

# CONFÉRENCES DU CENTENAIRE DE LA SPE

## Filariose lymphatique de Bancroft : vers l'élimination dans le Pacifique ?

S. Chanteau (1) & J.F. Roux (2)

(1) Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie, Réseau International des Institut Pasteur, BP 61, 98845 Nouméa cedex. Nouvelle Calédonie. schanteau@pasteur.nc

(2) Société de pathologie exotique, 28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France. E-mail : jeanfelix.roux@laposte.net

Manuscrit n° 3215 bi. "Conférence du centenaire de la SPE".

**Summary:** Bancroftian lymphatic filariasis: toward its elimination from the Pacific?

The region of the Pacific is historically affected by lymphatic filariasis (LF). Following the World Health Assembly resolution in 1997, the Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis (GPELF) was launched. In the Pacific, the World Health Organization (WHO) has implemented from 1999, the Pacific Program to Eliminate Lymphatic Filariasis (PacELF) bringing together the 22 countries and territories, in a common effort to eliminate the disease. The strategy is based on Mass Drug Administration (MDA); in annual single dose during 5 years of a Diethylcarbamazine/Albendazole association distributed to all the population at risk. Among the 22 countries and territories of the Pacific, 16 are endemic and 6 are non endemic. The classification is based according to the filarian antigen prevalence upper or lower than 1%.

MDA are decided when the rate of the filarian antigen prevalence is >1%. The objective of PacELF is to reduce this rate down to <1%, threshold under which the transmission is supposed to be stopped. From 1999 to 2007, 14 of the 16 endemic countries organized MDA. Eleven of them completed the cycle of 5 treatments and even beyond. But, these MDA reached only 19% of the at risk population, because of logistic difficulties in Papua New Guinea, the most populated country in the Pacific. The investigations carried out in sentinel sites showed a public health impact, by the fall of the number of microfilaria carriers, often down to a rate < 1%. However, the rate of circulating antigen prevalence remains often above the required threshold of 1%. Prevalence surveys carried out in 2007, in different endemic countries, revealed the necessity to intensify efforts and to refine strategy for elimination of FL from the Pacific.

A lot of progress were obtained, but few problems were identified. Reflexions are imperative and in progress about:

- the MDA coverage rates while at the same time a certain lassitude appears in the populations and among health staff,
- the methods to evaluate the effectiveness of MDA,
- the reliability of the diagnostic tools to decide of the stop of MDA and to certify the absence of the transmission,
- the relevance of univocal biological criteria for the whole Pacific area,
- the need for an active surveillance during several years after stopping MDA, particularly in the countries affected by the very efficient vector *Aedes polynesiensis*.

Seven years after its launching, despite undeniable success, the PacELF program did not achieve its very ambitious goal of stopping the transmission. Three years before its term, strong efforts have to be done and additional strategies be implemented. However, it is reasonable to expect the prolongation of the program in order to achieve the final objective. Beyond, in some countries, it will be still necessary to ensure a sustained global drug pressure and an active surveillance to prevent the re-emergence of the disease.

### Résumé :

La région du Pacifique est historiquement touchée par la filariose lymphatique (FL). Suite à la résolution prise par l'Assemblée mondiale de la santé en 1997, le programme mondial d'élimination de la FL (GPELF) a été lancé. Dans le Pacifique, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a mis en place dès 1999 le Programme pour l'élimination de la filariose lymphatique (PacELF) regroupant les 22 pays et territoires dans un effort commun en vue d'éliminer cette maladie. La stratégie est basée sur l'administration massive de médicaments (AMM) : prise unique annuelle, pendant 5 ans, d'une association diéthylcarbamazine/albendazole distribuée à toute la population à risque. Sur les 22 pays et territoires du Pacifique, 16 sont endémiques et 6 sont non endémiques. La classification est établie par rapport à la prévalence de l'antigène filarien supérieure ou inférieure à 1 %.

Les AMM sont décidées lorsque le taux de prévalence en antigène filarien est > 1 %. L'objectif du PacELF est de réduire ce taux à < 1 %, seuil au-dessous duquel la transmission est supposée arrêtée. De 1999 à 2007, 14 des 16 pays endémiques ont organisé des AMM. Onze d'entre eux ont achevé le cycle de 5 traitements et même au-delà. Mais ces AMM n'ont touché que 19 % de la population à risque, en raison de difficultés logistiques en Papouasie-Nouvelle-Guinée, pays le plus peuplé du Pacifique. Les enquêtes effectuées dans des sites sentinelles ont montré un impact en santé publique

lymphatic filariasis  
Pacific region  
elimination  
PacELF  
diethylcarbamazine  
albendazole  
public health

filariose lymphatique  
région Pacifique  
élimination  
PacELF  
diéthylcarbamazine  
albendazole  
santé publique

révélé par une chute du nombre de porteurs de microfilaires, souvent jusqu'à un taux < 1 %, mais le taux des antigènes circulants reste souvent bien au-dessus du seuil recherché de 1 %. Les enquêtes de prévalences réalisées en 2007 dans différents pays endémiques révèlent que les efforts doivent être intensifiés et la stratégie affinée pour éliminer la FL du Pacifique.

Si des progrès certains ont été réalisés, certains problèmes sont apparus. Des réflexions s'imposent et sont en cours à propos :

- des taux de couverture des AMM, alors même qu'une certaine lassitude apparaît dans les populations et chez les agents de santé;
- des méthodes d'évaluation de l'efficacité des AMM;
- de la fiabilité des outils de diagnostic pour décider de l'arrêt des AMM et certifier un arrêt de la transmission;
- de la pertinence de critères biologiques univoques sur l'ensemble de la région;
- de la nécessité d'une surveillance active pendant plusieurs années après l'arrêt des campagnes de masse, en particulier dans les pays affectés par le très efficace vecteur *Aedes polynesiensis*.

