

Progrès dans l'emploi de la diéthylcarbamazine en chimiothérapie de la filariose lymphatique à *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*: la méthode des doses espacées*

J. LAIGRET,¹ G. FAGNEAUX, & E. TUIRA

Les programmes de lutte contre la filariose lymphatique ont jusqu'ici été limités par leur coût excessif et les difficultés pratiques de leur application. Ils sont fondés le plus souvent sur l'emploi de la diéthylcarbamazine (DEC) dont les inconvénients au cours de l'application des schémas classiques de prescription ont fait souhaiter la découverte au moins d'un nouveau schéma ou mieux d'une nouvelle drogue. La méthode des doses espacées répond à la première préoccupation. L'expérience relatée montre en effet que des doses annuelles de DEC prescrites à un groupe de porteurs améliorent considérablement le niveau de leur microfilarémie globale et devraient mener progressivement à l'épuisement de la transmission, donc à la disparition de l'endémie. Cette technique, simple et peu onéreuse, est certainement applicable sous forme de campagnes de masse dans toutes les régions où sévit la filariose lymphatique.

La lutte contre la filariose lymphatique à *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*, essentiellement fondée sur l'emploi de la diéthylcarbamazine (DEC) (8, 18) selon des schémas qui ont varié au cours des années, est appliquée depuis vingt-cinq ans en Polynésie française. Les résultats observés ont été relatés dans diverses publications (11, 12, 14, 16, 17).

Un article récent en fait le bilan (15). Il rappelle que les programmes de chimioprophylaxie de masse appliqués butent sur un seuil à partir d'une prévalence des porteurs de 5% avec une microfilarémie moyenne de 15 par 20 mm³ de sang (12, 14). Cette limite a surtout pour origine des problèmes de logistique (programmes trop compliqués et trop astreignants pour un personnel insuffisant) et le manque d'empressement de toute une population à accepter une thérapie répétée et astreignante. En effet, on a pu obtenir avec la DEC un abaissement beaucoup plus marqué de la microfilarémie, mais dans une communauté limitée, avec un personnel suffisant.^a

* Travail exécuté à l'Institut de Recherches médicales Louis Malardé (I.R.M.L.M.), Boîte postale 30, Papeete, Tahiti (Polynésie française).

¹ Directeur de l'I.R.M.L.M.

^a Rapport du groupe d'étude OMS de la filariose, Kuala Lumpur, 6-15 décembre 1955. Document OMS non publié WHO/Fil/17 (1957).

Dans les conditions sociales entraînées en Polynésie française par un développement économique très rapide, il n'est pas possible de généraliser les posologies habituelles de la DEC dans l'ensemble du territoire, sans un effectif en personnel qui dépasse les moyens budgétaires raisonnables.

L'auteur a relaté en 1974^b les effets intéressants d'une seule dose de DEC sur la microfilarémie d'un groupe de porteurs suivis pendant un an.

Le présent rapport a pour objet de faire connaître les effets d'une dose annuelle de diéthylcarbamazine, répétée pendant trois ans, sur les microfilarémies de 120 porteurs de microfilaires de *W. bancrofti*.

CONDITIONS DE L'EXPÉRIENCE

Dépistage des porteurs

Les porteurs étudiés ont été dépistés à l'occasion d'enquêtes épidémiologiques de routine pratiquées en 1973 dans les communes de Punaauia, Faaa et Pirae. Ces enquêtes sont basées sur un recensement géographique des habitations, puis de leurs habitants, contrôlé et mis à jour une fois par an.

^b Report on the Fourth Joint WHO/SPC Seminar on Filariasis and Vector Control, Apia (Western Samoa), 1-10 July 1974. WHO Regional Office for the Western Pacific (document WPR/Fil/12).

Chaque habitant subit un prélèvement digital de deux gouttes épaisses de 20 mm³ de sang.^a Ces gouttes sont étalées sur une lame de verre, déshémoglobinisées, et colorées au Giemsa. L'étalement de sang est entièrement exploré par deux personnes différentes à la recherche des microfilaries, qui sont comptées. Le résultat de ce compte est exprimé en nombre de microfilaries par 20 mm³ de sang (10). L'ensemble des données obtenues est exploité statistiquement.

Les autres méthodes connues et plus précises de recherche des microfilaries — filtration (1, 6) ou concentration — ne sont pas utilisées dans les enquêtes de routine parce qu'elles nécessitent une prise de sang veineux, et aussi parce que les données obtenues ne seraient pas comparables aux résultats antérieurs. Seule une méthode simple devait être choisie pour mesurer les effets d'une chimioprophylaxie destinée à être généralisée à toute une population (9, 18).

