

**NOTICE: THIS
MATERIAL MAY
BE PROTECTED
BY COPYRIGHT
LAW (TITLE 17
U.S. CODE).**

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Histoire de la lutte contre la filariose lymphatique en Polynésie française : leçons de 50 années d'efforts.

P. Esterre (1), E. Vigneron (2) & J. Roux (3)

(1) Directeur du CNRCP Antilles-Guyane, Institut Pasteur de Guyane, BP 6010, 97306 Cayenne Cedex, Guyane française.

Tél. : 0594292612, Fax: 05 94 31 80 83. E-mail: pesterre@pasteur-guyane.fr

Ancien responsable de l'UR d'immunologie de l'Institut Malardé, Papeete, Tahiti, Polynésie française.

(2) Université de Montpellier 3, Montpellier, France.

(3) ancien directeur de l'Institut Malardé, Tahiti

Manuscrit n° 2562. "Histoire de la médecine". Reçu le 4 avril 2003. Accepté le 25 janvier 2005.

Summary: The history of Lymphatic Filariasis control programme in French Polynesia: lessons from a 50 years effort.

With a mean prevalence of microfilaraemia superior to 15% in the four archipelagos of the territory, French Polynesia was confronted with a huge public health problem of Wuchereria bancrofti - associated filariasis during the 50s. Supported by a strong US sponsoring, a large scale control campaign based on diethylcarbamazine (DEC) distribution was launched and led to the method of spaced doses (the most useful protocol being one annual DEC dose). Progressively applied to the whole Polynesian population since 1974, this very innovative programme had generated the idea of a possible eradication of the parasitosis. Meanwhile at laboratory level important progress in Immunology (mainly the validation of rapid diagnosis tests detecting a specific antigenemia) and later in Molecular Biology (with the main application being the follow-up of the infection status of the vector Aedes polynesiensis) questioned this optimistic concept (one lesson given by the study of Maupiti island, considered as a 0% reference island for a long time). More recently a regional WHO-sponsored control programme, called PacELF, has for main objective the elimination of lymphatic filariasis as a public health problem in the South Pacific region near 2010. This objective argues for using a (DEC and albendazole) drug combination cumulating micro- and macro-filaricid activities. The dream of a lymphatic filariasis free Pacific is coming back again.

Résumé :

Avec une prévalence moyenne de porteurs de microfilaires toujours supérieure à 15 % dans les quatre archipels du territoire, la Polynésie française était sévèrement touchée par la filariose due à Wuchereria bancrofti dans les années 50. Soutenue par un dynamique mécénat américain, une vaste campagne de masse anti-filarienne basée sur la chimiothérapie par la diéthylcarbamazine (DEC) fut lancée et permit de démontrer l'intérêt de la méthode des doses espacées (une dose annuelle de DEC). Progressivement appliqué à l'ensemble de la population polynésienne depuis 1974, ce programme très novateur a engendré l'espoir d'une possible éradication de cette parasitose. Parallèlement, les progrès au laboratoire en immunologie (avec notamment la mise au point de tests rapides de diagnostic par antigénémie), puis en biologie moléculaire (dont la principale application concerne le suivi du taux d'infection des vecteurs Aedes polynesiensis) ont remis en cause ce concept optimiste (cas de l'île de Maupiti, longtemps considérée comme « référence 0 % »). Plus récemment, un programme soutenu par l'OMS, dit PacELF, se propose d'éliminer cette maladie en tant que problème de santé publique dans la région d'ici l'an 2010, grâce à l'association DEC-albendazole censée cumuler activités micro- et macro-filaricide. Ainsi, renaît le rêve d'un Pacifique sans filariose pour la seconde décennie du millénaire.

lymphatic filariasis
control programme
French Polynesia
South Pacific

filariose lymphatique
programme de lutte
Polynésie française
Pacifique Sud

Préambule

Les sources documentaires nous permettant de mesurer l'ampleur du problème de santé publique représenté par la filariose lymphatique (FL), pendant et après la période coloniale, sont nombreuses mais très hétérogènes. Il nous a fallu vérifier la fiabilité des données retranscrites, et ce travail

a été grandement facilité par deux analyses bibliographiques approfondies réalisées au niveau de la Communauté du Pacifique Sud (CPS, devenue récemment Secrétariat de la Communauté du Pacifique, Nouméa, Nouvelle-Calédonie) pour l'ensemble de la région (34, 35, 36, 37) et lors d'un important travail de géographie de la santé sur la Polynésie française (79, 85, 86).

Témoignage d'un missionnaire de la London Missionary School, 1821 (document original, Archives territoriales, Papeete)

A missionary's testimony of the London Missionary school, 1821 (original document, Archives territoriales, Papeete).

« 3 décembre 1821 – Le Roi Pomaré II s'est retiré sur une petite île pour bénéficier de l'air. L'ai rencontré et lui ai donné quelques médicaments. Son allure générale est nettement enflée, ses jambes ressemblent à des membres d'éléphant et ses cuisses ne sont pas seulement enflées mais aussi dures comme du bois; du liquide fluctue dans son abdomen et il y a des symptômes d'eau dans sa poitrine ».

ELLIS notera, dans ses *Polynesian Researches*, qu'une conspiration eu lieu la même année pour assassiner le Roi. Le nom des deux responsables étaient un chef dénommé *Pori* et *Mariri* (nom local de l'éléphantiasis)...

Introduction : la filariose dans le Pacifique à l'époque coloniale

L'« éléphantiasis des Arabes » est décrit depuis longtemps dans la zone intertropicale (34, 35): TOWNE l'observe en 1716 aux Antilles et a bien du mal à la distinguer de la lèpre; COOK la décrit lors de son périple en 1785, ainsi que BASCOMBE et DALTON, qui publient tous les deux, en 1846, dans le *Lancet*, mais « c'est dans le Pacifique Sud qu'il est rencontré plus souvent que partout ailleurs » du fait de l'extraordinaire adaptation d'un parasite alors dénommé *Filaria nocturna* (MANSON, 1894; cité dans 34) puis *F. bancrofti* (COMPSTON 1923, cité dans 34). Les spectaculaires lésions chroniques

font l'objet de descriptions cliniques précises (37) en Nouvelle-Calédonie par VINSON dès 1858, puis par DE ROCHAS en 1862, aux îles Fidji par MESSER en 1876 et FINUCANE en 1901, comme à Tahiti vers 1865, où la langue maori distingue déjà la pathologie aiguë fébrile (*mariri* en langage tahitien) des déformations éléphantiasiques (*feefee*). Dès 1872, une description anatomo-pathologique complète est publiée par VANLAI, un médecin de la marine. Très vite, la FL révèle une particularité singulière de son cycle biologique: les premières observations de microfilaries « apériodiques » au-delà des îles Tonga (THORNE, 1896, cité dans 34) permettront de définir avec précision la ligne de partage géographique entre deux variétés, l'une périodique à l'ouest et l'autre *pacifica* apériodique à l'est (25), de *Wuchereria (W.) bancrofti* (BUXTON, 1928; cité dans 35). Cette « ligne de Buxton » définit en fait la limite orientale des anophèles, principaux vecteurs, avec certains *Culex* des formes périodiques nocturnes.

Très vite, trois centres exclusivement consacrés à la recherche et au contrôle de la FL se créent dans le Pacifique: à Fidji (3, 50), aux Samoa occidentales (38) et à Tahiti (39). Il ne faut donc pas croire, comme certains auteurs francophones l'ont écrit, que tout n'était que découverte en Polynésie: au contraire, l'équipe franco-américaine qui y interviendra y a bénéficié, dès le début, d'un grand nombre d'expériences (cf. tableau I), notamment en matière d'entomologie (36). Ainsi, les recherches menées dans les années 1920 aux Samoa et à Tokelau avaient déjà révélé le rôle vecteur parfois unique dans certaines îles de *Stegomyia pseudoscutellaris* (O'CONNOR, 1923; cité dans 36) qui sera renommé plus tard *Aedes (A.) variegatus* (BUXTON, 1928; cité dans 36), puis *A. polynesiensis*.

Tableau I.

Bilan des premières enquêtes parasitologiques sur l'endémie filarienne, réalisées dans le Pacifique Sud pendant la première moitié du 19^e siècle (données modifiées d'après IYENGAR, 1954: seuls sont indiqués les résultats d'enquêtes portant sur des échantillons fiables et suffisamment importants).

