Zeitschrift: Acta Tropica

Herausgeber: Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)

Band: 10 (1953)

Heft: 3

Artikel: La pathogénie des filarioses humaines, examinée à la lumière des récents progrès thérapeutiques

Autor: Rodhain, J.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-310462

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 15.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

La pathogénie des filarioses humaines, examinée à la lumière des récents progrès thérapeutiques.

Par J. RODHAIN [1].

(Reçu le 10 juillet 1953.)

Lorsque, en 1931, la Société de Pathologie Exotique de Paris me fit le grand honneur de m'attribuer la Médaille d'Or de A. Laveran, je choisis comme thème de la conférence qu'on attendait de moi : « Les filarioses de l'Afrique tropicale, rôle pathogène, les réactions allergiques qu'elles provoquent ».

A cette époque nos connaissances sur ces questions étaient encore fragmentaires. Persuadé de l'intérêt qu'elles présentaient, je terminais mon exposé en disant : « L'étude des filarioses offre encore maints aspects inconnus dont l'examen réserve à ceux qui s'y consacreront des observations captivantes. Il reste là pour les médecins coloniaux, qu'anime l'esprit scientifique, un vaste champ ouvert à leur activité. »

Sept ans plus tard, rapporteur des filarioses humaines au 3e Congrès International de Médecine Tropicale et du Paludisme, tenu à Amsterdam en 1938, j'ai fait un exposé général sur la pathogénie des filarioses.

Déjà alors nos connaissances avaient progressé, mais depuis, grâce surtout aux découvertes récentes de la chimiothérapie, elles se sont considérablement enrichies. Ces progrès ont mis en lumière des manifestations qui sont de nature à éclaircir le mécanisme de certains phénomènes morbides qui caractérisent le parasitisme par les filaires chez l'homme.

J'ai pensé qu'à quatorze ans de distance il serait intéressant d'exposer devant le cinquième congrès jusqu'à quel point ces progrès ont fait avancer nos connaissances sur la pathogénie même des filarioses.

Maintenant au vocable filariose son sens restreint, je n'envisagerai pas le parasitisme de l'homme déterminé par l'ancienne filaire de Médine, *Dracunculus medinensis*.

Remarques préliminaires.

Contrairement à ce qui est connu pour certains autres groupes d'helminthes, *la pénétration dans l'organisme humain* des formes larvaires infestantes ne semble pas s'accompagner d'une réaction générale ni locale appréciable.

[1] Communication présentée aux 5mes Congrès Internationaux de Médecine Tropicale et du Paludisme, Istanbul, 28 août-4 septembre 1953.

Nous ne connaissons d'ailleurs rien de précis sur l'évolution immédiate, dans nos tissus, des larves échappées du proboscis des insectes vecteurs (moustiques, chrysops, simulium, culicoïdes) qui nous infectent. Nous ignorons quelle voie directe ou détournée elles peuvent suivre avant de se localiser dans des situations bien différentes où nous les rencontrons à l'état adulte.

Cette première remarque, qui reflète la carence d'un animal d'expérience pour les filaires de l'homme, reste encore vraie actuellement.

Il est bien connu, d'autre part, que la présence des filaires adultes peut rester insoupçonnée pendant de longues périodes par l'absence de tout signe morbide apparent. Leur parasitisme, pourtant, trace de bonne heure sa signature dans le sang, par l'apparition d'une éosinophilie qui peut varier d'intensité, mais semble ne manquer jamais, et dont la répercussion sur les manifestations cliniques, qui peuvent survenir ultérieurement, n'est pas démontrée. Cette éosinophilie relève d'une substance propre qui semble commune à beaucoup d'helminthes, et j'ai pu la reproduire expérimentalement pour *Onchocerca volvulus*.

Elle atteint son degré le plus élevé dans l'infestation par *Loa loa* et paraît bien moins accusée dans celle due à *Dipetalonema perstans*. La présence de l'antigène vermineux dans l'organisme humain détermine aussi l'apparition d'anticorps que divers procédés de déviation du complément ont permis de mettre en évidence. L'élaboration même de ces anticorps ne paraît pas non plus liée nécessairement à l'apparition de signes cliniques visibles.

Ces remarques faites, il est nécessaire, pour la clarté de ce qui va suivre, de rappeler en grands traits l'ensemble des signes morbides que l'on rattache aux filarioses, ainsi que l'interprétation admise pour leur pathogénie. Ainsi que je le disais dans mon rapport de 1938, on peut mettre ces signes en rapport :

les uns avec l'irritation locale provoquée par les vers adultes, morts ou vivants ; les autres avec des réactions à distance de nature allergique ou toxique ; les autres, enfin, avec la présence des formes larvaires.

Nous les examinerons successivement dans cet ordre :

I. Manifestations morbides relevant d'une réaction locale provoquée par les filaires adultes.

a) Le type de ces manifestations est constitué par la réaction conjonctivale qui développe autour d'*Onchocerca volvulus* un nodule de tissu fibreux. L'action est *directe, fréquente* et *évidente*. Sans doute, elle peut faire défaut, traduisant un état anallergique, mais en général, elle existe.

L'histologie de ces néoformations a été soigneusement étudiée. Leur point de départ d'un vaisseau lymphatique n'est plus admis actuellement. Leur structure n'est pas celle d'un fibrome proprement dit, mais se rapproche de celle du tissu granulomateux tel qu'il se développe autour de corps étrangers.

