

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Filarioses lymphatiques

Actualités 2018

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 22/11/2018

www.medecinetropicale.com

1. Généralités

Les filarioses sont un groupe de maladies endémiques tropicales dues à des nématodes vivipares, les filaires, qui ont en commun des réactions sérologiques de groupe et une sensibilité à la diéthylcarbamazine, mais qui ont une symptomatologie propre à chaque filariose, un hôte intermédiaire spécifique et une distribution géographique particulière.

Chaque filaire passe par deux stades : un stade adulte ou macrofilarie (FA) qui vivent dans le système lymphatique ou le tissu sous-cutané ; et un stade larvaire ou microfilarie (mf) qui vivent dans le sang, dans le tissu sous-cutané ou dans le corps même de la filaire et le milieu extérieur. Il y a nécessité d'un hôte intermédiaire (HI : moustique vecteur) pour que la larve devienne infestante.

Les filarioses pathogènes comprennent :

- les filarioses lymphatiques qui font l'objet de cette étude.
- les filarioses cutanéomuqueuses : l'onchocercose (FA et mf dans la peau) ; la loase (FA dans la peau, mf dans le sang), la dracunculose (FA dans la peau, mf dans le corps même de la FA et dans le milieu extérieur). Elles font l'objet de cas cliniques.

La physiopathologie des filarioses pathogènes est commune chez l'homme avec deux phases :

- phase de pré-patence ou phase de développement helminthique - en règle silencieuse - rarement symptomatique, qui s'achève, après une longue période selon la réponse immunitaire de l'hôte (jusqu'à un an), au moment de l'apparition de la microfilarémie,
- phase de parasitisme adulte, avec une symptomatologie propre aux FA et commune aux mf non infestantes, une longue vie des adultes et une grande prolificité.

Citons pour mémoire :

- les mansonelloses dues à des FA peu ou pas pathogènes ; elles sont souvent associées aux filarioses pathogènes et leurs mf (sang, peau) peuvent persister après traitement faisant croire à un échec thérapeutique de la filariose pathogène,
 - les dirofilarioses qui sont des zoonoses en impasse parasitaire chez l'homme.
- Elles seront étudiées dans le cours sur le « Diagnostic et la conduite à tenir devant une hyperéosinophilie sanguine parasitaire ».

2. Les filarioses lymphatiques

2.1. Epidémiologie

2.1.1. Chez l'homme, on rencontre trois filaires lymphatiques : *Wuchereria bancrofti* ou filaire de Bancroft, *Brugia malayi* ou filaire de Malaisie et *B. timori*.

Les FA émettent des mf qui circulent en permanence dans la lymphe et périodiquement dans le sang (périodicité nocturne ou diurne).

2.2.2. Géographie

Elle est résumée avec la périodicité des mf dans le tableau ci-dessous.

	<i>Wuchereria bancrofti</i>	<i>Brugia malayi</i>	<i>Brugia timori</i>
Périodique nocturne	Amérique, Afrique, océan Indien, Asie	Asie du Sud-est	Timor et îles voisines
Sub-périodique diurne	Dénommé <i>W. bancrofti</i> variété <i>pacificales</i> du Pacifique (Polynésie)		

2.1.3. Cycle

Le parasite est transmis d'un sujet infecté à un autre sujet par les moustiques vecteurs qui jouent le rôle d'hôtes intermédiaires. Les vecteurs sont des *Culex* (en particulier *Culex quinquefasciatus*), des *Anophèles*, des *Aedes*, des *Mansonia*. Les réservoirs de parasites sont l'homme pour *W. bancrofti* et les hommes et les animaux pour *B. malayi* et *B. timori*.

A l'occasion d'un repas sanguin, les mf sont ingurgitées par les moustiques. Elles subissent deux mues et deviennent infestantes (L3). Lorsque le moustique devenu infestant pique pour prendre un nouveau repas sanguin, les larves infestantes L3 peuvent pénétrer dans l'organisme de l'hôte définitif par le trou de piqûre. Chez l'homme, environ 10 % de L3 poursuivent leur évolution dans les vaisseaux lymphatiques, subissent une nouvelle mue (L4) et se transforment en 3 à 6 mois en adultes (FA).