Assessment of the first parasitological surveys on filariasis endemic, carried out in South Pacific during the first half of the 19th century (modified data from Iyengar, 1954: are notified only the results of investigations on reliable and sufficiently important samples).

| lieu géographique | échantillon examiné | prévalence en % | auteur cité |
|---|---------------------|-----------------|-----------------------|
| 1. Nouvelle-Guinée | | | |
| Côte de Macay | 44 | 47,7 | FULLERBORN, 1912 |
| Bassin de Markham | 184 (hommes) | 30,0 | BERN & HANSEN 1950 |
| Haut Ramu | 220 | 0,0 | HEYDON, 1940 |
| Baie de Milne | 200 | 51,0 | HOPLA, 1946 |
| Samarai | 318 | 30,5 | AVERY, 1946 |
| Haut Digbel | 216 (adultes) | 11,0 | DE ROOK, 1930 |
| Inantawan | 290 | 51,3 | DE ROOK, 1938 |
| Vogel Kcp | 793 | 33,4 | KARADI, 1937 |
| Ile Matty | 249 | 25,3 | BACKHOUSE |
| Ile Makaca | 220 | 22,7 | & HEYDON |
| Ile Rabau | 427 | 19,4 | 1950 |
| 2. Iles Salomon | | | |
| Guadalcanal | 2500 | 22,0 | LEVINE & HARPER, 1947 |
| Malaita | 548 | 10,2 | SCHLOSSER, 1945 |
| San Cristobal | 558 | 31,5 | SCHLOSSER, 1945 |
| 3. Vanuatu (ex- Nouvelles-Hébrides) | | | |
| Archipel | 732 | 27,5 | TULLY, 1931 |
| Espirito Santo | 121 | 38,0 | BUXTON, 1928 |
| Efate | 110 | 17,0 | LEVINE & HARPER, 1947 |
| 4. Nouvelle-Calédonie | | | |
| Ile principale | 117 | 3,4 | LANG & NOC, 1903 |
| Ile principale | 247 | 4,0 | LEVINE & HARPER, 1947 |
| Oungo | 129 | 24,0 | MERLEY, 1950 |
| Tiéri | 100 | 0,0 | IYENGAR, 1954 |
| 5. Iles Loyauté (Nouvelle-Calédonie) | 270 | 12,0 | LEVINE & HARPER, 1947 |
| 6. Iles Mariannes (Etats-Unis) | | | |
| Guam | 225 | 5,6 | CROW, 1910 |
| Saipan | 243 | 13,5 | KNOTT, 1944 |
| 7. Iles Carolines | | | |
| Angaur | 102 | 1,0 | PIPKIN, 1953 |
| Pepileu | 108 | 16,6 | PIPKIN, 1953 |
| Palau | 742 | 33,0 | |
| Yap | 205 | 1,0 | |
| Ulithi | 203 | 3,4 | |
| Wolei | 535 | 20,6 | |
| Truk | 583 | 23,1 | |
| Pingelap | 199 | 0,0 | |

8. Iles Marshall

| | | | |
|--------|-----|-----|-------------|
| Majuro | 101 | 1,0 | PPCIN, 1953 |
| Namork | 138 | 3,6 | PPCIN, 1953 |
| Ebon | 126 | 0,0 | |

9. Ile Nauru

| | | | |
|--|-----|------|----------------|
| | 915 | 19,7 | Rap. Adm. 1951 |
| | 354 | 36,1 | GRANT, 1953 |

10. Iles Gilbert (Kinabai)

| | | | |
|------------|-----|------|---------------|
| Makin | 414 | 0,0 | MARSHAL, 1945 |
| Butaritari | 908 | 0,1 | MARSHAL, 1945 |
| Abaiang | 300 | 0,3 | |
| Apamama | 365 | 13,0 | STEPHEN, 1944 |

11. Tuvalu (ex- îles Ellice)

| | | | |
|----------|-----|-------|-------------------|
| Nanumea | 280 | 53,9 | O'CONNOR, 1923 |
| Niutao | 141 | 53,9 | O'CONNOR, 1923 |
| Vaitupu | 200 | 42,5 | |
| Funafuti | 217 | 100,0 | MCMALIGHTON, 1919 |

12. Iles Fidji

| | | | |
|--|-------|------|----------------|
| | 202 | 24,2 | BRUCEWIN, 1909 |
| | 1000 | 33,0 | WISCH, 1909 |
| | 34172 | 19,2 | Rap. adm. 1947 |
| | 47716 | 17,2 | Rap. adm. 1948 |
| | 61967 | 14,8 | Rap. adm. 1949 |
| | 70000 | 15,0 | Rap. adm. 1952 |

13. Iles Tonga

| | | | |
|-----------|-----------------|------|--------------|
| Nomuka | 80 | 28,7 | THORPE, 1896 |
| Tongatapu | 107 (étudiants) | 16,8 | HOPKIN, 1925 |

14. Iles Samoa

| | | | |
|--------------------------------|------|------|----------------|
| Archipel Samoa Occidentales | 4294 | 28,7 | O'CONNOR, 1923 |
| Upolu | 312 | 23,4 | BUXTON, 1928 |
| Savaii | 791 | 41,0 | BUXTON, 1928 |
| Samoa Américaines (Etats-Unis) | 5144 | 19,1 | MURRAY, 1948 |
| Tutuila | 2083 | 12,2 | DICKSON, 1943 |

15. Iles Tokelau (Nouvelle-Zélande)

| | | | |
|--|-----|------|----------------|
| | 146 | 23,3 | O'CONNOR, 1923 |
|--|-----|------|----------------|

16. Iles Cook (Nouvelle-Zélande)

| | | | |
|-----------|------|------|----------------------|
| Rarotonga | 197 | 40,0 | MCKENZIE, 1925 |
| Rarotonga | 351 | 35,0 | LEVINE, 1926 |
| Rarotonga | 1670 | 21,4 | AVCS, 1946 |
| Rarotonga | 305 | 12,1 | FAINE & MERCUS, 1951 |

17. Ile de Pitcairn (Royaume Uni)

| | | | |
|--|----|-----|--------------------|
| | 54 | 0,0 | BEVE et coll. 1953 |
|--|----|-----|--------------------|

18. Iles de la Société (Polynésie française)

| | | | |
|---------|------|------|--------------------------------|
| Moorea | 38 | 15,8 | TRABESAU, 1900 |
| Paea | 916 | 30,3 | GALLARD, MILE & ROBINSON, 1949 |
| Tahiti | 8537 | 31,9 | BEVE et coll., 1953 |
| Maiao | 164 | 27,0 | BEVE et coll., 1953 |
| Huahine | 70 | 34,0 | |

19. Autres archipels de Polynésie française

| | | | |
|-----------------------|-----|------|---------------------|
| Australas (Tubuai) | 235 | 19,1 | BEVE et coll., 1953 |
| Tuamotu (Makatea) | 276 | 41,6 | BEVE et coll., 1953 |
| Marquises (Fatu-Hiva) | 59 | 32,0 | ROSEY, 1952 |

Harrison SMITH, un américain installé à Tahiti et qui sera à l'origine du jardin botanique au début du siècle, avait déjà eu plusieurs fois l'occasion de faire identifier des larves de moustiques par le professeur BUXTON (de la fameuse *London School of Hygiene & Tropical Medicine*)¹. L'originalité du programme polynésien vient avant tout du formidable mécénat américain qui a été à l'origine de la construction d'un centre de recherches, conjointement dirigé par le Service de santé des armées et la chaire de parasitologie de l'École de médecine de l'*University of Southern California* (39).

1948-1953 : les premières recherches en Polynésie

Revenu vivre en 1945 à Tahiti, où ses expéditions maritimes l'avaient déjà conduit, l'ingénieur naval américain William ROBINSON prend alors l'initiative de consacrer toute sa fortune à la lutte contre la FL. Très vite, il contacte différents experts américains (le Dr S. LAMBERT, ancien chargé des questions médicales à la Fondation Rockefeller, ainsi que le Dr J. KNOTT, ancien directeur de la lutte antilaryngienne au sein de l'armée américaine pendant la guerre du Pacifique), puis parcourt les États-Unis pendant la première moitié de l'année 1947 pour faire le bilan des connaissances. Il rencontre en particulier les responsables des laboratoires Lederlé (Pearl River, New-York, États-Unis), qui distribuent un nouveau médicament récemment testé avec succès à Puerto-Rico (69) : la diéthyl-carbamazine (DEC). Commercialisée aux USA sous le nom d'Hétrazan®, elle deviendra RP 3799, puis Notézine® en France. Les laboratoires Lederlé offrent gratuitement la quantité nécessaire à un essai de grande envergure en Polynésie. Parallèlement à cette initiative philanthropique, un projet scientifique « de recherches filariennes » est élaboré en juillet 1947 avec l'École de médecine de l'*University of Southern California*, alors située à Los Angeles : il s'intitule le *Pacific Tropic Diseases Research Project*. C'est le professeur J.-F. KESSEL, un des plus éminents spécialistes des recherches sur les maladies tropicales dans le Pacifique, qui entreprend de créer un comité *ad hoc* : dès 1948, un Français, le professeur GALLIARD de la Faculté de médecine de Paris en devient membre. La collaboration des autorités françaises sur place est désormais assurée et, très vite, l'enthousiasme de la population tahitienne assure la pérennité de l'entreprise : le 1^{er} octobre 1948 démarrent, de manière provisoire dans un hôtel de Papeete, les activités de consultation du nouvel Institut de recherches médicales des établissements français de l'Océanie. Entre-temps, du matériel de laboratoire et une jeep équipée pour la pulvérisation du DDT sont arrivés des États-Unis, sous le regard empressé d'un public déjà acquis, en compagnie de l'entomologiste S. EDGAR. Dans une atmosphère générale de croisade pour l'éducation sanitaire, où l'Association antilaryngienne locale (formée de nombreuses personnalités de Tahiti, entourant W. ROBINSON) jouera un rôle décisif de relais avec la population, l'Institut est officiellement créé par un arrêté du 26 septembre 1949. Établissement public doté de la personnalité civile et d'une autonomie financière, le *Fare Mariri* s'enracine profondément dans la mémoire polynésienne.