En général, l'évolution de ces nodules est indolore : d'après nos observations, ils ne deviennent douloureux que lors de traumas qu'ils subissent ou par suite de pression que le poids du corps exerce sur eux durant le sommeil. D'HOOGHE, le premier, et après lui d'autres auteurs sont d'avis qu'ils seraient le siège de poussées congestives et deviendraient sensibles à certains moments, correspondant à l'activité génitale, notamment à la ponte des larves. Il n'existe pas de preuves certaines de ces affirmations.

On peut dire que la règle est qu'ils ne suppurent pas, ce qui n'exclut nullement qu'ils puissent être englobés dans des abcès et éliminés avec le pus de ces derniers, sans être directement cause du processus inflammatoire.

Leur mort n'entraîne pas de phénomènes réactionnels particuliers, du moins ne sont-ils pas subjectivement appréciables. Les cadavres peuvent, après désagrégation, être résorbés, les cellules géantes prenant une part active à ces processus. Ces nodules déparasités peuvent alors parfois constituer des nodosités juxta-articulaires. D'autre part, la dégénérescence en masse des nodules volumineux peut aboutir à leur liquéfaction partielle. Adhérant au périoste, ils peuvent à des degrés divers, lorsqu'ils sont localisés au voisinage des articulations, apporter une gêne à certains mouvements.

b) Un deuxième type de réaction locale directe au voisinage de la filaire se retrouve dans les lésions qui se développent dans les lymphatiques autour de *Wuchereria bancrofti* et qui peuvent aboutir à l'obturation, au moins partielle, des vaisseaux.

Elles ont été décrites d'abord par MANSON-BAHR, puis plus en détail par O'CONNOR et plus récemment par W. B. WARTMAN. D'après ce dernier auteur, l'irritation chronique qu'occasionne la macrofilaire se traduit par la prolifération de l'endothélium et des cellules conjonctives, allant jusqu'à la constitution de masses polypoïdes faisant saillie dans la lumière du vaisseau lymphatique.

A un premier stade l'obstruction des lymphatiques n'étant pas complète, il ne se développe point de phénomènes inflammatoires aigus, mais il peut résulter un certain degré de stase et d'œdème.

Lorsque le parasite englobé dans le processus réactionnel qu'il a suscité meurt, les phénomènes s'accentuent, les parois des lymphatiques s'infiltrent, et il se forme des caillots thrombosiques avec

obstruction complète de la lumière vasculaire. Soit que la filaire subisse la calcification, soit qu'elle se désagrège et se résorbe, les réactions qui se développent autour de ses restes amènent l'oblitération du vaisseau lymphatique qu'elle habitait, et ils peuvent même entraîner la sclérose de vaisseaux voisins.

D'après O'CONNOR, aucune intervention microbienne n'est nécessaire pour aboutir à ce résultat.

Les réactions déclenchées par les toxines ou protéines qui diffusent hors des parasites en désagrégation pourraient être cause de lymphangites aiguës.

Quant à l'obstruction des vaisseaux, d'après le siège où elle se produit, elle peut entraîner des troubles divers qui constituent pour la filaire de Bancroft le tableau clinique de la lymphiectasie, des varices lymphatiques, du varicocèle lymphatique, de l'adénolymphocèle, du lymphangiome inguino-scrotal et du lymphoscrotum.

D'un autre côté, la rupture des vaisseaux lymphatiques dilatés peut donner lieu à des lymphorragies, qui, d'après le point où elles se produisent et l'endroit où se déverse le liquide, portent les noms de chylurie, chylocèle, ascite chyleuse, chylothorax, diarrhée chyleuse, lymphoscrotum.

Ce sont là des manifestations qui peuvent relever exclusivement du parasitisme de *Wuchereria bancrofti* et dont la pathogénie n'exige l'intervention d'aucun organisme microbien.

Il semble en être de même de la lymphangite aiguë et récidivante qui conduit à l'éléphantiasis dit des Arabes, dont l'étiologie est encore discutée.

Nous retrouvons, partiellement du moins, ces manifestations lorsqu'il s'agit de *Wuchereria malayi* et de *Wuchereria pacifica*.

Notons que ces réactions locales font entièrement défaut au voisinage des parasites adultes de *Loa loa, Dipetalonema perstans* et *Mansonella ozzardi*.

Essentiellement mobile, la première chemine dans le tissu conjonctif sans irriter et, lorsqu'elle vient à succomber, s'incruste de calcaire. Autour de petites concrétions pierreuses enkystées qu'on rencontre parfois dans le mésentère, il n'existe pas de trace d'inflammation. Celle-ci peut avoir existé, il est vrai, momentanément autour du cadavre, mais ne laisse en tout cas pas de résidu appréciable. L'étiologie des manifestations neuro-cérébrales qu'on a tendance à rattacher à *Loa loa* reste à démontrer.

Quant à *Dipetalonema perstans* et *Mansonella ozzardi*, localisées dans le tissu conjonctif ou graisseux de divers organes abdominaux, leur présence ne se révèle par aucun signe net de réaction quelconque.

