

# MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

## Filariose lymphatique

Actualités 2017

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 31/01/2018

[www.medecinetropicale.com](http://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 diéthylcarbazine, 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 macrofilaire (FA) et un stade larvaire ou microfilaire (mf). Il y a nécessité d'un hôte intermédiaire (HI : moustique vecteur) pour que la larve devienne infestante. Les FA vivent dans le système lymphatique ou le tissu sous-cutané, les mf dans le sang, dans le tissu sous-cutané ou dans le corps même de la filaire et le milieu extérieur.

Les filarioses pathogènes comprennent :

- les filarioses lymphatiques : les FA vivent dans le système lymphatique, les mf dans le sang. Elles 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>
<b>Périodique nocturne</b>	Amérique, Afrique, océan Indien, Asie	Asie du Sud-est	Timor et îles voisines
<b>Sub-périodique diurne</b>	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 pour *W. bancrofti* l'homme, pour *B. malayi* et *B. timori* les hommes et les animaux.

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 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<sup>ème</sup> 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 sur 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, chylolympurie (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 siègeant 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 dermo-hypodermites 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. L'Ethiopie est le pays le plus touché, ainsi que l'Amérique centrale et le nord de l'Inde. La lymphangite oblitérante bilatérale, mais asymétrique, résulterait 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, d'où l'intérêt de la prévention par le port de chaussures.

### 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 dans le sérum des filariens un antigène circulant spécifique de *W. bancrofti* par technique ELISA.
- 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**

**2.5.1. Lutte anti-vectorielle :** élimination des gîtes larvaires et moustiquaires imprégnées d'insecticides.

##### **2.5.2. Administration de masse de médicaments (AMM)**

Le Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique, lancé en 2000 a pour objectif d'éliminer la filariose lymphatique en tant que problème de santé publique en 2020. L'AMM contre la FL consiste à administrer chaque année pendant au moins 5 ans une association de médicaments en dose unique à toutes les personnes vivant en zone d'endémie.

Il s'agit de l'une des 3 associations suivantes de médicaments antihelminthiques : albendazole (400 mg) + citrate de diéthylcarbamazine (6 mg/kg) ; albendazole (400 mg) + ivermectine (150-200 µg/kg) dans les zones où l'onchocercose est co-endémique, ou albendazole (400 mg) de préférence 2 fois par an, dans les zones où la loase est co-endémique.

En 2016, sur la base des informations reçues par l'OMS au 30 septembre 2017, 53 pays dans le monde nécessitaient une AMM, 40 sont parvenus à mener au moins une tournée d'AMM dans toutes les unités de mise en oeuvre (UMO) d'endémie. La couverture des AMM était de 57,9% parmi les populations qui en avaient besoin, avec 495,6 millions de personnes traitées dans les 40 pays ayant envoyés des rapports. On estime que 28,2 millions d'enfants d'âge préscolaire et 135,1 millions d'enfants d'âge scolaire ont été traités.

En Afrique, 211,1 millions de personnes ont été traitées. La couverture régionale a été de 56,9%, en progression au cours de ces 5 dernières années. Le Togo a été le premier pays de la Région à éliminer la FL. L'Angola et le Tchad ont lancé leurs premières campagnes d'AMM ; la Côte d'Ivoire, le Mozambique, la Zambie sont parvenus pour la première fois à étendre l'AMM à toutes les UMO d'endémie. Mais, l'AMM n'a pas été mise en oeuvre dans toutes les UMO d'endémie en Ethiopie, en Guinée, à Madagascar, au Nigeria et en RDC. L'AMM dite être instaurée en Guinée équatoriale, à Sao Tomé-et- Príncipe et au Soudan du Sud. Aux Colores, elle doit être redémarrée,

Dans toutes les zones de co-endémicité de l'onchocercose ou de la loase, 64,2 millions de traitements ont été administrés. L'ivermectine seule a été administrée pour la co-infection onchocercose+ FL. Aucun pays n'a utilisé uniquement l'albendazole pour la co-infection loase + FL.

Dans la Région des Amériques, 4,1 millions de personnes ont été traitées. La couverture régionale a été de 52,6%. L'AMM demeure nécessaire dans les 4 pays d'endémie : le Brésil, la République dominicaine, la Guyane et Haïti.

Dans la Région de la Méditerranée orientale, 0,9 million de personnes ont été traitées. La couverture régionale a été de 6,9%. L'Égypte et le Yémen n'ont plus besoin d'AMM. Le Soudan a repris ses activités d'AMM dans quelques UMO d'endémie connues du pays.

Dans la Région de l'Asie du Sud-Est, 272,9 personnes ont été traitées. La couverture régionale a été de 60,7%. L'AMM demeure nécessaire dans 5 des 9 pays d'endémie : Inde, Indonésie, Myanmar, Népal, Timor-Leste. Le Bangladesh, la Thaïlande, les Maldives et le Sri Lanka sont en phase de surveillance.

Dans la Région du Pacifique occidental, 6,5 millions de personnes ont été traitées. La couverture régionale a été de 44,3%. L'AMM demeure nécessaire dans 11 pays : Brunei Darussalam, Fidji, Polynésie française, Laos, Malaisie, Micronésie, Nouvelle Calédonie, Papouasie Nouvelle-Guinée, Philippines, Samoa, Tuvalu. A l'exception de la Nouvelle-Calédonie et de la Papouasie Nouvelle-Guinée, tous les pays de la Région ont mis en œuvre l'AMM dans toutes les UMO d'endémie. Six pays remplissent les critères de validation : Îles Marshall, Tonga, Viet Nam, Wallis-et-Futuna, Kiribati, Palaos.

De nouveaux protocoles d'AMM ont été élaborés en 2016 : association de 3 médicaments : ivermectine, diéthylcarbamazine, albendazole (IDA) au lieu de 2 médicaments (IA ou DA), 2 AMM par an au lieu d'une.

**2.5.3.** Depuis 2000, l'OMS demande de réduire les **incapacités** causées par la filariose lymphatique. C'est le 2<sup>ème</sup> 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 UMO où 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. Macrofilicidal 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.
- Carne 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. Muiylova 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.
- Carne 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.