La première enquête a lieu naturellement à Paea, zone sud de l'île très infestée où vivent les mécènes américains : elle devient vite un lieu cher aux Polynésiens, aujourd'hui encore profondément enraciné dans les mémoires. William ROBINSON lui-même y prend une part active, notamment en élaborant avec précision les premières cartes des foyers de FL : l'analyse révèle rapidement l'ampleur du problème (tableau I et figure 1) : 82 % des foyers sont concernés, 40 % des habitants sont porteurs de

microfilaires, près de 9 % présentent un éléphantiasis. Ces premiers résultats seront confirmés l'année suivante sur un vaste échantillon incluant plus de 8 500 examens effectués dans 15 districts sur les 19 que compte Tahiti. Le portage de microfilaries est de 32 %, avec 12 % des habitants présentant une forme clinique de la maladie (30). Dans une conférence restée célèbre à l'Assemblée territoriale, le professeur GALLIARD déclare en août 1948 : « Ces chiffres sont simplement effrayants. Il ne s'agit ni d'une endémie, ni même d'une hyperendémie. Nous sommes plongés dans un véritable bain de filariose ! » (28). C'est à un pasteurien, par ailleurs médecin des Troupes coloniales, le docteur MILLE, que revint l'honneur d'entreprendre les premiers essais thérapeutiques de la nouvelle molécule américaine (la DEC) et de constater son étonnante efficacité microfilicide : près de 92 % de négativation après un traitement à la dose de 6 mg/kg (DEC6) pendant une semaine (rapports internes de 1948 et réf. 29). Le même médecin cherche également à améliorer la prise en charge thérapeutique des lymphangites aiguës, testant une préparation d'anatoxine streptococcique (provenant de l'Institut Pasteur de Martinique, où elle « aurait donné là-bas de bons résultats dans le traitement des lymphangites ») en « attendant un nouveau produit (?) à expérimenter... de l'Institut Pasteur » (rapport interne d'août 1948). Même le traitement des éléphantiasis est amélioré par rapport à la méthode initiale de KNOTT (40) notamment par l'utilisation d'antihistaminiques (Bénadryl®, Néooanergan®) puis d'anti-inflammatoires (Cortancyl®). Très vite, les résultats des travaux menés à Tahiti sont publiés et commentés dans le monde entier (4). L'organisation d'une première Conférence internationale antilaryngienne à Papeete voit se réunir, en août 1951, autour des chercheurs français, de

Figure 1.

Les premières enquêtes sur le terrain révèlent la fréquence des formes chroniques de la maladie, notamment de spectaculaires éléphantiasis (planche photographique Soc. franc. parasitologie, 1949).

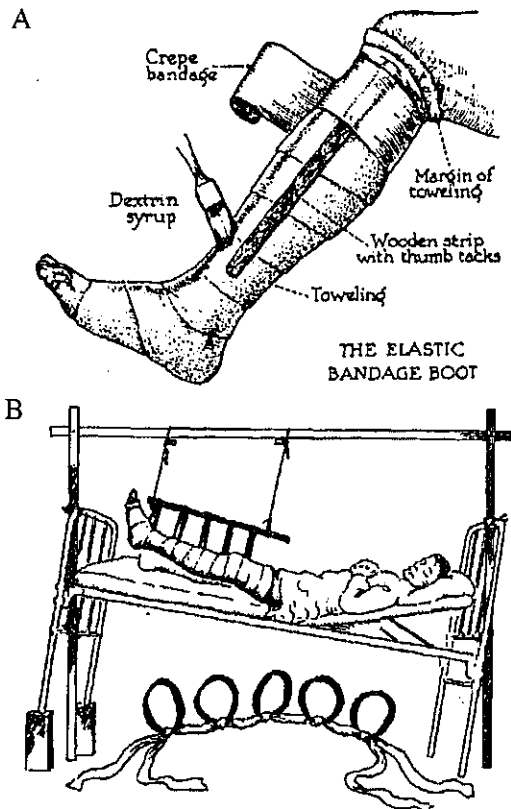
The first investigations on the ground reveal the frequency of chronic forms of the disease, namely spectacular elephantiasis (planche photographique Soc. franc. parasitologie, 1949).



Figure 2.

Les équipes de l'institut améliorant rapidement la technique des bandages de Knott (A et B: documents Surgery 1939) en y associant des médicaments anti-inflammatoires.

The teams of the institute improve quickly the Knott technique of bandages (A and B: documents Surgery 1939) associating anti-inflammatory drugs.



nombreux experts étrangers dont l'éminent professeur MANSION-BAHR. Le soutien de la CPS, puis celui de la nouvelle Organisation mondiale de la santé (OMS, créée en 1948), ne se démentira pas dans les années suivantes.

De janvier 1948 à 1950, différents dosages de DEC sont essayés sans amélioration nette de son efficacité. On découvre à cette occasion les effets secondaires indésirables ainsi qu'un fait majeur pour la suite du programme: le taux important de rechute après quelques mois d'arrêt du traitement. En début d'année 1950, on lance trois protocoles différents testés par rapport à deux district-témoins. L'un (*Vairao*) ne reçoit aucune intervention tandis que l'autre (*Pueu*) ne fait l'objet que d'un épandage périodique de DDT (9). On teste en parallèle le traitement des porteurs seuls (DEC6, sept jours/an sur 9 districts de Tahiti), le traitement de masse mensuel (DEC6 un jour/mois dans 2 districts) et enfin un traitement de masse trimestriel (DEC6 quatre jours/trimestre dans 2 districts, avec assainissement autour des maisons). Les deux protocoles de masse ayant donné des résultats équivalents, l'on retient le rythme mensuel moins coûteux. Sur le plan entomologique, on s'aperçoit vite que « la filariose est une infection de maison » en raison du faible rayon d'action du vecteur, par ailleurs peu sensible au DDT étant donné son activité essentiellement exophile. La lutte contre les moustiques se limitera donc à l'avenir à la destruction mécanique des lieux de ponte et des gîtes de repos, dans le cadre d'une campagne d'éducation sanitaire qui utilisera tous les moyens disponibles à l'époque, dont un film, sonorisé en français et

en tahitien, qui eut beaucoup de succès dans les villages, ainsi que d'importantes campagnes d'affichage (84).

1953-1983: les progrès d'une lutte organisée par l'Institut Malardé

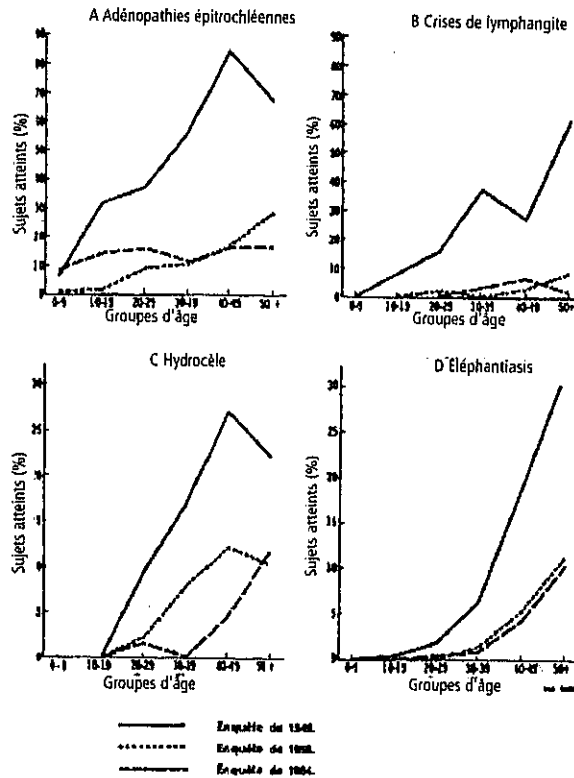
De la recherche à la santé publique: des avantages du traitement de masse (1953-1955) par rapport à celui des porteurs seuls (1956-1968)

Les difficultés organisationnelles rencontrées lors des premières enquêtes de terrain ont définitivement convaincu les responsables de la nécessité d'avoir des équipes mobiles, responsables du dépistage et du traitement, maison par maison (9, 83). C'est une véritable campagne de type « grandes endémies » qui est organisée par l'Institut avec 21 agents de santé axant leur travail selon trois directions: éducation sanitaire, lutte antivectorielle et chimiothérapie de masse (selon la stratégie d'administration mensuelle). Toute la population des 19 districts de Tahiti est traitée en 1953. Les résultats sont remarquables: la prévalence moyenne chute de 17,6 % à 7,3 %, tandis que la population de vecteurs infestée diminue de plus de 40 % (41). La lutte est étendue progressivement aux autres archipels. Devant la lourdeur de l'investissement humain, on imagine un protocole allégé en ne traitant que les porteurs de microfilaires, repérés lors des bilans annuels, selon trois schémas différents (9): DEC6 un jour/mois pendant un an (1955-1961, période pendant laquelle la microfilarémie baisse mais plus lentement qu'auparavant), puis DEC6 six jours tous les six mois (1961-1964, avec une légère aggravation de la situation) et enfin DEC6 un jour tous les deux mois (1964-1967, avec de nouveau une amélioration globale). Ces recherches appliquées apportèrent la preuve de la supériorité du traitement mensuel DEC6 (42), dont les comprimés sont enrobés de cellulose à partir de 1967 afin d'éviter les intolérances digestives. Un essai thérapeutique initié par une équipe américaine (Professeur FRIEDHEIM) sur différents dérivés arsenicaux (répondant aux noms de code MELW, MELB et MELPA) a vite conclu à la trop grande toxicité des produits testés, proches du mëlarsoprol (Arso-bal®) utilisé dans le traitement de la maladie du sommeil. Les différentes formes cliniques continuent de diminuer (83), à tel point que la FL ne semble plus constituer, au moins sur l'île de Tahiti, un problème majeur de santé publique dès le début des années 60 (9). On s'interroge enfin sur le danger épidémiologique représenté par les individus ayant une très faible microfilarémie, souvent non repérée par la technique de la goutte épaisse. Sur le plan entomologique, les résultats sont plus mitigés, après l'effondrement spectaculaire pendant le traitement de masse inaugural - de 1953 à 1955 (10). Un consensus est trouvé fin 1967 avec le concept de traitement de masse à intervalles espacés, une expérience-pilote sur Moorea en démontrant la faisabilité en dehors de toute lutte antivectorielle (52, 73). Signalons enfin qu'avec la diminution après 1960 du soutien financier américain (qui tentera, avec moins de succès, de renouveler l'opération aux Samoa et à Fidji lors de l'arrêt du soutien à l'institut en 1969), le programme de recherche sur la FL est devenu complètement de responsabilité locale. L'ère du mécénat est terminée, commence celle d'un professionnalisme supposé.