Nous ignorons ce qui se passe au voisinage direct de *Dipetalonema streptocerca.*

II. Des manifestations morbides relevant d'une réaction générale allergique ou toxique.

Les « Calabar swellings » ou œdèmes erratiques qui accompagnent si fréquemment l'infestation par *Loa loa* en constituent le type. Leur pathogénie, longtemps discutée, est actuellement bien éclaircie ; ils relèvent, sans conteste, de réactions allergiques, et toute discussion à ce sujet ne ferait qu'alourdir ce texte.

On peut en dire autant des autres manifestations cutanées, telles que les éruptions prurigineuses diverses qui, au cours de ces dernières années, ont été signalées chez les porteurs de *Loa loa.* L'absence de vers adultes ainsi que de microfilaires au niveau de ces manifestations doit être soulignée. Les manifestations éruptives prurigineuses diverses, qui accompagnent si fréquemment le parasitisme par *Onchocerca volvulus,* relèvent du même mécanisme pathologique.

La répétition de ces poussées prurigineuses peut conduire à la pachydermie et à la lichénification de la peau.

Le rôle que jouent les microfilaires dans le déclenchement de ces réactions tégumentaires ne semble plus laisser de doute actuellement, ainsi que nous le verrons plus loin.

L'origine anaphylactique des « Calabar swellings » et de l'onchocercose cutanée explique la diversité dans l'intensité et la fréquence des signes cliniques qui sont loin de se manifester chez tous les sujets parasités. O'Connor rattache les poussées aiguës de lymphangite filarienne à des réactions de même nature. Elles auraient leur point de départ dans des foyers où des adultes de *Wuchereria bancrofti* mortes sont en voie de désagrégation. Les toxines ou protéines, diffusant des cadavres des macrofilaires et des microfilaires, déclencheraient les phénomènes réactionnels. Ceux-ci ne relèveraient nullement de bactéries que la culture ne permet d'ailleurs pas toujours d'isoler.

La répétition des accès, conduisant à l'éléphantiasis, serait assurée par l'hyperfilarisation que des recherches histologiques systématiques ainsi que la radiographie ont permis à l'auteur américain de reconnaître.

Parmi les manifestations morbides de la filariose humaine, l'onchocercose oculaire est certes la plus grave. Observée d'abord en Amérique par Robles au Guatémala (1919), elle ne fut décrite en Afrique qu'en 1932 par Hissette. D'après ce dernier, toutes les formes cliniques se rattachent à l'iridochoroïdite, avec ou sans manifestations de la cornée, se traduisant par de la kératite ponctuée.

La localisation de plus de 90 % des nodules vermineux sur le crâne et les améliorations partielles obtenues à la suite de leur exérèse avaient fait croire d'abord à ROBLES et CALDERON que les lésions oculaires étaient dues à l'action directe des toxines émanant des nématodes inclus dans les néoformations fibreuses. Mais bientôt les nombreux insuccès après l'intervention chirurgicale sur les nodules et la découverte par OCHOTERENA, confirmée par R. P. STRONG, de la présence de microfilaires dans les yeux des malades, firent orienter la pathogénie de l'onchocercose oculaire vers une conception nouvelle : l'action irritante des microfilaires mortes ou cheminant dans les fentes lymphatiques du tissu conjonctif de l'œil.

Et ceci nous amène à examiner le rôle pathogène possible des microfilaires.

III. Manifestations morbides en rapport avec les microfilaires.

L'observation clinique montre que chez l'homme, comme chez les animaux, des microfilaires, en nombre souvent énorme, peuvent circuler dans le sang, de nuit et de jour, sans provoquer de troubles généraux apparents. Il en est certainement ainsi pour les microfilaires à gaine de *Wuchereria bancrofti, W. malayi, W. pacifica* et *Loa loa,* comme des microfilaires sans gaine de *Dipetalonema perstans* et *Mansonella ozzardi.*

Comme il est indéniable que chaque jour un certain nombre de ces embryons filariens se désagrègent et sont résorbés, il était rationnel d'admettre que ni leurs cadavres ni leurs produits de désagrégation n'engendrent des symptômes morbides généraux apparents.

Quant aux embryons de *Onchocerca volvulus,* la question apparaissait plus complexe. Voici ce que j'écrivais en 1938 à ce sujet : « La localisation normale de ces microfilaires est le tissu conjonctif dense, elles y cheminent dans les espaces lymphatiques et leur lieu de prédilection est certes le derme cutané .»

« On les retrouve, d'autre part, communément dans la lymphe des ganglions principalement de ceux des régions où sont localisés les nodules vermineux. Leur cheminement dans les espaces lymphatiques du chorion est certainement plus lent que celui des microfilaires sanguicoles, et il semble logique d'admettre que c'est dans le derme aussi que la majorité de ces embryons arrivés au terme de leur vie périssent et sont résorbés. »

Ainsi, quoique nous ne possédions aucune donnée précise quant à la durée même de leur existence, il paraissait certain que leur présence en un point donné du derme est plus longue que ne l'est celle des microfilaires sanguicoles en n'importe quel endroit de l'organisme. C'est sans doute là une des raisons, jointe à leur spécificité

propre, qui détermine l'irritation que l'examen histologique de la peau révèle lorsque celle-ci est envahie par les embryons de *Onchocerca volvulus*. Il apparaît très probable aussi que l'hyperplasie conjonctive, qui se développe dans certains ganglions lymphatiques en présence des microfilaires, pouvait être rapportée à un processus d'irritation chronique déterminé par les embryons filariens.