Le prélèvement sanguin est accompagné d'une distribution d'une dose de DEC ingérée en présence de l'agent responsable. Ces deux actions couplées permettent une économie de temps et de moyens.

Situation épidémiologique de la zone d'expérience

La mesure de la situation épidémiologique est limitée à trois indices parasitologiques: la prévalence des porteurs, leurs microfilarémies moyenne et médiane.

Au moment de l'enquête sanguine, les trois communes, peuplées de plus de 20 000 habitants, sont dans la situation suivante:

La prévalence varie de 2,2% à 5,2%. La moyenne du nombre de microfilaries par 20 mm³ de sang est entre 15 et 20, la médiane entre 6 et 7. Une vingtaine d'années auparavant, la prévalence dépassait 25% et la moyenne du nombre de microfilaries dans 20 mm³ de sang chez les porteurs était de 56. Dans l'intervalle, les habitants ont été soumis à divers programmes chimioprophylactiques par la DEC: traitements de masse par doses mensuelles, cures de six jours consécutifs limitées aux porteurs, etc. Certaines années, les activités ont été sporadiques et les programmes mal appliqués.

Les porteurs faisant l'objet de l'expérience font donc partie d'une population où divers schémas de traitement ont considérablement abaissé l'endémie sans campagne de lutte contre le vecteur.

C'est dans une partie de cette population que 180 porteurs sont dépistés en 1973. L'étude présentée ne porte que sur 120 d'entre eux, les autres n'ayant pu être contrôlés régulièrement ou ayant plus ou moins échappé au traitement.

Les 120 porteurs en question ont reçu chaque année une dose de DEC en même temps que leur microfilarémie était contrôlée, selon le schéma suivant:

Jour 0	: contrôle sanguin n° 1 une dose de DEC n° 1
Jour 300 à 360	: contrôle sanguin n° 2 une dose de DEC n° 2
Jour 600 à 700	: contrôle sanguin n° 3 une dose de DEC n° 3
Jour 900 à 1000	: contrôle sanguin n° 4

L'observation s'étend donc sur trois ans. Les doses de DEC prescrites sont en principe de 6mg/kg de poids. En pratique, pour simplifier le travail sur le terrain, les doses employées sont fixées à 400 mg pour les hommes et 300 mg pour les femmes. Les enfants reçoivent 6 mg/kg de poids, celui-ci étant simplement apprécié et non mesuré. Cette pratique est couramment employée dans ce territoire depuis plusieurs années sans inconvénient.

RÉSULTATS

L'évolution des microfilarémies des 120 porteurs au cours des quatre ans de l'expérience est analysée dans les tableaux 1 et 2.

Au cours des douze premiers mois la microfilarémie moyenne des porteurs a fortement diminué et elle a continué à baisser durant les deux années suivantes. Douze mois après le début de l'expérience la microfilarémie maximum était encore de 127 mf/20 mm³ de sang, mais dès 1975 on n'a pu déceler aucune valeur supérieure à 15 mf/20 mm³. Alors qu'en 1973 13,4% des porteurs avaient plus de 30 mf/20 mm³, en 1974, soit douze mois après l'administration de la première dose de DEC, 3,3% seulement des porteurs dépassaient ce niveau.

Bien qu'en 1975 et 1976 on n'ait pu contrôler que 105 et 101 des 120 personnes participant à l'expérience, les résultats d'ensemble n'ont pas été notablement modifiés par ce fait, les microfilarémies moyennes des absents étant en 1973 respectivement de 11,7 et 11,9.

^a Le fait que la filariose soit causée à Tahiti par *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*, subpériodique, autorise des prélèvements diurnes sans tenir compte de l'heure.

Tableau 3. Evolution de la microfilarémie de 10 forts porteurs (51 à 165 mf/20 mm³) sous l'effet de 3 doses de DEC séparées par un intervalle de 10 à 12 mois

Sexe	Groupes d'âge	Microfilaires par 20 mm ³ de sang			
		avant 1 ^{re} dose	1 an après 1 ^{re} dose	1 an après 2 ^e dose	1 an après 3 ^e dose
M	50-59	88	8	3	0
M	40-49	58	3	0	—
M	70-79	55	12	7	1
M	50-59	101	3	0	0
F	50-59	55	5	0	0
M	40-49	165	127	15	0
M	20-29	51	0	0	0
M	30-39	62	11	0	0
M	30-39	54	31	6	2
M	40-49	93	1	1	1
Cas positifs (%)		100	90	50	33,5
Total		782	201	32	4
Moyenne		78,2	20,1	3,2	0,4
Médiane		60	6,5	0,5	0

COMMENTAIRES

Les données recueillies au cours de l'expérience rapportée montrent que la DEC, prescrite à raison d'une seule dose annuelle, a une action très marquée sur la microfilarémie d'un groupe de 120 porteurs de microfilaires.

