

Ent.

O.C.C.G.E. - CENTRE MURAZ

DIFFUSION RESTREINTE

LABORATOIRE D'ENTOMOLOGIE

N° 85/67 - 25.3.1967

Rapport confidentiel sur le Deuxième Comité
d'Experts des Filarioses (Wuchereria et Brugia) de
l'Organisation Mondiale de la Santé

par J. MOUCHET

Entomologiste médical O.R.S.T.O.M.

Laboratoire d'Entomologie
médicale, Bondy, France

Mission Entomologique
ORSTOM auprès de l'OCCGE

30 MAR 1967

O. R. S. T. O. M.

Collection de Référence

n° 17562 ep 1

Le 2ème COMITE D'EXPERTS DES FILARIOSES
(Wuchereria et Brugia) de l'Organisation
Mondiale de la Santé.

Le 2ème Comité d'Experts des Filarioses de l'Organisation Mondiale de la Santé s'est tenu à Genève du 19 au 24 Septembre 1966.

Etaients membres du Comité MM. BASU (Inde), HAWKING (U.K., président), JACHOWSKI (U.S.A., rapporteur), KUBUKAMUSOKE (Ouganda), MOUCHET (France), NELSON (U.K.), SASA (Japon, Vice président), THOMPSON (U.S.A.).

Le secrétariat était composé de MM. ANSARI (O.M.S.) et GOCKEL (O.M.S.); MM. BLOCH, DE MEILLON et WILSON étaient consultants.

M. FRIEDHEM a assisté à titre d'observateur.
MM. GRATZ, KENT et PAL de l'O.M.S. ont apporté leur concours au Comité.

L'ORSTOM a présenté un des 13 documents de travail : "La lutte contre les vecteurs de Wuchereria bancrofti et Brugia malayi" par J. MOUCHET.

La mission ORSTOM auprès de l'O.C.C.G.E. a présenté 2 documents d'information :

- "Culex pipiens fatigans Wied. en Afrique de l'Ouest et son rôle éventuel dans la transmission de la filariose de Bancroft" par H. SUBRA et J. MOUCHET
- "La transmission de la filariose de Bancroft en Afrique occidentale.
Etude d'un foyer de savane nord-guinéenne" par J. BRENGUES, R. SUBRA et J. MOUCHET.

7 points principaux ont retenu l'attention du Comité.

- Les progrès récents dans la connaissance des filarioses, de leurs manifestations et des moyens de lutte.
- La méthodologie de l'évaluation épidémiologique.
- La chimiothérapie.
- La biologie des vecteurs et les méthodes de lutte.
- Orientation de la lutte antifilarienne.
- Terminologie.
- Les recherches nécessaires.

1- Les progrès récents dans la connaissance des filarioses

Le genre Brugia est maintenant généralement admis; sur les huit espèces actuellement recensées une seule B. malayi est pathogène pour l'homme. Le genre Wuchereria ne comprend plus qu'une seule espèce W. bancrofti spécifique de l'homme.

La position taxonomique de W. bancrofti var. vauceli reste à préciser le ver adulte restant inconnu. Il en va de même pour une nouvelle microfilaire de Timor, voisine mais différente de B. malayi, provoquant des manifestations cliniques similaires.

La classification des filaires dépasse le cadre morphologique et les caractères biologiques amènent à distinguer les souches non seulement en fonction de leur périodicité (formes périodiques et subpériodiques de W. bancrofti et B. malayi), mais aussi de leur adaptation du vecteur. C'est ainsi que des souches rurales de W. bancrofti périodiques normalement transmises par des anophèles passent très mal chez Culex fatigans. La détermination des caractéristiques biologiques de la souche, tout autant que son identification spécifique, est une donnée essentielle à la compréhension de l'épidémiologie de la filariose en une région donnée.

La distribution géographique de la maladie a peu varié. Toutefois B. malayi a regressé, sinon disparu, à Ceylan, alors que la filariose urbaine à W. bancrofti transmise par Culex fatigans est en très nette extension.

