

SYNTHESE DES TRAVAUX
COLLOQUE INTERNATIONAL SUR L'ONCHOCERCOSE
ET AUTRES FILARIOSES HUMAINES

par

A. FAIN

*Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold,
Nationaalestraat 155, B-2000 Antwerpen, Belgique*

Le colloque auquel nous venons d'assister a permis à un certain nombre d'éminents spécialistes d'exposer leur point de vue sur les divers aspects épidémiologique, pathologique et thérapeutique des filarioses humaines.

La plupart des exposés que nous avons entendus étaient des révisions ou des mises au point de certaines grandes questions qui font actuellement l'objet de recherches.

Nous avons pensé qu'en donnant une place plus importante à des exposés généraux nous pourrions toucher un auditoire plus vaste et intéresser davantage des médecins ou des biologistes qui ne sont pas des spécialistes en filarioses mais qui désirent néanmoins se tenir au courant de ces importantes parasitoses. D'autre part certaines questions sont devenues tellement complexes que même des spécialistes peuvent tirer profit des mises au point faites par leurs collègues travaillant dans des disciplines voisines.

Il me reste maintenant à faire la synthèse de tout ce qui a été dit au cours de ces deux journées et d'essayer d'en tirer des conclusions.

C'est l'onchocercose qui a absorbé la plus grande partie de notre horaire ce qui montre que cette filariose continue à préoccuper de nombreux chercheurs.

Le débat sur l'onchocercose a été ouvert par le Professeur Janssens qui nous a retracé l'histoire de cette parasitose vue sous l'angle critique et cela depuis le début de ce siècle jusqu'à nos jours. Les étapes importantes qui ont jalonné ce long parcours et qui ont abouti à l'état actuel de nos connaissances sont analysées et commentées.

Il est difficile de faire la synthèse de cette importante communication qui touche à des points nombreux et variés. Je devrai donc me contenter, faute de temps de résumer une partie de cet exposé, et j'ai choisi dans ce but celle qui se rapporte à l'histoire de l'onchocercose au Zaïre.

Retraçant l'évolution de nos connaissances au Zaïre, le Professeur Janssens rappelle que c'est Brumpt en 1903 qui a découvert l'important foyer de l'Uélé-Ubangi. Plusieurs médecins ont publié leurs observations sur l'onchocercose dans cette région dès 1906. Certains d'entre-eux ont attiré l'attention sur la grande fréquence de l'éléphantiasis génital dans ces régions et ont émis l'hypothèse que l'onchocercose pourrait en être la cause.

Deux autres constatations importantes intéressant le diagnostic de l'onchocercose sont faites dans ce foyer, d'abord, celle de D'hooge en 1935

qui montre que le diagnostic de l'onchocercose peut se faire facilement en examinant le suc dermique obtenu par la technique des scarifications dermiques. La deuxième constatation est celle de Van den Berghe (1936) qui signale l'existence d'onchocercques libres sous la peau, échappant donc à la palpation. Le vecteur principal dans ce foyer est *Simulium damnosum* s.l. Un autre grand vecteur, *S. neavei* s.l. est également présent mais seulement dans la partie orientale du foyer.

En 1932, l'ophtalmologiste Hissette découvre dans la région du Sankuru-Lomami un deuxième foyer d'onchocercose très important. Contrairement au foyer de l'Uélé les lésions oculaires y sont très fréquentes et graves, mais par contre l'éléphantiasis génital n'y est pas signalé. Cet auteur montre pour la première fois le rôle de *Simulium neavi* dans la transmission d'*Onchocerca volvulus*.

Un troisième foyer important d'onchocercose est découvert par Fain *et al.* en 1969 dans la région de la Cuvette Centrale habitée par environ 400.000 personnes. Le vecteur est *Simulium albivirgulatum*, une petite espèce très répandue dans la région et très agressive pour l'homme.

En dehors de ces trois foyers principaux il existe encore au Zaïre un certain nombre d'autres foyers moins étendus, comme celui de Kinshasa, de Kwilu-Inzia, de Inga, de Kabambare etc...

Pour compléter cet historique de l'onchocercose au Zaïre le Professeur Janssens rappelle encore la campagne d'éradication de *S. damnosum* à Kinshasa par Wanson en 1949 et aussi la découverte par Van Hoof *et al.* en 1947 de l'action macrofilaricide de la Suramine.

