

<b>Zeitschrift:</b>	Acta Tropica
<b>Herausgeber:</b>	Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)
<b>Band:</b>	8 (1951)
<b>Heft:</b>	4
<b>Artikel:</b>	Etat actuel de la thérapeutique de la filariose à F. loa : par le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine
<b>Autor:</b>	Schneider, J.
<b>DOI:</b>	<a href="https://doi.org/10.5169/seals-310352">https://doi.org/10.5169/seals-310352</a>

### 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:** 12.01.2026

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

Institut Pasteur et Hôpital Beaujon, Paris.

# Etat actuel de la thérapeutique de la filariose à F. loa

## par le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine.<sup>1</sup>

Par J. SCHNEIDER.

(Reçu le 26 octobre 1951.)

Parmi les affections parasitaires, la filariose est une des maladies les plus répandues dans la plupart des régions tropicales et était, jusqu'à ces dernières années, une des rares parasitoses dont la thérapeutique était pratiquement inexistante.

Dans le cadre de cette affection, la filariose à F. loa est une maladie plutôt localisée sur le plan géographique ; son territoire est assez strictement limité à l'Afrique centrale équatoriale et tropicale, certaines régions d'Afrique étant plus particulièrement infestées par F. loa : l'Afrique équatoriale française, le Congo belge, le Cameroun, sont parmi les régions les plus atteintes.

La filariose à F. loa a été longtemps considérée comme — et demeure encore pour beaucoup — une affection des plus bénignes ; les quelques inconvénients provoqués par les œdèmes de Calabar, le prurit, voire les migrations oculaires des filaires adultes étant habituellement considérés comme de simples incidents négligeables lorsqu'on les compare à la sévérité de la plupart des endémies tropicales.

Cependant, les progrès de la thérapeutique et de la médecine préventive ayant fait reculer considérablement la morbidité dans les régions tropicales et modifié très favorablement le pronostic autrefois si sévère d'affections telles que le paludisme, les trypanosomiases, etc., les affections qui, jusqu'à présent, étaient négligées parfois d'ailleurs faute d'un médicament efficace, ont été plus attentivement étudiées et la recherche de traitements actifs a été poursuivie systématiquement.

En même temps que ces nouvelles recherches thérapeutiques commençaient, une étude plus attentive de la maladie montrait que la filariose à F. loa, réputée comme toujours sans danger, pouvait provoquer, dans certains cas rares, du fait de ses localisations, des accidents sérieux, voire peut-être même mettre la vie du malade en danger.

<sup>1</sup> Spécialisé sous le nom de : *Hetrazan* (Lederle), *Notézine* (Spécia), *Banocide* (Burroughs Wellcome), etc.

Récemment nous avons, pour notre part, rapporté une observation d'une double hémiplégie d'origine filarienne (1) ; d'autres auteurs (KENNEY, HEWITT, 2) ont décrit des accidents cérébraux non moins sérieux dus à cette parasitose.

Enfin, très récemment, R. M. GORDON et ses collaborateurs (3), dans un remarquable travail consacré à l'étude de la loasis en Afrique occidentale, n'hésitaient pas à écrire dans les conclusions de leur article que « la gravité de cette affection est habituellement sous-estimée ».

*Les médicaments anciens de la filariose.  
Découverte de nouveaux filaricides.*

*Anciens traitements.*

Les thérapeutiques anciennes de la filariose avaient fait l'objet d'études disparates et, faute de tests précis, permettant des recherches systématiques au laboratoire, on n'avait pu découvrir une médication véritablement efficace.

Successivement furent expérimentés dans le traitement de la filariose, des composés iodés, des arsenicaux (Arsenobenzol et Novarsenobenzol) ; les associations des arsenobenzols aux bismuthiques furent employées. Plus tard, chaque nouveau sulfamide fut tour à tour expérimenté mais sans aucun résultat.

De toutes les thérapeutiques classiques, on ne peut citer pour avoir une certaine action que deux types de médicaments : *Les antimonités et les dérivés de la Phénothiazine.*

Dans une étude d'ensemble, CULBERTSON et GONZALEZ, en 1947 (4), rapportaient les résultats de traitement de la filariose par les différents antimonités connus : Néostibosan, Néostan, Uréostibamine, Fouadine, Anthiomaline, Emétique, etc., et constataient leur faible efficacité.

Plus récemment, des auteurs français (STÉFANOPULO, 5 ; SOHIER, 6), utilisant l'antimoniate de N-méthyl-glucamine, notèrent une action indiscutable mais transitoire de ce dérivé sur les microfilaires.