Figure 3.

L'évolution des différentes formes cliniques de la maladie montre bien l'efficacité initiale du programme de contrôle institué en Polynésie française (document OMS, 1966).

The evolution of the different clinical forms of the disease underlines the initial efficacy of the control programme carried out in French Polynesia (document WHO, 1966).



Le choix définitif du traitement de masse (1968-1983)

Les résultats obtenus à Moorea (chute de la microfilarémie globale de 49 % à 1,1 % en trois ans (74)) montrent vite l'intérêt d'un traitement de masse généralisé à toute la population, avec, pour les porteurs seuls, un protocole complémentaire (12 jours de DEC à doses progressives suivis de 6 jours de DEC6 et enfin une dose mensuelle de DEC6). Ce protocole, allégé pour les porteurs à « seulement » 18 jours de DEC6, est étendu en 1968-69 à Tahiti. On instaure également le traitement systématique dans les écoles, à raison d'une dose mensuelle de DEC6 pendant les neuf mois d'année scolaire (9, 43, 52). Ces deux protocoles supplémentaires, concernant les porteurs et les scolaires, sont jugés trop générateurs de travail sans réel avantage épidémiologique: on les arrête tous les deux en 1972 pour retenir une stratégie simple et facile à appliquer: traitement de masse (DEC6) à doses espacées (bi-annuelle), associé à une lutte anti-larvaire (péridomestique), l'efficacité de cette dernière étant jugée plus grande avec des « populations dociles comme à Moorea ou aux Australes » qu'à Tahiti (42, 43). Heureusement pour cette dernière, l'évolution socio-économique et l'urbanisation qui lui est associée favorisent plus *Aedes aegypti*, vecteur de dengue, qu'*A. polynesiensis*: on estime ainsi que la transmission est quasiment stoppée à Tahiti (en dehors de la presqu'île rurale de Taravao) entre 1974 et 1980 puisqu'aucun enfant de moins de 4 ans n'est trouvé positif (travaux menés par BEZANNIER, cité dans 44). Devant l'efficacité globale de ce programme de lutte (cf. tableau II), on en vient à espérer aboutir à un niveau si faible de transmission qu'un stade irréversible de

quasi-éradication serait atteint. Le premier quotidien de Tahiti n'hésite pas à titrer en août 1977²: « Unique au monde: le traitement « Malardé » pour l'Afrique! » Cet optimisme face à l'avenir influencera toute une génération de responsables francophones de santé publique: ainsi le programme de lutte envisagé à Mayotte est le fruit de nombreux échanges avec la direction de l'Institut Malardé (6).

Sur le plan des recherches, on teste sans grand succès le lévamisole (travaux, non publiés, de MERLIN en 1975) et le mébendazole (22), tandis que deux protocoles expérimentaux voient leur analyse terminée. Tandis que le traitement de masse par zone (traitement systématique de tous les habitants vivant dans un rayon de 100 mètres autour d'un porteur) n'offre pas de réel avantage, on considère que l'utilisation de demi-doses (DEC3) s'avère tout aussi efficace et plus rentable: on retiendra ultérieurement cette dernière possibilité. Les entomologistes, quant à eux, testent divers prédateurs de larves de moustiques, insectes ou copépodes, sans qu'aucune technique ne se révèle utilisable à grande échelle (81). Au laboratoire, le

Tableau II.

Evolution des données cliniques et épidémiologiques à Tahiti, sous chimioprophylaxie de masse à la DEC (bilan 1949-1983, modifié d'après LAIGRET et al, 1966, 1980; CARME et LAIGRET, 1978; TETARIA, 1974; CARLOZ, 1983).

Evolution of the clinical and epidemiological data in Tahiti, under mass chemoprophylaxis to DEC (evaluation 1949-1983, modified from LAIGRET et al, 1966, 1980; CARME and LAIGRET, 1978; TETARIA, 1974; CARLOZ, 1983).

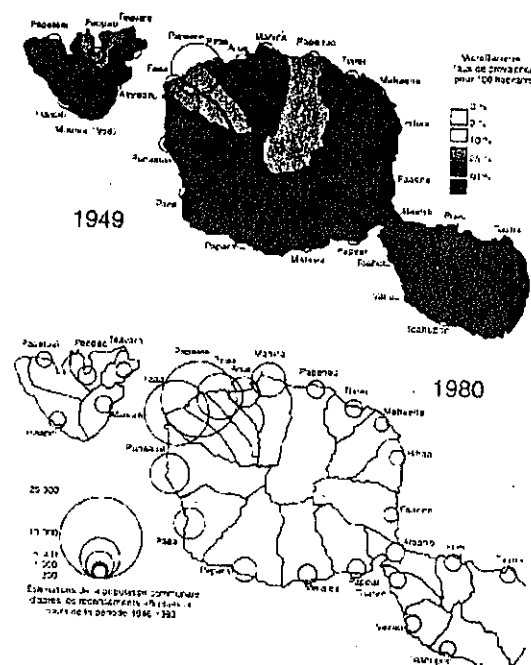
| Tahiti | moustiques | microfil | densité | adénites | lymphang. | hydroc. | éléph. |
|--------|------------|----------|----------------------|----------|-----------|---------|--------|
| | inf. (%) | (%) | MI/20mm ³ | (%) | (%) | (%) | (%) |
| 1949 | 7,4 | 37,9 | 78,4 | 40,8 | 23,1 | 9,8 | 7,1 |
| 1958 | 0,8 | 6,5 | 16,5 | 7,7 | 1,6 | 3,2 | 2,2 |
| 1964 | 0,5 | 7,2 | 19,6 | 12,4 | 1,2 | 2,0 | 1,8 |
| 1974 | N.D. | 4,4 | 21,2 | 7,4 | 1,1 | 1,2 | 2,2 |
| 1976 | N.D. | 3,8 | 15,4 | N.D. | 2,3 | N.D. | 0,53 |
| 1978 | N.D. | 1,9 | 11,7 | N.D. | < 1 | < 1 | < 0,5 |
| 1980 | N.D. | 1,2 | 0,5 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| 1983 | N.D. | 0,15 | < 0,5 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |

NB: microfil = microfilaries, lymphang = lymphangite, inf = infectés, hydroc = hydrocèle, éléph = éléphantiasis, ND = non déterminé

Figure 4.

Evolution comparée de la prévalence de l'infection parasitaire dans les îles de Tahiti (1949 vs 1980) et Moorea (1956 vs 1980). Document CNRS, 1999.

Compared evolution of the prevalence of parasitic infection in Tahiti islands (1949 vs 1980) and Moorea (1956 vs 1980). Document CNRS, 1999.



2. Les Nouvelles de Tahiti, numéro du samedi 20 août 1977.

diagnostic s'améliore avec, à partir des années 1970, le « test à la saponine » (hémocentrifugation à partir d'un prélèvement de 5 ml de sang veineux). Une étude américaine, dirigée par le professeur HAWKING, tente de hiérarchiser les mécanismes à l'origine de la périodicité des microfilaries (33). Les immunologistes mettent au point une réaction d'immunofluorescence indirecte sur des microfilaries traitées par la papaine (18, 76), qui sera utilisée en routine au laboratoire d'analyses médicales de 1980 à 1991. Ils caractérisent également, à la surface des microfilaries, un antigène périssomatique de nature glycosidique inducteur d'une cytoadhérence microfilaricide. Ainsi, par un mécanisme de tolérance dépendant de cet antigène, s'expliquerait le statut des porteurs sains de microfilaries (75). Ces résultats prometteurs (le quotidien local³ n'hésitera pas à annoncer « la découverte à Tahiti d'un vaccin antifilarial ») augurent du passage progressif d'une ère d'occupation du terrain par les équipes de l'institut à une orientation plus accentuée vers le laboratoire (analyse médicale et recherche), tandis qu'apparaît une demande croissante de vulgarisation de la science par le corps enseignant.