Leur présence dans les lésions oculaires de l'onchocercose doit également leur faire attribuer un rôle dans la production de ces altérations tissulaires du globe oculaire.

Mais la question qui restait toujours posée est celle de savoir si les lésions, tant celles du derme que celles des ganglions et de l'œil, résultent de l'*action irritante directe exercée par les microfilaires seules ou si elles sont conditionnées par la sensibilisation préalable de l'organisme par les macrofilaires*.

Que nous ont appris au sujet du rôle respectif des macrofilaires et des microfilaires dans la pathogénie des phénomènes morbides qui caractérisent les filarioses les nouvelles thérapeutiques actives contre ces parasitoses ?

Rappelons que les toutes premières tentatives thérapeutiques contre les filarioses humaines remontent à 1909 et 1910. LEMOINE, 1909, en employant l'atoxyl, avait vu disparaître les microfilaires et THIROUX, en 1910, constate l'effet de l'émétique d'aniline. Si nous rappelons ces essais, c'est que certains antimoniaux et arsenicaux sont encore actuellement à l'ordre du jour et ont donné des résultats définitifs chez l'homme. A vrai dire, c'est un antimonial, la Fouadine, qui s'est, le premier, révélé être un médicament vraiment curatif pour la filariose du chien déterminée par *Dirofilaria immitis*.

Chez les chiens traités, la disparition des microfilaires est progressive. Elle suit la mort des adultes, aucune réaction du type anaphylactique n'est signalée.

Chez l'homme, c'est JAMES T. CULBERTSON qui a remis les antimoniaux en honneur après qu'il eut constaté l'activité du Neostibosan et du Neostam dans la filariose du « cotton rat ». Sur 35 patients infestés de *Wuchereria bancrofti*, traités par le Neostibosan, 27 semblent bien avoir été définitivement déparasités.

Aucun de ces malades ne montra de réaction particulière, autre que celles propres au produit. Comme chez le « cotton rat », la disparition des microfilaires est progressive, les embryons n'étant pas directement sensibles au médicament. Il obtint également des résultats durables avec une série d'autres antimoniaux ainsi qu'avec un arsenical, le Melarsen oxyde.

L'action de ces médicaments sur les vers adultes se traduit par l'apparition de nodules, atteignant parfois 1 cm. de diamètre.

L'étude histologique d'un de ces nodules excisé, qui était apparu

dans le sac scrotal, révéla la présence d'un ver mort entouré d'une zone inflammatoire étendue, faisant penser à un phénomène d'Arthus. Aucun symptôme d'ordre général n'est signalé comme accompagnant l'apparition de ces nodules. Ceux-ci diminuent progressivement de volume, pour se résoudre en petits grains durs, ne disparaissant qu'après plusieurs mois. L'auteur américain ajoute que l'apparition de ces nodules fut constatée également chez des patients traités par le produit arsenical.

H. W. BROWN s'est servi contre la filariose de Bancroft de l'anthiomaline, obtenant une réduction considérable progressive des microfilaires chez un certain nombre de parasités. Cette diminution n'est, en général, que temporaire, ce qui signifie que les adultes n'ont pas été tués. L'auteur note diverses réactions que nous connaissons pour être propres aux antimoniaux. Si nous signalons cette étude, c'est qu'il n'y est pas fait mention d'apparition de nodules, fait négatif que nous mettons en rapport avec la survivance des parasites.

En ce qui concerne encore les arsenicaux, C. F. OTTO et T. H. MAREN, et plus tard, C. F. OTTO, H. W. BROWN et N. D. THETFORD ont publié une série de travaux rapportant des essais qu'ils ont faits dans le traitement des filarioses du « cotton rat », du chien et de l'homme. Ils semblent bien avoir obtenu des résultats durables chez ce dernier avec un nouvel arsenical trivalent improprement appelé Arsenamide, en réalité le (p-bis-carboxymercapto)arsenobenzamide.

La réduction du nombre des microfilaires est assez rapide, mais nullement brutale. Les auteurs disent : « Le traitement fut bien supporté. » Chez 18 nègres porteurs de *Microfilaria bancrofti* asymptomatiques, ils signalent comme réaction du gonflement douloureux du scrotum, phénomène qu'ils mettent, avec raison pensons-nous, en rapport avec l'atteinte des macrofilaires par le médicament.

Une véritable révolution dans la thérapeutique des filarioses fut la mise en évidence de l'action hautement filaricide de certains dérivés de la pipérazine, par un groupe de chercheurs américains, dont R. HEWITT, des laboratoires Lederle à Pearl River, New York. Parmi ces produits, le 1-diethyl-carbamyl-4-methylpiperazine hydrochloride, connu sous le nom d'Hetrazan, se montra peu toxique pour l'homme et hautement actif, administré « per os ». Il a fait l'objet de multiples essais contre les diverses filarioses de l'homme.

Il est essentiellement microfilaricide pour presque tous les embryons de ces filarioses, mais diversement actif contre les adultes [2].

[2] D'après les recherches de *Hawking*, l'Hétrazan exercerait sur certaines microfilaires une action rappelant celle des opsonines, les embryons filariens subissant ensuite la phagocytose par les cellules du tissu réticulo-endothélial. Cette interprétation est difficilement explicable.