Après les antimonités, on étudia l'action de la Phénothiazine qui fut expérimentée en 1947 par ELLIOTT (7) dans la dracunculose et, à peu près à la même époque, STÉFANOPULO (8) l'expérimenta dans la filariose à *F. Ioa*. Il nota que la Phénothiazine, administrée à des doses dépassant 3 g. par jour et à des doses totales de 9 à 12 g. en 3 jours, apportait une amélioration transitoire de tous les troubles et une diminution — voire une disparition passagère — des parasites, mais, ainsi que l'écrivait, à propos des anciens traitements, M<sup>lle</sup> FRÉMONT (9) dans sa thèse consacrée au traitement de

la filariose par le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine : « De la multiplicité même des traitements de la filariose, il résultait qu'aucun ne pouvait être considéré comme réellement actif vis-à-vis des filaires et des microfilaries ... Après un temps de rémission, on assistait à de nouvelles poussées ... Le pouvoir filaricide n'avait pu être mis en évidence de façon certaine pour aucun de ces produits, et le traitement spécifique antifilarien n'existe pas jusqu'alors. »

Si le Moranyl (Suramin ou Germanine) a pu se montrer d'une activité intéressante dans le traitement de l'onchocercose, si certaines cyanines sont actuellement à l'étude, ce sont les travaux qui ont abouti à la découverte du 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine qui marquent le progrès le plus décisif dans la recherche de nouveaux médicaments de la filariose.

#### *Recherche d'un test et découverte de nouveaux médicaments.*

En fait, les premiers travaux systématiques de recherche thérapeutique remontent à la guerre qui vient de se terminer, au cours de laquelle les chercheurs d'outre-Atlantique, alertés par nombre de cas de filariose de Bancroft contractés par les troupes américaines dans le Pacifique, cherchèrent et mirent au point un test permettant, au laboratoire, d'apprecier l'activité filaricide de médicaments nouveaux et c'est ainsi que CULBERTSON, GONZALEZ, ROSE et MORALES (4) publièrent, en 1947, une méthode de laboratoire permettant d'étudier, chez le rat du coton infesté par une filaire spécifique (*Letimosoides carinii*), l'activité filaricide des nouveaux médicaments.

Le premier dérivé trouvé actif fut le chlorhydrate de 1-carbéthoxy-4-méthyl-pipérazine.

Ce point de départ étant fixé pour le travail qu'ils se proposaient, les auteurs utilisèrent divers dérivés solubles et insolubles, éliminant à priori de l'expérience les substances dont la dose minimum active n'était pas supérieure à 3 fois la dose minimum active de la substance standard ; ils arrivèrent ainsi à mettre en évidence l'activité filaricide d'un certain nombre de dérivés de la pipérazine qui sont :

- le chlorhydrate de 1-éthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine
- le chlorhydrate de 1-diisopropyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine
- le chlorhydrate de 1-carbéthoxy-4-méthyl-pipérazine
- le chlorhydrate de 1-carbéthoxy-4-isopropyl-pipérazine
- le chlorhydrate de 1-diméthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine
- le chlorhydrate de 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine.

Cette étude terminée, il ressortit de leur expérience que le corps

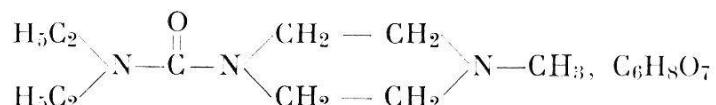
le plus actif de toute la série était le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine qui, administré chez le cotton-rat à des doses ne dépassant pas 3 mg./kg. provoquait très rapidement une réduction considérable du nombre des microfilaires dans le sang circulant.

De plus, un traitement continu de plusieurs semaines permettait de tuer la plus grande partie des filaires adultes, et cela sans produire d'effets toxiques aux doses thérapeutiques.

Des expériences complémentaires, faites sur le chien infesté par *Dirofilaria immitis*, confirmèrent les résultats obtenus chez le cotton-rat, aussi est-ce en définitive le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine qui fut retenu pour les essais thérapeutiques.

*Propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques du 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine. Mode d'action.*

Le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine est utilisé en clinique sous forme d'un citrate acide qui répond à la formule développée suivante :



$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{ON}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ , dont le poids moléculaire est de 390,4.

Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, à reflets verdâtres, très soluble dans l'eau, dans les alcools éthylique et méthylique, insoluble dans l'éther, le chloroforme et l'acétone.

*Propriétés pharmacodynamiques.*

Les principales propriétés pharmacodynamiques de ce produit ont été étudiées par B. K. HARNED et ses collaborateurs (10) ; ils ont recherché successivement, au laboratoire, l'action éventuelle antihistaminique du produit ainsi que ses actions possibles sur les mouvements respiratoires, la pression artérielle et l'électrocardiogramme.

Les recherches de laboratoire ont montré que l'*action antihistaminique* était pratiquement nulle vis-à-vis des différents tests employés.

Chez l'animal, l'injection intraveineuse de 5 mg./kg. augmente le *rythme respiratoire* pendant 1 minute, mais l'action n'est décelable que lorsqu'on emploie le produit par voie veineuse ; il n'y a aucune action sur les mouvements respiratoires lorsqu'un autre mode d'administration est utilisé, ce qui est le cas de l'utilisation du médicament en clinique.

