

Malaria, *quousque tandem...* n'est pas une expression de désespoir ou de laisser-aller, mais un vrai appel aux armes.

L'acharnement, la rigueur d'observation, la critique rigoureuse d'Alphonse Laveran devraient

inspirer les hommes en charge de la lutte antipaludique pour un nouveau départ et... au finish.

Les leçons du passé garantiront les triomphes de demain dans la lutte antipaludique. Tous nos vœux les accompagnent.

Développement scientifique depuis la découverte de Laveran Situation actuelle de la lutte antipaludique dans le monde

J. H. PULL

T. LEPES

W. WERNSDORFER

Programme d'action antipaludique, Organisation Mondiale de la Santé, Genève (Suisse)

Le résultat de la découverte fondamentale de Laveran fut publié dans la célèbre « Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades », qu'il dénomma *Oscillaria malariae* (Laveran, 1891). Laveran se rendait compte de la différence dans la morphologie des parasites qu'il décrivait, mais il était convaincu que ce n'était que des variations de la même espèce ; Golgi (1889), Marchiafava et Bignami (1894) démontrèrent l'existence de trois espèces distinctes, à savoir *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*. *P. ovale* ne fut découvert par Stevens qu'en 1922. L'inoculation du paludisme, réussie en 1880 par Gerhardt et les études de Marchiafava et Celli (1884) sur la morphologie des parasites du sang et plus tard l'observation de la fécondation d'un macrogamète par un microgamète (MacCallum, 1897) contribuèrent à jeter les assises de nos connaissances sur le paludisme.

Bien que l'association paludisme-marécage fut bien connue, ce n'est qu'en 1883 que King émit l'hypothèse qu'il existait un rapport entre moustique et paludisme. Laveran se rallia à cette hypothèse en 1894. Manson qui avait découvert la transmission de *Wuchereria bancrofti* par les moustiques en déduit en 1895 que les gamétocytes devaient effectuer un stade de leur développement chez le moustique. Ronald Ross commença ses recherches en Inde en 1897. En deux ans il démontra le développement des oocystes dans les moustiques aux ailes tachetées, expression dont il se servait pour désigner les anophèles. En outre, Ross décrivit l'épidémiologie du paludisme en termes quantitatifs, ouvrant ainsi la voie aux modèles mathématiques. Toutefois le cycle

complet du développement des plasmodies resta mystérieux jusqu'au jour de 1948, où Shortt et Garnham démontrèrent le développement de *P. cynomolgi* dans les cellules hépatiques du singe et les stades exo-érythrocytaires du développement de *P. vivax* dans le foie.

Lors des quatre-vingts dernières années, nombre d'observations ont contribué à nos connaissances. Nous citerons les aspects les plus importants :

1. L'AGENT CAUSAL — LES PLASMODIES

Plusieurs espèces de plasmodies des mammifères, oiseaux, et lézards ont été découvertes et leur cycle biologique décrit ; le dernier en date est *P. sylvaticum* de l'orang-outan à Bornéo. Néanmoins des lacunes subsistent, par exemple sur la disparition des sporozoïtes de la circulation périphérique dans les 20 à 30 minutes qui suivent leur inoculation par la piqûre d'un moustique ; les mécanismes de transport et d'invasion ne sont pas encore bien connus. Nombre de paludologues croyaient que *P. vivax* et *P. ovale* passaient par des stades secondaires de développement, ce qui expliquait les rechutes ; *Laverania falciparum* par contre passait par une seule étape de développement exo-érythrocytaire. De ce fait, pour *P. falciparum*, on qualifiait de recrudescence une seconde attaque de paludisme, et pour *P. vivax*, on parlait de rechutes vraies. La validité de ce postulat a été remise en cause par Corradetti ;

Garnham et Bray viennent de présenter leurs recherches à ce sujet.

Pour élucider la relation des plasmodies avec les cellules hôtes, des recherches importantes ont été effectuées sur leur métabolisme et besoins nutritionnels en protéines, acides nucléiques, hydrates de carbone et éléments de croissance. Les résultats de ces travaux sont ambigus, car hôte et parasite ont non seulement en commun certaines fonctions physiologiques, mais de plus il n'a pas été possible à ce jour d'effectuer une séparation totale des plasmodies et des cellules hôtes. Le métabolisme des plasmodies est étroitement lié à celui de la culture *in vitro*. En 1912, Bass réussit pour la première fois la multiplication *in vitro* des plasmodies, mais ce ne fut qu'au début de 1976 que Trager et ses collègues réussirent la culture continue. En même temps, Gao Min-xin et son équipe mettaient au point la culture *in vitro* de *P. knowlesi* et Chin et Collins celle de *P. fragile*.