La suite de l'exposé est consacrée aux recherches effectuées dans les autres foyers africains ou américains et qui intéressent le parasite, les vecteurs et les manifestations pathologiques de l'onchocercose.

Les études consacrées aux vecteurs d'*Onchocerca volvulus* sont beaucoup plus nombreuses que celles qui traitent du parasite lui-même. Et pourtant, au cours de ces dernières années il est devenu évident que les souches d'*O. volvulus* sont capables de se diversifier sur le plan biologique et pathogénique d'après leur localisation géographique ou la nature du vecteur qui les héberge. De nouvelles recherches montreront peut-être que ces modifications dans le comportement correspondent en fait à des différences plus profondes d'ordre enzymatique ou cytogénétique.

L'étude que nous présente Mademoiselle Bain sur les espèces du genre *Onchocerca* vient donc à son heure et elle est d'un grand intérêt car elle permet de mieux situer l'espèce *O. volvulus* au sein du genre *Onchocerca* et de préciser ses affinités morphologiques ainsi que son origine.

Le genre *Onchocerca* comprend actuellement 24 espèces. Parmi celles-ci 12 vivent chez les Bovidés, 5 chez les Cervidés, 4 chez les Equidés, 1 chez les Suidés, 1 chez les Camélidés et 1 chez l'homme.

O. volvulus, qui parasite l'homme est une espèce évoluée comme celles qui parasitent les Bovidae sauvages et elle se rapproche le plus de *O. ochengi* une espèce qui vit dans le derme des bovins domestiques en Afrique Orientale et Occidentale. C'est un parasite encore mal adapté à l'homme c'est ce qui explique probablement pourquoi il est mal toléré.

L'arbre phylétique qui est proposé est déterminé plus par la répartition géographique des parasites que par la place zoologique des hôtes. Les espèces les plus primitives sont hébergées par les Equidés et non par les

Suidés et les Camélidés qui sont cependant plus anciens que les précédents.

Le genre *Onchocerca* semble avoir pris naissance en Afrique, c'est là en effet que se trouvent l'espèce la plus primitive et aussi le plus grand nombre d'espèces.

Au cours d'une enquête que j'ai effectuée en 1969 avec deux de mes collègues dans la région de la Cuvette Centrale au Centre du Zaïre, un nouveau et important foyer d'onchocercose a été découvert.

Cette région compte une population totale d'environ 400.000 personnes. La prévalence pour *O. volvulus* est de 75 p. cent chez les adultes et les troubles oculaires y sont fréquents et graves. Chose remarquable, les deux vecteurs habituels, *Simulium damnosum* s.l. et *S. neavei* s.l. sont complètement absents dans cette région mais par contre une autre espèce *S. albivirgulatum* y est très répandue et très agressive pour l'homme.

La dissection de 488 spécimens de *S. albivirgulatum* capturés sur l'homme a permis de découvrir des larves d'onchocercos chez 56 d'entre elles. Parmi ces simuliées infectées 5 présentaient des larves infectantes libres dans la trompe ou dans le thorax. Ces larves correspondent morphologiquement à celles d'*O. volvulus*. *S. albivirgulatum* est donc vecteur et aussi le seul vecteur de l'onchocercose dans ce foyer.

Le Dr. Duke a montré que l'image clinique de l'onchocercose pouvait varier notablement non seulement d'un pays à l'autre mais aussi dans un même pays suivant les différentes conditions bioclimatiques qui y règnent. Cette variabilité dans l'aspect pathologique de la maladie serait en rapport avec une diversification géographique des souches d'*O. volvulus*, qui se manifesterait sur le plan biologique et pathologique.

Dans les foyers d'Afrique Occidentale on a constaté que la cécité est beaucoup plus fréquente en savane qu'en forêt. Chacune des souches d'*O. volvulus* celle de savane et celle de forêt, est adaptée à une espèce différente de *Simulium* du groupe *damnosum*, formant ainsi des complexes *Onchocerca-Simulium*. La fréquence plus grande de la cécité dans les zones de savane s'expliquerait par le fait que la souche de savane serait plus pathogène pour les yeux que la souche de forêt. Cette pathogénicité se marquerait sur la cornée, si l'on en juge par le nombre plus grand de kératites sclérosantes observées en savane. Ces observations sur l'homme sont confirmées indirectement par des expériences sur l'œil du lapin réalisées par Duke et Anderson (1972) qui ont montré que les souches d'*O. volvulus* de savane produisaient des lésions cornéennes plus graves que les souches de forêt.