L'*action sur la pression artérielle* se rapproche de celle de l'adrénaline, à cela près que la phase dépressive consécutive à son admi-

nistration est de plus longue durée que celle obtenue après administration d'adrénaline. Lorsqu'on répète pendant plusieurs heures chez le même animal la même dose de médicament, l'action sur la pression artérielle diminue progressivement, puis disparaît.

La similitude d'action du produit, comparée à celle de l'adrénaline, a suggéré aux auteurs un certain nombre d'expériences : ils ont constaté, d'une part, que le produit agissait de façon périphérique et non centrale car, chez l'animal décérébré, on obtient une hypertension beaucoup plus élevée après injection du médicament que chez l'animal normal, et cette action est plus prolongée, d'autre part, en étudiant comparativement l'action hypotensive et vasodilatatrice due à l'excitation du pneumogastrique droit avant et après une injection du produit, ils ont pu constater qu'il agissait par un processus inhibiteur du pneumogastrique.

L'action sur *l'électrocardiogramme* est pratiquement insignifiante : Une dose de 5 mg./kg. injectée rapidement par voie veineuse chez le chien anesthésié ne modifie pas l'électrocardiogramme.

Ces études pharmacologiques permettaient de conclure à l'inocuité du médicament aux doses envisagées pour la thérapeutique.

#### *Mode d'action.*

Les études expérimentales les plus importantes et les plus intéressantes sont celles qui ont porté sur le mode d'action du médicament : Celui-ci a été étudié particulièrement au laboratoire sur l'animal par HAWKING et ses collaborateurs (11) et, ultérieurement, chez l'homme, par WOODRUFF (12).

HAWKING, dès 1948, rapportait chez le rat des résultats expérimentaux permettant de comprendre le mode d'action de ce médicament. Lorsqu'il injectait par voie péritonéale 25 mg. pour 100 g., il constatait la disparition de 80 % des microfilaires en une minute et de 90 % en deux minutes. Cependant, il constatait que la cavité pleurale contenait après cela encore de nombreuses microfilaires mobiles autour des vers adultes et pensait que l'action sur le ver adulte était très lente et qu'un traitement intensif prolongé était nécessaire pour les détruire. Par ailleurs, au cours de cette étude, il constatait que les microfilaires pouvaient être conservées vivantes pendant plusieurs jours à 37°, dans un milieu à base de sérum additionné de solution de Ringer et de glucose et que, lorsqu'il ajoutait du 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine à ce milieu, à des doses allant jusqu'à 100 mg. pour 100 cc., les microfilaires demeuraient mobiles pendant plus de 48 h., ce qui démontrait que le médicament n'avait pas d'action léthale directe sur ce parasite. Il en était de même lorsqu'il laissait des microfilaires en contact de sérum de rats traités par de fortes doses de médicament ;

il semblait donc que le produit se transformait dans l'organisme en une autre substance microfilaricide. Une étude expérimentale complémentaire faite chez le rat infesté et traité par ce produit, montra que, si le nombre des microfilaires diminuait considérablement dans le sang, il augmentait dans le foie et que, chez un rat sacrifié 6 h. après le traitement, les microfilaires se retrouvaient dans le foie entourées de phagocytes qui semblaient les attaquer, le traitement paraissant exercer une action telle que les microfilaires étaient détruites par phagocytose dans le système réticulo-endothélial, mode d'action rappelant celui des opsonines.

Ultérieurement, en 1950, HAWKING et ses collaborateurs confirment ces expériences et constatent, chez le cotton-rat, que les microfilaires rassemblées dans les capillaires hépatiques sont captées et vraisemblablement détruites par les phagocytes et pensent que le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine agit sur les microfilaires *in vivo* en les modifiant de telle façon qu'elles sont retenues dans le foie et détruites par les phagocytes du système réticulo-endothélial.

Au cours de cette étude, on constata aussi le peu d'action directe du médicament sur les filaires adultes du cotton-rat et du chien.

Les recherches expérimentales de HAWKING ont été très récemment complétées par WOODRUFF qui, chez l'homme, confirma les résultats observés chez l'animal. Cette expérience fut conduite de la façon suivante : Il examina chez un sujet présentant une filariose à *F. loa*, l'état du parenchyme hépatique par ponction-biopsie avant et après administration d'une dose de médicament de 10 mg./kg. Chez ce malade, 12 h. après l'administration du médicament, il nota la disparition des microfilaires dans le sang circulant et ne les retrouva plus pendant toute la durée de l'hospitalisation. 3 h. après l'administration du produit, il observa chez son malade un malaise gastrique et, 6 h. après, une éruption maculo-papulaire avec prurit intense, qui disparurent en 48 h. Alors que la biopsie du foie pratiquée avant l'administration du médicament ne montrait pas de microfilaires, il en trouva une quantité considérable lors de la deuxième biopsie ; la plupart de celles-ci étaient entourées de phagocytes.