Au point de vue clinique les microfilaires produisent peu de dégâts alors que autour des adultes les vaisseaux lymphatiques sont sérieusement lésés. Ce processus a été étudié avec B. pahangi sur les chiens et chats. L'obturation des canaux lymphatiques amène la formation de lymphoedèmes et de stades lymphatiques conduisant à l'éléphantiasis filarien différenciable par lymphangiographie d'accidents similaires d'origine non filarienne. La sévérité des accidents clinique est proportionnelle au nombre des vers présents mais le schéma est modifié par les réactions individuelles de l'hôte. Ces conclusions sont tirées de l'étude de la filariose animale (Litomosoides earinii chez le Rat du coton) et des observations épidémiologiques.

Des microfilaires d'origine inconnue (humaine ou animale) provoquent une eosinophilie du poumon, phénomène allergique.

Les manifestations cliniques varient suivant les régions. Par exemple les hydrocèles sont les complications les plus fréquentes en Afrique et au Japon, par contre la chylurie très rare en Afrique est fréquente au Japon.

2. La méthodologie dans l'évaluation épidémiologique.

La prise de sang de 20 mm³ doit être faite au moment où le sang est le plus riche en microfilaire eu égard à la périodicité du parasite. Le comptage des parasites se fait à un grossissement 100 X

Chez le moustique les parasites évoluent suivant 4 stades.

- a) Microfilaires après le repas de sang dans l'estomac
- b) Larves du 1er stade; stade saucisse court confiné aux muscles thoraciques.
- c) Larves du 2e stade; stade saucisse allongée avec tube digestif, presque exclusivement dans les muscles thoraciques.
- d) Larves du 3e stade ou larves infectantes. Elles sont actives et se trouvent dans toutes les parties de l'insecte. C'est seulement à ce stade que les larves sont identifiables. Toutefois si on peut séparer les Wuchereria des Brugia, à l'intérieur de ce dernier genre il est impossible de différencier les espèces entre elles si ce n'est par passage sur animal sensible. Les entomologistes doivent arriver facilement à séparer les genres. Sinon ils peuvent conserver les lames pour identification par un spécialiste.

Les techniques entomologiques sont multiples et difficiles à standardiser toutefois un certain nombre d'indices sont indispensables pour bâtir les schémas épidémiologiques.

a) L'indice d'anthropophilie (Human blood index) déterminé d'après l'analyse des contenus stomacaux des moustiques capturés dans leurs lieux de repos. Les conditions de récolte doivent être soigneusement étudiées pour ne pas amener à de fausses interprétations.

b) Densité du vecteur par rapport à l'homme. Indice à déterminer en toute saison et partout où il peut y avoir contact entre l'homme et le vecteur. La durée du temps de capture et l'heure sont

fonction du cycle circadien et de la densité des moustiques.

c) Receptivité du vecteur à l'infection. Une espèce peut être vectrice dans une région et n'avoir aucun rôle dans une autre. Il est donc nécessaire de vérifier expérimentalement le pouvoir transmetteur de chaque espèce soupçonnée dans une zone donnée. Lors de ces expériences il faut tenir compte de la mortalité naturelle en captivité.

d) Longévité du vecteur. Ce paramètre est déterminé d'après le taux de parité et la longueur du cycle gonotrophique.

e) Utilisation du taux de parité dans les campagnes de lutte. La lutte antilarvaire entraîne une augmentation du taux des pares puis une stabilisation. La lutte imagocide amène au contraire une augmentation des nullipares.

f) Indice d'infection naturelle. Cet indice n'est utilisable que si les larves sont identifiables.

Les observations cliniques permettent de déterminer l'importance de la filariose du point de vue de la santé publique mais leur utilisation en épidémiologie doit toujours être prudente. Sont considérées comme manifestations filariennes :

- a) Lymphangite aigue des jambes et organes génitaux.
- b) Inflammation chronique des ganglions lymphatiques inguinaux et femoraux (Chronic enlargement of lymph nodes).
- c) Hydrocèle. Bon critère.
- d) Elephantiasis des organes génitaux, jambes et bras.

Ces manifestations peuvent être causées toutefois par des infections non filariennes.