2.1.4. Prévalence selon la géographie

On estime que 120 millions de personnes dans 73 pays sont actuellement infectées et que 1 milliard et 23 millions d'êtres humains vivent dans des zones où la filariose est endémique et où l'administration massive de médicaments (AMM) est nécessaire.

Quatre vingt millions sont porteuses de mf, près de 40 millions souffrent de difformités et sont handicapées (2^{ème} principale cause d'handicap dans le monde). Environ 80 % des personnes concernées vivent dans les 10 pays suivants : Bangladesh, Côte d'Ivoire, Inde, Indonésie, Myanmar, Nigeria, Népal, Philippines, RDC, Tanzanie.

Dans l'océan Indien, la filariose lymphatique est présente sur la côte est de Madagascar et sur la côte ouest dans la province de Mahajanga. Elle est absente des Hautes Terres. La prévalence sur la côte varie de 12 à 30 %. L'archipel des Comores est un des foyers mondiaux qui a atteint les plus fortes prévalences. Dans les îles montagneuses (Madagascar, Anjouan, Mayotte), la prévalence diminue en allant du littoral vers les hauteurs et disparaît vers 600 mètres d'altitude. La filariose lymphatique diminue actuellement dans l'ouest de l'océan Indien, en particulier aux Comores, qu'il y ait eu une administration de masse de médicaments comme à Mayotte, ou non comme à Anjouan. *Culex quinquefasciatus*, qui pullule en cas d'urbanisation est probablement un très mauvais vecteur. Un programme mondial pour l'élimination des filarioses lymphatiques en tant que problème de santé publique d'ici 2020 a été mis sur pied en 2000 avec administration de masse de médicaments (AMM).

2.2. Etude clinique

Les filarioses lymphatiques, le plus souvent inapparentes, sont habituellement acquises pendant l'enfance, causant une dégradation du système lymphatique pendant la vie entière du sujet infecté.

Les tableaux cliniques sont dus aux vers adultes, vivants ou morts, aux germes des infections bactériennes secondaires, aux mf.

Les vers adultes causent une lymphangiectasie avec dysfonctionnement du système lymphatique. La mort des vers entraîne une réaction inflammatoire aiguë.

2.2.1. Formes asymptomatiques avec ou sans mf

2.2.2. Formes symptomatiques

2.2.2.1. Invasion : non spécifique, due à la migration des mf : fièvre, arthralgies, manifestations respiratoires asthmatiformes.

2.2.2.2. Etat : manifestations cliniques dues aux FA (manifestations aiguës dues à l'inflammation, manifestations chroniques dues au blocage des vaisseaux lymphatiques).

Manifestations aiguës (inflammation)

- lymphangites aiguës des membres, surtout des membres inférieurs : oedème inflammatoire et douloureux autour d'un cordon lymphangitique avec fièvre, arthralgies, souvent adénites régionales et deux caractères à retenir : progression centrifuge (de la racine vers les extrémités : lymphangite rétrograde) et fréquence des récurrences ;
 - épisodes génitaux aigus : funiculite aiguë, lymphangite du cordon spermatique, orchio-épididymite, lymphangite du sein chez la femme ;
 - adénites aiguës satellites d'une lymphangite (adénolymphangites) ou isolées, surtout de siège inguinal, pouvant se fissurer et entraîner une lymphorrhée ;
 - lymphangites aiguës profondes : fièvre filarienne, syndrome abdominal ou thoracique aigu.
- Ces manifestations aiguës sont d'évolution capricieuse avec guérison spontanée mais récurrences.