Un calcul approximatif tenant compte de la masse sanguine et du poids du foie et comparant le nombre des microfilaires dans le sang circulant avant l'administration du médicament à celui retrouvé dans le foie après l'administration, permit à l'auteur de déduire que toutes les microfilaires disparaissent de la circulation pour s'accumuler dans le foie où elles sont détruites dans les 24 h. qui suivent cette administration.

De cette fort intéressante étude, il faut retenir en particulier une confirmation de la notion de destruction des microfilaires de *F. loa* dans le foie, notion d'importance très considérable lorsqu'on songe au surmenage déjà imposé bien souvent par la vie sous les tropiques à la glande hépatique.

Cette notion nous a incité à étudier systématiquement l'état de la fonction hépatique au cours des filarioses et de leur traitement ; cette étude fera l'objet d'une note ultérieure, cependant, nous tenons dès à présent à souligner le fait que dans un certain nombre de cas nous avons pu noter l'existence de modification des protides sanguins, notamment des globulines, fait qui peut expliquer certaines « fausses réactions positives » de la sérologie de la syphilis constatées chez plusieurs de nos malades et dont la négativité réelle a été démontrée grâce au test de NELSON<sup>2</sup>.

### *Résultats thérapeutiques.*

Nous ne rapporterons pas ici le détail des essais et des résultats thérapeutiques acquis dans le traitement d'autres filarioses que la filariose à *F. loa* ; nous rappellerons cependant que ces premiers essais furent faits sur *W. bancrofti* aux Etats-Unis et qu'ultérieurement les auteurs américains étudièrent l'activité du produit sur l'onchocercose, bientôt suivis par les travaux mexicains et français.

En ce qui concerne la filariose à *F. loa*, nous fûmes les premiers avec STÉFANOPULO à traiter cette affection par le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine et à constater son activité ; nous avons rapporté ces résultats dans une note présentée à Paris, en juillet 1948, à la Société de Biologie (13).

Depuis lors, notre expérimentation s'est poursuivie très favorablement et nos résultats préliminaires ont été confirmés.

Nous avons pu, de plus, mettre au point d'une façon plus précise des schémas de traitement et avons été heureux de voir que d'autres obtenaient, après nous, des résultats confirmant nos essais préliminaires.

Dans une note publiée en 1950 à la Société de Pathologie Exotique (14) qui complétait notre note préliminaire de 1948, nous avons fait le point de notre expérimentation à cette date et rapporté les résultats de traitement curatif de filariose à *F. loa* pour les 71 malades que nous avions personnellement suivis.

Depuis cette époque, nous avons poursuivi nos recherches et avons traité près de 200 sujets atteints de filariose à *F. loa*, ce qui nous a permis d'établir des règles thérapeutiques plus précises que précédemment.

<sup>2</sup> Nous tenons à remercier ici le Dr Durel, qui a effectué les tests de Nelson dans son laboratoire de l'Hôpital St-Lazare.

Nos recherches ont du reste été confirmées et complétées par un très grand nombre d'auteurs, et nous essaierons ici d'exposer notre conception actuelle du traitement de la filariose à *F. loa*.

\*

Dans l'interprétation des résultats de la thérapeutique, il faut tenir compte de *l'âge de la filariose* : Dans nos premiers essais, nous avions déjà constaté que les filarioSES anciennes s'étaient montrées plus difficiles à traiter que les cas où l'infestation parasitaire était relativement récente.

Depuis cette époque et, après avoir traité un beaucoup plus grand nombre de malades, nous avons acquis la conviction que les résultats thérapeutiques et la conduite à tenir au cours du traitement étaient bien en rapport avec *l'ancienneté* de la maladie, et qu'il fallait diviser les malades en deux catégories : ceux dont la maladie ne remontait qu'à quelques années (5 ans au maximum) et ceux dont la maladie durait depuis plus de 5 ans. *Dans le premier cas, un seul traitement de dix jours est habituellement suffisant pour guérir définitivement la maladie* ; dans le second cas, des cures répétées sont, le plus souvent, nécessaires.

Nous ne parlerons pas ici des essais de chimioprophylaxie par le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine que nous poursuivons depuis trois ans, mais dont les résultats sont encore trop épars et récents pour pouvoir en tirer des conclusions.

#### *Action du traitement sur les symptômes de la filariose à *F. loa*.*

Dès le début du traitement, et cela souvent dans les premières heures, les malades ressentent, dans certains cas, une impression de mobilisation générale des filaires adultes et des sensations de reptation sont fréquemment signalées.

De tous les symptômes présentés par ces malades, ce sont les manifestations œdémateuses qui réagissent les premières au traitement : Dès les deux ou trois premiers jours, même si le traitement a été commencé au moment d'une poussée évolutive de la maladie, les œdèmes de Calabar deviennent plus rares et bientôt ne se reproduisent plus.