L'utilisation des tests immunologiques pour les prospections de masses est encore au stade expérimental. Un antigène obtenu à partir de D. immitis par SAWADA est actuellement disponible à l'O.M.S. L'interprétation du test intradermique d'après le diamètre de la réaction (7mm) n'a pas toujours donné des résultats similaires. Il importe de connaître également les réactions aux inoculations répétées d'antigène. Il y a d'autre part des réactions positives chez les sujets parasités par Loa loa et Onchocerca volvulus. Les recherches devraient être multipliées pour la

mise au point de techniques immunologiques de dépistage.

La première étape d'une étude d'un foyer est sa délimitation géographique d'après l'examen d'un échantillonnage représentatif de prélèvements de sang, puis l'établissement du pourcentage de porteurs par groupe d'âges et la densité des microfilaires conjointement avec l'évaluation de l'importance clinique. D'autre part il faut étudier la biologie des moustiques vecteurs et éventuellement les réservoirs animaux d'infection. Cette approche du problème peut prendre plusieurs années avant que ne soit élaboré un plan de campagne.

L'évaluation des résultats des travaux de lutte diffère suivant les méthodes employées. La chimiothérapie de masse à la diethylcarbamazine amène une réduction du pourcentage des porteurs et de la densité des microfilaires. La lutte insecticide diminue la densité et le taux d'infection des moustiques. En tous cas le but à atteindre est l'interruption de la transmission ou sa réduction à un niveau très bas. Il est conseillé de comparer des régions avec et sans traitement.

Les résultats devront être présentés de façon à permettre une interprétation statistique facile et une annexe du rapport définit les critères et modes de présentation à utiliser.

3. Chimiothérapie et chimioprophylaxie

a) La diethylcarbamazine est utilisée pour la destruction des microfilaires et la dose totale de 72 mg/kg de citrate de ce produit est recommandée. Une dose de 6 mg/kg par semaine ou par mois procure une bonne prophylaxie des microfilaires et provoque moins de troubles que l'absorption quotidienne. B. malayi est plus sensible que W. bancrofti mais les réactions fébriles sont fréquentes chez les porteurs de microfilaires. Au Japon le produit a été incorporé à de l'orangeade ou à de la soupe et a été administré soit aux malades soit à toute la communauté quand celle-ci est peu importante.

L'incorporation au sel de ménage est envisagée avec espoir du fait qu'il n'est pas nécessaire d'éradiquer le parasite, que des traitements espacés sont suffisants, que la Diethylcarbamazine n'a pas de goût, enfin qu'il n'y a pas encore eu de résistance du parasite. Les résultats des expériences pilotes

sont plus encourageants au Brésil qu'en Inde où les tartrates de certains aliments risquent de dénaturer le produit. Enfin le traitement des écoliers semble une mesure complémentaire souhaitable.

b) Mel W. Le produit est actif surtout sur les vers adultes, cependant on rapporte plusieurs décès par encéphalopathie au cours du traitement d'une maladie qui, par elle-même, n'est pas mortelle. Les utilisateurs ne devront pas oublier les risques encourus et il n'est pas question de son emploi en campagne de masse.

La sélection de nouveaux produits se faisait surtout sur les rats du coton infectés par Litomosoides carinii. Il faudrait les tester vis à vis d'autres filaires telles que Brugia pahangi ou B. malayi chez chats et chiens, Dipetalonema witei chez le merion et le hamster, D. immitis chez le chien, D. uniformis chez le lapin.

La toxicité des drogues chez l'homme doit être évaluée par les méthodes préconisées par un groupe d'étude O.I.S. Les accidents peuvent provenir soit du médicament lui-même provoquant des réactions générales ou locales, soit de l'interaction entre le parasite et le produit.

Un contrôle très serré devra présider aux essais sur le terrain comme à l'hôpital.