Manifestations chroniques ou tardives (blocage)

Dix à 15 ans après la première crise, d'autant que l'infection filarienne est négligée, surviennent :

- hydrocèle (rétention de liquide dans la tunique vaginale), secondaire à des épisodes de funiculite ou d'orchio-épididymite ou primitive,
- lymphoedème (ou gonflement d'un membre),
- varicocèle lymphatique, lymphangiome pédiculé,
- adénite chronique, adénolymphocèle : tumeur ganglionnaire molasse, inguinale,
- varices lymphatiques ou lymphangectasies avec ruptures externes (racine des membres, scrotum, grandes lèvres) ; internes ou profondes : ascite, chylothorax, chylolymphurie (chylurie par fistules lympho-urinaires, urines laiteuses ou eau de riz coagulant spontanément, récidivante, s'accompagnant souvent d'hématurie : hématochylurie),
- éléphantiasis, forme la plus avancée du lymphoedème : lésions dermo-hypodermiques avec peau pachydermique, desséchée, craquelée, éléphantiasis glabre ou verruqueux siégeant aux membres inférieurs, aux organes génitaux externes : scrotum, verge, vulve, pénis.

2.2.3. Les infections microbiennes secondaires au cours de la filariose lymphatique chronique (dues au streptocoque, au staphylocoque) : elles sont la cause de manifestations aiguës (dermatolymphangioadénites ou DLAA) avec une extension centripète ou ascendante. Elles jouent un rôle important dans l'évolution péjorative de la maladie. Elles nécessitent la recherche de facteurs de risques généraux et locaux, comme dans les dermohypodermites bactériennes aiguës.

2.2.4. Les manifestations « induites » par les mf

- le syndrome d'éosinophilie tropicale d'étiologie filarienne
- le poumon éosinophile tropical ou syndrome de Weingarten ou pneumonie à éosinophiles caractérisé par :
 - dyspnée, toux quinteuse, atteinte marquée de l'état général
 - râles sibilants ou sous crépitants
 - nodules à la radiographie pulmonaire et/ou au scanner (micro ou macronodules)
 - hyperéosinophilie sanguine
 - microfilarémie non décelable
 - mf dans poumons, foie, rate, ganglions.

C'est le poumon éosinophile filarien, du essentiellement à des mf lymphatiques, dans le cadre du poumon éosinophile (PE), décrit en 1969 par Carrington, caractérisé par une infiltration du parenchyme pulmonaire par des éosinophiles avec ou sans éosinophilie sanguine. Il est d'origine déterminée, essentiellement parasitaire, fugace (syndrome de Loeffler) ou prolongé (syndrome de larva migrans viscérale, poumon tropical de Weingarten) ou d'origine indéterminée : PE avec angéite, PE idiopathique.

En pratique, 40 millions de personnes présentent de fortes manifestations cliniques de la maladie, principalement le lymphoedème, l'éléphantiasis et les troubles de l'appareil uro-génital, notamment l'hydrocèle chez les hommes (15 millions souffrent de lymphoedème et d'éléphantiasis, 25 millions d'hydrocèle). Les manifestations cliniques observées en zone d'endémie (hydrocèle, lymphoedème et éléphantiasis) varient d'une zone d'endémie à l'autre : en Afrique, hydrocèle; en Inde, hydrocèle et lymphoedème.

2.3. Diagnostic

2.3.1. Diagnostic clinique

Un diagnostic différentiel est à évoquer : la **podoconiose**. Elle correspond à un éléphantiasis endémique non filarien. Elle est rapportée uniquement dans les contrées où le sol est d'origine volcanique et de type alcalin. Elle est décrite dans les pays où co-existent une haute altitude, des pluies abondantes, une population très pauvre marchant pieds nus. La podoconiose affecte environ quatre millions de personnes en Afrique orientale et centrale, en Amérique centrale et du Sud et en Asie du Sud-Est. Elle devient un fardeau en Afrique où elle a été signalée dans dix-huit pays : Angola, Burundi, Cameroun (prévalence : 0,5 %), Cap-Vert, Tchad, RDC, Guinée équatoriale, Ethiopie (prévalence : 4 %), Kenya, Madagascar, Mozambique, Niger, Nigeria, Rwanda, Sao Tomé et Príncipe, Soudan Tanzanie, Ouganda. La podoconiose se caractérise par une lymphangite oblitérante bilatérale, mais asymétrique, résultant de la pénétration de silice, suivie d'inflammation des lymphatiques. Le lymphoedème se développe progressivement et ressemble beaucoup à l'éléphantiasis filarien. Mais la transmission de la filariose ne s'effectue pas en altitude et les sérologies filariennes sont négatives. Il n'y a pas de traitement efficace. La maladie est évitable par une hygiène régulière des pieds, le port de chaussettes et de chaussures. La podoconiose est une maladie tropicale négligée.