Sept ans après son lancement, en dépit de succès indéniables, le PacEIf n'a pas atteint son très ambitieux objectif d'arrêt de la transmission. À 3 ans de son terme, il faut redoubler d'efforts et décider de stratégies additionnelles. Mais il est raisonnable d'espérer la prolongation du programme si on veut atteindre l'objectif final. Au-delà, dans certains pays, il faudra sans doute assurer encore une pression médicamenteuse globale et une surveillance active pour empêcher la ré-émergence de la maladie.

## Rappels historiques

Les navigateurs européens, lorsqu'ils découvrirent les îles du Pacifique, en firent une description paradisiaque. Impressionnés par la beauté des races polynésiennes, ils signalèrent pourtant ces déformations monstrueuses et étranges qui affligeaient souvent certains des autochtones (photo 1). Tout au cours du XIX<sup>e</sup> siècle, de nombreuses observations médicales furent rapportées sur les pathologies filariennes et notamment à la Société de pathologie exotique, par les médecins français affectés dans le Pacifique (10). Mais la filariose lymphatique (FL) ne fut vraiment bien connue et étudiée qu'après la découverte de l'agent causal, microfilarie par DEMARQUAY en 1863 et macrofilarie par BANCROFT en 1876, mais surtout à la suite des études de MANSON sur le cycle parasitaire à partir de 1877. La filariose lymphatique est une parasitose due à un helminthe, *Wuchereria bancrofti*, transmis par des moustiques vecteurs. Il n'existe pas de réservoir autre que l'homme. Les vers adultes ou macrofilaires vivent dans le système lymphatique. Leur durée de vie est en moyenne de 4 à 6 ans. Les

femelles pondent des embryons, les microfilaires, qui sont sanguicoles.

Le parasitisme peut être très bien toléré et asymptomatique; il peut être aussi la cause d'adénolymphangites inflammatoires, très douloureuses, d'orchépididymites et d'hydrocèles. Il peut aboutir après des années d'infection à des éléphantiasis des membres et des organes génitaux, très invalidants (photo 2). Il est important de noter que la présence de microfilaires dans le sang périphérique est variable. Elles sont plus rarement trouvées au cours des épisodes aigus. Cela est en rapport avec des phénomènes immuno-allergiques complexes qui sont à la base de la physiopathologie de l'infection. La maladie se présente donc sous plusieurs formes, asymptomatique ou symptomatique, microfilarémique ou amicrofilarémique. En fait, toutes les combinaisons sont possibles, en fonction du niveau de transmission et donc des réinfestations.

La filariose lymphatique représente actuellement un problème mondial de santé publique considérable. On estime à 1 à 2 milliards les personnes à risque (1/5 de la population mondiale), à 120 millions les personnes infectées dans 80 pays et à 40 millions les sujets handicapés. De fait, la filariose lymphatique est la 2<sup>e</sup> cause de maladie incapacitante au monde. Le poids socio-économique de l'endémie est très important. On estime à 3 milliards de dollars la perte de productivité due à la filariose lymphatique (20). Pourtant, malgré tous ces constats, la FL n'est pas vraiment considérée comme un problème de santé publique prioritaire à l'échelle mondiale. Elle n'est pas prise en compte comme tel par le Fonds mondial et fait encore partie des maladies dites « négligées ».

Photo 1.

Éléphantiasis des membres supérieurs – Polynésie Française.  
Elephantiasis of the upper limbs in French Polynesia.



(© archives Institut Louis-Malardé)

Photo 2.

Éléphantiasis d'un membre inférieur.  
Elephantiasis of one upper limb.



(© Régis Pichart)

Dans cet ensemble, l'Océanie apparaît historiquement comme une zone particulièrement touchée : sur 22 pays, 16 sont endémiques (la Nouvelle-Calédonie ne l'est que très faiblement), ce qui représente environ un millier d'îles réparties sur une surface océanique plus grande que l'Europe et la Russie réunies, avec une population à risque estimée à 7,9 millions d'habitants. Dans cette région, à l'est de la « ligne de Buxton », *W. bancrofti* sévit sous une forme apériodique ou sub-périodique, d'où l'appellation variété *pacifica*. Cela a facilité les études très nombreuses au cours du siècle dernier. Les taux de prévalence microfilariémique rapportés alors sont impressionnants, atteignant 30 à 60 %. Dans ces conditions, les manifestations cliniques au sein des populations étaient extrêmement fréquentes (11, 24). En Océanie, la FL était un problème sanitaire et social majeur.

Il n'est donc pas étonnant que les îles Samoa (22) et la Polynésie française aient été, dès les années 1950, parmi les premiers pays à mettre en œuvre des programmes de lutte contre la FL, basés sur l'utilisation de la diéthylcarbamazine (DEC) – médicament antifilarien découvert en 1947 – mais aussi sur une lutte entomologique. En Polynésie française, dès 1949 et pendant plus de 30 ans, eurent lieu de nombreuses recherches sur les meilleurs protocoles thérapeutiques pour utiliser la DEC en médecine de masse (1, 12, 21, 24). Dès 1986, en Polynésie encore et pendant une dizaine d'années, d'autres recherches pionnières furent entreprises sur l'efficacité micro et macrofilaricide de l'ivermectine (5, 6, 39).

