilarémie à *L. loa* variait entre 26 et 29% chez les adultes. Parmi ces personnes, 21 avaient des microfilaries de *L. loa* dans le sang, alors que les 50 autres n'en montraient pas. Deux types d'examen immunologiques furent pratiqués: l'immunofluorescence sur antigène de microfilaries *Loa loa* et le dosage des IgE. Les résultats suivants furent observés: avec l'antigène, les 21 sujets porteurs de microfilaries étaient négatifs en immunofluorescence, alors que, parmi les 50 sujets sans microfilaries sanguines, 11 étaient positifs en immunofluorescence; le dosage des IgE a montré une augmentation des titres chez 15 des 21 sujets avec microfilaries et chez 26 des 50 sujets sans microfilaries. Ces résultats, bien qu'encore très partiels, montrent cependant chez 22% des personnes sans microfilaries l'existence d'anticorps anti-*loa* qui n'existent pas chez les porteurs de microfilaries. Quant aux IgE, ils sont augmentés chez 71% des sujets du groupe avec microfilaries et chez 52% des sujets du groupe sans microfilaries. Il convient de noter que, dans les trois villages d'où provenaient les personnes examinées, les filaires *Onchocerca volvulus* et *W. bancrofti* étaient absentes; par contre, *Dipetalonema perstans* et *D. streptocerca* étaient présentes chez 83-96% des adultes. La

^a FAIN, A. ET AL. Les filarioses humaines au Mayumbe et dans les régions limitrophes (République du Zaïre). Evaluation de la densité microfilarienne. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 54: 5-34 (1974).

^b FAIN, A. & MAERTENS, K. Notes sur la ponte des microfilaries chez *Loa loa* et sur le degré de maturité des vers en migration. *Bull. Soc. Path. exot.*, 66: 737-742 (1973).

présence de ces filaires a peut-être modifié le taux de IgE chez nos malades, mais il ne semble pas qu'elle ait pu influencer la réaction plus spécifique avec l'antigène loa.

La littérature rapporte de nombreux cas de loase confirmés cliniquement (œdèmes de Calabar) ou parasitologiquement (présence du ver adulte sur l'œil), mais sans microfilariémie décelable. Peut-être s'agissait-il d'infections récentes ou produites par des vers d'un seul sexe mais, après les observations que nous avons pu faire au Mayumbe, nous sommes plutôt enclins à penser qu'il s'agissait de personnes devenues allergiques à l'antigène microfilarien et qui détruisaient les microfilaries au fur et à mesure de leur production.

Il a été constaté que chez le mandrill infecté expérimentalement par des *Loa* de souche simienne ou humaine la rate, après quelques mois, devenait capable de détruire un grand nombre de microfilaries par une sorte de mécanisme immunologique, dont le résultat final était de maintenir la microfilariémie à un taux très bas. L'enlèvement de cette rate provoquait une augmentation considérable de la microfilariémie. Cette rate réactionnelle était hypertrophiée et remplie de granulomes contenant des microfilaries mortes et en voie de résorption sous l'action de macrophages et de cellules géantes. Un exsudat à éosinophiles infiltrait ce tissu réactionnel. Des lésions spléniques semblables, mais chez deux personnes atteintes de loase, avaient déjà été signalées en 1930.

On peut donc se demander s'il n'existe pas un mécanisme immunologique chez l'homme, du moins chez la plupart des individus atteints de loase. Il est possible que chez l'homme le mécanisme ne soit pas encore aussi bien au point que chez les singes et que la destruction des microfilaries puisse se faire aussi dans d'autres organes, notamment dans les tissus sous-cutanés, en particulier dans certains œdèmes de Calabar évoluant de façon chronique. Les études histologiques de ces tissus pourraient peut-être nous éclairer à ce sujet. Il semble que les parenchymes pourraient aussi participer à la lutte contre les microfilaries, à en juger par la présence d'immunocomplexes dans certains d'entre eux (le rein, par exemple).