La caractérisation des souches a donné lieu à des recherches considérables. A ce point de vue, on a considéré que le schéma de rechutes de *P. vivax* était spécifique des souches Chesson, St. Elizabeth ou Corée du Nord. En raison de l'incubation parfois prolongée de *P. vivax*, on a émis l'hypothèse qu'il existait les deux sous-espèces *P. vivax vivax* et *P. vivax hibernans*. Des recherches ultérieures par Shute et Maryon sur les souches nord-coréennes de *P. vivax* ont montré le rôle important joué par le nombre de sporozoïtes inoculés sur le temps d'incubation. Les noms de Carter et Walliker (1977) sont à citer dans le domaine de la différenciation des souches. L'usage de marqueurs biochimiques comme par exemple les enzymes (exo-enzymes) de glucose phosphate isomérase (GPI) et la possibilité du clonage des parasites du paludisme des rongeurs a permis de mettre de l'ordre dans la taxonomie de *P. berghei*, *P. yoelii*, *P. chabaudi* et *P. vinckei*. Grâce aux techniques de clonage, il a été possible de démontrer que l'apparition de la résistance aux médicaments était presque toujours en rapport avec une mutation spontanée.

L'hypothèse selon laquelle *P. simiae* et *P. brasilianum* des singes d'Amérique du Sud proviennent (par adaptation et évolution) de *P. vivax* et *P. malariae* importés par les envahisseurs de l'époque post-colombienne, a contribué à une recherche accrue dans ce domaine. Comme conséquence, singes et grands singes furent utilisés comme modèles expérimentaux pour les espèces humaines de plasmodies (e. g. *Cebus capucinus*, *Pan satyrus*, *Aotus trivirgatus* et le *Saimiri sciureus*). Sur le plan épidémiologique, le paludisme des singes et grands singes ne met pas en cause le contrôle du paludisme humain.

L'absence de *P. vivax* en Afrique occidentale fut considérée comme le résultat de la résistance naturelle de la population autochtone aux infections à *P. vivax*. Toutefois, en 1975, Miller a démontré que les personnes du groupe Duffy négatif étaient réfractaires aux infections à *P. knowlesi* et à *P. vivax*.

2. LE VECTEUR

Depuis le début de ce siècle, et jusque vers les années 1930, plus de quatre-vingts espèces anophéliennes ont été étudiées dans des conditions naturelles, et lors d'expériences de laboratoire. La chimie biologique des anophèles et des plasmodies joue un rôle essentiel dans la faculté qu'ont certaines espèces d'anophèles à transmettre le paludisme ; par ailleurs la même espèce vectrice peut avoir une susceptibilité variable à des espèces plasmodiales autochtones ou étrangères à la région.

Des études détaillées sur la morphologie ont permis la classification des anophèles en espèces et sous-espèces et leur identification dans l'ordre zoologique ; les nouvelles techniques cytogénétiques développées par M. Coluzzi ont mis en lumière certains caractères propres pour des membres appartenant à des complexes tels qu'*A. gambiae*.

L'usage intensif d'insecticides de synthèse a mis en lumière le problème de résistance. Un grand nombre d'espèces vectrices importantes sont résistantes aux insecticides (particulièrement aux organochlorés tels que DDT et dieldrin), et certaines manifestent même de la résistance aux organophosphorés et aux carbamates. La résistance s'étend graduellement et cela constitue un sérieux handicap ; les programmes d'éradication ont été mis en œuvre vers les années 1955, par crainte de voir le phénomène de résistance se développer.

Les observations sur la sensibilité des vecteurs aux insecticides et des recherches de laboratoire ont permis d'avoir un aperçu sur le mécanisme génétique de la résistance.

Vers les années cinquante et soixante, la résistance de comportement des anophèles a donné bien du souci particulièrement dans les Amériques ; ailleurs, le comportement humain, par exemple l'habitude de passer la nuit à la belle étoile, a expliqué la non-interception des moustiques sur les surfaces couvertes de DDT. Il est aussi à signaler que les habitudes biologiques d'*A. nuñeztovari* et d'*A. balabacensis* ont enlevé toute efficacité aux applications conventionnelles d'insecticides.

L'importance accordée au milieu a accéléré la recherche sur le contrôle biologique des vecteurs. Les poissons larvivoires, comme le *Gambusia*, le *Tilapia* ou le *Notobranchius*, les agents microbiens, comme le *Bacillus thuringiensis*, ou des parasites des anophèles (nématodes) sont soumis à une recherche poussée.