Dans les années 90, sur la base des nouvelles connaissances, de nombreux scientifiques, soutenus par des responsables de santé publique des pays endémiques, ont réussi à donner un regain d'intérêt au problème que représente la FL. C'est ainsi que d'importantes initiatives ont vu le jour.

## Le programme global d'élimination de la filariose lymphatique (PGEFL)

En 1997, l'Assemblée mondiale de la santé adopta une résolution WHA50.29 décidant la création d'un programme d'élimination de la FL en tant que problème de santé publique. Les termes sont importants, on ne vise pas ici une éradication irréaliste, mais la maîtrise et la disparition d'un problème de santé publique.

Les États signataires ont pris cette décision en considérant les progrès scientifiques, l'amélioration des méthodes de diagnostic, mais aussi la promesse de dons de médicaments anti-filariens, de prise en charge des personnes atteintes et enfin de développement de partenariats publics/privés importants (34).

La stratégie d'élimination de la FL envisage 3 volets d'actions :

- établissement d'une cartographie de la situation de base, par des enquêtes de prévalence de l'infection en utilisant le test rapide ICT de détection de l'antigène filarien;
- entreprise d'un programme d'élimination de la FL, dans le but d'arrêter la transmission, dans les pays où la prévalence en antigène dépasse 1 %, par des administrations de masse de médicaments (AMM), à toute la population à risque, utilisant une combinaison

de diéthylcarbamazine (DEC) à 6 mg/kg et d'albendazole à 400 mg. Dans les zones où la FL est co-endémique avec l'onchocercose, la DEC est remplacée par l'ivermectine à 150-200 µg/kg. Ces AMM sont basées sur des prises uniques répétées annuellement pendant 5 ans. En cas de persistance d'une prévalence microfilariémique > 1 %, un traitement sélectif et intensif des sujets infectés et une lutte contre les moustiques vecteurs peuvent être envisagés;

- soulagement et prévention des souffrances liées aux crises de lymphangite, aux hydrocèles et éléphantiasis (par un meilleur accès à la chirurgie et l'apprentissage de la prise en charge des soins à domicile par la famille).

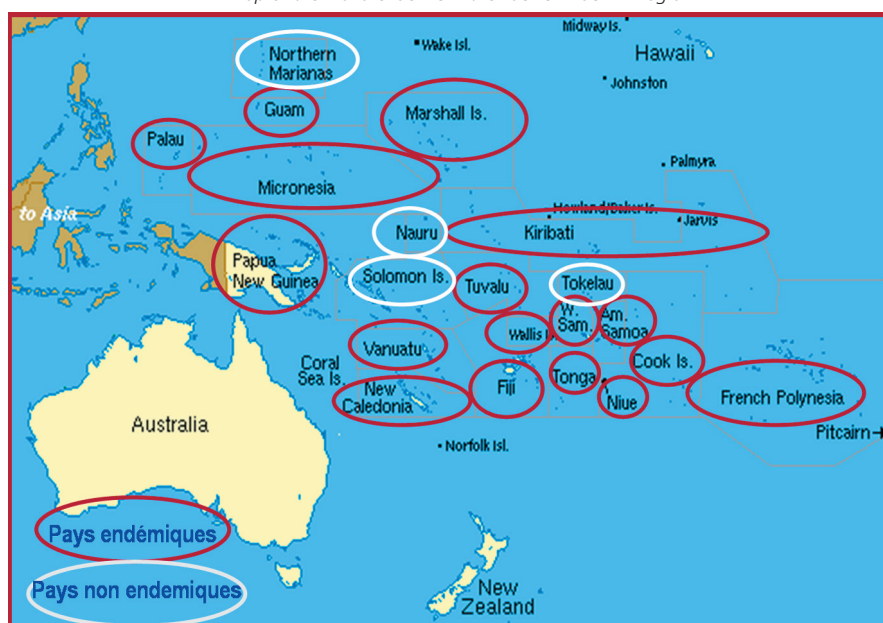
L'association DEC-albendazole est considérée comme plus efficace que la DEC seule dont l'action microfilaricide et macrofilaricide serait augmentée (16, 35). Toutefois, cela est controversé (41). Évidemment, l'action de l'albendazole contre d'autres helminthes est intéressante à considérer. Quoi qu'il en soit, la stratégie du PGEFL est basée sur la preuve, d'une part que l'association DEC-albendazole, en prise unique annuelle pendant au moins 5 ans, est capable de réduire de 99 % la microfilariémie pendant 12 mois, et d'autre part qu'une femelle adulte de *W. bancrofti* ne pond de microfilaries que pendant 4 à 6 ans (35). De plus, après 50 ans d'utilisation de la DEC, aucune résistance à ce médicament n'a été décrite jusqu'ici. Pour atteindre ces résultats, le PGEFL s'est fixé deux grands objectifs :

- une couverture des AMM d'au moins 80 % de la population à risque;
- un taux de prévalence de microfilariémie < 1 %.

Le PGEFL a été lancé en 2000 et le terme fixé pour atteindre son objectif est l'an 2020. Il a connu des progrès importants en termes opérationnels. En décembre 2006, sur les 83 pays d'endémie, 44 avaient procédé à des AMM. Alors que 2 millions de personnes étaient traitées en 2000, ce sont 115 millions qui l'ont été en 2006 (33). En plus de l'extension rapide du programme, il faut noter son bon rapport coût/efficacité (0,03 \$/traitement dans certains pays d'Asie). Ce programme a généré des opportunités et retombées au-delà de la FL : intégration avec d'autres maladies négligées (des programmes de lutte intégrée sont actuellement en cours au Burkina Faso, au Mali et au Niger) (13, 17), renforcement des systèmes de santé, étalement de partenariats public/privé. La lutte contre la FL

Figure 1.