En dehors de ces différences dans leur rôle pathogène et la nature de leur vecteur, ces deux souches se distinguent encore entre elles par divers autres caractères et il apparaît de plus en plus qu'elles constituent des entités différentes.

Il est probable qu'une situation semblable existe dans les autres foyers d'onchocercose, aussi bien ceux d'Amérique que ceux d'Afrique Centrale ou Orientale ou encore celui très particulier du Yemen.

Au Zaïre, par exemple, il y a deux très importants foyers d'onchocercose qui sont très différents l'un de l'autre sur le plan pathologique, l'un est situé au nord dans l'Uélé, l'autre se trouve au sud dans la province du Kasai. Il est possible qu'ici aussi c'est la nature différente des souches

d'*O. volvulus* qui est responsable de la dualité qui est observée dans l'image clinique.

L'étude d'un foyer hyperendémique d'onchocercose situé dans les environs de Lusambo dans la province du Kasai, au Zaïre, a permis au Professeur Wéry et collaborateurs de préciser la fréquence et l'évolution de certaines manifestations pathologiques de cette filariose.

Ce foyer de Lusambo est bien connu depuis les remarquables travaux du Dr. Hissette sur les manifestations oculaires de l'onchocercose au cours des années s'échelonnant entre 1932 et 1938.

- Les microfilaires apparaissent dans la peau dès l'âge de 2 ans.
- Avant la 10^{me} année on voit apparaître les nodules sous-cutanés, en outre des microfilaires font leur apparition dans la chambre antérieure de l'œil, des réactions immunitaires s'installent et la kératite ponctuée se développe.
- Entre 10 et 30 ans tous ces symptômes s'aggravent et diverses nouvelles lésions du segment antérieur de l'œil apparaissent. C'est entre 20 et 30 ans que les premières lésions du segment postérieur sont observées.
- Après 30 ans on assiste à une brusque surcharge parasitaire caractérisée par une augmentation du nombre de nodules et de microfilaires dermiques. Les lésions oculaires deviennent plus fréquentes et plus graves et évoluent lentement mais progressivement vers la cécité. Par contre on voit diminuer le nombre de cas de kératite ponctuée, celui des porteurs de microfilaires oculaires et celui des malades à réaction sérologique positive.
- Passé l'âge de 40 ans et surtout aux environs de 50 ans le nombre de nodules et de microfilaires dermiques tend à se stabiliser alors que celui des réactions sérologiques positives continue à diminuer.

Le Professeur Maertens a dressé un bilan très complet des complications oculaires de l'onchocercose, avec leur topographie, leur chronologie, leur aspect clinique et pathologique et leur traitement.

Il est difficile de résumer cette communication qui doit être lue dans son entièreté. Je me contenterai de rappeler ici les lésions les plus caractéristiques.

Les microfilaires d'*O. volvulus* peuvent envahir toutes les membranes ou structures oculaires mais l'importance des lésions produites varie suivant les organes qui sont atteints.

Au niveau de la cornée on distingue deux types principaux de lésions. La kératite ponctuée qui est une manifestation précoce et résolutive et la kératite sclérosante plus tardive et beaucoup plus grave et qui évolue vers l'opacification complète de la cornée.

La présence des microfilaires dans l'uvée est la cause de l'iridocyclite. C'est une complication grave car elle peut conduire à un glaucome secondaire et aussi mais plus rarement à la phthisie oculaire.

La chorio-rétinite est une autre complication grave qui mène également à la cécité. Elle est habituellement associée à des lésions du segment antérieur. Le mécanisme de cette lésion est encore discuté. On pense actuellement qu'elle pourrait être due à la mort des microfilaires in situ.

La cécité dans l'onchocercose est donc produite principalement par trois types de lésions oculaires qui peuvent évoluer séparément ou être

associées et qui sont la kératite sclérosante, l'iridocyclite et la chorio-rétinite.

Le programme de lutte contre les simulies vectrices de l'onchocercose dans la région du bassin des Voltas, connu sous le nom de programme OCP, a commencé il y a maintenant 5 ans. Le moment était venu de faire un bilan de cette vaste opération et de proposer éventuellement certains aménagements au programme initialement prévu.