Tous les individus ne semblent pas être en mesure de susciter des réactions tissulaires vis-à-vis des microfilaries de *L. loa*. Cette différence dans la réactivité tient probablement à un facteur individuel dont la nature nous échappe complètement.

COMPLICATIONS ENCÉPHALITIQUES

Diverses lésions viscérales ont été attribuées à la loase. De toutes ces complications, l'encéphalite ou la méningo-encéphalite est la plus grave. Elle se termine souvent par la mort et si le malade survit il en conserve habituellement de graves séquelles nerveuses ou psychiques. Cette complication étant relativement fréquente dans certains foyers hyperendémiques, nous avons pensé devoir en dire quelques mots ici. Nous traiterons aussi des hémorragies rétiniennes parce qu'à notre avis cette complication fait partie intégrante du syndrome encéphalitique.

Syndrome encéphalitique

Cette complication était exceptionnelle avant l'introduction (en 1947) de la diéthylcarbamazine (DEC) dans la thérapeutique des filarioses. Elle est devenue relativement fréquente depuis que ce produit est utilisé en Afrique centrale. A cet égard, il faut signaler que dans beaucoup d'hôpitaux de ces régions la DEC a pris la place de l'aspirine dans le traitement des divers syndromes douloureux, ce qui peut sembler logique dans des régions où les céphalées, les œdèmes douloureux et les arthralgies relèvent souvent directement de

la loase. Malheureusement, les malades très fortement parasités courent de ce fait un risque considérable, car une dose de DEC même peu importante peut déclencher chez eux le processus fatal de l'encéphalite. Ce risque existe à partir d'un taux de 1000 microfilaries pour 20 mm³ de sang. Dans la région du Mayumbe (Zaïre), qui est le siège d'un important foyer de loase, il y a un village — Lukamba-Lengi — particulièrement infesté où 8% des adultes présentent une microfilarémie dépassant la cote d'alarme des 1000 microfilaries par 20 mm³ de sang. Dans 5 autres villages de cette région, il y a de 3 à 6% de personnes aussi fortement parasitées. Dans ce foyer, nous avons dénombré 32 malades avec une microfilarémie allant de 1000 à 7000 microfilaries pour 20 mm³ de sang, sur un total de 2476 personnes adultes examinées.^a Si l'on estime à 100 000 le nombre de personnes adultes vivant au Mayumbe, on peut dire qu'il y a en permanence dans cette région près de 1300 personnes exposées au risque d'encéphalite.

Des enquêtes effectuées par nous au Mayumbe ont montré que ces complications encéphalitiques étaient en fait relativement fréquentes. Le D^r A. Habrant (communication personnelle) a eu l'occasion d'en observer et traiter environ 80-90 cas au cours d'un séjour de 9 ans (1960-1969) à l'hôpital de Kangu. Elles surviennent principalement chez les adultes,^b et non chez les enfants comme il a été écrit par erreur,^c et dans de nombreux cas on a pu établir que les symptômes étaient apparus peu de temps après l'absorption de DEC. Sur 11 nouveaux cas étudiés récemment, 7 avaient été provoqués à coup sûr par la DEC.

La pathogénie de ces encéphalites loasiennes, produites ou non par la DEC, est encore controversée. En 1952 on a signalé, dans cette même région du Mayumbe, 4 cas d'encéphalite mortelle dans lesquels les lésions auraient été produites par l'invasion du système nerveux central par les microfilaries de *L. loa*, comme semblait l'indiquer la présence de microfilaries dans le liquide céphalo-rachidien.

A cette époque, on ne connaissait pas encore le rôle de la DEC dans le déclenchement de ces encéphalites, c'est pourquoi on n'a pas envisagé la possibilité que ces malades aient pu prendre ce médicament dans les jours précédant leur maladie. Une telle possibilité ne doit cependant pas être écartée, car il semble que la DEC était déjà distribuée dans les dispensaires du Mayumbe au moment où ces cas ont été observés (1949-1950). Elle avait d'ailleurs été utilisée dans le traitement de deux de ces malades.