Carte de l'endémie filarienne dans le Pacifique – Programme PacELF.  
Map of the Filaria endemic in the Pacific – PacELF Program.



(© Corinne Capuano)



a donc eu, comme bénéfice global et indirect, l'amélioration de la santé des populations les plus déshéritées (31). Dans ce contexte mondial, que s'est-il passé en Océanie ?

## Le programme d'élimination de la filariose lymphatique dans le Pacifique (PacELF)

Dans le Pacifique, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a mis en place, dès 1999, le programme pour l'élimination de la FL (PacELF), regroupant les 22 pays et territoires dont 16 sont endémiques (figure 1). Dans cette zone, historiquement, la FL est considérée comme un grave problème de santé publique, et les programmes de lutte, ici ou là, ont été nombreux dans le passé. C'est donc avec enthousiasme que ces pays adhèrent à ce programme, peut-être influencés aussi par le succès obtenu par le Japon dans sa lutte contre la filariose lymphatique dans les années 1970, dans un contexte socio-économique certes bien différent (20).

Le PacELF fut le premier programme régional mis en œuvre dans le monde. Emanation du PGEFL, il s'en distingue pourtant sur certains points.

Au-delà de la microfilarémie, l'antigénémie détectée par le test rapide ICT devient une méthode de référence pour mesurer l'impact des AMM. L'objectif du PacELF n'est plus d'atteindre un taux de prévalence de microfilarémie  $< 1\%$ , mais d'aboutir à un taux de prévalence en antigène circulant  $< 1\%$ .

D'autre part, le programme PacELF cible un taux de couverture de ses AMM d'au moins 80 % des populations à risque et même de plus de 95 % dans les petites îles. Enfin, il s'est fixé le terme de 2010 pour atteindre ses objectifs, soit 10 ans avant celui du programme mondial (3). Ce programme est donc très ambitieux, d'autant qu'il devait faire face à certains défis évidents :

- la très large dispersion des pays dans l'Océan qui pose des problèmes importants de logistique et de coût ;
- la très haute efficacité de transmission du vecteur *Aedes polynesiensis* (photo 3) qui règne dans le Pacifique est ;
- l'énorme problème posé dans la Papouasie-Nouvelle-Guinée, avec 6 millions d'habitants (soit 70 % de la population cible), disséminés sur 462 000 km<sup>2</sup>, dans des lieux souvent inaccessibles et inhospitaliers, où les taux de prévalence dépassent 50 % dans certaines zones.

Mais c'est avec détermination et confiance que la région de l'Océanie a démarré son programme PacELF qui a très vite pris une grande ampleur (8). De 1999 à 2007, 14 des 16 pays concernés ont organisé des AMM (33). Aujourd'hui, plusieurs ont atteint l'objectif de 5 AMM et ont même poursuivi par des campagnes complémentaires, lorsque l'objectif final n'était pas atteint. Il s'agit des îles Cook et Samoa (6 AMM) et de la Polynésie française (8 AMM). Au total, seulement 19 % de la population à risque initialement ciblée a été atteinte par les AMM. D'autre part, les enquêtes effectuées dans les sites sentinelles ont montré certes une forte réduction des porteurs de

microfilaires (souvent jusqu'à un taux  $< 1\%$ ) mais sans toutefois atteindre l'objectif du taux d'antigénémie  $< 1\%$  (20). Ces résultats sont riches d'enseignements. Au-delà de succès indéniables, il apparaît certains problèmes à prendre en compte et à discuter.

## Réflexions à ce stade du programme PacELF

### Sur le plan des taux de couverture des AMM

Globalement, en ce qui concerne la population cible traitée, il est évident que la situation de la Papouasie-Nouvelle-Guinée fausse les données (2). Les campagnes de traitement de masse s'avèrent impossibles dans certaines zones. Aussi, dans cet état, on s'oriente vers une solution de remplacement plus pragmatique qui serait l'incorporation de la DEC dans le sel de cuisine.

Dans les autres pays, les taux de couverture des AMM annoncés sont très élevés et dépassent parfois 100 % (Cook et Polynésie). En réalité, ont été comptabilisés les nombres de traitements distribués et non véritablement absorbés. Des enquêtes récentes effectuées *a posteriori* ont montré qu'en fait seulement 60 % des populations couvertes par les AMM ont vraiment ingéré les médicaments (33). Les éventuelles AMM complémentaires à venir devraient prévoir une administration supervisée des médicaments.

### Sur le plan des enquêtes d'évaluation de l'efficacité des AMM

Dans les différents pays, les enquêtes d'évaluation furent réalisées sur des échantillonnages variables, non pas aléatoires et représentatifs de la population, mais sur des échantillonnages de facilité, ce qui rend incorrectes toutes comparaisons dans le temps et l'espace. La disparité des méthodes d'évaluation de l'infection peut aussi expliquer la disparité des résultats entre pays. Depuis 2007, pour juger vraiment de l'efficacité du programme, l'accent est mis sur la nécessité d'uniformiser les méthodes et d'effectuer des enquêtes stratifiées par sondage en grappe, avec des critères épidémiologiques précis et rigoureux.