2.3.2. Diagnostic biologique

Approche du diagnostic :

- hyperéosinophilie sanguine
- imagerie médicale : échographie scrotale avec le « *dancing worm* » (vers adultes en mouvement).

Diagnostic direct

- mise en évidence des mf sanguicoles sur les frottis sanguins : recherche nocturne de 22 h à 4 h pour les espèces à périodicité nocturne, diurne vers 13 h pour les espèces sub périodiques diurnes (examen direct, concentration).
- examen histologique : ganglions avec mise en évidence de FA et de mf.
- recherche d'antigènes sériques : l'anticorps monoclonal OG4C3 permet de détecter un antigène circulant spécifique de *W. bancrofti* par technique ELISA dans le sérum des filariens.
- test immunochromatique de mesure de l'antigène de *W. bancrofti* réalisable sur le lieu de soins (bandelettes *Alere Filariasis Test Strip* [FTS]®).

Diagnostic indirect : la sérologie

L'absence de mf chez de nombreux filariens (notamment ceux atteints d'éléphantiasis) a conduit à la mise au point de tests immunologiques à partir d'antigènes de vers adultes, en particulier de *Dipetalonema vitae* : présence d'anticorps par immunoélectrophorèse, immunofluorescence indirecte, ELISA,

PCR : elle permet la détection de *W. bancrofti* dans les échantillons de sang.

2.4. Traitement

2.4.1. Traitement médical

2.4.1.1. Trois médicaments sont microfilaricides

- **diéthylcarbamazine** (DEC) : NOTEZINE® : comprimés à 100 mg, posologie : 6 mg/kg/j en prise unique, 4 cures trimestrielles, effets secondaires : prurit, manifestations allergiques.
 - **ivermectine** (IVR) : SROMECTOL®, microfilaricide : posologie : 200 à 400 µg/kg en 1 prise, tous les 6 mois.
 - **albendazole** : ZENTEL®, microfilaricide, 400 mg x 2 fois par jour pendant 21 jours.
- Ils peuvent être associés : albendazole + ivermectine, albendazole + DEC pour réduire la microfilarémie. Il faut traiter même en l'absence de mf.
- Il faut éliminer suivant la zone géographique une loase ou une onchocercose associée avant mise en traitement.

2.4.1.2. Un médicament est macrofilaricide

La prescription de **doxycycline** est basée sur l'existence chez *W. bancrofti* d'une bactérie endosymbiotique *Wolbachia* qui est utile au développement du ver, à sa vitalité, à sa fertilité et à son embryogenèse. La doxycycline est prescrite à la dose de 200 mg/j pendant 8 semaines. Il s'agit d'un traitement macrofilaricide individuel et non pas d'une éradication de masse. Ce traitement entraîne une éradication de la microfilarémie, une division par deux de l'antigénémie et une disparition des vers adultes à l'échographie.

En cas de co-endémicité avec la loase, le traitement comporte albendazole seul + doxycycline.