Un autre cas observé est celui d'un Européen fortement infecté de microfilaries de *L. loa* qui tomba dans le coma à la suite de l'absorption d'une faible dose de DEC (550 mg au total répartis sur une période de cinq jours).^d Le traitement fut aussitôt arrêté mais cela n'empêcha pas l'issue fatale qui survint deux jours plus tard. L'examen histologique du cerveau de ce malade révéla l'existence de deux types de lésions essentiellement différentes: d'une part, des signes d'un œdème aigu et diffus et, d'autre part, des formations granulomateuses partiellement nécrosées contenant des débris de microfilaries. Dans les foyers d'infiltration, il y avait d'importantes altérations des veines et des capillaires. La stase vasculaire était très marquée. Cet accident encéphalitique serait la conséquence d'une réaction allergique fulminante due à la lyse thérapeutique massive de microfilaries et greffée

^a FAIN A. ET AL. Les filarioses humaines au Mayumbe et dans les régions limitrophes (République du Zaïre). Evaluation de la densité microfilarienne. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 54: 5-34 (1974).

^b FAIN, A. Notes sur la distribution géographique de la filariose à *Loa loa* et des tabanides du genre *Chrysops* au Congo et au Rwanda. Addenda et Corrigenda. Correspondance. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 50: 360-361 (1970).

^c FAIN, A. Notes sur la distribution géographique de la filaire *Loa loa* et des tabanides du genre *Chrysops* au Congo et au Rwanda. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 49: 491-530 (1969).

^d VAN BOGAERT, L. ET AL. Encephalitis in *Loa loa* filariasis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 18: 103-119 (1955).

sur une encéphalite subaiguë ou chronique préexistante. Les lésions granulomateuses chroniques du cerveau, apparues probablement en réaction aux antigènes des microfilaries, ont peut-être eu un rôle sensibilisant dans le déclenchement de cette toxicose cérébrale aiguë.

D'autres auteurs interprètent les accidents encéphaliques comme une réaction de Herxheimer due à la libération massive d'endotoxines microfilarieuses sous l'influence de la DEC; ces toxines neurotropes seraient la cause majeure de l'encéphalite aiguë. Une participation allergique est possible mais son influence serait secondaire.

Quant aux encéphalites produites sans l'intervention de la DEC, comme c'est le cas pour celles observées avant la découverte de ce produit, leur pathogénie paraît plus obscure. Ces cas semblent d'ailleurs très rares et l'on peut se demander jusqu'à quel point la loase y a joué le rôle déterminant. On pense néanmoins pouvoir les expliquer par l'existence chez ces malades de lésions chroniques des vaisseaux cérébraux. Ces lésions auraient affaibli la barrière sang-tissus, ce qui aurait permis aux antigènes microfilarieux et aux anticorps de circuler librement et de sensibiliser ainsi progressivement les tissus cérébraux. Il semble que les microfilaries seraient même capables de traverser des vaisseaux ou des capillaires intacts. La présence de microfilaries de *L. loa* dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints d'encéphalite loasienne s'expliquerait par ce phénomène de perméation des vaisseaux du système nerveux. Elle ne serait donc pas la cause des réactions aiguës cérébrales mais simplement le témoin de l'existence de lésions vasculaires. L'aspect normal du liquide céphalo-rachidien chez la plupart de ces malades en est d'ailleurs la meilleure preuve.