### Sur les outils de diagnostic pour suivre l'efficacité des AMM et certifier l'arrêt de la transmission

Il est évident que la recherche de microfilaires dans le sang est un test parfaitement spécifique et la microfilarémie reflète bien le niveau de transmission potentielle. Cependant, ce test est peu sensible et se heurte à des problèmes de réalisation dans les zones à microfilarémie nocturne.

Au contraire, le test ICT de détection de l'antigénémie est rapide, facile à réaliser, non soumis à la contrainte de la périodicité microfilarienne, mais il est onéreux. Il est également très sensible, mais sa spécificité exige le bon respect des procédures de conservation des réactifs et d'interprétation des résultats. Par ailleurs, on doit noter que l'antigénémie peut rester présente longtemps, voire plusieurs années, après la mort des vers adultes.

Si le test ICT peut être utilisé seul lors des enquêtes de cartographie de base, la microfilarémie pourrait être plus pertinente pour décider de l'arrêt des AMM (22). La combinaison des deux tests est sans doute intéressante à considérer. Mais, de toute façon, il faut savoir que la valeur prédictive positive des deux tests baisse au fur et à mesure de la chute de la prévalence de l'infection.

Photo 3.

*Aedes polynesiensis*.



Les modèles mathématiques permettent de prédire que, dans les zones où la prévalence microfilarienne initiale est basse ou moyenne (jusqu'à 10 %), 5 à 6 AMM avec un taux de couverture de 80 % suffisent pour réduire la prévalence jusqu'à 0,5 % (29). Mais ce seuil est-il un indicateur pertinent et suffisant pour certifier l'élimination de la FL, ou bien sera-t-il nécessaire de combiner plusieurs tests pour augmenter la fiabilité de la mesure de l'infection et de la transmission ? Même en utilisant plusieurs marqueurs combinés, le manque de connaissance quant à la précision des tests existants ou le manque de sensibilité d'un des tests peut aboutir à une sous-estimation systématique de la prévalence réelle de l'endémie (30). Mais ces modèles mathématiques tiennent-ils compte de la complexité des facteurs biologiques et écologiques qui interviennent dans la transmission de la FL ? Par exemple, il nous semble souhaitable qu'ils intègrent la variable « espèce de vecteurs ».

## Peut-on utiliser des critères biologiques univoques sur l'ensemble du Pacifique ?

*W. bancrofti* est la seule filaire présente dans le Pacifique Sud, mais l'épidémiologie de sa transmission est très complexe, en rapport avec la diversité des vecteurs impliqués. Si le moustique *A. polynesiensis* a été le plus étudié, il y a bien d'autres vecteurs dans le Pacifique. De la Micronésie aux pays mélanésien (Papouasie, Vanuatu), la FL a une périodicité nocturne. En Micronésie, la transmission est assurée par *A. quinquefasciatus*, alors qu'en Papouasie et au Vanuatu, elle l'est par le complexe *Anopheles punctulatus* qui transmet aussi le paludisme. En Nouvelle-Calédonie, où la FL est apériodique, c'est *A. vigilax*, vecteur diurne et nocturne qui est en cause. En zone de FL subpériodique, de Fidji à la Polynésie, on compte 15 espèces de moustiques *Aedes*, vecteurs diurnes. Or la capacité vectorielle de ces différentes espèces n'est pas identique. Les risques de résurgence de l'endémie sont beaucoup plus élevés lorsque le vecteur principal est *A. polynesiensis* dont on connaît la très grande performance. Plusieurs études, en Polynésie française en particulier, ont montré que la capacité vectorielle d'*A. polynesiensis* pouvait être influencée par des phénomènes de limitation ou de facilitation, en rapport avec la quantité de microfilaries absorbées. Autrement dit, si l'ingestion de grandes quantités de microfilaries peut entraîner la mort des vecteurs, au contraire, l'absorption de très faibles quantités peut renforcer la compétence vectorielle en augmentant le rendement parasitaire en larves infectantes de stade 3 (28, 37). D'où le problème posé par les petits porteurs de microfilaries. Ces notions nous semblent particulièrement importantes pour être prises en compte dans le programme PacELF.

Quelques expériences acquises dans le Pacifique Sud sont en effet riches d'enseignements :

- aux Samoa, des campagnes de traitements utilisant des doses mensuelles de DEC seule avaient permis de réduire le taux de microfilariémie jusqu'à 0,14 % en 1974, mais 2 ans plus tard ce taux avait rebondi à 2,1 % (18, 22);
- en Polynésie Française, les recherches sur les protocoles thérapeutiques ont été nombreuses et la stratégie basée sur la distribution active de prises uniques mensuelles, puis annuelles de DEC, fut appliquée depuis les années 60 avec beaucoup de succès (10, 25). En 1983, les résultats furent jugés satisfaisants et, malgré l'avis des chercheurs, le programme de lutte fut arrêté car considéré comme archaïque et onéreux (32). Dans l'île de Moorea, la prévalence microfilariémique était tombée à 0,4 % en 1984. Mais, malgré le suivi et le traitement maintenu des seuls porteurs encore connus, en 1991, on retrouvait un taux d'antigénémie de 8 % dans la population (6). De même, dans les îles de Mau-

piti, de Raiatea ou de Huahine, différentes enquêtes ont montré une remontée sévère du niveau d'infection après l'arrêt du programme de lutte (10).

## Effets sur les morbidités cliniques

Il faut certainement se réjouir de constater que les AMM successives semblent avoir eu un effet évident sur la fréquence des manifestations aiguës de la maladie (adéno-lymphangites et même hydrocèles). Cela a toujours été noté dans les diverses campagnes de lutte par la DEC, entreprises auparavant dans certains États. Mais il nous semblerait intéressant d'avoir une évaluation rigoureuse de cet impact clinique des AMM.