Son action la plus complète s'exerce contre *Loa loa* dont il tue et les embryons et les adultes. De l'examen de très nombreuses publications qui ont suivi la première de G. J. STEFANOPOULO et J. SCHNEIDER, il résulte que, administré à raison de 3 à 6 mg. par Kilo pendant 7 à 10 jours, on peut obtenir dans les cas récents, une guérison définitive de la loase. Les rechutes qui se traduisent par la réapparition des microfilaires dans le sang et la répétition des « Calabar swellings » obéissent à la reprise du traitement. Celui-ci, pour aboutir à la destruction définitive des vers, exige souvent 2 et même 3 cures. Les microfilaires disparaissent rapidement du sang dès les 24 premières heures après le traitement et ne sont généralement plus décelables après 48 heures. L'action sur les adultes se manifeste par une sensation de reptation sous la peau et parfois par l'élimination spontanée ou la mort de la filaire qui, sans provoquer d'œdème, forme un petit nodule, sous-cutané, adhérent.

Dès les premières heures du traitement il peut se déclarer des réactions diverses, variant d'ailleurs d'intensité et de durée d'un patient à l'autre. Les plus fréquentes sont des troubles digestifs, gastralgies, du prurit, des céphalées et des arthralgies, des œdèmes, plus rarement de la fièvre. Dans la série de près de 200 malades traités, SCHNEIDER renseigne 2 poussées transitoires de subictère.

Ces manifestations sont, à n'en pas douter, de nature anaphylactique ; elles sont atténuées par l'emploi d'antihistaminiques. La précocité de leur apparition prouve qu'elles correspondent à la destruction massive des microfilaires à un moment où les macrofilaires ne sont pas encore tuées. Autour de ces dernières, lorsqu'elles sont mortes, se produit une réaction peu étendue et qui reste localisée.

L'éosinophilie du sang augmente transitoirement, pour disparaître après guérison.

L'action du médicament sur la filariose de Bancroft, si elle est tout aussi spectaculaire, est pourtant moins profonde. Nous en trouvons la première bonne relation dans le travail de D. SANTIAGO STEVENSON, J. OLIVER GONZALES & REGINALD HEWITT et dans celui de MICHAEL KENNEY & R. HEWITT. Les premiers ont administré l'Hétrazan à 26 patients infectés de *Wuchereria bancrofti* à raison de 0,5 à 2 mg. par kilo de poids 3 fois par jour. Le nombre de microfilaires du sang circulant diminua rapidement chez 9 patients, le sang étant négativé après 48 heures. L'observation ultérieure montra que 13, soit 56,5 pour cent des traités n'avaient plus de microfilaires dans le sang 15 mois après la cure.

L'expérience des seconds auteurs porta sur 296 filariens. Elle confirme la rapide disparition des microfilaires du sang et l'heureux résultat sur les manifestations cliniques, *notamment sur certains cas d'éléphantiasis débutant.*

Ici encore, le début du traitement est marqué par des réactions du type allergique qui, chez la majorité des patients, éclatent au deuxième jour suivant les premières doses. Elles durent habituellement 48 heures : fièvre, céphalée, malaise général, douleurs dans les lombes et les articulations ; plus rarement des éruptions cutanées prurigineuses. La précocité de ces manifestations est, sans conteste, en rapport avec la destruction des microfilaires. Celles plus tardives, comprenant des douleurs dans les testicules, dans l'aine, gonflement temporaire des membres, des testicules et de l'aine, sont à mettre sur le compte de l'atteinte des adultes.

Des réactions semblables se produisent d'après T. WILSON lorsqu'il s'agit de *Wuchereria malayi* : leur intensité très grande est attribuée par l'auteur, en partie à la spécificité du ver, en partie au grand nombre de microfilaires circulant dans le sang.

C'est sans doute aussi à leur spécificité propre qu'il faut attribuer la grande bénignité des réactions qui suivent la destruction rapide des embryons de *Dipetalonema streptocerca* qui, d'après les essais de M. WANSON, G. BORGERS et L. PANNIER, se sont montrés très sensibles à l'action de la 1-diethylcarbamil-4-methylpiperazine.

On peut en dire autant de *Mansonella ozzardi* qui obéit également à la Notézine (Hétrazan).

En ce qui concerne *Onchocerca volvulus,* la disparition des embryons filariens du derme et des ganglions sous l'influence de l'Hétrazan est rapide. Elle s'accompagne de réactions qui peuvent être d'une violence telle qu'elles constituent une menace pour la vie même, lorsque les doses médicamenteuses fortes sont appliquées d'emblée. D'après WANSON, la première dose, soit 50 ou 100 mg., provoque toujours, dans les deux premières heures, de violentes réactions cutanées, ganglionnaires et quelquefois conjonctivales qui atteignent leur maximum d'intensité vers la 16e ou la 24e heure. Dans les 3 ou 4 jours qui suivent, l'insomnie est fréquente, l'hypotension artérielle modérée, le prurit féroce et généralisé. Un clocher thermique s'observe toujours le 2e jour : l'hyperthermie comprise entre 37,5° et 39,5° rétrocède dès le 4e jour. Ces réactions sont la réponse anaphylactique des tissus au déversement d'antigènes provenant des microfilaires détruites, car les adultes ne sont atteints par la médication que lorsque celle-ci est prolongée, et encore ne le sont-ils que très partiellement.