Hémorragies rétinienes

Les hémorragies rétinienes ont été signalées par plusieurs auteurs. Des examens récents du fond d'œil chez 11 malades originaires du Mayumbe atteints de coma loasien ont révélé que chez 7 d'entre eux un traitement à la DEC était à l'origine du coma. Tous sauf un présentaient des hémorragies rétinienes. Chez plusieurs, ces lésions étaient associées à divers autres troubles pathologiques de la rétine. On a pu également examiner 9 patients qui avaient présenté précédemment une phase comateuse en rapport avec la loase et parmi lesquels se trouvaient 3 des malades du groupe précédent. Un seul de ces malades présentait encore des hémorragies rétinienes. Ces observations montrent clairement que les hémorragies rétinienes ne sont qu'un épisode, mais pratiquement constant, dans l'évolution du coma loasien.^a Leur recherche systématique s'impose donc dans le diagnostic étiologique d'un coma, en particulier lorsque la loase peut être impliquée.

TRAITEMENT

Le médicament le plus actif dans le traitement de la loase est la diéthylcarbamazine (DEC), découverte par Hewitt en 1947. C'est un produit très peu toxique pour l'homme. Il est très stable et peut notamment supporter l'autoclavage, ce qui permet de l'incorporer au sel de cuisine utilisé dans l'alimentation.

^a MAERTENS, K. & DECHEP, G. Lésions rétinienes vasculaires dans la filariose *Loa loa*. Exposé présenté au V^e Congrès de la Société d'Ophthalmologie Europaea, Hambourg. Cité par H. J. Kùchle, réd., *Aktuelle Ophthalmologie*, München, J. F. Lehmanns Verlag, 1976, pp. 300-301.

Action filaricide de la DEC

La DEC est un très bon microfilaricide. Elle possède aussi une action microfilarifuge, car sous son influence les microfilaires tentent de s'échapper du sang en traversant les vaisseaux altérés ou même sains. C'est probablement cette fuite active hors des vaisseaux sanguins qui explique leur présence dans le liquide céphalo-rachidien chez les malades atteints de coma postmédicamenteux ou leur concentration dans le foie où elles sont finalement détruites.

Sur les filaires adultes l'action de la DEC est d'abord filarifuge, puis filaricide. Pendant la cure, les vers adultes tentent de se soustraire au contact du médicament en s'insinuant dans le derme. Ils deviennent alors visibles, comme de fins cordons sinueux et palpables. Si le traitement est poursuivi suffisamment longtemps, les vers finissent par être détruits dans le derme, alors que s'il est interrompu trop tôt les filaires peuvent se dégager de la peau et regagner les tissus sous-cutanés, échappant ainsi à la destruction.

Mode d'action de la DEC

In vivo, le produit tue rapidement les microfilaires. Son action n'est pas directe mais s'effectuerait à la façon d'une opsonine, c'est-à-dire en sensibilisant les microfilaires à la phagocytose par les macrophages fixes du système réticulo-endothélial. Les macrophages circulants ne prennent aucune part à cette phagocytose. Chez l'homme, la destruction des microfilaires a lieu principalement dans le foie par les cellules de Küpffer. Il en est de même chez le mandrill infecté par *L. loa* et qui est soumis à une cure de DEC.

La DEC tue également les vers adultes mais plus lentement et apparemment par une réaction des tissus dermiques rappelant l'inflammation « à corps étranger ».

In vitro, la DEC est inactive sur les microfilaires ainsi que sur les filaires adultes. En outre, le sérum d'animaux traités par la DEC ne devient pas microfilaricide, ce qui exclut l'intervention d'un métabolite actif.

Posologie de la DEC

Le traitement de la loase n'est pas sans danger. Il faut être particulièrement prudent chez les malades dont le sang renferme plus de 1000 microfilaires pour 20 mm³. La littérature rapporte des cas d'encéphalite mortelle survenue chez de tels malades après administration d'une dose de DEC inférieure à 100 mg. On comprend donc que dans des foyers comme le Mayumbe où les cas d'hypermicrofilarémie ne sont pas rares, de tels accidents soient régulièrement observés, d'autant plus que la DEC peut facilement être obtenue dans tous les dispensaires de la région. Récemment une posologie a été proposée qui réduit considérablement les risques de complication tout en assurant un traitement efficace de la maladie.^a

Dans les cas de loase *sans microfilarémie*, on donne d'emblée un 1/2 comprimé (soit 50 mg) de citrate de DEC. Cette dose est doublée chaque jour jusqu'à 4 comprimés par jour. La dose de 400 mg par jour, répartie sur deux prises, est continuée pendant 21 jours. Elle est renouvelée pendant 10 jours de chacun des 3 à 4 mois suivants.