En même temps, les arthralgies et les autres manifestations dououreuses s'amendent progressivement, quoique moins rapidement.

Le prurit filarien est, de toutes les manifestations fonctionnelles de cette affection, la plus tenace. Déjà, dans notre première communication, nous avions souligné ce fait et montré que le prurit était le dernier des symptômes en date à disparaître et que, dans les cas anciens, il ne cérait souvent qu'après plusieurs séries de traitement. Par ailleurs, la réapparition de ce symptôme est bien souvent révélatrice d'une reprise évolutive de la maladie.

L'action sur les symptômes fonctionnels est habituellement très rapide. En même temps que les symptômes fonctionnels de la filariose sont améliorés, on peut observer l'amélioration de certains autres troubles : asthénie, céphalée, malaise général, dus à la parasitose.

Ces diverses améliorations sont souvent masquées au début du traitement par des manifestations dues à la destruction des parasites, sur laquelle nous reviendrons ultérieurement à propos des incidents de la thérapeutique.

Enfin, sous l'action du traitement, on peut observer l'apparition de formations sous-cutanées correspondant à l'élimination des filaires adultes. Cette apparition de nodules sous-cutanés avait déjà été signalée par nous lors de nos premiers essais. Depuis, plusieurs auteurs (MURGATROYD, 15 ; BONNIN, 16 ; GARIN, 17, etc.) ont étudié ces faits et extrait de ces formations sous-cutanées, par biopsie, des filaires adultes mortes sous l'action de la thérapeutique.

Dans certains cas, les filaires mortes viennent affleurer très superficiellement sous la peau, dessinant des élevures linéaires habituellement non prurigineuses, de coloration blanchâtre.

Ces remarques permettent d'affirmer que, contrairement aux constatations expérimentales faites sur le cotton-rat, le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine a une action léthale sur les filaires adultes de Loa, et de comprendre la possibilité d'une guérison définitive de la maladie par la seule chimiothérapie.

#### *Contrôle, au laboratoire, de l'action thérapeutique.*

##### *Action sur les microfilaires.*

Les microfilaires disparaissent du sang circulant dès le premier jour, voire les premières heures du traitement, et ne réapparaissent pas à moins de rechute ; ceci les différencie des microfilaires de A. Perstans qui, comme nous l'avons montré, et comme cela a été confirmé ultérieurement par BRYGOO (18), GERMAIN (19) et bien d'autres auteurs, sont particulièrement résistantes à la thérapeutique.

Ce fait est très important à connaître pour juger, au laboratoire, de l'activité du médicament : Il ne faudra pas se contenter de faire des examens à l'état frais, état dans lequel les microfilaires des deux variétés souvent associées peuvent parfois être confondues par un observateur peu averti, mais, toujours lorsqu'on retrouvera des microfilaires pendant ou après le traitement, il faudra examiner des préparations préalablement fixées et colorées et l'on constatera qu'il s'agit bien de filaires sans gaine (A. Perstans) et non pas de F. loa.

### *Variations de l'hémogramme.*

L'éosinophilie sanguine, témoin constant de la filariose, n'est pas modifiée de façon régulière et constante immédiatement par le traitement ; dans un assez grand nombre de cas, le traitement s'accompagne d'une élévation de la leucocytose déjà préexistante et d'une augmentation souvent importante du taux des éosinophiles ; ce dernier fait est surtout remarquable chez les sujets très infestés et chez lesquels l'éosinophilie initiale avant le traitement était modérée. C'est ainsi que nous avons vu passer souvent le taux de l'éosinophilie de 15 à 60 % au cours ou en fin de traitement. Par contre, lorsque le taux initial des éosinophiles dépasse 50 %, il est rare de voir ce chiffre augmenter et bien souvent dans ce cas, le nombre des éosinophiles a diminué dès la fin de la première série de traitement.

Ultérieurement, même en l'absence de nouvelle thérapeutique, lorsque la cure unique a été suffisante (filariose récente), le taux de l'éosinophilie s'abaisse progressivement pour atteindre des chiffres normaux en quelques semaines ou quelques mois.

L'intra-dermo-réaction à l'antigène filarien de STÉFANOUPOULO reste, par contre, positive très longtemps. Notre recul d'observations ne remontant qu'en 1948, il nous est encore difficile de préciser pendant combien d'années cet état d'allergie vis-à-vis de l'antigène filarien persistera.

### *Incidents — Tolérance.*

Dès les premiers essais de traitement de la filariose par l'Hetrazan, les auteurs américains (STEVENSON et ses collaborateurs, 20) avaient noté certains incidents dus à cette médication dans le traitement de filarioses à *W. bancrofti*. Nous avons retrouvé, de notre côté, un certain nombre de symptômes déjà décrits par les premiers auteurs et avons pu aussi observer quelques autres troubles d'intolérance : Parmi ceux-ci, la mobilisation des filaires adultes de *F. loa*, provoquant chez le malade des sensations de reptation, a été fréquemment notée, comme nous l'avons déjà souligné ci-dessus dans l'étude de l'action de la thérapeutique sur les symptômes de la filariose.