Ainsi, qu'il s'agisse de *Loa loa,* de *Wuchereria bancrofti* ou *malayi* ou de la variété *pacifica,* ou bien d'*Onchocerca volvulus,* les réactions précoces qui suivent l'action de l'Hétrazan font indubitablement suite à la destruction massive des microfilaires. Le rôle antigénique de celles-ci se trouve ainsi définitivement établi.

S'il en fallait encore d'autres preuves, nous en trouvons une pre-

mière dans l'absence de ces réactions lorsque le diethyl-ethylcarbamazine est administré à des porteurs d'embryons de *Dipetalonema perstans* qui, d'après certains auteurs, sont moins sensibles à la médication.

Une deuxième encore résulte du fait de l'apparition tardive de ces réactions, lorsque l'on traite les sujets atteints d'onchocercose par le Bayer 205, dont l'action destructrice sur les microfilaires est plus lente que celle de l'Hétrazan. D'après WANSON, elles ne débutent qu'après l'injection du 5e ou du 6e gramme du médicament et s'accompagnent alors de fièvre qui peut être très élevée et se maintenir à 39-40 durant plusieurs jours, voire parfois 2 semaines.

On peut se demander cependant si la fièvre persistante qui se manifeste à partir de l'introduction du 5e ou 6e gramme de Bayer 205 n'est pas en rapport avec l'atteinte des vers adultes dont un certain nombre succombe à partir de ces doses médicamenteuses.

Les nouvelles thérapeutiques actives ont ainsi mis en lumière le rôle antigénique des microfilaires. Que nous ont-elles appris concernant celui des macrofilaires ?

Nous avons signalé la formation de petits nodules réactionnels autour des cadavres de *Loa loa,* les douleurs dans les testicules et dans l'aine, des gonflements qui atteignent aussi des membres, lorsqu'il s'agit de *Wuchereria bancrofti.* Ici aussi se produisent de petits nodules autour des vers morts. En ce qui concerne *Onchocerca volvulus,* pour lequel les nodules permettent une localisation précise des vers vivants, nous notons, d'après WANSON, la congestion douloureuse, accompagnée ou non de sensations de pulsation comme d'un abcès. Les tissus avoisinants ne participent pas à la réaction.

En réalité toutes ces réactions sont d'ordre mineur, comparées à celles qui accompagnent la destruction des embryons. Tout se passe comme si la destruction de ces derniers avait désensibilisé l'organisme au point que le déversement de l'antigène émanant des cadavres des adultes ne provoque plus de symptômes généraux.

A la lumière de ces données, la pathogénie des filarioses permet une interprétation qui peut être énoncée comme suit :

Au cours du parasitisme de l'organisme humain par les filaires, ce dernier est sensibilisé par les adultes qui émettent des embryons doués de propriétés antigéniques. Leur destruction massive provoque des réactions allergiques locales et générales, d'ordre et d'intensité divers en rapport avec le nombre et la spécificité des microfilaires détruites. Elles sont caractéristiques au point que l'épreuve thérapeutique qui détermine leur apparition permet, en cas de diagnostic, de détecter l'étiologie filarienne.

En dehors de l'intervention thérapeutique au cours de l'évolution des filarioses, nous voyons se produire ces manifestations sous des

aspects variés. Les plus accusées sont, sans doute, les lymphangites des filarioses, provoquées par *Wuchereria bancrofti* et les espèces voisines. Localement, elles expliquent les altérations pouvant aboutir à l'oblitération plus ou moins complète des vaisseaux lymphatiques et déterminer les divers signes en rapport avec la stase du courant lymphatique. Leur répétition est à l'origine des divers états éléphantiasiques.

Cette conception, énoncée d'abord par MANSON, précisée par MANSON BAHR, et défendue ensuite par l'Américain O'CONNOR, nous semble établie désormais sur des bases irrécusables. La mort de la macrofilaire femelle avec les microfilaires qu'elle renferme déclenche des réactions locales ou générales que la thérapeutique filaricide reproduit à des degrés divers.

Nous en trouvons un autre exemple dans l'Onchocercose, mais avec cette particularité que ce sont les embryons filariens qui jouent le premier rôle dans les réactions cutanées et oculaires qui caractérisent cette filariose. Il est, en effet, difficile de rattacher les lésions que nous connaissons à la mort même des adultes, quoique celles-ci se produisent aussi, mais certainement avec moins de fréquence que lorsqu'il s'agit d'autres filarioses.

En ce qui concerne la filariose due à *Loa loa,* dont le symptôme le plus commun, l'œdème de Calabar qui se répète parfois chez certains sujets avec une très grande fréquence, tout ce que l'on peut dire, c'est qu'il traduit un phénomène type d'ordre anaphylactique. Aucun fait certain ne permet d'affirmer qu'il est directement en rapport, soit avec la destruction momentanément accrue de microfilaires, soit avec une ponte de ces derniers. Il peut, en effet, se produire en l'absence d'embryons filariens décelables dans la circulation. Nous trouvons là un exemple type de la sensibilisation de l'organisme par le nématode adulte, sensibilisation qui se traduit par des phénomènes anaphylactiques dont le déclenchement peut se manifester sous l'influence de circonstances très variées et avec des différences d'intensité suivant les sujets parasités eux-mêmes.

Je ne puis terminer cet exposé, un peu long, peut-être, sans quelques considérations concernant les états éléphantiasiques en rapport avec les filarioses.