Le Dr. Le Berre, l'un des promoteurs et l'organisateur de cette campagne antisimulies était particulièrement compétent pour nous parler de ces questions.

Sept pays ont été concernés par ce programme. La superficie globale couverte était de 700.000 km², la longueur des cours d'eau traités chaque semaine de 14.000 km, le nombre des personnes protégées de 7.000.000.

La méthode utilisée a consisté dans l'épandage sur les gîtes larvaires, par hélicoptère ou avion, d'un insecticide, le Temephos (ou Abate) à la dose de 0,05 mg/litre ou 0,1 mg/l. pendant 10 minutes à intervalles hebdomadaires.

Les résultats enregistrés jusqu'à présent ont été excellents : dans l'ensemble des zones non soumises à la réinvasion, la transmission a été soit arrêtée soit ramenée à un niveau acceptable ce qui a permis de supprimer pratiquement l'incidence, d'enregistrer une diminution dans la prévalence et une stabilisation ou une régression des lésions oculaires. Cette campagne a permis en outre d'accumuler une foule de nouvelles connaissances sur la maladie, le parasite, les vecteurs et les méthodes de lutte. Elle a aussi donné l'occasion à de jeunes cadres africains de compléter leur formation dans divers domaines des sciences biologiques ou médicales.

Au passif de cette campagne il faut retenir :

1. Sont coût élevé.
2. La réinvasion des zones traitées par des Simulies originaires de zones non traitées.
3. Un début de résistance au Temephos.

Le Dr. Le Berre estime que les activités de l'OCP doivent se poursuivre mais avec une nouvelle méthodologie, plus adaptée aux possibilités financières actuelles et à laquelle les pays directement intéressés pourraient apporter une aide logistique et financière.

Le Dr. Garms a constaté que les foyers d'onchocercose de la Haute-Volta qui font l'objet d'une campagne d'éradication par la lutte antilarvaire, sont réenvahis par des femelles de *Simulium* en provenance d'autres régions.

Ce phénomène a été observé à plusieurs reprises et toujours à la même période de l'année. Les Simulies apparaissent vers la fin de la saison sèche, c'est-à-dire en mars ou avril. Elles augmentent alors en nombre au cours de la saison des pluies puis diminuent vers la fin de cette saison mais sans cependant disparaître complètement en saison sèche. Le Dr. Garms pense que ces femelles migrantes sont transportées par les vents dominants qui souffle en cette période de l'année du sud-ouest vers le nord-est.

Un important pourcentage de ces femelles d'invasion étaient pares et parmi elles plus de 15 p. cent étaient parasitées par des larves morphologiquement non séparables de celles de *O. volvulus*.

Cette invasion de *Simulies* risque évidemment de compromettre le programme d'éradication qui est mené actuellement en Haute-Volta.

L'étude cytogénétique et enzymatique de ces femelles d'invasion a montré qu'elles appartenaient à plusieurs espèces du groupe *damnosum* et principalement *S. damnosum* s.str. et *S. sirbanum* qui sont des cytotypes de savane. Il est difficile de déterminer de façon précise l'endroit d'où sont parties ces femelles mais il semble que certaines pourraient provenir de gîtes situés à plusieurs centaines de km de distance.

Au cours d'une enquête effectuée dans la région de Bujumbura, Burundi, au cours de l'année 1979, le Dr. Mapumba *et al.* (1979) ont découvert un nouveau foyer d'onchocercose. Ce foyer, qui s'étend au nord et au sud de Bujumbura est relativement étendu mais peu actif. Sur un total de 247 personnes adultes examinées 116 étaient parasitées soit un pourcentage de 46,9 p. cent. La densité microfilarienne moyenne était de 11,3 avec un maximum individuel de 168 microfilaries. Les manifestations cliniques étaient peu importantes et des troubles oculaires n'ont pas été décelés. Le vecteur est *Simulium kilibanum*. Ses gîtes ont été rencontrés dans plusieurs rivières du foyer et de nombreux adultes ont été capturés dans l'acte de piquer.

La lutte contre *Simulium damnosum* s.l. est basée essentiellement sur la destruction des gîtes larvaires au moyen d'insecticides. Au cours de ces dernières années il est apparu que l'efficacité de cette lutte pouvait être grandement améliorée grâce à une connaissance plus précise de la biologie et en particulier des besoins nutritionnels des larves de ce vecteur.