1983-1999 : une activité tournée vers les recherches appliquées

L'arrêt du programme de contrôle (1983-1992)

Si, à Moorea (où la prévalence est de 0,4 % en 1984 et où on cesse alors toute chimio-prophylaxie face à cette « pré-éradication ») et à Maupiti - avec un spectaculaire « 0 % » de prévalence en 1985 et 1989, mais où on continuera une prophylaxie « agressive » (26) - la situation épidémiologique est idéale, il n'en va pas de même ailleurs. Même à Tahiti, où la zone urbaine gagne du terrain et fait « disparaître » la transmission, la presque île de Tautira a une prévalence moyenne de 2 % avec un fort potentiel annuel de transmission (77). Dans les Îles Sous-le-vent, « la remontée des taux, importante à Bora-Bora et Huahine, confirme que, lorsque la distribution est faite anarchiquement et sans continuité, une situation proche de l'éradication peut se transformer en endémie dynamique dans un délai relativement court » (77, 78). Cette observation est confirmée par l'analyse de la situation épidémiologique aux îles Samoa (7).

Victime de son propre succès, le programme de contrôle est stoppé en 1983 (à l'exception notoire de Maupiti (26)) à la demande des autorités de santé. Les équipes mobiles arrêtent leur travail de terrain et entament une lente et difficile reconversion vers les laboratoires et l'administration de l'institut. Désormais, le contact maison par maison est remplacé par des messages d'éducation sanitaire dans la presse, la DEC3 étant uniquement disponible dans les centres de soins. Dans un contexte politique d'« océanisation » de la santé, on assiste à une « reprise en main » de la stratégie opérationnelle par la direction polynésienne de la santé, signe avant-coureur de difficultés relationnelles avec la direction de l'institut. Pour avoir vécu longtemps en Polynésie, nous pouvons estimer qu'à cette époque, la lutte antifilarienne a été proprement considérée comme archaïque, cadrant mal avec l'image de société moderne que voulait donner le territoire, au moins vis-à-vis de ses voisins du Pacifique Sud.

Une nouvelle stratégie de contrôle moins contraignante (1993-1999)

Dix ans après l'arrêt de la stratégie de contrôle, le bilan est lourd (14) et la maîtrise de la lutte par la direction de la santé

publique s'avère un échec stratégique : on est pratiquement revenu 40 ans en arrière, au niveau d'infection des années 50 ! Ainsi à Opoa (Raïatea), la prévalence est passée en dix ans de 6,4 % à 21,4 % tandis que se maintenait une forte transmission (9,7 % de moustiques infectés (14)). Devant la gravité de la situation, le ministère polynésien de la santé décide en septembre 1993 de reprendre le traitement de masse (DEC3 tous les 6 mois, lors de « journées filariose » fortement médiatisées) dans le cadre du nouveau *Plan pour la santé en Polynésie française* (1994-1999), qui se fixe comme objectif d'aboutir à une prévalence globale de microfilarémie inférieure à 5 % sur l'ensemble du territoire. La prévalence d'anticorps spécifiques chez les enfants de moins de 5 ans étant considérée, dans la situation épidémiologique simple de la Polynésie, comme un reflet de l'importance de la transmission (17), deux enquêtes parallèles ont été menées en 1993 et 1998 chez les enfants scolarisés de l'île de Tahiti : la prévalence des anticorps spécifiques est passée, dans cette classe d'âge, de 8,3 % à 2,6 %. Cette division par 3 de ce critère immunologique, associée à une diminution par 8 (235 cas officiellement déclarés en 1992 pour 30 en 1998) des manifestations de lymphangites aiguës (2), amène un certain optimisme au moins en ce qui concerne l'évolution de la parasitose sur l'île de Tahiti⁴. Les données concernant les autres îles Sous-le-vent sont plus inquiétantes, tout comme le taux supposé de couverture de la distribution de DEC3 chez les adultes : seulement 50 à 60 % (2). Même si elle est moins contraignante que d'autres, cette stratégie *à minima* ne permet pas le contrôle de la FL dans les îles éloignées, de nombreux foyers actifs de transmission étant encore identifiés dans l'archipel de la Société, où se concentre 85 % de la population, avec d'importants mouvements de migrations inter-insulaires, comme dans les archipels éloignés (2, enquêtes initiales du programme *PacELF* : cf. *infra*). On est arrivé à un « point d'usure » du programme classique, qui assure le contrôle de la maladie, mais n'a pratiquement aucune influence sur la transmission de l'infection. Comme l'ont noté de nombreux auteurs (9, 79, 85), l'amélioration observée à Tahiti, et en particulier dans l'agglomération de Papeete, vient plus du développement socio-économique et de son mode de vie urbain que de l'effet de la campagne sanitaire.

Une décennie de recherches (1987-1998)

Commencent au milieu de la décennie 80 ce que l'on peut appeler « les années ivermectine », du nom de cette nouvelle molécule (Mectizan[®]) dont on reconnaît vite l'activité microfilaricide immédiate à la dose de 100 µg/kg (IVM100 : 15, 16, 78) avec une excellente tolérance (11, 13, 16). L'existence de nombreuses récurrences (12) font tester une dose plus élevée de 400 µg/kg (IVM400) qui se révèle plus efficace (32, 53, 56, 60, 61) et tout aussi sûre (11). On teste très vite l'association (DEC3 ou DEC6 plus IVM400) sur une petite cohorte (56) puis en phase II (safety trial : 55), suivie d'une étude en double-aveugle à Moorea (phase III : 54, 58) avant de réaliser un essai de phase IV sur les 4 000 habitants de Tahaa (57). Les résultats sont éloquentes, l'équipe de Malardé imagine déjà proposer l'association DEC6 plus IVM400 en doses annuelles complétées de l'usage quotidien de sel notéziné : sans doute « une occasion unique de suivre une zone-pilote pouvant aboutir à une quasi-éradication en l'an 2000 » (MOULIA-PELAT, conférence OMS en Malaisie, août 1994 et 58). Il est dommage que le ministère polynésien de la santé n'ait pas profité en 1995 de l'offre du laboratoire producteur, à savoir distribuer gratuitement l'association sur l'ensemble du territoire, alors même que plusieurs milliers de Polynésiens étaient déjà traités sans

3. Les Nouvelles de Tahiti, numéro du samedi 26 juin 1979.

4. Les chiffres des consultations « Filariose » à l'institut Malardé sont des indicateurs plus précis de l'évolution de l'endémie à Tahiti : 3 228 au démarrage en 1953, 1 480 en 1956 pour descendre à 317 en 1981, 171 en 1990, 145 en 1995 et seulement 80 en 1999.

effets indésirables notables (MOULIA-PELAT, communication personnelle). Cette incompréhension des différentes étapes d'un essai thérapeutique avait déjà entraîné en 1988 le refus de l'étude en phase II de l'amocarazine, macrofilaricide développé par le laboratoire Ciba-Geigy (CGP 6-140). Il est tout aussi dommage que les équipes de l'institut, qui avaient une expérience irremplaçable des essais thérapeutiques en matière de FL, n'aient pu « rester dans la course » pour l'albendazole, première molécule à effet macrofilaricide reconnu (1).

Concernant la lutte anti-vectorielle contre le vecteur *Aedes polynesiensis*, elle reste difficile à mettre en œuvre sur le terrain en raison de la biologie de ce moustique (48), malgré le succès en laboratoire de certaines souches de bactéries entomopathogènes (51) ou de moyens de lutte biologique (46) : ces outils seront jugés inefficaces sur le terrain et l'exemple du programme de contrôle à Mayotte confirme le peu de retombées de la lutte anti-vectorielle (5, 31). En revanche, le concept de polymorphisme génétique sous-tendant la compétence vectorielle est démontré (27), tandis que les premiers essais de modélisation portent leurs fruits (47).

Les résultats les plus sensibles et marquants dans la lutte contre la filariose ont été réalisés dans le diagnostic, en parallèle avec l'évaluation de stratégies de traitements chimiothérapeutiques ou chimioprophylactiques. À la paillasse (devenu « laboratoire de recherche » en 1987 puis « unité de recherche » en immunologie à partir de 1991), le diagnostic parasitologique est assuré depuis 1985 par une technique, plus sensible, de filtration de 1 ml de sang veineux sur filtre Nucleopore®. Parallèlement, le laboratoire d'analyse médicale délaisse l'immunofluorescence pour une technique immunoenzymatique (ELISA) de détection des anticorps spécifiques. Après un arrêt des activités entre 1986 et 1990 (les laboratoires manquant alors de bras !), les recherches reprennent. La technique ELISA est miniaturisée pour s'adapter à des prélèvements sur sérobuvars (21), le profil isotypique des anticorps est caractérisé (65), mais rapidement la détection des anticorps cédera le pas devant la mise au point, puis la commercialisation en Australie, d'un test de détection d'un antigène circulant (dit « Og4C3 » du nom du monoclonal utilisé). Celui-ci se révélera être un excellent marqueur de la microfilarémie mais aussi de la charge parasitaire en vers adultes (20). Ce test, dont une version rapide sous forme de carte individuelle sera ensuite développée (test ICT « AD12 ») et validée au laboratoire comme sur le terrain (62), est devenu l'outil privilégié pour évaluer l'efficacité des traitements chez l'homme (68). Ces tests dits « d'antigénémie » se montreront rapidement plus faciles à utiliser et moins onéreux que la technique d'amplification génique (PCR) sur le sang (87). En revanche, les tests de PCR développés dans les années 90 seront appliqués avec succès au suivi du taux d'infection des populations de moustiques, et donc à la circulation du parasite (19, 26, 66, 67). La maîtrise de l'outil moléculaire permettra, après bien des hésitations (plusieurs banques d'ADNc ou génomique furent construites puis abandonnées, mais le savoir-faire technique du laboratoire en bénéficiera), de caractériser la paramyosine comme antigène protéique immunodominant (LANGY, thèse de doctorat, Univ. Paris VI, 1997 et 45). L'idée d'un diagnostic universel des filarioses humaines ne sera malheureusement pas confirmée par la suite (ESTERRE, rapport Institut Pasteur-CIV6, janvier 2000). On tente enfin d'aborder l'immunopathologie des lésions, en particulier chroniques (59). En dix ans, on est passé des outils immunologiques à ceux issus de la biologie moléculaire (67, 69), puis à la vogue du « tout génétique » (59). La fin du siècle voit l'installation, signe des temps, d'un séquenceur automatique d'ADN à proximité des unités d'océanographie et de virologie de l'Institut Malardé.