Cette constatation permet de proposer un programme de chimiothérapie de masse au long cours basé sur l'absorption d'une dose (6 mg/kg) annuelle de DEC par toute une population. Un tel programme a l'énorme avantage de pouvoir être appliqué par un nombre réduit d'agents, avec une faible quantité de DEC, et d'être volontiers accepté par les intéressés.

Il est bon de préciser d'abord pourquoi la chimiothérapie doit être étendue à toute la population, aux individus porteurs de microfilaires comme aux non-porteurs.

Le premier argument est fondé sur l'observation: au cours des vingt-cinq ans d'utilisation de la DEC en Polynésie française, les responsables du programme ont à plusieurs reprises décidé, par souci

d'économie, de limiter la prescription de DEC aux seuls porteurs de microfilaires: les indices microfilarémiques ont alors augmenté ou au mieux sont restés stationnaires. La situation s'est améliorée avec la reprise des traitements de masse. L'explication de ce phénomène est aisée. En effet, l'étude des enquêtes sanguines montre qu'un porteur, négativé à la suite de la prise de DEC, peut redevenir positif dans des délais imprévisibles. De telles variations peuvent même souvent survenir spontanément (13). On remarque que les « rechutes » surviennent de préférence chez d'anciens porteurs (5, 20). Pour être efficace, la recherche des porteurs à traiter devrait donc être fréquente et approfondie. Il faut remarquer à ce propos que cette recherche demande un travail et un temps qui représentent plusieurs fois le travail et le temps nécessaires à une distribution de DEC.^a A partir du moment où cette distribution est annuelle, il est plus économique de traiter toute la population. De plus, la recherche des porteurs devrait utiliser des techniques plus précises que le simple examen d'une ou deux gouttes de sang pour dépister les infra-porteurs (4). Ces techniques, intéressantes pour une étude pilote expérimentale (2, 7), sont inapplicables dans les conditions d'un programme de masse.

La très longue durée de vie des femelles de *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* est un autre argument en faveur d'un traitement indiscriminé, étalé sur une très longue période. Une survie de quarante ans vient d'être rapportée (3).

D'autre part, il a été montré qu'avec le vecteur *Aedes polynesiensis* le rendement parasitaire augmente pendant que la densité moyenne en microfilaires diminue chez le réservoir de virus (19). On peut en déduire que la transmission restera longtemps possible du fait des infraporteurs et de la longévité extrême des femelles de *Wuchereria bancrofti*. La possibilité d'interrompre ou de réduire périodiquement leur fécondité grâce à un programme simple et peu coûteux doit limiter le risque d'infection du vecteur, donc de transmission à l'homme.

La distribution de DEC à doses espacées a aussi un avantage psychologique considérable. En effet, les quelques individus qui présentent des réactions désagréables à l'absorption de la drogue (18) sont souvent réticents, à juste titre, lorsque les prises de DEC sont rapprochées. Mais, après plusieurs mois, beaucoup oublient des inconvénients lointains et acceptent à nouveau le traitement.

^a Rapport du groupe OMS d'étude de la filariose, Kuala Lumpur, 6-15 décembre 1955. Document OMS non publié WHO/Fil/17 (1957).

Les réactions rencontrées sont du même ordre que les réactions consécutives à des doses plus rapprochées. Elles disparaissent ou diminuent considérablement d'intensité lors de l'absorption des doses ultérieures.

Enfin, le programme recommandé a l'énorme avantage, du fait de sa simplicité, de pouvoir être confié à un personnel peu spécialisé. L'enregistrement des données, l'organisation et le contrôle du travail sur le terrain peuvent être aisément réalisés (18).