Si l'on peut discuter encore sur les particularités du mécanisme intime qui préside au développement des éléphantiasis qui accompagnent si fréquemment la filariose due à *Wuchereria bancrofti* et espèces voisines, on ne peut plus douter actuellement quant à leur origine première. Celle-ci relève indiscutablement du parasitisme par les filaridés. Les lympangites à répétition qui président souvent au début de leur développement relèvent directement et uniquement de la filariose. En dehors des réactions qui se manifestent lors de la

thérapeutique, les heureux effets du traitement même à l'Hétrazan sur ces états éléphantiasiques débutants signalés par MICHAEL KENNEY & R. HEWITT en apportent une autre preuve.

Qu'une fois établis, des infections microbiennes puissent intervenir pour accentuer ces processus, nous ne voulons pas le nier non plus. Dans ces conditions, il ne peut étonner qu'aucun traitement antifilarien, quelque puissant qu'il soit, ne puisse aboutir à la guérison des cas anciens.

En ce qui concerne l'éléphantiasis génital du centre africain et que A. DUBOIS appelle l'*éléphantiasis congolais,* et qui a été rattaché dès 1913 par OUZILLEAU à *Onchocerca volvulus,* les faits ne sont pas aussi probants. A. DUBOIS en a fait une analyse critique remarquable, dans laquelle il a relevé les points paradoxaux s'opposant à une conclusion nette en faveur de la théorie filarienne. Il signale, entre autres, l'inexistence ou la grande rareté de l'éléphantiasis scrotal en certaines contrées où *Onchocerca volvulus* est fréquent en Afrique, comme au Kasai, dans la Nigérie et certaines régions de l'Afrique Occidentale Française.

L'étude que nous avons faite des adénolymphocèles du Congo Belge, états qui ont plus d'un point commun avec l'éléphantiasis génital, nous incline pourtant à croire que le parasitisme de *Onchocerca volvulus* joue dans sa production un rôle certain.

Quelle en est l'importance réelle, reste à préciser. Il sera certes intéressant d'observer comment dans les régions à *Onchocerca volvulus* les éléphantiasis du scrotum *débutants* obéiront au traitement à l'Hétrazan ou mieux au Bayer 205.

D'autre part, si comme on peut l'espérer dans de telles régions, par une action prophylactique, simultanément l'Onchocercose et l'éléphantiasis du scrotum venaient à disparaître, la discussion serait définitivement close.

Bibliographie.

Bahr, Ph. (1912). Filariasis in Fiji. Jl. London School of Trop. Medicine. Suppl. No. 1.

Barther, F. C., Beach, T. A., Cowie, D. B., Ashburn, L. L. & Brady, F. J. (1948). Experimental therapy of Onchocerciasis with trivalent antimonial. Ann. New York Acad. Sci. *50*, 89.

Brown, H. W. (1948). Treatment of filariasis with Anthiomaline. Ann. New York Acad. Sci. *50*, 51.

Culbertson, J. T., & Rose, H. M. (1944). Chemotherapy of filariasis in the cotton rat by administration of Neostibosan. Sciences, 7, 24, 245.

Culbertson, J. T., Rose, H. M. & Gonzales, J. O. (1946). Chemotherapy of filariasis due to *Wuchereria bancrofti* with Neostibosan. Amer. Jl. Hyg. *43*, 145.

Germain, A., André, L. & Marty, J. (1950). Filarioses à *A. perstans* et à *Loa loa* traitées par le 3799. R. P. Bull. Soc. Path. Exot., *43*, 283.

Haga & Makino. (1927). Jap. Soc. Vet. Science, *5*, 15.

Hartz, Ph. H. (1944). Contribution to the histopathology of filariasis. Amer. Jl. Clin. Path. *14*, 34.

Hawking, F. (1950). Some recent work on filariasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. *44*, 153.

Hewitt, R. S., Kushner, S., Stewart, H., White, E., Wallace, W. & Subba Row, Y. (1947). Experimental Chemotherapy of filariasis. III. Effect of 1-diethylcarbamyl 1-4 methylpiperazine hydrochloride against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs. Jl. Lab. a. Clin. Med., *32*, 1314 to 1329.

Kenney, M. & Hewitt, R. (1949). Treatment of Bancroftian filariasis with Hetrazan. Amer. Jl. Trop. Med. *29*, 89-113.

Lane, C. (1948). Bancroftian filariasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., *41*, 717.

Lemoine. (1909). Traitement de la filariose par l'Atoxyl. Soc. Méd. des Hôpitaux, 22 janvier.

Mc Gregor, I. A., Hawking, F. & Dean Smith, A. (1952). The control of Filariasis with Hetrazan. Brit. Med. Jl., (II) 908.

Mazotti, L. G. & Hewitt, R. (1948). Tratamento de la Oncocerciasis con el chloruro de 1-diethylcarbamyl-4-methylpiperazine. Medicina (Mexico), *28*.

Montestruc, E., Blache, R. & Laborde, R. (1950). Action du 1-diethyl-carbamyl-4-methylpiperazine sur *Filaria ozzardi*. Bull. Soc. Path. Exot., *43*, 275.

O'Connor, F. W. (1932). The aetiology of the disease syndrome in *Wuchereria bancrofti* infections. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. *36*, 18.