1999 : vers une stratégie régionale de santé publique soutenue par l'OMS

Dès 1998, l'OMS a adopté une attitude optimiste et résolument engagée dans la lutte contre la FL au niveau mondial. Considérant que de nouveaux outils de diagnostic immunologique (permettant de quantifier l'antigénémie donc la charge parasitaire en vers adultes : 33, 67) et thérapeutiques (validation partielle de l'albendazole en tant que macrofilaricide (1) par ailleurs donné gratuitement par le laboratoire producteur) existaient, l'agence onusienne a lancé une ambitieuse politique d'élimination globale de la FL en tant que problème de santé publique (70, 71, 73). Au plan régional, une réunion organisée conjointement par l'OMS et la CPS a fait le bilan de la situation dans le Pacifique (Brisbane, Australie, 23-24 avril 1998). Force était de reconnaître qu'à la fin du XXe siècle, bien peu de pays de la zone Pacifique possédaient un plan de contrôle de la FL (Fidji, Samoa occidentales, Niue et la Polynésie française). La Polynésie française est la seconde entité géographique de la région, après les Samoa, à se lancer dans cette stratégie nouvelle, intitulée PacELF (pour « *Pacific Elimination of Filariasis* ») 2000-2010 et basée sur une association Notézine®-Zentel®. Adoptée par l'arrêté territorial 1382 du 8 octobre 1999, qui replace la FL comme priorité de santé publique, elle a été appliquée pour la première fois en avril 2000. Il est cependant dommage de constater que cette initiative de santé publique, pour laquelle les unités d'immunologie et d'épidémiologie de l'Institut Malardé devraient faire office de laboratoires de référence, n'est pas accompagnée d'un effort parallèle au plan des recherches. Cet aspect négatif s'explique sans doute en partie par un certain manque de qualification scientifique des autorités locales. Mais il est aussi lié au contexte politique local et au désir de reprendre en main une structure jugée trop indépendante. N'oublions pas qu'en janvier 2000 survint la rupture des relations avec l'Institut Pasteur, mettant fin à 25 ans de collaboration scientifique souvent fructueuse.

Conclusion : peut-on réellement parler d'« éradication » possible de la filariose ?

À la lumière de l'expérience polynésienne (59, 63, 64), et notamment du bilan récent de l'île de Maupiti (TIBERDANI, thèse doct. médecine à Lille, octobre 1999 et 26) considérée comme la référence « zéro pour cent » dans la région avec Tokelau, on peut se demander si l'éradication est une possibilité réaliste (80). Cette question de l'« extension des actuels programmes de contrôle vers un programme d'éradication, à partir d'un certain seuil de microfilarémie » (fixé arbitrairement à 5 % de microfilarémie moyenne par KESSEL dans les années 70 et proposé à 1 % actuellement (72)) a fait l'objet de longs débats théoriques. On retiendra l'avertissement lancé par divers spécialistes, à propos de l'échec du programme aux Samoa, à trente ans d'intervalle (8, 23, 49, 80). Il nous semble que, dans tous les foyers de FL où le vecteur est un *Aedes polynesiensis* et où la lutte anti-vectorielle a été stoppée, on peut s'attendre à un effet de rebond dès le moindre relâchement de la pression thérapeutique. Cela a été le cas en Polynésie française à Moorea comme à Huahine (14, 26, 77) avec la DEC, ainsi qu'aux Samoa occidentales malgré l'utilisation de l'association DEC6 plus IVM200 (ICHIMORI, OMS Fidji, communication personnelle et 8, 49). A cette prudence de mise sur un plan global doit s'ajouter une prudence en matière d'efficacité réelle des nouveaux outils, qu'il s'agisse de tests rapides de diagnostic en zones de faibles

microfilariémies (62) ou de supériorité supposée de la nouvelle association thérapeutique (24). Un bilan ultérieur, lorsque tous les pays de la zone Pacifique seront rentrés en phase active de contrôle, sera nécessaire afin de juger si la nouvelle stratégie globale peut réellement conduire à un « *lymphatic filariasis free Pacific* » dans les années 2020 (8, 80). Un (faible) espoir est apparu avec la démonstration de bactéries intracellulaires symbiotes des filaires : ces *Wolbachia* pourraient représenter à l'avenir une nouvelle cible thérapeutique (82).

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Dr E. CHUNGUE (alors directeur de l'Institut Malardé) et le Professeur J. L. DUROSOIR (alors délégué général au Réseau international des Instituts Pasteur) pour le soutien apporté à ce travail historique, ainsi que les documentalistes Mesdames Ida TEANYOVEN (C.P.S., Nouméa) et O. ALLAUME (IRD, Arue) pour leur importante bibliographie régionale. Nos vifs remerciements aussi pour les nombreux anciens de l'Institut qui, lors des cérémonies du Cinquantenaire, ont aimablement répondu à nos questions ou fourni des documents d'époque, tout particulièrement le Professeur L.R. ASH (*School of Public Health, UCLA*), les Drs. L. ROSEN (Institut Pasteur, Paris), F. LOUIS (IMT SSA, Marseille), G. THOORIS (Nice), G. PICHON (IRD, Bondy), R. BAGNIS (Papeete), D. CARDINES (Papaia), ainsi que Mrs R. THIREL (Papaia), E. TUIRA (Puanuiaa), M. GAY (Papeete), Mme. J. LAIGRET (Papeete) et Mme T. ROBINSON (Papeete). La publication des documents historiques a été aimablement autorisée par la Société française de parasitologie (Professeur R. HOUIN, Créteil; pour la figure 1) et le service des publications de la maison d'éditions Mosby (Orlando, Floride; pour la figure 2), de l'OMS (Mme G. LALIBERTE, Genève; pour la figure 3) et du CNRS (Mme Liliane BRUNEAU, Paris; pour la figure 4). Quelques images historiques peuvent être consultées sur le site de l'Institut Malardé: www.ilmn.pf, tandis que nous renvoyons le lecteur intéressé par les problèmes de modélisation de l'endémie filarienne au site suivant: www.bondy.ird.fr/~pichon. Remerciement également aux Drs. L. NICOLAS (Institut Pasteur, Paris), J. P. MOULIA-PELAT (SSA, Paris) et S. RICARD-BLUM (CNRS, Lyon), ainsi qu'aux deux lecteurs anonymes de la SPE, pour leur lecture critique du manuscrit.