4. Lutte contre les vecteurs.

a) Anophèles

Les vecteurs de filariose sont généralement transmetteurs de paludisme. Ils n'ont pratiquement pas été combattus en temps que propagateurs de filaires mais ils ont été souvent le point de mire des campagnes antipaludiques; c'est notamment le cas d'An. gambiae et d'An. funestus. Malheureusement l'effet de ces campagnes sur l'évolution de la filariose a été très rarement étudié. Il faut retenir les problèmes posés par les résistances aux insecticides.

b) Medes

Les différentes espèces d'Aedes vectrices : An. polynesiensis, Ae. tongae, Ae. upolensis, Ae. samoanus, Ae. togoi, Ae. poecilus, Ae. vigilax, généralement exophiles, ont fait l'objet de luttes spécifiques dans les îles du Pacifique. La des-

truction ou le traitement des gîtes larvaires autour des villages a été la méthode la plus employée.

c) Mansonia

Les Mansonia (M. annulifera, M. indiana, M. annulata, M. bonnae, M. dives, M. uniformis) sont vecteurs de Brugia sauf la dernière qui transmet W. bancrofti en Nouvelle Guinée.

Le traitement des maisons au DDT a donné des résultats acceptables à Ceylan et en Thaïlande, médiocres en Inde. La lutte antilarvaire a donné satisfaction à Ceylan. Elle a consisté surtout en la destruction des plantes hôtes (Pistia, Salvinia, Dichornia, Scirpus etc..) par des herbicides. (2-4 D, Phenoxyène 30, Reglone, Wedazol, Dowpon et des dérivés du 2-4 D).

d) Culex fatigans.

La lutte contre ce moustique urbain reste une des préoccupations majeures des filariologues. La lutte antiadulte n'ayant pas donné satisfaction du fait de la résistance aux produits chlorés et de la faible rémanence des organophosphorés, les recherches se sont orientées vers la lutte antilarvaire. Là aussi les insecticides chlorés sont inadéquats mais les plus grands espoirs sont fondés sur toute une série de composés organophosphorés et carbamates actuellement en fin d'expérimentation. Leur utilisation ne se conçoit qu'après une étude approfondie des conditions écologiques locales et de la biologie de cette espèce.

e) Lutte biologique

Les poissons larviphages ne présentent qu'un intérêt local. L'utilisation de champignons parasites (Coelomomyces) est étudiée dans un projet pilote (Tokelau).

Orientation des recherches en entomologie

Les échecs antérieurs étant dus, pour une bonne part, à une connaissance insuffisante de l'écologie et de la biologie des vecteurs, ces objectifs ont reçu une attention toute particulière.

Une unité de l'OMS stationnée à Rangoon a beaucoup fait progresser nos connaissances sur C.p. fatigans. Elle a mis au point des méthodes qualitatives et quantitatives d'évaluation appliquées maintenant dans un projet pilote. D'autres études sur

les vecteurs sont en cours en Inde, Thaïlande, Malaysia, Philippines, Japon et Afrique de l'Ouest.

Les recherches sur la résistance sont en progrès. Pour certains vecteurs sont créés des programmes d'évaluation de la résistance à l'échelle mondiale.

Pour pouvoir entreprendre une lutte insecticide il faut disposer d'une série de produits utilisables successivement à mesure qu'apparaissent les résistances. Pour ceci il ne faut pas qu'ils présentent entre eux de résistances croisées. C'est dans ce but que sont étudiés les spectres de résistance. D'autres recherches concernent l'étude génétique et biochimique de la résistance.

Les possibilités de lutte génétique se présentent sous 3 aspects :

a) Induction de mutations létales dominantes ou techniques des lachers de mâles stériles.

b) Développement des chimiostérilisants.

c) Lachers de mâles importés présentant une incompatibilité cytoplasmique avec une population locale de la même espèce. Ces incompatibilités ont été mises en évidence chez Culex pipiens et Aedes scutellaris. Un projet pilote de lutte génétique contre Culex fatigans est en cours à Rangoon.

d) La stérilité des hybrides chez An. gambiae et les distortions sexuelles chez Aedes aegypti sont à l'étude.

5. Orientation de la lutte contre les Filarioses

Après étude des conditions locales la lutte peut s'orienter vers la chimioprophylaxie ou la destruction des vecteurs.

La chimioprophylaxie par Diethylcarbamazine amène une réduction immédiate des microfilaires et donc de la source d'infection (sauf là où il y a un réservoir animal en Malaisie). Les essais antérieurs ont montré qu'elle avait été couronnée de succès dans des campagnes à petite échelle. Elle est applicable aux régions rurales et urbaines. Outre sa valeur prophylactique elle diminue le danger des complications cliniques chez les sujets

déjà atteints. Mais le succès dépend de la coopération de la population pour absorber le produit, ce qui ne s'est pas toujours produit dans le grand projet indien.