SUMMARY

AN ADVANCE IN THE USE OF DIETHYLCARBAMAZINE FOR THE CHEMOTHERAPY OF LYMPHATIC FILARIASIS CAUSED BY *WUCHERERIA BANCROFTI* VAR. *PACIFICA*: ADMINISTRATION IN WIDELY SPACED DOSES

The methods in current use for the administration of diethylcarbamazine in the chemotherapy of lymphatic filariasis are effective against microfilaraemia but require more staff and funds for longer than most countries can afford. The authors describe their findings with regards to the effect of three doses of diethylcarbamazine given at one-year intervals to 120 microfilaria carriers: the proportion of microfilaria carriers in the group fell

successively from 100% to 50%, 25%, and 12%, the average density of microfilariae in the blood fell from 15 per 20 mm³ of blood to 3, 0.9, and 0.3, and the maximum microfilarial density in the blood fell from 165 to 127, 15, and 11. They conclude that an effective programme of long-term chemotherapy by means of widely spaced doses of diethylcarbamazine (DEC) is feasible and has the advantage of being simple and inexpensive.

BIBLIOGRAPHIE

- BELL, D. Membrane filters and microfilariae: a new diagnostic technique. *Annals of tropical medicine and parasitology*, **61**: 220-223 (1967).
- BRYAN, J. H. & SOUTHGATE, B. A. Some observations on filariasis in Western Samoa after mass administration of diethylcarbamazine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **70**: 39-48 (1976).
- CARME, B. ET AL. Longévité des filaires lymphatiques: A propos d'une filaire *Wuchereria bancrofti* toujours féconde après 40 ans d'existence. *Médecine et maladies infectieuses*, **7**: 254-257 (1977).
- CARME, B. ET AL. Rôle des infraporteurs de microfilaires dans la transmission de la filariose lymphatique. *Médecine et maladies infectieuses*, **7**: 375-376 (1977).
- CIFERRI, F. E. & KESSEL, J. F. Relation of age, sex and microfilaria density to treatment of sub-periodic filariasis with diethylcarbamazine. *American journal of tropical medicine and hygiene*, **16**: 321-328 (1967).
- DESOWITZ, R. S. & SOUTHGATE, B. A. Studies on filariasis in the Pacific: 2. The persistence of microfilaraemia in diethylcarbamazine treated populations of Fiji and Western Samoa: diagnostic application of the membrane-filtration technique. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, **4**: 179-183 (1973).
- DESOWITZ, R. S. & HITCHCOCK, J. C. Hyperendemic bancroftian filariasis in the kingdom of Tonga: the application of the membrane filter concentration technique to an age-stratified blood survey. *American journal of tropical medicine and hygiene*, **23**: 877-879 (1974).
- GALLIARD, H. Prophylaxie de la filariose à *Wuchereria bancrofti* à Tahiti. *Annales de parasitologie humaine et comparée*, **32**: 348-351 (1957).
- KAEUFFER, H. Etude comparative de trois méthodes de mise en évidence des microfilaires sanguicoles, appliquées à la filariose lymphatique. *Feuillets de biologie*, vol. XVII (92): 65-69 (1976).
- KESSEL, J. F. An effective programme for the control of filariasis in Tahiti. *Bulletin of the World Health Organization*, **16**: 633-664 (1957).
- KESSEL, J. F. ET AL. Recent studies on the control of filariasis in American Samoa. *Journal of parasitology*, **56**: 185-186 (1970).
- LAIGRET, J. ET AL. La lutte contre la filariose lymphatique aperiodique en Polynésie française. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, **58**: 895-916 (1965).
- LAIGRET, J. ET AL. La lutte contre la filariose lymphatique subperiodique en Polynésie française. In: *Proceedings of the First International Congress of*

- Parasitology, Rome, 1964*, Milan, Tamburini Editore, vol. 2, pp. 641-642, 1966.
14. LAIGRET, J. ET AL. Onze ans de chimioprophylaxie par la diéthylcarbazine de la filariose lymphatique aperiodique à Tahiti. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **34**: 925-938 (1966).
 15. MERLIN, M. ET AL. 25 ans de campagnes de masse antifilariennes en Polynésie française. *Médecine tropicale*, **36**: 631-640 (1976).
 16. MOREAU, J. P. & PICO, J. J. Chimiothérapie des filarioses lymphatiques. Applications pratiques et données récentes. *Médecine tropicale*, **36**: 373-377 (1976).
 17. OMS, Série de Rapports techniques, N° 233, 1962 (Premier rapport du Comité OMS d'experts de la Filariose).
 18. OMS, Série de Rapports techniques, N° 542, 1974 (Troisième rapport du Comité OMS d'experts de la Filariose).
 19. SARKAR, J. K. A tissue culture model for testing antimicrofilarial drugs. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **63**: 374-377 (1969).
 20. SASA, M. Pilot experiments in the control of Bancroftian filariasis in Japan and Ryukyu. *Bulletin of the World Health Organization*, **28**: 437-454 (1963).
-