Nous avons aussi noté — et peut-être plus fréquemment que les auteurs américains — des troubles digestifs : gastralgies, état nauséux, voire vomissements, et observé à une ou deux reprises des poussées transitoires de subictère.

Une autre série de troubles sont très fréquemment observés pendant les deux ou trois premiers jours du traitement : ils sont caractérisés par du prurit (qui peut être une reviviscence d'un prurit

filarien préexistant ou, bien souvent, une manifestation nouvelle) et par des éruptions présentant le plus souvent un caractère morbilliforme ; celles-ci sont plus ou moins étendues et peuvent prendre, dans certains cas exceptionnels, un aspect purpurique.

Des céphalées et des arthralgies peuvent parfois être contemporaines de ces incidents ou même s'observer isolément.

Enfin, dans certains cas, des troubles divers : élévation thermique en particulier, malaise général, peuvent être contemporains du début de ce traitement.

Toutes ces manifestations sont, à notre avis, partagé par nombre d'auteurs, des troubles d'ordre anaphylactique provoqués par la libération de toxines filariennes consécutives à la destruction des parasites.

#### *Prévention des incidents.*

La plupart de ces troubles peuvent être prévenus ou tout au moins atténués :

Une première précaution, indispensable à notre avis, est d'éviter les rechutes de paludisme qui peuvent être provoquées par le traitement. En effet, lorsque nous ne prescrivions pas de traitement anti-paludique, nous avions constaté que certains malades, particulièrement sensibles à la thérapeutique, pouvaient présenter de la fièvre et que, dans certains cas, cette fièvre s'accompagnait chez d'anciens paludéens de la réapparition de plasmodium dans le sang circulant. C'est pourquoi actuellement, chez les sujets présentant une filariose et ayant déjà eu du paludisme, surtout si ces manifestations sont récentes, nous préconisons systématiquement un traitement par la Nivaquine (chloroquine) à la dose de 0 g. 30 par jour pendant les 5 jours qui précèdent le début de la cure de la filariose.

Les troubles digestifs, et en particulier les manifestations d'ordre hépatique, peuvent être considérablement réduits et prévenus si l'on prend la précaution de mettre les malades à un régime strict pendant la durée du traitement de leur filariose : Le régime alimentaire comporte avant tout une réduction des hydrates de carbone et des graisses, et un régime riche en protéines, mais la précaution diététique la plus importante est la suspension totale du vin et de l'alcool pendant toute la durée du traitement : Récemment encore, GARIN (17) a montré l'importance qu'il y avait à prendre cette précaution pour éviter des manifestations d'intolérance hépatique ; cette précaution est rarement prise en Afrique, ce qui explique pour une part le plus grand nombre de manifestations d'intolérance qu'on y observe comparativement à ce que nous constatons chez les sujets traités en France au cours de leur congé. En effet, depuis les travaux de HAWKING, on sait que les microfilaires sont détruites dans

le foie ; il est donc judicieux, pendant la période du traitement, d'éviter un surmenage du fonctionnement hépatique, d'autant plus que chez les sujets, ayant vécu sous les tropiques, il n'est pas rare d'observer des symptômes d'insuffisance hépatique due à des parasites ou à des intoxications diverses.

Enfin, on pourra prévenir et atténuer les troubles d'ordre anaphylactique en administrant systématiquement aux malades, en même temps que le traitement étiologique, un traitement par les antihistaminiques de synthèse : l'administration quotidienne de 1 à 3 comprimés de Mépyramine<sup>3</sup> ou de Thiazinamium<sup>4</sup>, auxquels on peut ajouter le soir, pour faciliter le sommeil, 1 ou 2 comprimés de Prométhazine<sup>5</sup>, permet de prévenir utilement, dans nombre de cas, ou d'atténuer considérablement dans la plupart des autres, les phénomènes anaphylactiques dont l'intensité est parfois telle qu'elle pourrait, dans certains cas, décourager les malades et les faire renoncer au bénéfice du traitement.

Ces troubles sont d'ailleurs imprévisibles et n'ont aucun rapport avec l'intensité de l'infestation microfilarienne du sang, ni avec le taux d'éosinophilie : il nous a été donné de voir des malades, ayant une infestation très importante et très ancienne, ne présenter aucune manifestation de cet ordre, alors que chez des malades peu infestés, indépendamment de l'ancienneté de la maladie, ces incidents revêtaient une importance considérable.