Otto, G. F. & Marren, T. H. (1948). Use of arsenicals in filariasis. Ann. New York Acad. Sci., *50*, 73.

Popescu, Fr. (1932). Filariose la cane Neostibosan. Rev. Vet. Mil. Bucharest., 201

— (1933). L'action thérapeutique de la Fouadine sur la filariose canine. C. R. Soc. Biol., *114*, 219.

Rodhain, J. (1938). La pathogénie des filarioses humaines. Acta Conventus Tertii de Tropicis Atque Malariae Morbis. Amsterdam, I. 205.

— (1949). Considérations sur le rôle des microfilaires dans la pathogénie des filarioses. Ann. Soc. Belge Méd. Trop., *29*, 177.

Ruiz Reyes, Francisco. (1951). Tratamento de la Oncocercosis con diethylcarbamazine. Medicina (Mexico), *31*, 445.

Santiago-Stevenson, D., Gonzales, J. O. & Hewitt, R. I. (1947). Treatment of filariasis Bancrofti with 1-diethyl carbamyl-4-methyl piperazine hydrochloride (Hetrazan). Jl. Amer. Med. Ass., *135*, 708.

Stefanopoulo, G. J. & Schneider, J. (1948). Essais de traitement de la filariose à *F. loa* par 1-diethyl carbamyl-4-methylpiperazine. C. R. Soc. Biol., *142*, 930.

Thiroux, A. (1910). De l'action de l'émétique d'aniline sur la filariose. Bull. Soc. Path. Exot., *3*, 202.

Van Hoof, L., Henrard, C., Peel, E. & Wanson, M. (1947). Sur la chimiothérapie de l'Onchocercose. Ann. Soc. Belge Méd. Trop., *27*, 173.

Wanson, M. (1949). Essai de traitement curatif de la filariose à *Loa loa* et de la filariose apériodique par les dérivés de la pipérazine. Ann. Soc. Belge Méd. Trop., *29*, 73-80.

— (1950). Contribution à l'étude de l'Onchocercose africaine humaine. (Problèmes de prophylaxie à Léopoldville.) Ann. Soc. Belge Méd. Trop., *30*, 667 à 863.

Wanson, M., Borgers, G. & Pannier, L. (1950). Activité de l'Hétrazan sur *Dipetalonema streptocerca*. Ann. Soc. Belge Méd. Trop., *30*, 91.

Wartman, W. B. (1949). Lesions of the Lymphatic System in early Filariasis. Amer. Jl. Trop. Med., *24*, 299-313.

Note. Tenu à 4000 mots de texte, je n'ai pu, au cours de mon rapport, rappeler les noms de tous ceux, nombreux, qui, au cours de ces dernières années, ont contribué à des essais de traitement par les nouveaux filaricides.

Summary.

The author begins by citing the principal pathologic manifestations characteristic of human filariasis, with the exception of dracunculosis. He notes in turn those which have a local connection with adult worms; those which result from a general allergic or toxic reaction; and lastly those which are caused by direct action of microfilariae. He rapidly surveys the theories put forward to explain the pathogeny and the symptomatology.

In a second part he examines the various reactions that the application of new therapeutics has revealed. He analyses them for each kind of Filaria, according to the active medication used. He shows their importance to the pathogeny of filariasis.

These reactions have brought to light the antigenic properties not only of macrofilariae but also of microfilariae. They explain more than one debatable point in the symptomatology of filariasis. They support especially the filarial etiology of elephantiasis Arabum, a theory held by English and American authors. As for genital elephantiasis in Central Africa, its connection with *Onchocerca volvulus* ist still disputable. The author's opinion is in favour of the intervention of this Filaria in its etiology.

Zusammenfassung.

Einleitend charakterisiert der Autor die wichtigsten pathologischen Auswirkungen der menschlichen Filariosen, mit Ausnahme der Dracunculose. Er unterscheidet solche, welche mit einer lokalen Einwirkung der Adultwürmer in direkten Zusammenhang gebracht werden können, solche, die auf eine allgemeine allergische oder toxische Reaktion zurückzuführen sind, und endlich solche, welche der Wirkung der Mikrofilarien zugeschrieben werden müssen. Er durchgeht rasch die Theorien, die zur Erklärung der Pathogenese und der Symptomatologie ins Feld geführt worden sind.

In einem zweiten Teil prüft er die verschiedenen Reaktionen, die durch die Anwendung neuer Therapeutika offenbar geworden sind. Er analysiert sie für jede Filarienart im Zusammenhang mit der zur Anwendung gelangenden aktiven Medikation und schließt daraus auf ihre Bedeutung für die Pathogenese der Filarien.

An diesen Reaktionen lassen sich die antigenen Eigenschaften nicht nur der Makro-, sondern auch der Mikrofilarien erkennen. Sie erklären mehr als einen bisher noch strittigen Punkt in der Symptomatologie der Filariosen. Sie bestätigen insbesondere die filariöse Ätiologie der Elephantiasis Arabum entsprechend der von Engländern und Amerikanern vertretenen Anschauung. Was die in Zentralafrika verbreitete genitale Elephantiasis anbelangt, so bleibt ihre allfällige Beziehung zu *Onchocerca volvulus* immer noch unabgeklärt. Der Autor ist geneigt, ihre Ätiologie mit dieser Filarie in Verbindung zu bringen.