Le Dr. Elsen a montré que la quantité de nourriture et les dimensions des particules absorbées par les larves jouaient un grand rôle dans le développement et la dynamique des populations de *S. damnosum*. Ces données trouvent une application très importante dans la lutte contre ce vecteur en permettant une utilisation plus rationnelle de l'insecticide et en diminuant ainsi le coût des opérations d'éradication.

Le Dr. Hamon nous a donné un tableau très complet de l'épidémiologie de la filariose de Bancroft, la plus répandue de toutes les filarioses.

Cette parasitose est particulièrement fréquente dans le sud-est asiatique mais on la rencontre aussi en Moyen-Orient, dans les îles du Pacifique, en Afrique et en Amérique tropicale.

La distribution et la prévalence actuelles de cette filariose ne sont d'ailleurs pas complètement connues, comme le soulignent des travaux récents qui font état de nouvelles localisations en Asie et en Afrique.

Dans les zones rurales, la forme nocturne de la filaire de Bancroft est transmise principalement par des anophèles qui sont aussi les vecteurs du paludisme. La forme diurne de la filaire, qui est très répandue dans les îles du Pacifique Sud, est transmise par des *Aedes* qui piquent le jour.

Dans les zones urbaines les vecteurs sont des moustiques du groupe *pipiens*, principalement *Culex quinquefasciatus* (mieux connu sous le nom de *Culex fatigans*), *Culex molestus* et *C. pipiens pallens*.

Dans les grandes agglomérations urbaines d'Afrique Occidentale la souche de *W. bancrofti* n'est pas encore bien adaptée à *C. quinquefasciatus* mais on peut s'attendre à ce que cette adaptation se réalise dans un avenir plus ou moins proche et dans ce cas les grandes villes d'Afrique Occiden-

tale deviendront des foyers de filariose nocturne, comme c'est déjà le cas pour beaucoup de villes d'Asie.

Récemment on est parvenu à infecter expérimentalement un singe asiatique, *Macacus cyclopiis*, par *W. bancrofti*, ce qui a permis de mieux connaître les premiers stades de cette filaire.

Au cours des enquêtes routinières pour déterminer la prévalence et l'incidence de la filariose il est important de pouvoir disposer d'une méthode très sensible capable de déceler de très faibles microfilarémies. Les techniques de filtration sur membranes se sont révélées particulièrement sensibles à cet égard mais elles sont longues et compliquées et actuellement on leur préfère l'examen sur lame de 60 mm³ de sang.

Le potentiel de transmission, c'est-à-dire le nombre de larves infectantes se trouvant chez les vecteurs piquant un homme pendant un an, varie considérablement d'une région à l'autre. Dans les villages d'Afrique tropicale où les vecteurs sont des anophèles une forte prévalence avec une incidence clinique marquée est compatible avec des faibles potentiels de transmission alors que dans les zones urbaines d'Asie où le vecteur est un *Culex* des potentiels de transmission plus élevés correspondent généralement à des prévalences plus faibles.

L'importance socioéconomique de la filariose de Bancroft ne doit pas être sous-estimée. La maladie est plus fréquente et plus grave dans les classes pauvres et par ailleurs elle affecte de façon marquée la capacité de travail des hommes qui en sont atteints. Il est donc nécessaire de lutter contre cette parasitose.

Le Dr. Ramachandran nous a parlé de l'épidémiologie et de la prophylaxie des filarioses lymphatiques produites par *Brugia malayi* et *B. timori*. Ces parasitoses constituent un important problème de santé publique dans les zones rurales de nombreux pays d'Asie et principalement dans le sud-est asiatique. On évalue à environ 6 millions le nombre de personnes parasitées.

— *Brugia malayi* se présente sous deux formes, une forme subpériodique qui se rencontre en Indonésie, Malaysia, Philippines et Thailand, et une forme périodique qui est présente en Indonésie, Malaysia, Thailand, Chine et dans l'Etat de Kerala situé dans le sud-ouest de l'Inde.

— *Brugia timori* a été trouvé chez l'homme dans les îles indonésiennes de Timor, Flores, Alor, Roti et Sumba.