Par contre, les actions spécifiques prévues pour traiter et prendre en charge les formes chroniques de la maladie (éléphantiasis) ne semblent pas avoir été suffisamment renforcées.

## Mobilisation communautaire

Les populations du Pacifique connaissent bien les manifestations de la FL dans ses formes aiguës et chroniques. Aussi le programme a pu démarrer avec une forte adhésion des populations. Au stade actuel, on rencontre certaines difficultés au niveau de la mobilisation communautaire et la lassitude gagne même les agents de santé. On envisage donc de renforcer l'information et la motivation des leaders d'opinion pour obtenir une meilleure adhésion des populations nécessaire pour l'acceptation de nouvelles AMM et la mise en œuvre éventuelle de mesures de lutte anti-vectorielle.

## La lutte anti-vectorielle

À ce stade du programme, il existe une incertitude quant au seuil microfilariémique ou antigénémique à partir duquel la transmission est interrompue et aussi quant à la durée du maintien de la pression médicamenteuse nécessaire pour éviter la réémergence de la maladie.

Dans ces conditions, la lutte anti-vectorielle présente beaucoup d'avantages pour compléter les effets des AMM (4) :

- elle est plus globale et n'a pas besoin d'une identification précise de chaque foyer d'infection;
- elle réduit le risque de reprise de la transmission à partir des sujets infectés venus de l'extérieur ou n'ayant pas bénéficié de traitement;
- elle peut être intégrée à celle des programmes de lutte contre la dengue ou le paludisme dans les zones où leurs vecteurs (*Aedes* et *Anopheles*) sont communs.

Des méthodes de lutte anti-vectorielle sont déjà disponibles, même si des études sont en cours pour les améliorer et les rendre plus opérationnelles. Ce sont des mesures additionnelles immédiatement applicables pour renforcer le programme PacELF.

## Encourager les recherches

La recherche a été déterminante dans l'initiation du programme mondial et donc de PacELF. Elle reste importante aujourd'hui pour les faire progresser. Un atelier d'experts a permis de dégager 8 axes prioritaires de recherche pour le PGELF, financés actuellement par la Fondation B & M Gates (<http://www.filariasis.org>).

## Les outils biologiques

Les recherches souhaitées touchent à différents domaines mais ce sont celles portant sur les outils biologiques de diagnostic qui sont les plus attendues. Ces outils sont importants car ils vont permettre de prendre les décisions d'une part pour

déclencher, évaluer et arrêter les AMM, et d'autre part pour surveiller une éventuelle reprise de la transmission après la suspension des AMM. Une excellente revue des outils existants a été faite (42). Certains de ces outils devraient être améliorés et rendus plus opérationnels pour le programme. D'autres pourraient être développés, validés ou affinés. Parmi ces recherches prioritaires, citons :

- l'amélioration de la fiabilité et de la diffusion des tests rapides de détection des antigènes filariens;
- des études pour valider la séroprévalence en anticorps anti-filariens par tranches d'âge. Ce peut être un moyen pour détecter précocement la reprise de la transmission et mesurer cumulativement l'exposition des sujets aux piqûres infectantes (7, 14);
- des études de terrain pour valider des méthodes utilisant la PCR sur des échantillons de pools de sang humain.

## Les recherches entomologiques

Dans le cadre d'une lutte anti-vectorielle à venir, il est souhaitable aussi que des recherches entomologiques soient développées sur le comportement des différents vecteurs, leur compétence vectorielle et l'existence éventuelle de phénomènes de facilitation. Les outils diagnostiques en entomologie mériteraient aussi une amélioration. La dissection des moustiques, longue et difficile, ne peut convenir dans une surveillance où le taux d'infection est très réduit. Il importe de valider des méthodes utilisant la PCR ou l'ELISA à appliquer sur des lots de moustiques.

Enfin, en ce qui concerne la lutte anti-vectorielle, il faudrait réévaluer les méthodes classiques par traitements insecticides, développer et adapter des méthodes de lutte biologique (emploi du copépode larvinaire *Mesocyclops aspericornis*, évaluation des moustiques modifiés par des bactéries endosymbiotiques du genre *Wolbachia*) (9, 26).

## Les recherches épidémiologiques

Il peut être utile d'envisager, dans certains échantillons de population et notamment chez les enfants et adolescents, des études épidémiologiques de surveillance active, non des formes chroniques de la maladie mais des formes aiguës. D'une façon générale, l'épidémiologie doit intervenir pour valider les outils proposés, améliorer et standardiser les protocoles d'enquêtes à l'échelle de la région.

## Les recherches thérapeutiques

Ont-elles encore leur place ? Sans doute est-il nécessaire de surveiller l'apparition, certes improbable, d'une résistance du parasite à la DEC. Dans une telle éventualité, l'ivermectine dont l'efficacité a été bien étudiée reste utilisable dans les pays du Pacifique sans onchocercose ni loase.

L'efficacité du traitement par la doxycycline sur les bactéries *Wolbachia*, endosymbiotiques des filaires, doit être encore évaluée (38, 40).