Dans les cas de loase *avec microfilarémie*, et en particulier lorsque le nombre de microfilaires dépasse 1000 pour 20 mm³, on donne 1/16 de comprimé le premier jour, 1/8 le

^a GENTILINI, M. ET AL. *Médecine tropicale*, 2^e éd., Paris, Flammarion, 1977, pp. 120-125.

deuxième jour, $\frac{1}{4}$ le troisième jour et ainsi de suite en doublant la dose chaque jour jusqu'à atteindre 4 comprimés par jour. Toutes ces doses sont réparties sur 2 prises journalières. On associe à la DEC des antihistaminiques de synthèse et des corticoïdes (par exemple, 15-20 mg de prednisone par jour). Il ne faut pas oublier que les corticoïdes agissent en rendant les microfilaires moins sensibles à l'action de la DEC et qu'ils diminuent par conséquent l'efficacité de celle-ci.

On peut aussi pratiquer systématiquement l'exsanguino-transfusion chez tous les malades présentant plus de 1000 microfilaires pour 20 mm³ de sang. La DEC est donnée seulement lorsque ce nombre est ramené à 300 ou 400 par 20 mm³.

Traitement de masse

Le traitement de masse permet de diminuer notablement non seulement l'endémicité de la loase mais aussi le degré d'infection chez les vecteurs. Les résultats durables ne seront toutefois obtenus que si toute la population participe à l'opération. Par ailleurs, pour éviter le risque d'encéphalite, qui est à craindre dans les foyers hyperendémiques étant donné les doses importantes de DEC à administrer, il est nécessaire d'écarter de l'opération tous les cas avec hypermicrofilarémie. Ces malades seront traités séparément suivant la cure progressive décrite ci-dessus.

PROPHYLAXIE

Chimioprophylaxie

Des expériences sur des volontaires ont montré qu'une dose de citrate de DEC de 5 mg/kg par jour protégeait efficacement contre l'infection par *L. loa*. La posologie recommandée pour un adulte de 80 kg est de 200 mg donnés deux fois par jour pendant trois jours de suite tous les mois. Une dose inférieure à 5 mg/kg n'aurait pas d'effet protecteur.

Autres mesures préventives

A Kumba le diméthylphtalate en solution à 60% de produit actif s'est révélé être un bon répulsif à l'égard des *Chrysops*.

Pour éloigner les *Chrysops* des habitations du type bungalow où ces taons entrent volontiers, il est nécessaire de procéder à un éclaircissement forestier suffisamment étendu autour de celles-ci. Le but est de supprimer le canopée où se tiennent habituellement les *Chrysops* et d'où ils repèrent l'homme ou les habitations.

LUTTE CONTRE LES VECTEURS

Une campagne de lutte fut entreprise sur une grande échelle en 1967 contre les larves et les pupes de *Chrysops silacea* et *C. dimidiata* dans la région de Kumba, dans le sud-ouest du Cameroun. Les gîtes traités étaient compris à l'intérieur d'une vaste zone d'environ 36 km² en superficie. La dieldrine, choisie comme insecticide, fut appliquée en émulsion aqueuse à la dose de 384 mg de produit actif par m² de boue traitée. Tous les gîtes possibles situés à l'intérieur de la zone furent traités. Environ un à deux ans après la fin des épandages, la densité des deux espèces de *Chrysops* était tombée à 30% du niveau d'avant le traitement et le nombre de taons infectés à 38% du nombre initial.

L'opération fut très longue et très laborieuse à cause de l'accès difficile des gîtes souvent encombrés de végétation. Elle fut aussi très coûteuse. Pour toutes ces raisons, auxquelles s'ajoute le danger de pollution des aliments et de l'eau potable, une telle opération ne semble pas devoir être recommandée.