Au début de nos essais, nous avions pensé que ces incidents pouvaient pour une part être aussi en rapport avec la dose de médicament absorbée et c'est pourquoi nous avions adopté un schéma comportant des doses quotidiennes progressivement croissantes de médicament. Depuis lors, notre expérience est faite et nous avons constaté qu'il n'y avait habituellement qu'un rapport très lointain entre la quantité de médicament absorbée et les réactions constatées chez les malades, même au début du traitement, à condition que ces malades ne soient pas infestés massivement en même temps par d'autres nématodes (ascaris, ankylostomes).

#### *Conduite générale du traitement.*

Ainsi, nous sommes arrivé à concevoir le traitement de la filariose à *F. loa* de la façon suivante :

Nous avons abandonné les règles pondérales strictes que, à la suite des auteurs américains, nous avions tout d'abord adoptées :

<sup>3</sup> Mépyramine = Néo-Antergan.

<sup>4</sup> Thiazinamium = Multergan.

<sup>5</sup> Prométhazine = Phénergan.

3 ou 6 mg./kg. et avons pris pour base de la dose quotidienne les chiffres suivants :

0 g. 40 pour les hommes adultes et aussi pour les femmes adultes présentant un bon état physique — 0 g. 30 par jour pour les femmes fatiguées par un séjour prolongé dans les régions tropicales. Ces doses sont à diviser en trois prises : 0 g. 10 le matin — 0 g. 10 ou 0 g. 20 à midi et 0 g. 10 le soir. Chez l'enfant, nous continuons à utiliser une posologie quotidienne en rapport avec le poids, soit 6 mg./kg. Le médicament est à prendre de préférence au cours des repas.

Ces doses sont administrées *tous les jours pendant 10 jours consécutifs*, cette posologie constituant la première cure dont la dose totale comportera donc l'absorption de 3 à 4 grammes de médicament.

Cette cure de 10 jours pourra être unique ; dans la plupart des cas, comme nous l'avons déjà souligné précédemment, pour toutes les formes récentes de filariose une cure unique est suffisante ; c'est pourquoi nous ne prescrivons plus maintenant les cures de consolidation systématique que nous avions précédemment recommandées.

Chaque fois qu'il nous est possible de suivre régulièrement le malade, les critères suivants guident la conduite de notre thérapeutique :

1<sup>o</sup> absence de manifestations cliniques dont le retour commanderaient évidemment la reprise du traitement.

2<sup>o</sup> étude de l'éosinophilie sanguine.

Lorsque après la première cure et la montée initiale fréquente du taux des éosinophiles qui l'accompagne ou lui est consécutive, les examens ultérieurs successifs montrent une diminution régulière du taux des éosinophiles, nous ne traitons pas le malade ; par contre, même en l'absence de réapparition des symptômes fonctionnels de la filariose, lorsque nous constatons une élévation progressive du taux de l'éosinophilie qui ne peut pas être expliquée par une autre parasitose, nous prescrivons une deuxième cure de 10 jours aux mêmes doses que celle envisagée précédemment ; cette deuxième cure est le plus souvent suffisante pour assurer la guérison.

Ce n'est que dans les cas particulièrement rebelles et anciens, chez lesquels le prurit et les lésions cutanées concomitantes sont particulièrement intenses, que nous avons été amené à faire une troisième cure.

Il est absolument exceptionnel dans le cas de la filariose à *F. loa*, d'avoir à envisager la prescription d'une quatrième ou d'une cinquième série de traitement.

### Résultats d'ensemble.

A l'heure actuelle, nous considérons que dans plus de 80 % des cas de filariose, datant de moins de 5 ans, la guérison doit être obtenue avec une seule cure d'une durée de 10 jours, comportant une dose totale de 3 à 4 grammes.

Nous avons ainsi traité des malades qui sont restés en observation pendant plus de deux ans : ils n'ont plus jamais présenté de manifestations cliniques, leur taux d'éosinophilie est redevenu entièrement normal et nous pensons être en droit de les considérer comme guéris.

Nous n'avons jamais observé d'échec au point de vue parasitologique en ce qui concerne l'action sur les microfilaires de *F. loa* : dans tous les cas, celles-ci ont disparu dès le début du traitement.

Les seuls échecs du traitement en une seule cure sont, comme nous l'avons déjà dit, les cas de filariose ancienne pour lesquels nous avons été amené à répéter une, deux ou, exceptionnellement, trois fois un traitement de 10 jours.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus dans le traitement de la filariose à *F. loa* par le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine n'ont pas déçu les premiers espoirs que cette thérapeutique avait fait naître.