De nombreuses espèces de moustiques du genre *Mansonia* sont les vecteurs habituels de ces filaires. Ces moustiques sont exophiles et ils se nourrissent sur divers animaux ainsi que sur l'homme. Dans certaines régions des anophèles et des *Aedes* ont également été trouvés vecteurs. En Chine les principaux vecteurs sont des anophèles.

La lutte contre *B. malayi* a surtout été basée sur l'administration de DEC. Le traitement de masse a donné d'excellents résultats au Malaysia. L'addition de DEC au sel de cuisine a contribué à abaisser le taux d'infection en Chine et en Taiwan.

La loase est généralement considérée comme une affection bénigne. En réalité cette filariose peut être la cause d'importantes lésions viscérales dont les mieux connues actuellement sont l'encéphalite et les néphropathies.

Dans mon exposé j'ai tenté de faire une évaluation de certaines questions relatives à l'épidémiologie et à la pathologie de la loase.

La distribution de la loase se confond pratiquement avec celle de ses deux principaux vecteurs *Chrysops silacea* et *Ch. dimidiata*. Elle est endémique dans tous les pays qui font partie du bloc forestier congolais. Les singes hébergent une filaire très proche de *Loa loa* mais dont les microfilaires sont nocturnes et se développent dans d'autres espèces de *Chrysops*. Ils ne constituent cependant pas un bon réservoir pour la loase humaine car les deux parasites (humain et simien) 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 microfilaires.

L'encéphalite est une complication grave et relativement fréquente de la loase, survenant après administration de DEC chez des malades avec hypermicrofilarémie. Elle serait causée par la lyse massive des microfilaires provoquant une toxicose cérébrale aiguë. Les hémorragies rétinienne ne sont qu'un épisode, pratiquement constant dans l'évolution d'un coma loasien.

Le Professeur Ambroise-Thomas nous fait part des difficultés rencontrées dans l'étude des filarioses et qui s'expliquent par la complexité et la variabilité aussi bien des antigènes filariens que des anticorps antifilariens.

Au sein d'une même espèce de filaire les antigènes somatiques peuvent varier d'un ver à l'autre et d'un stade évolutif à l'autre. Très souvent il existe des fractions communes à différents nématodes et donc à fortiori à diverses espèces de filaires, ce qui expose à des risques de fausses positivités.

La variabilité des anticorps s'explique par le fait que les anticorps décelés sont en fait des résultantes de deux phénomènes opposés, l'un d'immunisation, l'autre d'immuno-dépression. Cette immuno-dépression a été observée notamment dans l'onchocercose et ses conséquences peuvent être très graves sur le plan pathologique, par exemple en diminuant les capacités de ces filariens de produire des anticorps à l'occasion de diverses vaccinations (anti-amarile, BCG, etc...).

Il convient aussi de noter que les anticorps peuvent se combiner aux antigènes et former des immuns-complexes circulants capables de se fixer sur divers organes (rein, articulations, membranes oculaires etc...) et d'y produire des lésions. Dans d'autres cas les anticorps exercent une action protectrice en détruisant les microfilaires ou les formes infestantes.

La découverte du test ELISA, particulièrement sensible a permis de réaliser des recherches sérologiques en partant d'antigènes métaboliques (antigènes sécrétés-excrétés) en provenance de vers adultes ou encore de déceler la présence d'antigènes circulants. Les premiers résultats de ces recherches sont encore assez décevants et le Professeur Ambroise-Thomas pense qu'il faudra encore beaucoup de travail avant de pouvoir disposer d'antigènes spécifiques qui seuls pourraient permettre un diagnostic précis de chacune des espèces filariennes en cause.

Quant aux essais de prévention des filarioses par des méthodes immunitaires les résultats obtenus jusqu'à présent sont décevants.

Les responsables du programme spécial de l'O.M.S. ont donné une priorité aux recherches en vue de découvrir de nouveaux médicaments macrofilaricides actifs contre les filarioses lymphatiques et l'onchocercose. Des subsides ont été accordés dans ce but à 5 centres de recherches. Ceux-ci ont été chargés de faire un premier screening avec des nouveaux produits fabriqués par diverses firmes. Le Dr. Denham dirige un de ces centres et il nous dit de quelle façon il procède dans ses recherches et à quelles difficultés il est confronté.

L'une de ces difficultés est de réaliser un screening suffisamment sensible qui mette en évidence toute activité filaricide éventuelle du produit qui soit utilisable en médecine humaine ou vétérinaire.