3. L'HÔTE

Golgi (1886) et Mechnikoff (1887) avaient déjà observé la phagocytose des plasmodies par des macrophages; Sutiriades (1915) avait démontré l'effet protecteur du sérum d'un paludéen convalescent, qui, injecté à un paludéen récent, provoque une réduction de la parasitémie suivie d'une amélioration clinique.

L'utilisation au début du siècle des épreuves sérologiques dans le domaine des maladies transmissibles a amené la mise au point de techniques sérologiques pour le diagnostic du paludisme. Pewny décrit en 1918 une technique de précipitation qui ne fut guère employée. Henry (1927), Henry et Trens (1935) mirent au point une technique très en faveur de mélanofloculation. L'épreuve de fixation du complément a été utilisée avec des antigènes préparés de diverses façons, mais elle ne fut d'usage courant que lorsque Coggeshall (1942) mit au point un procédé plus sûr. La grande vogue de la sérologie du paludisme n'a cependant été possible qu'avec la disponibilité des techniques d'immunofluorescence (Tobv et Kuvín, 1962). Très rapidement, des épreuves d'immuno-diagnostic ont été adaptées à l'utilisation d'antigènes plasmodiques, par exemple l'épreuve de double diffusion en gel de gélose (épreuve d'Ouchterlony), les épreuves d'agglutination passive, etc. Plus récemment, le titrage avec immuno-absorbant lié à une enzyme (ELISA), utilisant des antigènes paludéens, a été appliqué avec un certain succès, particulièrement en ce qui concerne la spécificité. Aucune des épreuves sérologiques ne mesure les anticorps protecteurs, et ne peut donc servir de moyen de diagnostic infaillible d'une infection paludéenne individuelle; toutefois la sérologie est de plus en plus utilisée pour l'évaluation épidémiologique de l'intensité et de la dynamique du paludisme et pour estimer le niveau d'immunité présent dans une population protégée depuis un certain temps contre le paludisme.

Un moyen de déceler les antigènes circulants a

été mis au point par Perrin et ses collaborateurs en 1979. Le titrage radio-immunologique permet le dépistage d'une parasitémie, à un niveau pratiquement indécélable microscopiquement de cinq parasites par millimètre cube.

Ces dix dernières années, il a été possible d'étudier la réaction immunopathologique de l'hôte à une infection à *P. malariae* par la démonstration de complexes antigènes-anticorps circulants. Le syndrome néphrotique observé jusqu'ici avec *P. malariae* peut être reproduit chez l'*Aotus trivirgatus* et n'affecte qu'une petite fraction des sujets porteurs de *P. malariae*.

Des études ont été effectuées récemment sur le mécanisme de la réponse immunitaire et le développement de l'immunité à l'infection paludéenne. L'immunité humorale a été démontrée par Cohen et Butcher en utilisant un modèle *in vitro*. Beaucoup pensent que l'immunité à support cellulaire joue un rôle important. Des progrès ne pourront avoir lieu dans ce domaine, particulièrement en ce qui concerne les techniques d'immunisation et d'immuno-diagnostic, que s'il est possible d'isoler et purifier les antigènes et de les caractériser biochimiquement. McGregor a démontré qu'il existait pour *P. falciparum* environ 30 types d'antigènes solubles et les a classés en antigènes résistant à la chaleur (R), stables (S) ou labiles (L).

La variation antigénique est un autre sujet de grand intérêt. N. K. Brown a montré l'existence de variants antigéniques chez *P. knowlesi*; ceci explique en partie pourquoi il n'existe pas d'immunité stérile, à la suite d'une infection naturelle due à ce *Plasmodium*.

La question de la susceptibilité ou de la résistance de l'hôte humain à l'infection paludéenne est de grand intérêt scientifique. Deux sujets méritent attention: (i) les désordres génétiquement conditionnés des globules rouges, et (ii) les caractères spécifiques des groupes sanguins. L'anémie falciforme et la carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G-6-PD) sont des maladies qui protègent contre le paludisme à *falciparum* particulièrement chez les homozygotes, les hétérozygotes infectés ne manifestant que très rarement une parasitémie élevée. Il est fort connu que les plasmodies utilisent le G-6-PD de l'érythrocyte pour leur métabolisme et que les cellules falciformes ne sont pas parasitées par les plasmodies. De même, la résistance naturelle des autochtones de l'Afrique occidentale est due à l'absence de récepteurs spécifiques des mérozoïtes de *P. vivax*. L'évasion immunologique et la paralysie immunologique sont encore des points d'importance à élucider pour le succès ou l'échec de la vaccination.