## Conclusion

Sept ans après son lancement, le programme d'élimination de la filariose lymphatique dans le Pacifique s'est étendu à 14 pays endémiques et a permis de réduire de façon très importante la prévalence en microfilaires, dans un certain nombre de situations et d'États. Mais il n'a pas encore atteint son très ambitieux objectif d'arrêt de la transmission, fixé à 2010. Certes, la Papouasie-Nouvelle-Guinée pose un problème très particulier qu'il faut considérer à part. Mais ailleurs, faut-il poursuivre les AMM dans les pays où les résultats ont

été insuffisants ? Sans doute alors, il faudra accompagner leurs réalisations en renforçant et standardisant les méthodologies employées pour la distribution des médicaments comme pour l'évaluation de leur impact. En plus, dès à présent, il faut envisager des stratégies additionnelles telles que la lutte anti-vectorielle ou d'autres approches alternatives incluant une meilleure sensibilisation communautaire. Par ailleurs, de nouvelles recherches opérationnelles doivent être encouragées. Après tant d'efforts consentis, il semble tout à fait raisonnable que le programme PacELF soit prolongé au-delà de son terme de 2010, afin de ne pas perdre les acquis importants qui ont été obtenus. Il est donc essentiel d'en convaincre les bailleurs de fonds.

Pour ensuite asseoir la durabilité du programme, il faudra incorporer les activités d'élimination de la FL dans les plans de santé nationaux. En outre, là où cela est pertinent, on peut recommander un rapprochement entre plusieurs programmes de santé publique en intégrant, par exemple, la lutte anti-vectorielle contre la FL, la dengue et le paludisme.

Quoi qu'il en soit, même lorsque les objectifs fixés par le PacELF sembleront atteints, nous sommes convaincus que, dans certains pays, il faudra assurer encore longtemps une pression médicamenteuse globale et une surveillance active pour empêcher la réémergence de la maladie.

## Remerciements

Nous remercions Corinne CAPUANO (Programme PacELF, OMS sous régional Fidji) pour les riches discussions, Régis PLICHART et Jérôme MARIE pour les photos.

## Références bibliographiques

1. BEYE HK, KESSEL JF, HEULS J, THOORIS G & BAMBRIDGE B – Nouvelles recherches sur l'importance, les manifestations cliniques et la lutte contre la filariose à Tahiti, Océanie française. *Bull Soc Pathol Exot*, 1953, **46**, 144-163.
2. BOCKARIE MJ & KAZURA JW – Lymphatic filariasis in Papua New Guinea: prospects for elimination. *Med Microb Immunol*, 2003, **192**, 9-14.
3. BURKOT TR, TALEO G, TOEASO V & ICHIMORI K – Progress towards, and challenges for the elimination of filariasis from Pacific-island communities. *Ann Trop Med Parasitol*, 2002, **96**, S61-69.
4. BURKOT TR, DURRHEIM DN, MELROSE WD, SPEARE R & ICHIMORI K – The argument for integrating vector control with multiple administration campaigns to ensure elimination of lymphatic filariasis. *Filaria J*, 2006, **16**, 10.
5. CARTEL JL, SPIEGEL A, NGUYEN NGNOC L, CARDINES R, PLICHART R et al. – Single versus repeated doses of ivermectin and diethylcarbamazine for the treatment of *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* microfilarémie. Results at 12 months of a double-blind study. *Trop Med Parasitol*, 1991, **42**, 335-358.
6. CHANTEAU S, MOULIAT-PELAT JP, GLAZIOU P, NGUYEN NL, 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.
7. CHANTEAU S, GLAZIOU P, PLICHART C, LUQUIAUD P, MOULIAT-PELAT JP et al. – *Wuchereria bancrofti* filariasis in French Polynesia: age-specific pattern of microfilaremia, circulating antigen, and specific IgG and IgG4 responses according to transmission level. *Int J Parasitol*, 1995, **25**, 81-85.
8. DEAN M – Pacific nations lead the way in fighting lymphatic filariasis. *Lancet*, 2003, **362**, 1906.
9. DOBSON SL, FOX CW & JIGGINS FM – The effect of *Wolbachia* induced cytoplasmic incompatibility on host population size in natural and manipulated systems. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 2002, **269**, 437-445.
10. ESTERRE P, VIGNERON E & ROUX J – Histoire de la lutte contre la filariose lymphatique en Polynésie française: leçons de 50 années d'efforts. *Bull Soc Pathol Exot*, 2005, **98**, 41-50.
11. 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.