La sensibilité du screening dépend de divers facteurs. L'un de ceux-ci est la nature de la filaire utilisée comme un test. Avec *Litomosoides carinii* on obtiendra beaucoup plus de produits actifs qu'avec les espèces du genre *Brugia*. Un deuxième facteur est le mode d'administration du produit. La voie sous-cutanée permet de détecter plus de produits actifs que la voie digestive, ce qui s'explique par le fait que le produit se résorbe moins facilement lorsqu'il est donné *per os*.

C'est pour cette raison et pour diverses autres que le Dr. Denham utilise exclusivement la voie sous-cutanée dans ses essais.

Un troisième facteur qui influence le résultat des expériences est la nature de l'hôte qui héberge la filaire.

Une autre difficulté réside dans la sélection qu'il faut opérer parmi les nombreux produits qui sont présentés. Le Dr. Denham pense que la meilleure façon de procéder consiste à prendre d'abord ceux qui se sont déjà révélés actifs contre les nématodes. On choisira ensuite ceux qui ont une action sur les cestodes, les trematodes et les protozoaires parasites, puis tous les autres.

La dose du produit à administrer et le nombre d'animaux à utiliser dans chaque test sont d'autres facteurs qui doivent être calculés avec soin si l'on veut travailler avec un maximum d'efficacité.

Le Dr. Van den Bossche pense qu'une meilleure connaissance de la biologie moléculaire des filaires facilitera la découverte de nouveaux produits filaricides et évitera les longs et coûteux tâtonnements que nous avons connus jusqu'ici.

Il explique le mode d'action de deux filaricides bien connus, le DEC et la Suramine, et de trois autres produits récents doués d'une action contre les nématodes en général, y compris les filaires, il s'agit du Levamisole, du Flubendazole et du Mebendazole.

1) Le DEC possède une puissante action microfilaricide *in vivo*. Elle provoque une altération de la cuticule des microfilaires démasquant ainsi les protéines antigéniques ce qui permet aux anticorps et aux cellules immunocompétentes de les reconnaître et de les détruire. Cette reconnaissance immunologique disparaît lorsque les défenses immunitaires de l'hôte sont affaiblies. On pense généralement que la DEC est dépourvue d'activité sur les microfilaires *in vitro*, ce qui n'est pas tout à fait exact. Une telle activité existe mais pas vis à vis de toutes les microfilaires. En outre, il faut

utiliser une technique spéciale pour la mettre en évidence. Cette activité microfilaricide est nulle sur *Litomosoides carinii*, *Dirofilaria immitis* et *Brugia malayi*. Par contre elle existe vis à vis des microfilaires de *W. bancrofti*, *Dipetalonema vitae*, *Breinlia sergenti* et *O. volvulus*. Au contact de la DEC les microfilaires perdent progressivement leur mobilité et finalement meurent paralysées. Toutes les microfilaires d'*O. volvulus* meurent à une concentration de 0,1 mg p. cent ce qui correspond à la concentration du DEC existant dans le sérum des patients traités pour l'onchocercose. Il est donc probable que chez ces malades l'action de la DEC sur les microfilaires est double, d'une part directe et paralysante, d'autre part indirecte en permettant au système immunitaire de l'hôte de les détruire.

L'action paralysante de la DEC est liée à la présence dans ce produit du noyau pipérazine qui agit sur le système neuromusculaire de la microfilaire.

2) Le Levamisole est actif sur de nombreux nématodes intestinaux ainsi que sur les microfilaires de *Brugia malayi*, de *Wuchereria bancrofti* et de diverses filaires animales. Sous l'effet du Levamisole les vers se contractent puis meurent en état de paralysie tonique. A haute dose il est actif sur les micro et les macrofilaires de *O. volvulus* chez l'homme.

3) La Suramine est le seul produit macrofilaricide utilisable dans le traitement de l'onchocercose. Il agit également sur les vers adultes des filaires lymphatiques mais il est peu recommandable à cause de ses effets secondaires.

Le mode d'action de ce produit reste une énigme. Il se combine à de nombreuses protéines de l'organisme inhibant ainsi divers systèmes enzymatiques dont certains sont probablement indispensables à l'intégrité physiologique de la filaire.