4. ÉPIDÉMIOLOGIE DU PALUDISME

En 1911, Ross publie le premier essai sur ce que l'on pourrait désigner sous le nom de modèle mathématique. En 1956, Macdonald développa un modèle mathématique pour la planification de la lutte antipaludique. Beaucoup fut dit et écrit, en bien ou en mal, sur ce modèle basé sur *P. falciparum*. Garrett-Jones (1967) suggéra de simplifier l'application des modèles de Macdonald en proposant la formule de « capacité vectorielle »; plus récemment (en 1974), Dietz *et al.* mirent au point un modèle épidémiologique plus élaboré qui fut testé avec succès en Afrique tropicale. Un simple modèle épidémiologique pour apprécier le taux d'inoculation du paludisme et le risque d'infection a également été préparé par Pull et Grab (1974). Ces modèles mathématiques sont d'intérêt capital pour simuler des situations et pour planifier les programmes antipaludiques.

5. MISE AU POINT DE MOYENS DE LUTTE ANTIPALUDIQUE

Notre arsenal thérapeutique s'est accru par la découverte d'inhibiteurs de la déhydrofolate réductase : proguanil et pyriméthamine. Des études ont montré l'activité des produits du groupe sulfadoxine, sulfadiazine, sulfalène et sulfones en association avec la pyriméthamine. Une 8-aminoquinoléine, la primaquine, a démontré sa remarquable efficacité comme sporontocide.

En vue de la résistance de *P. falciparum* au proguanil et à la pyriméthamine et aux 4-aminoquinoléines, les efforts pour découvrir de nouveaux antipaludiques ont amené les États-Unis d'Amérique à essayer 300 000 produits chimiques et, parmi eux, la méfloquine, qui est en voie d'expérimentation.

La quinine a été remise à l'honneur et un nouveau médicament à effets comparables, le Chin Hao Su, extrait de l'*Artemisia annua*, est utilisé en Chine. La valeur opérationnelle des antipaludiques a conduit à effectuer une évaluation de la sensibilité des parasites à ces produits. L'épreuve *in vivo* qui permet d'établir le degré de résistance est difficile à effectuer et à interpréter en raison de l'immunité de l'individu. Le test *in vitro* (Rieckmann *et al.*, 1968) permet de quantifier la réponse des formes asexuées de *P. falciparum* aux 4-aminoquinoléines et à la méfloquine. En 1978, Rieckmann décrivit une micro-méthode

in vitro. Cette micro-méthode modifiée pourrait être opérationnelle en 1981. Les méthodes de travaux publics pour la lutte antipaludique sont toujours à l'honneur depuis leur application par Sir Malcolm Watson en 1900. Il existe des larvicides d'application facile, tels que l'Abate, le Dursban et le fénitrothion, en plus du Vert de Paris et des dérivés du pétrole.

La lutte biologique utilise des poissons (e. g. *Gambusia*), des germes (bactéries, virus, champignons), des hormones inhibitrices de croissance et le contrôle génétique. Des essais de contrôle génétique d'*A. gambiae* et *A. albimanus* n'ont pas donné des résultats satisfaisants.

Le développement en immunologie et technologie biomédicale ont permis d'envisager la mise au point d'un vaccin antipaludique. Mulligan utilisa en 1942 des sporozoïtes dans le modèle *P. gallinaceum*; Nussenzweig (1967) améliora les techniques et dans le modèle *P. berghei*, plus de 80 % des souris inoculées étaient effectivement protégées. En 1973, Clyde *et al.* ont réussi à créer chez l'homme une immunité contre les sporozoïtes de moustique irradiés. Dans le modèle *P. knowlesi/Macaca mulatta*, les mérozoïtes ont un pouvoir immunologique considérable. Cette avenue apparaît prometteuse (Butcher et Cohen 1974) depuis que Trager et Jensen (1976) ont réussi la culture continue de *P. falciparum*. En 1978, Siddiqui a obtenu des résultats similaires en utilisant des schizontes mûrs de *P. falciparum*. Gwadz (1976) a montré que les gamétocytes de *P. gallinaceum* pouvaient être immunogènes. Des études ont montré que la vaccination en utilisant des gamètes pouvait réussir dans le modèle *P. knowlesi/Macaca mulatta*, si un adjuvant était utilisé en association avec l'antigène spécifique. L'utilisation d'insecticides de synthèse a affecté le cycle sporogonique du moustique en réduisant l'espérance de vie du moustique. En 1955, la huitième Assemblée Mondiale de la Santé recommanda aux pays impaludés d'entreprendre avec vigueur des programmes d'éradication. Tous les pays à paludisme endémique (exception faite de l'Afrique tropicale) lancèrent des programmes d'éradication. Des résultats spectaculaires furent d'abord observés mais des problèmes d'ordre opérationnel, administratif et technique gênèrent le progrès des programmes. L'inflation galopante réduisit les budgets. Le paludisme a relevé la tête. Dans l'Inde seule, 5,2 millions de cas furent signalés en 1976 contre 100 000 en 1965.