Il faudrait étudier les possibilités de lutte contre les taons adultes en exploitant, par exemple, leur attirance pour la fumée de bois et pour les vérandas des bungalows. Les pièges du type « Harris » donnent de bons résultats contre les tabanides, et notamment les *Chrysops*, dans les régions de savanes boisées. Ils devraient être essayés pour la capture des *Chrysops* de forêt.

IMPORTANCE ÉCONOMIQUE

L'importance médicale et économique de la loase a été sous-estimée jusqu'à présent.

En dehors des complications viscérales, en particulier de l'encéphalite, dont sont menacés les malades, la loase est pour beaucoup d'adultes jeunes une importante cause de troubles, à la fois sur le plan physique et sur le plan psychologique. Les céphalées, les œdèmes et les douleurs articulaires engendrent en effet une morbidité et donc une indisponibilité qui ne sont pas négligeables. L'importance économique de la loase est encore accrue par le fait qu'elle atteint plus les hommes que les femmes et qu'elle sévit avec une intensité particulière chez les travailleurs des plantations d'hévéas, lesquelles sont précisément très répandues dans les régions où sévit la loase.

Il faut donc réviser le concept que la loase est une affection bénigne et sans importance économique, et s'efforcer de la combattre avec tous les moyens disponibles.

SUMMARY

Loiasis: the present situation

Some aspects of loiasis are discussed in the light of the new knowledge acquired during the past two decades. This filarial disease is practically confined to the great rain forest belt of Central and Western Africa. This distribution corresponds to that of its two main vectors, *Chrysops silacea* and *C. dimidiata*. There exist several subsidiary vectors (*Chrysops* spp.) but these would probably be incapable on their own of maintaining endemicity in the absence of the two main vectors. Certain plantations, in particular of heveas, create conditions conducive to contacts between man and vector and thus increase the incidence of loiasis.

Monkeys, especially the drill (*Mandrillus leucophaeus*), harbour a filaria (*Loa papionis*) morphologically very close to *Loa loa* but whose microfilariae and the *Chrysops* which transmits it are nocturnal. These two filariae are able to hybridize and produce fertile offspring. The drill is also a good experimental host for *Loa loa*. Despite the close relationship between these two filariae, monkeys do not constitute an efficient reservoir for human loiasis, since in nature the two parasites (simian and human) move in different "host-parasite-vector" complexes, which makes any interchange between them improbable.

In drills infected with *L. papionis* or *L. loa*, the spleen destroys a large number of blood microfilariae and reduces the microfilaraemia considerably. Man may also have a tissue-mediated immunological response, but it seems to be less efficient than the monkey's and disseminated within several organs, particularly the subcutaneous tissues. This hypothesis could explain the cases of clinical or parasitological loiasis that occur without micro-

filaraemia and the incongruous fact that most adults living in a hyperendemic focus do not have microfilariae in their blood.

Acute encephalitis is a serious and relatively frequent complication of loiasis. It generally occurs after administration of diethylcarbamazine (DEC) in patients with severe microfilaraemia. It is probably due to the massive lysis of microfilariae provoking acute cerebral toxicosis. There may be an additional allergic factor. Encephalitis is nearly always accompanied by retinal haemorrhage.

DEC is a very active microfilaricide. With prolonged administration it also exerts macrofilaricidal action. In cases of loiasis with a high level of microfilaraemia, it is important to commence treatment with very small doses and increase them very gradually.

Mass treatment can reduce endemic prevalence appreciably provided that the whole population participates in the operation, which seems difficult to achieve. DEC administered at a dosage rate of 5 mg/kg per day for three days per month gives effective protection from the infection. Control measures directed against the larval habitats of *Chrysops* are very arduous and costly.

Loiasis is important economically because of the appreciable morbidity it causes and also because it selectively affects men in the prime of life, particularly workers in hevea plantations.