4) Le Mebendazole et son dérivé le Flubendazole sont des antihelminthiques à large spectre très actifs sur divers nématodes et cestodes intestinaux. Ils agissent aussi sur *Dipetalonema perstans* et sur les filaires lymphatiques. Sur *O. volvulus* ils sont à la fois microfilaricides et chimiostérilisants sur la filaire femelle. L'efficacité de ces produits est augmentée si on les associe au Levamisole.

Le Mebendazole et le Flubendazole se fixent sur les microtubules des cellules intestinales des nématodes empêchant ainsi l'absorption du glucose par le parasite.

Le Professeur Gentilini constate que la chimiothérapie antifilarienne n'a pas fait de progrès importants au cours de ces vingt dernières années et qu'en conséquence le traitement des malades reste encore toujours basé sur la Diethylcarbamazine et la Suramine.

Il estime que le traitement de l'onchocercose doit poursuivre un double but qui est d'abord de prévenir ou de limiter les complications oculaires et ensuite de supprimer ou d'atténuer le prurit et ses conséquences.

Il propose de commencer le traitement par une ou plusieurs cures de DEC. On donnera ensuite une série de 6 injections de Suramine mais seulement s'il y a des lésions oculaires graves ou en cas d'échecs cliniques de la DEC. Il faut cependant être très prudent avec la Suramine car ce produit peut causer l'atrophie du nerf optique chez les malades atteints de troubles oculaires graves.

L'expérience du Professeur Gentilini est basée sur un total de 150 malades dont la moitié ont reçu une seule cure de DEC et seulement 4 furent traités à la Suramine.

Le traitement de la loase varie suivant qu'il y a ou non microfilarémie.

Lorsqu'il n'y a pas de microfilarémie on donne d'emblée $\frac{1}{2}$ comprimé soit 50 mg de DEC. Cette dose est doublée chaque jour jusqu'à la dose d'entretien qui est de 4 comprimés par jour.

Lorsqu'il y a microfilarémie il faut commencer par $\frac{1}{16}$ ^{me} de comprimé. La dose est doublée chaque jour pour arriver à 4 comprimés par jour.

Lorsque la microfilarémie atteint un taux de 1.000 microfilaires pour 20 mm³ de sang, il est préférable de pratiquer une exsanguino-transfusion juste avant l'administration de DEC afin de réduire la microfilarémie et éviter le risque d'encéphalite.

Le Professeur Gentilini a traité au total 100 malades atteint de loase. Des réactions secondaires sans gravité furent observées dans la moitié des cas. Chez 2 malades une réaction pleurale fut observée.

Le traitement des filarioses lymphatiques varie suivant qu'il s'agit de manifestations aiguës ou de manifestations chroniques.

Les adénites et lymphangites aiguës réclament un traitement symptomatique. On y associera des antibiotiques si une composante bactérienne est suspectée. La DEC sera donnée seulement après la fin de l'épisode aigu afin d'éviter les réactions secondaires.

Le traitement des lésions chroniques comme éléphantiasis, hydrocèle etc... est essentiellement chirurgical. Les formes cliniques connues sous le nom de « poumon eosinophile filarien » ou « eosinophilie filarienne tropicale » obéissent de façon spectaculaire à la DEC.

La dracunculose ou filariose de Médine constitue un problème majeur du point de vue socio-économique à cause des longues incapacités de travail qu'elle provoque.

Le traitement de ces malades par divers antihelminthiques ou anti-inflammatoires a été décevant. Les seuls produits valables sont ceux qui présentent une action anti-inflammatoire. Les antihelminthiques qui entraînent la mort et la lyse du ver ne sont pas indiqués car ils provoquent des abcès. Les meilleurs produits sont donc les anti-inflammatoires combinés ou non à des antibiotiques. Ces médicaments réduisent les phénomènes locaux et facilitent l'extraction.

La méthode traditionnelle d'extraction qui consiste à enrouler le ver autour d'un bâtonnet a gardé toute sa valeur bien qu'elle soit lente et qu'elle expose à la rupture du ver et à l'infection. Je rappelle que cette méthode était déjà en usage dans la Grèce antique et c'est sur cette constatation un peu décevante que je termine cette synthèse.

Au moment de clôturer ces débats, il m'est agréable de remercier tous les collègues qui ont contribué à assurer le succès de ce Colloque en présentant une communication ou en prenant part aux discussions.

I wish to thank all the participants to this Colloquium for their valuable contribution or their constructive discussions.