### Bibliographie.

1. Bertrand-Fontaine, Mme, Schneider, Wolfromm et Cagnard (1948). Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 32, 1092.
2. Kenney et Hewitt (1950). Am. Jl. Trop. Med. 30, 6, 895.
3. Gordon, Kershaw, Crew et Oldroyd (1950). Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 44, 1, 11.
4. Culbertson, Gonzalez, Rose et Morales (1947). J.A.M.A. 134, 5, 484.
5. Stefanopoulo. Communication personnelle.
6. Sohier. Communication personnelle.
7. Elliott (1942). Trans. Roy. Soc. trop. Med. & Hyg. 35, 291.
8. Stefanopoulo (1947). Bull. Soc. Path. Exot. 40, 347.
9. Frémont, Mlle (1949). Thèse Paris, Arnette Edit.
10. Harned, Cunningham et Halliday (1947). Jl. Lab. & Clin. Med. 33, 216.
11. Hawking, Sewell et Thurston (1948). Lancet 6532, 730.  
Hawking, Sewell et Thurston (1950). Brit. Jl. Pharmac. 5, 2, 217.
12. Woodruff (1951). Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 44, 479.
13. Stefanopoulo et Schneider (1948). C. R. Soc. Biol. 142, 930.
14. Schneider (1950). Bull. Soc. Path. Exot. 43, 5, 270.
15. Murgatroyd et Woodruff (1949). Lancet 6569, 147.
16. Bonnin et Moretti (1950). Bull. Soc. Path. Exot. 43, 5, 279.
17. Garin, Ch., et Garin, J. P. (1951). Jl. Méd. de Lyon 744, 13.
18. Brygoo (1949). Bull. Soc. Path. Exot. 42, 5, 313.
19. Germain, André et Marty (1950). Bull. Soc. Path. Exot. 43, 5, 283.
20. Stevenson, Gonzalez et Hewitt (1947). J.A.M.A. 135, 708.

*Addendum.*

Dans cet article consacré au traitement de la filariose à *F. loa* par le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine, nous n'avons pas à traiter de l'action du médicament sur d'autres parasitoses telles l'ankylostomiase, l'ascaridiose, etc. Nous croyons cependant qu'il y a une certaine importance à attirer l'attention des utilisateurs éventuels du produit sur son action sur d'autres parasitoses et à les engager, en cas d'infestation massive par les ascaris associés à la filariose, à ne pas employer des doses initiales trop fortes de médicament : celui-ci, pensons-nous, a une action plus ascaricide qu'ascarifuge qui peut être très bien utilisée en thérapeutique mais qui risque, en cas d'infestation massive et de destruction trop brutale d'un grand nombre de parasites, de provoquer la libération de quantités importantes de toxines ascaridiennes qui, en cas d'association parasitaire, pourrait exagérer considérablement les effets secondaires provoqués par la lyse des microfilaries.

En cas d'ascaridiose associée à la filariose, nous préférons prescrire des doses progressivement croissantes de médicament, soit 0 g. 10 en deux prises de 0 g. 05 le premier jour — 0 g. 20 en trois prises le deuxième jour, pour atteindre les doses habituelles le troisième jour du traitement seulement ; sous ces réserves un double objectif : guérison de la filariose et guérison de l'autre helminthiase, peut être atteint avec une seule série de traitement.

*Zusammenfassung.*

Die von *Filaria loa* hervorgerufene Filariasis, die bis vor kurzem als unheilbar galt, kann heute medikamentös mit Sicherheit geheilt werden mittels 1-diäthylcarbamyl-4-methylpiperazin (Hetrazan).

Die für Erwachsene übliche Behandlung besteht in der Verabfolgung einer Dosis von 0,40 g pro Tag während 10 aufeinanderfolgenden Tagen. Diese 10-Tages-Kur genügt in der Regel zur Heilung frischer Fälle (bis zu 5 Jahren). Bei älteren (über 5 Jahre) sind eventuell weitere Behandlungsreihen notwendig. Solche Nachbehandlungen sind angezeigt bei klinischen Rückfällen oder wenn ein Wiederanstieg der Eosinophilie nachgewiesen werden kann.

Es kommt vor, daß die Behandlung, besonders im Anfang, schlecht ertragen wird, wohl infolge Anhäufung abgetöteter Mikrofilarien in der Leber, Lyse derselben und Freiwerden von Toxinen. Durch Verschreiben einer entsprechenden Diät und Verabfolgung von synthetischen Antihistaminen kann dies jedoch in den meisten Fällen vermieden werden.

*Summary.*

*Loa loa* infection, which up to the present has been a disease almost incurable, can now be definitely cured by 1-diethyl-carbamyl-4-methylpiperazine.

The normal treatment for an adult consists in giving a dose of 0.40 gm. a day for 10 consecutive days. This 10-day-treatment is usually sufficiently effective for recent infections (up to 5 years). It is only when the disease is of long standing (over 5 years) that further doses might be necessary. Such secondary treatments are advisable in case of clinical relapses or of an increase of eosinophilia.

Intolerance, noticed sometimes at the beginning of the treatment, is probably due to an accumulation of dead microfilariae in the liver, to a desintegration of microfilariae and to a liberation of toxins. Such incidents can be prevented or at least reduced by prescribing a strict diet for the patients and by combining synthetic antihistamine drugs with this treatment.