Références bibliographiques

- ADISS DG, BEACH HJ, STREIT TG, LUTWICK S, LECONTE FH et al. - Randomised placebo-controlled comparison of ivermectin and albendazole alone and in combination for *Wuchereria bancrofti* microfilaraemia in Haitian children. *The Lancet*, 1997, **350**, 480-484.
- AMAR E, Plichart C, BIAREZ P, ESTERRE P, NGUYEN LN & HUBERT B - Enquête d'évaluation du programme de lutte contre la Filariose de Bancroft dans l'archipel de la Société. *Jet-Epiter*, 1999, **13**, 8-9.
- BAHR PH - Filariasis and elephantiasis in Fiji. *Research Memoirs of the London School of Tropical Medicine*, 1912, **1**, 1-192.
- BEYE HK, EDGAR SA, MILLE R, KESSEL JF & BAMBRIDGE B - Preliminary observations on the prevalence, clinical manifestations and control of filariasis in the Society Islands. *Am J Trop Med Hyg*, 1952, **1**, 637-661.
- BLANCHY S & BENTHEIN F - Enquête sur la filariose aux Comores, en Grande Comore et à Mohéli. *Bull Soc Pathol Exot*, 1989, **81**, 29-34.
- BLANCHY S & GALTIER J - La filariose de Bancroft à Mayotte: état actuel de l'endémie et programme de lutte. *Cahier ORSTOM, série Entom. Méd. et Parasitol*, 1982, **20**, 153-159.
- BRYAN JH & SOUTHGATE BA - Some observations of filariasis in Western Samoa after mass treatment administration of diethylcarbamazine. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1976, **70**, 39-48.
- BURKOTT T & ICHIMORI K - The PacELF programme: will mass drug administration be enough? *Trends Parasitol*, 2002, **18**, 109-115.
- CARLOZ EL - La lutte contre la filariose de Bancroft à Tahiti. *Évolution des conceptions de 1949 à nos jours*. Thèse de Doctorat de Médecine. Université de Bordeaux II, octobre 1983.
- CARME B, MERLIN M, PICHON G & LAIGRET J - Différentes possibilités de lutte contre la filariose lymphatique. Analyse théorique et résultats pratiques en Polynésie Française. *Méd Mal Inf*, 1978, **8**, 380-384.
- CARTEL JL, MOULIA-PELAT JP, GLAZIOU P, NGUYEN LN, CHANTEAU S & ROUX JF - Results of a safety trial on single dose treatments with 400 µg/kg of ivermectin in bancroftian filariasis. *Trop Med Parasitol*, 1992, **43**, 263-266.
- CARTEL JL, MOULIA-PELAT JP, GLAZIOU P, NGUYEN LN, CHANTEAU S & ROUX JF - Microfilariae recurrence in Polynesian *Wuchereria bancrofti* carriers treated with repeated single doses of 100 µg/kg of ivermectin. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1993, **87**, 478-480.
- CARTEL JL, NGUYEN LN, MOULIA-PELAT JP, Plichart R, MARTIN PMV & SPIEGEL A - Mass chemoprophylaxis of lymphatic filariasis with a single dose of ivermectin in a Polynesian community with high *Wuchereria bancrofti* infection rate. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1992, **86**, 537-540.
- CARTEL JL, NGUYEN LN, SPIEGEL A, MOULIA-PELAT JP, Plichart R et al. - *Wuchereria bancrofti* infection in human and mosquito populations of a Polynesian village ten years after interruption of mass chemoprophylaxis with DEC. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1992, **86**, 414-416.
- CARTEL JL, SECHAN Y, BOUTIN P, CÉLERIER P, Plichart R & ROUX JF - Ivermectin for treatment of bancroftian filariasis in French Polynesia: efficacy in man, effect on transmission by vector *Aedes polynesiensis*. *Trop Med Parasitol*, 1990, **41**, 241-244.
- CARTEL JL, SPIEGEL A, NGUYEN LN, GENELLE B, CARDINES R et al. - Compared efficacy of repeated annual and semi-annual doses of ivermectin and diethylcarbamazine for prevention of *Wuchereria bancrofti* filariasis in French Polynesia. *Trop Med Parasitol*, 1992, **43**, 91-94.
- CHANTEAU S, GLAZIOU P, MOULIA-PELAT JP, Plichart C, LUQUIAUD P & CARTEL JL - Low predictive value of anti-*Brugia malayi* IgG and IgG4 serology for the diagnosis of *Wuchereria bancrofti*. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1994, **88**, 661-662.
- CHANTEAU S, GUIDI C & DUROSOIR JL - Efficiency of *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* papain-treated microfilariae as antigen for serodiagnosis of Bancroftian Filariasis in French Polynesia. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1986, **80**, 795-799.
- CHANTEAU S, LUQUIAUD P, FAILLOUX AB & WILLIAMS SA - Detection of *Wuchereria bancrofti* larvae in pools of mosquitoes by the polymerase chain reaction. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1994, **88**, 665-666.
- CHANTEAU S, MOULIA-PELAT JP, GLAZIOU P, NGUYEN LN, LUQUIAUD P et al. - Og4C3 circulating antigen, a marker of infection and adult worm burden in *Wuchereria bancrofti* filariasis. *J Infect Dis*, 1994, **170**, 247-250.
- CHANTEAU S, Plichart R, SPIEGEL A, MARTIN PMV & CARTEL JL - Diagnostic value of ELISA-IgGA as compared to ELISA-IgG and IFI for routine diagnosis of Bancroftian Filariasis in the South Pacific. Application of capillary blood collected on filter paper. *Trop Med Parasitol*, 1991, **42**, 339-342.
- CHANTIN L, MERLIN M & LAIGRET J - Effets d'une dose unique de mébendazole sur la microfilarémie de 50 porteurs de microfilaries de *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*. *Bull Soc Pathol Exot*, 1975, **68**, 198-204.
- CHOW CY - Filariasis studies in the Western Pacific region. Doc. OMS, réf. WHO/WPR/VBC/19, Genève, Avril 1977.
- DUNYO SK, NKURUMAH FK & SIMONSEN PE - Single-dose treatment of *Wuchereria bancrofti* infections with ivermectin and albendazole alone and in combination: evaluation of the potential for control at 12 months after treatment. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 2000, **94**, 437-443.
- EDGAR SA., BEYE HK & BAMBRIDGE BS - A preliminary report on periodic bancroftian filariasis in Tahiti. *Am J Trop Med Hyg*, 1952, **1**, 1009-1019.
- ESTERRE P, Plichart C, SÉCHAN Y & NGUYEN LN - The impact of 34 years of massive DEC chemotherapy on *Wuchereria bancrofti* infection and transmission: the Maupiti cohort. *Trop Med Intal Health*, 2001, **6**, 190-195.
- FAILLOUX AB, RAYMOND M, UNGA, GLAZIOU P & MARTIN PMV - Variation in the vector competence of *Aedes polynesiensis* for *Wuchereria bancrofti*. *Parasitology*, 1995, **111**, 19-29.
- GALLIARD H - Conférence à l'Assemblée Territoriale sur la Filariose, 5 août 1948. Doc. Imprimerie du Gouvernement, Papeete, 1948.
- GALLIARD H & MILLE R - Essais de traitement de la filariose à *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* par la 1-diéthylcarbamazine-4-méthyl-piperazine à Tahiti. *Bull Soc Pathol Exot*, 1949, **42**, 304-313.