2.4.2. Prise en charge des incapacités dues à la filariose lymphatique

Un ensemble minimum de soins est nécessaire :

- accès à la chirurgie pour l'hydrocèle,
- traitement des épisodes de DLAA pour les personnes présentant un lymphoedème ou un éléphantiasis,
- fourniture de médicaments filaricides (FA et mf)

2.4.2.1. Traitement local du lymphoedème

La prise en charge du lymphoedème consiste en un dépistage précoce, des soins cutanés, la prévention des lésions servant de porte d'entrée aux infections (lavage quotidien du membre atteint), des manœuvres simples pour favoriser le drainage lymphatique (élévation du membre et exercice physique), le portage de chaussures adaptées. Cette prise en charge permet de réduire les épisodes de DLAA et d'améliorer la vie du patient. Des projets pilotes à Madagascar, au Sri Lanka et à Zanzibar ont prouvé l'importance des soins locaux. Ainsi, à Madagascar, le pourcentage des sujets ayant des manifestations aiguës a diminué de 44,6 % avant traitement à 6,5 % après 4 mois de traitement local.

2.4.2.2. Prise en charge des DLAA

Devant un tableau clinique de «cellulite» chez un filarien (fièvre, douleurs et «échauffement» localisés, avec ou sans inflammation ou rougeur au niveau d'un membre ou des organes génitaux), une DLAA est suspectée et un traitement antibiotique prescrit : pénicilline V, amoxicilline ou si allergie, érythromycine. Une attention particulière doit être portée à l'état cutané des jambes et des pieds des filariens pour éviter les DLAA.

2.4.2.3. Prise en charge chirurgicale

C'est le traitement au stade chronique :

- traitement de l'hydrocèle (exérèse du sac)
- traitement de l'éléphantiasis des membres ; des organes génitaux : scrotum, sein,
- traitement des complications urinaires : chylurie.

2.5. Prévention

2.5.2. Administration de masse de médicaments (AMM)

L'AMM est la stratégie de chimioprévention recommandée par l'OMS pour interrompre la transmission de la FL. Elle consiste à traiter toutes les personnes justiciables d'un traitement dans toutes les zones d'endémie en leur administrant des schémas thérapeutiques d'ivermectine, de DEC et d'albendazole (IDA). L'OMS recommande des tournées multiples d'AMM, avec un taux de couverture efficace (administration de médicaments à plus de 65 % de la population totale).

L'AMM comporte une bithérapie de 600 mg de DEC + 400 mg d'albendazole une fois par an pendant 3 ans. Une étude a comparé la bithérapie à une trithérapie associant 6 mg/kg de DEC + 400 mg d'albendazole + 200 µg/kg d'ivermectine administrée en une seule fois. La trithérapie s'est avérée plus efficace, mais des effets indésirables ont été notifiés plus fréquemment d'autant que le compte des microfaires avant l'étude est élevé. Mais, l'AMM doit tenir compte de la présence ou non d'autres filarioses : l'onchocercose et/ou la loase.

En 2017, la couverture des AMM était de 52,4 % du nombre total de personnes qui en avaient besoin, avec 465,4 millions de personnes traitées dans 37 pays ayant notifié des données.

Dans la Région africaine, en 2017, l'AMM était nécessaire dans 32 pays. Neuf pays n'ont pas donné de données ou n'ont pas réalisé d'AMM. La couverture régionale a été de 59 %. Les pays de co-endémicité de la FL et de l'onchocercose ont utilisé à la fois l'ivermectine et l'albendazole, les pays de co-endémicité avec la loase ont utilisé l'albendazole seule. Dans l'océan Indien, les Comores ont

redémarré l'AMM, Madagascar n'a pas été en mesure de mettre en œuvre l'AMM en 2017 en raison de l'épidémie de peste.

Dans la Région des Amériques, l'AMM était nécessaire au Guyana, en Haïti et en République dominicaine. La couverture régionale a été de 52,4 %.

Dans la Région de la Méditerranée orientale, le Soudan a réalisé une AMM, mais la couverture régionale a été très faible de 14,9 %.

Dans la Région de l'Asie du Sud-Est, 5 pays ont réalisés une AMM (Inde, Indonésie, Myanmar, Népal, Timor-Leste) avec une couverture de 48,9 %.