12. GALLIARD H & MILLE R – Essais de traitement de la filariose à *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* par le 1-diéthyl-carbamyl, 4-méthyl pipérazine, à Tahiti. *Bull Soc Pathol Exot*, 1949, **42**, 304-313.
13. GARBA A, TOURÉ S, DEMBÉLÉ R, BOSQUE-OLIVA E & FENWICK A – Implementation of national schistosomiasis control programmes in West Africa. *Trends Parasitol*, 2006, **22**, 322-326.
14. GRADY CA, BEAU DE ROCHARS M, DIRENY AN, ORELUS JN, WENDT J *et al.* – Endpoints for lymphatic filariasis programs. *Emerging Infect Dis*, 2007, **13**, 608-610.
15. GYAPONG JO & TWUM-DANSO NA – Global elimination of lymphatic filariasis: fact or fantasy? *Trop Med Int Health*, 2006, **11**, 125-128.
16. GYAPONG JO, KUMARASWAMI V, BISWAS G & OTTESEN EA. Treatment strategies underpinning the global programme to eliminate lymphatic filariasis. *Expert Opinion Pharmacother*, 2005, **6**, 179-200.
17. HATEZ PJ, MOLYNEUX DH, FENWICK A, SAVIOLI L & TSUTAMU T – A global fund to fight neglected tropical diseases: is the G8 Hokkaido Toyako 2008 summit ready? *Plos Neglect Trop Dis*, 2008, **2**, e220, www.plosntds.org.
18. ICHIMORI K – Entomology of the filariasis control programme in Samoa, *Aedes polynesiensis* and *Aedes samoanus*. *Med Entomol Zool*, 2001, **52**, 11-21.
19. ICHIMORI K & CRUMP A – Pacific collaboration to eliminate lymphatic filariasis. *Trends Parasitol*, 2005, **21**, 441-444.
20. ICHIMORI K, GRAVES PM & CRUMP A – Lymphatic filariasis elimination in the Pacific: PacELF replicating Japanese success. *Trends Parasitol*, 2006, **23**, 36-40.
21. KESSEL JF & MASSAL E – Control of bancroftian filariasis in the Pacific. *Bull Organ Mond Santé*, 1962, **27**, 543-554.
22. KIMURA E, PENAIA L, SAMARAWICKREMA WA & SPEARS FS – Low density microfilaraemia in subperiodic bancroftian filariasis in Samoa. *Bull Organ Mond Santé*, 1985, **63**, 1089-1096.
23. KIMURA E, PENAIA L & SPEARS FS – The efficacy of annual single dose treatment with diethylcarbamazine citrate against diurnally subperiodic bancroftian filariasis. *Bull Organ Mond Santé*, 1985, **63**, 1097-1106.
24. LAIGRET J, KESSEL JF, MALARDE L, BAMBRIDGE B & ADAMS H – La lutte contre la filariose lymphatique apériodique en Polynésie Française. *Bull Soc Pathol Exot*, 1965, **5**, 895-915.
25. LAIGRET J, FAGNEAUX G & TUIRA E – Chimiothérapie de masse par la diethylcarbamazine en dose espacées : effets obtenus à Tahiti sur la microfilariémie à *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*. *Bull Organ Mond Santé*, 1980, **58**, 779-783.
26. LARDEUX F, RIVIERE F, SECHAN Y & KAY BH – Release of *Mesocyclops aspericornis* (Copepoda) for control of larval *Aedes polynesiensis* (Diptera: Culicidae) in land crab holes on an atoll of French Polynesia. *J Med Entomol*, 1992, **29**, 571-576.
27. LARDEUX F & CHEFFORT J – Behavior of *Wuchereria bancrofti* (Filariidea: Onchocercidae) infective larvae in the vector *Aedes polynesiensis* (Diptera: Culicidae) in relation to parasite transmission. *J Med Entomol*, 1996, **33**, 516-524.
28. LARDEUX F, RIVIERE F, SECHAN Y & LONCKE S – Control of *Aedes* vectors of the dengue viruses and *Wuchereria bancrofti* : the French Polynesian experience. *Ann Trop Med Parasitol*, 2002, **96**, 105-116.
29. MICHAEL E, MALECELA-LAZARRO MN, KABALI C, SNOW LC & KAZURA JW – Mathematical models and lymphatic filariasis control: endpoints and optimal intervention. *Trends Parasitol*, 2006, **22**, 226-233.
30. MICHAEL E, MALECELA-LAZARO MN & KAZURA JW – Elimination of filariasis. *Lancet*, 2006, **368**, 362-363.
31. MOLYNEUX D – Lymphatic filariasis (elephantiasis) elimination: a public health success and development opportunity. *Filaria J*, 2003, **2**, 13.
32. NGUYEN LN, ESTERRE P, LARDEUX F, WILLIAMS SA & NICOLAS L – La filariose lymphatique, un fléau économique et social. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1999, **10**, 93-106.
33. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ – Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique. Rapport sur l'administration de masse de médicaments en 2006. *Rev Epid Heb*, 2007, **82**, 361-380.
34. OTTESEN EA – The global programme to eliminate lymphatic filariasis. *Trop Med Int Health*, 2000, **5**, 591-594.
35. OTTESEN EA, ISMAIL MM & HORTON J – The role of albendazole in programmes to eliminate lymphatic filariasis. *Parasitol Today*, 1999, **15**, 382-386.
36. OTTESEN EA & WEIL G. The lymphatic research forum: towards developing a strategic plan for research to support the global programme to eliminate FL (GPELF). *Am J Trop Med Hyg*, 2004, **71**, 1-2.
37. PICHON G – Limitation and facilitation in the vectors and other aspects of the dynamics of filarial transmission: the need for vector control against *Anopheles*-transmitted filariasis. *Ann Trop Med Parasitol*, 2002, **96**, 143-152.
38. PLICHART C & LEGRAND AM – Detection and characterization of *Wolbachia* infections in *Wuchereria bancrofti* (Spirurida: Onchocercidae) var. *pacifica* and *Aedes (Stegomyia) polynesiensis* (Diptera: Culicidae). *Am J Trop Med Hyg*, 2005, **73**, 354-358.
39. ROUX J, PEROLAT P, CARTEL JL, BOUTIN JP, SECHAN Y *et al.* – A study of ivermectin in the treatment of lymphatic filariasis due to *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* in French Polynesia. *Bull Soc Pathol Exot*, 1989, **82**, 72-81.
40. TAYLOR MJ & HOERAUF A – A new approach to the treatment of filariasis. *Curr Opin Infect Dis*, 2001, **14**, 727-731.
41. TISCH AJ, MICHAEL E & KAZURA JW – Mass chemotherapy options to control lymphatic filariasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2005, **5**, 514-523.
42. WEIL G & RAMZY RM – Diagnostic tools for filariasis elimination programs. *Trends Parasitol*, 2007, **23**, 78-82.