30. GALLIARD H, MILLE R & ROBINSON WA - La filariose à *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* à Tahiti et dans l'archipel de la Société. *Ann Parasitol*, 1949, 24, 30-48.
31. GALTIER J, JULVEZ J, MICHAULT A & ISAUTIER H - Action des campagnes de chimiothérapie de masse à la diéthylcarbamazine sur les microfilaires de *Wuchereria bancrofti* à Mayotte. *Bull Soc Pathol Exot*, 1987, 80, 826-833.
32. GLAZIOU P, MOULIA-PELAT JP, NGUYEN LN, CHANTEAU S, MARTIN PMV & CARTEL JL - Double blind controlled trial of single-dose treatments of the combination ivermectin 400 µg/kg plus diethylcarbamazine 6 mg/kg: results at six months. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1994, 88, 707-708.
33. HAWKING F, JENNINGS T, LOUIS F & TUIRA E - The mechanisms which affect the periodic cycle of Pacific *Wuchereria bancrofti* microfilariae. *J Helminthol*, 1981, 55, 95-100.
34. IYENGAR MOT - Répartition de la filariose dans la région du Pacifique Sud. Comm. Pacifique Sud, Doc. technique 66, septembre 1954.
35. IYENGAR MOT - Bibliographie analytique de la filariose et de l'éléphantiasis: Épidémiologie. Comm. Pacifique Sud, Doc. technique 65, août 1955.
36. IYENGAR MOT - Bibliographie analytique de la filariose et de l'éléphantiasis: Entomologie. Comm. Pacifique Sud, Doc. technique 88, janvier 1956.
37. IYENGAR MOT - Bibliographie analytique de la filariose et de l'éléphantiasis: Symptomato-logie, Étiologie, Anatomopathologie et Diagnostique. Comm. Pacifique Sud, Doc. technique 109, juillet 1958.
38. JACHOWSKI LA & OTTO GF - Filariasis in American Samoa: evidence of transmission outside of villages. *Am J Trop Med Hyg*, 1952, 1, 662-670.
39. KESSEL JF - Evaluation of a Filariasis Control Program. Actes du Congrès International de Microbiologie, Rome, 6-12 septembre 1953, pp. 549-551.
40. KNOTT J - Gravity drainage of inflammatory edema. An elastic bandage boot for varicose veins. *Surgery*, 1939, 5, 445-447.
41. LAIGRET J - The effects of treatment with annual doses of DEC citrate in the control of human lymphatic filariasis: experience in the Pacific islands. Doc. OMS, réf. WHO/FIL/84.177, Genève, décembre 1984.
42. LAIGRET J, KESSEL JF, BAMBRIDGE B & ADAMS H - Onze ans de chimioprophylaxie par la DEC de la filariose lymphatique apériodique à Tahiti. *Bull Org Mond Santé*, 1966, 34, 925-938.
43. LAIGRET J, KESSEL JF, MARCH HN, BAMBRIDGE B & ADAMS H - Cinq ans de lutte anti-filarienne en Polynésie Française. Doc. Institut Malardé-Univ. Southern California, 1958.
44. LAIGRET J, LOUIS F, FAGNEAUX G & TUIRA E - Effect of 24 years (1953-1977) of antifilarial chemoprophylaxis with DEC on the island of Tahiti (French Polynesia). Rapport d'une conférence à l'atelier OMS sur la Filariose, Apla (Italie), 1-4 mai 1978.
45. LANGYS, Plichart C, LUQUIAUD P, WILLIAMSSA & NICOLAS L - The immunodominant *Brugia malayi* paramyosin as a marker of current infection with *Wuchereria bancrofti* adult worms. *Inf Imm*, 1993, 66, 2854-2858.
46. LARDEUX F - Biological control of Culiidae with the copepod *Mesocyclops aspericornis* and larvivoracious fish (*Poeciliidae*) in a village in French Polynesia. *Med Veterin Entomol*, 1992, 6, 9-15.
47. LARDEUX F & CHEFFORT I - Temperature thresholds and statistical modelling of larval *Wuchereria bancrofti* (Filariidae: Onchocercidae) developmental rates. *Parasitology*, 1997, 114, 123-134.
48. LARDEUX F, NGUYEN LN & CARTEL JL - *Wuchereria bancrofti* and its vector *Aedes polynesiensis* in a French Polynesian village. *J Med Entomol*, 1995, 32, 346-352.
49. MAHONEY LE & KESSEL JF - Treatment failure in filariasis mass treatment programmes (Samoa). *Bull Org Mond Santé*, 1971, 45, 35-37.
50. MANSON-BAHR P - The action of Hetrazan in Pacific filariasis. *J Trop Med Hyg*, 1952, 55, 169-173.
51. MERCER DR, NICOLAS L & THIERY I - Evaluation of entomopathogenic bacteria against *Aedes polynesiensis*, the vector of lymphatic filariasis in French Polynesia. *J Amer Mosquito Control Assoc*, 1995, 11, 485-488.
52. MERLIN M, RIVIÈRE F, KAEUFFER H & LAIGRET J - 25 ans de campagnes de masse antifilariennes en Polynésie Française. *Méd Trop*, 1976, 36, 632-640.
53. MOULIA-PELAT JP, GLAZIOU JP, NGUYEN LN, CHANTEAU S, MARTIN PMV & CARTEL JL - Long term efficacy of single dose treatment with 400 µg/kg of ivermectin in bancroftian filariasis: results at one year. *Trop Med Parasitol*, 1993, 44, 333-334.
54. MOULIA-PELAT JP, GLAZIOU P, WEIL GJ, NGUYEN LN, GAXOTTE P & NICOLAS L - Combination ivermectin plus diethylcarbamazine, a new effective tool for the control of lymphatic filariasis. *Trop Med Parasitol*, 1995, 46, 9-12.
55. MOULIA-PELAT JP, NGUYEN LN, GLAZIOU P, CHANTEAU S, GAY M, MARTIN PMV - Safety trial of single-dose treatments with combination ivermectin 400 µg/kg and diethylcarbamazine in bancroftian filariasis. *Trop Med Parasitol*, 1993, 44, 79-82.
56. MOULIA-PELAT JP, NGUYEN LN, GLAZIOU JP, CHANTEAU S, OTTESEN EA et al. - Ivermectin plus diethylcarbamazine: an additive effect on early micro-filarial clearance. *Am J Trop Med Hyg*, 1994, 50, 206-209.
57. MOULIA-PELAT JP, NGUYEN LN, HASCOET H, LUQUIAUD P & NICOLAS L - Advantages of an annual single dose of the combination ivermectin 400 µg/kg plus diethylcarbamazine for community treatment of bancroftian filariasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1995, 89, 682-685.
58. MOULIA-PELAT JP, NGUYEN LN, HASCOET H & NICOLAS L - Association de l'ivermectine et de la diéthylcarbamazine pour obtenir un meilleur contrôle de l'infection en filariose lymphatique. *Parasite*, 1996, 3, 45-48.
59. NGUYEN LN, ESTERRE P, LARDEUX F, WILLIAMSSA & NICOLAS L - La filariose lymphatique, un fléau économique et social. *Annales Inst. Pasteur/Actualités*, 1999, 10, 93-106.
60. NGUYEN LN, MOULIA-PELAT JP & CARTEL JL - The control of bancroftian filariasis in a Polynesian endemic area by ivermectin 400 µg/kg. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1996, 90, 689-691.
61. NGUYEN LN, MOULIA-PELAT JP, GLAZIOU P, MARTIN PMV & CARTEL JL - Advantages of ivermectin at a single dose of 400 µg/kg compared with 100 µg/kg for community treatment of lymphatic filariasis in French Polynesia. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1994, 88, 461-464.
62. NGUYEN LN, Plichart C & ESTERRE P - Assessment of immunochromatographic test for rapid lymphatic filariasis diagnosis. *Parasite*, 1999, 6, 355-358.
63. NICOLAS L - New tools for the diagnosis and monitoring of *Wuchereria bancrofti* parasitism: the Polynesian experience. *Parasitol Today*, 1997, 13, 370-375.
64. NICOLAS L - Bancroftian filariasis: new understandings and strategies for control. *Bull Inst Pasteur*, 1997, 95, 237-246.
65. NICOLAS L, LANGY S, Plichart C & DEPARIS X - Filarial antibody responses in *Wuchereria bancrofti* transmission area is related to parasitological but not clinical status. *Parasite Immunol*, 1997, 21, 73-80.
66. NICOLAS L, LUQUIAUD P, LARDEUX F & MERCER DR - Evaluation of a polymerase chain reaction assay to determine infections of *Aedes polynesiensis* by *Wuchereria bancrofti*. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1996, 90, 136-139.
67. NICOLAS L & Plichart C - A universally applicable internal standard for PCR detection of *Wuchereria bancrofti* in biological samples. *Parasite*, 1997, 4, 253-257.
68. NICOLAS L, Plichart C, NGUYEN LN & MOULIA-PELAT JP - Reduction of *Wuchereria bancrofti* adult worm circulating antigen after annual treatments of diethylcarbamazine and ivermectin in French Polynesia. *J Infect Dis*, 1997, 175, 489-492.
69. OLIVER-GONZALES J, SANTIAGO-STEVENSON D & MALONADO JF - Treatment of Filariasis *bancrofti* with Hetrazan. *J Am Med Assoc*, 1949, 139, 308-309.
70. OMS - Lymphatic Filariasis: reasons for hope. Doc. OMS, Genève, 1998.
71. OMS - Lymphatic Filariasis Elimination: policy, strategy and objectives. OMS, Genève, 1998. Informations consultables sur le site Internet: www.filaria.org.
72. OMS - Report of a WHO Informal consultation on epidemiologic approaches to Lymphatic Filariasis Elimination: initial assessment, monitoring and certification. Doc. WHO/FIL/99.195, Genève, 1999.
73. OTTESEN EA, DUKE BOL, KARAM M & BEHBEANI K - Strategies and tools for the control-elimination of lymphatic filariasis. *Bull Org Mond Santé*, 1998, 75, 491-503.
74. OUTIN-FABRE D, SAUGRAIN J, STANGHELLINI A & PICHON G - Une expérience-pilote de campagne antifilarienne en milieu insulaire (Moorea, Polynésie Française). *Bull Org Mond Santé*, 1972, 46, 253-256.

75. PARC F - Immunité dans la filariose à *Wuchereria bancrofti* (Cobbold 1877) variété pacifica : étude des mécanismes de contrôle de la microfilarémie. Rapport Institut Malardé en 7 parties, réf. 779/IRM/BM, 1980.
76. PARC F, RIVIÈRE F, ROUX JF & LAIGRET J - Méthodes simplifiées de récolte des formes larvaires de *Wuchereria bancrofti* Cobbold (variété pacifica): préparation pour immunofluorescence. *Bull Org Mond Santé*, 1978, 56, 305-308.
77. PEROLAT P, GUIDI C, RIVIÈRE F & ROUX JF - Filariose de Bancroft en Polynésie Française. Situation épidémiologique et perspectives après 35 ans de lutte. *Bull Soc Pathol Exot*, 1986, 79, 78-88.
78. ROUX JF - La Filariose Lymphatique en Polynésie Française: recherches pour une stratégie de lutte. Résumé d'une conférence aux Assises Territoriales de la Recherche, Papeete, 19-21 octobre 1988.
79. ROUX JF & VIGNERON E - La pathologie humaine. In: *Atlas de Polynésie Française*, ORSTOM Ed, Bondy, 1993, planches 101-102.
80. SAPAK P - Can the Pacific get rid of filariasis by the year 2020? A conference report. *Pacific Health Dialog*, 1999, 5, 102-104.
81. SECHAN Y & RIVIÈRE F - Aspects entomologiques de la filariose lymphatique en Polynésie Française. Rapport ORSTOM-ITRMLM 1 et 1118, 1984.
82. TAYLOR MJ & HOERAUF A - A new approach to the treatment of filariasis. *Cur Opin Infect Dis*, 2001, 14, 727-731.
83. TETARIA C - Réflexions épidémiologiques à propos de l'évolution de la filariose à Tahiti après 25 ans de lutte antifilarienne. Thèse Doct. Méd, Fac. Médecine de Rennes, 1974, 154 p.
84. UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA - Control of filariasis in Tahiti, 1950. Vidéocassette (14 min.) consultable auprès de la Brigham Young University, Hawaii sous la référence VTV1259.
85. VIGNERON E - Hommes et Santé en Polynésie Française. Essai de Géographie Humaine. Thèse Doct. Géographie, Université Montpellier III, février 1991.
86. VIGNERON E - Le territoire et la santé, la transition sanitaire en Polynésie française. Paris, CNRS Editions, 1999.
87. WILLIAMS SA, NICOLAS L, LIZOTTE-WANIESKI MR, Plichart C, LUQUIAUD P et al. - A polymerase chain reaction assay for the detection of *Wuchereria bancrofti* in blood samples from French Polynesia. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1996, 90, 384-387.