Dans la Région du Pacifique occidental, 10 pays avaient besoin d'une AMM, dont la Polynésie française et la Nouvelle Calédonie. La couverture a été de 86,3% en Polynésie française. La Nouvelle-Calédonie n'a pas réalisé d'AMM. La couverture régionale a été de 44,3 %.

En novembre 2017, l'OMS a recommandé l'AMM au moyen d'IDA, donc d'une tri-thérapie (dans les pays sans co-endémicité).

2.5.3. Depuis 2000, l'OMS demande de réduire les **incapacités** causées par la filariose lymphatique. C'est le 2^{ème} élément de la stratégie du programme mondial pour l'élimination des filarioses lymphatiques. On compte toujours au moins 36 millions de cas d'hydrocèle et de lymphoedème. L'AMM, la prise en charge de la morbidité et la prévention des incapacités sont nécessaires pour éliminer la FL en tant que problème de santé publique. Le but est d'obtenir une couverture géographique de 100 % de l'ensemble de soins minimal dans toutes les zones dans lesquelles se trouvent des patients atteints de FL.

Références

- Champetier de Ribes G., Ranaivoson G., Rakotoherisoa E., Ramanampamonjy R., Randrianirina F. Résultats préliminaires de l'enquête épidémiologique et parasitologique sur la filariose de Bancroft à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur de Madagascar*, 1996, 63, 16 – 18
- Karam M., Ottesen E. La lutte contre les filarioses lymphatiques. *Med Trop*, 2000, 60, 291-296.
- OMS. Filariose lymphatique. *REH*, 2003, 78, 171-179.
- Taylor M.J., Makunde W.H., McGarry H.F. et coll. Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti* : a double-blind randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2005, 365, 2116-2121.
- OMS. Contribution informelle à la prévention des incapacités dues à la filariose lymphatique. *REH*, 2006, 81, 373-383.
- Carme B. Filarioses. *Revue du Praticien*, 2007, 57, 157-164.
- Chanteau S., Roux J.F. Filariose lymphatique de Bancroft : vers l'élimination dans le Pacifique. *Bull. Soc. Path. Exo.*, 2008, 101, 254-260.
- OMS Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique. *REH*, 2009, 84, 437-444..
- OMS Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique. *REH*, 2010, 85, 365-372.
- Nenoff P., Simon J.C. Muylowa G.K., Davey G. Podoconiosis-non-filarial geochemical elephantiasis-a neglected tropical disease? *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2010, 8, 7-14.
- OMS Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : rapport sur l'administration massive de médicaments, 2010. *REH*, 2011, 86, 377-388.
- OMS Prise en charge de la morbidité et prévention des incapacités dans le Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : déclaration de l'OMS. *REH*, 2011, 86, 581-585.
- Carme B, Esterre P. Filarioses. *EMC Maladies infectieuses*, 2012;9(2):1-19 [Article 8-514-A-20].
- OMS. Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : rapport 2011. *REH*, 2012, 87 346-356.
- OMS. Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : rapport de situation 2012. *REH*, 2013, 88, 389-399.
- OMS. Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : rapport de situation 2013. *REH*, 2014, 89, 409-418.
- OMS. Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : rapport de situation 2014. *REH*, 2015, 90, 489-504.
- OMS. Filariose lymphatique. Aide-mémoire n°102. Mai 2015.
- OMS. Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : rapport de situation 2015. *REH*, 2016 ; 91 : 441-460.
- OMS. Récapitulatif des données mondiales actualisées sur la mise en œuvre de la chimio-prévention en 2015 : le seuil du milliard est franchi. *REH* 2017 ; 92 : 589-593.

- OMS. Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : rapport de situation 2016. REH 2017 ; 92 :594-608.
- Deribe k, Cano J, Mei L et coll. Global epidemiology of podoconiosis. A systematic review. PLOS, Neglected Tropical Disease 2018 ; <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006324>..
- OMS. Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : rapport de situation , 2017. REH 2018 ; 93 : 589-602.
- King CL, Suamani L, Sanaka N et al. A trial of a triple-drug treatment for lymphatic filariasis. N Engl J Med 2018 ; 379 : 1801-1810.