La lutte contre les vecteurs en milieu urbain améliore l'hygiène et le bien être. La lutte antilarvaire ne nécessite pas la coopération de la population, mais son incidence sur la filariose se manifeste lentement. La densité des vecteurs doit être très fortement diminuée et cet état doit être maintenu pendant 5 à 10 ans ce qui peut être difficile lors qu'apparaissent des résistances.

Des méthodes combinant la chimioprophylaxie et la lutte insecticide sont souhaitables et logiques.

Là où les vecteurs du paludisme et des filarioses sont identiques, l'évaluation de la situation avant, pendant et après les campagnes de lutte devraient porter sur les 2 affections.

Les nouveaux insecticides sélectionnés pour la lutte antipaludique pourront être utilisés dans la lutte antifilarienne.

L'expérience acquise dans l'éradication du paludisme pourra dans une certaine mesure, guider les filariologues.

Enfin il faut dans la mesure du possible, associer à la prévention une campagne médicale et chirurgicale pour traiter les sujets déjà atteints.

6. Terminologie

L'OMS entreprend la rédaction d'un glossaire pour préciser la terminologie des filarioses.

7. Recherches nécessaires

a) Parasitologie

Il serait indispensable d'avoir des centres de référence pour les parasites morts et vivants. Il faudrait établir un cycle complet de transmission de Brugia sur petits animaux de laboratoire et essayer de transmettre W. bancrofti à l'animal. L'étude de la physiologie et histologie (microscope électronique) des parasites doit être développée. La détection des réservoirs animaux de B. malayi et éventuellement W. bancrofti doit être intensifiée surtout en Asia.

Enfin il faudrait préciser la position taxonomique de W. b. var. vauceli et des microfilaires de Timor.

b) Entomologie

Intensification des études sur la biologie, la génétique et la capacité vectorielle des moustiques, sur les relations entre les points de piquûres et les lésions cliniques. Sur le plan de la lutte il faut rechercher de nouveaux insecticides ne présentant pas de résistance croisée avec ceux déjà disponibles; étudier la vitesse de sélection de résistance et de nouvelles méthodes d'application de ces produits. Les recherches sur la lutte biologique et génétique doivent être poursuivies.

c) Epidémiologie

Etablir les relations entre la densité des microfilaires chez l'homme et son exposition aux piquûres infectantes. Evaluation des diverses méthodes de lutte antifilarienne et détermination du seuil d'interruption de la transmission. Estimation exacte des effets de la lutte antipaludique sur les filarioses.

Evaluation de la morbidité et de l'extension naturelle de la maladie.

d) Chimiothérapie

Méthodologie de l'administration de la Diethylcarbamazine.

Etude de l'activité antifilarienne et de la toxicité du Mel W.

Recherche et essais de nouveaux produits (Thiabendazole).

e) Pathologie et immunologie

Etudes de la pathogénicité des éléphantiasis, hydrocèles et chylurie; relations entre ces lésions et la densité des microfilaires ainsi que des vers. Rôle des filarioses dans l'éosinophilie tropicale. Mise au point des tests intradermiques immunologiques pour une détection rapide des sujets parasités. Standardisation des sérums et antigènes.

f) Divers

Evaluation du coût des campagnes et formation de personnel scientifique et technique pour les réaliser.

8. Recommandations

Etablissement de projets pilotes dans différentes zones géographiques pour comparer les résultats de la chimiothérapie à ceux obtenus par la lutte contre les vecteurs ou par une combinaison des 2 méthodes.

Intensification des recherches pour la lutte contre les vecteurs (biologie, écologie, génétique, insecticides).

Recherche de nouveaux antifilariens et de nouvelles méthodes d'administration des produits existants.

Evaluation de la valeur diagnostic de l'antigène filarien.

Création de centres de référence pour identification des parasites au stade larvaire (surtout chez le moustique).

Adaptation de Brugia et Wuchereria aux petits animaux de laboratoire pour faciliter le "screening" de nouveaux produits.