Le paludisme toutefois a été éradiqué dans 20 pays comptant 436 millions d'habitants, soit les 21,3 % de la population originellement exposée au risque d'infection. 1 260 millions d'habitants sont

protégés par des médicaments et des insecticides, ce qui représente 62 % de la population sous risque. 352 millions d'habitants, surtout en Afrique tropicale, soit 17 % de la population des zones réceptives au paludisme, ne reçoivent aucune protection systématique contre cette maladie. Le nombre rapporté de cas importés dus au paludisme en Europe pour la

période 1971-1978 passe de 1 383 à 4 424 tandis que pour la même période il y eut 221 morts. Le grand handicap pour les pays où le paludisme est endémique est que les ressources en argent et expertise ne sont pas suffisantes. Les pays développés et les pays en voie de développement doivent joindre leurs efforts pour une meilleure coopération active.

Le paludisme en zone de transmission continue en région afrotropicale

P. CARNEVALE*

J. MOUCHET**

* O.R.S.T.O.M., B.P. 181, Brazzaville, Congo

** O.R.S.T.O.M., 70 route d'Aulnay, 93140 Bondy

1. INTRODUCTION — LA DIVERSITÉ ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU PALUDISME EN AFRIQUE

Le Paludisme à *Plasmodium falciparum* sévit avec une très haute endémicité dans la majeure partie de la région afrotropicale où 291 millions de personnes seraient ainsi touchées (O.M.S., 1979). Cette parasitose doit même être considérée comme l'une des composantes majeures de l'écologie humaine puisque personne n'échappe à des contaminations répétées.

En Afrique, la distribution des climats qui s'échelonnent des océans (Atlantique, Indien) aux déserts (Sahara, Kalahari) se traduit par une succession de faciès allant des forêts ombrophiles aux steppes désertiques et des plaines inondées aux montagnes enneigées.

Ces diverses situations écologiques conditionnent la chorologie et la phénologie des anophèles dont les densités dépendent étroitement des conditions locales.

Cet ensemble d'éléments module ainsi la transmission du paludisme, et, par là même, son épidémiologie qui varie suivant les grandes zones phytogéographiques.

Dans les zones prédésertiques ou froides (montagnes, plateaux d'Afrique du Sud), à la limite de son aire de distribution, le paludisme ne se manifeste que sous forme de poussées épidémiques attei-

gnant des populations non immunes (Smith *et al.*, 1977).

Dans les steppes sahéliennes d'Afrique de l'Ouest la transmission est concentrée sur la saison des pluies (de mai-juin à septembre) et le début de la saison sèche, périodes les plus favorables à la prolifération des vecteurs, *Anopheles arabiensis* puis *A. funestus*. L'indice sporozoïtique de ces moustiques reste généralement bas, au-dessous de 1 % (0,15 % chez *A. funestus* à Dori, Haute-Volta). Pendant la longue saison sèche de novembre à mai, la transmission est très faible (1 à 2 piqûres infectantes par personne) et localisée. Dans ces conditions le paludisme est instable, à la limite entre la méso- et l'hyperendémicité suivant la période des enquêtes (Hamon *et al.*, 1965 ; Sales *et al.*, 1963). En outre, lorsque la transmission s'intensifie avec l'arrivée des pluies, les nourrissons nés en saison sèche n'ont été que peu ou pas contaminés et n'ont pas, ou pas suffisamment, développé d'anticorps (Mongin & Prod'hon, 1977). De plus, les jeunes enfants nés au cours des deux années précédentes et contaminés lors des saisons de transmission ont accusé une baisse notable des anticorps décelables durant la saison sèche. Une fraction importante de la population infantile est donc confrontée à une multiplicité d'infections plasmodiales alors que son immunité est faible ou quasiment nulle. Les jeunes enfants souffrant de plus de carences nutritionnelles peuvent alors être victimes d'accès palustres graves, souvent compliqués, voire mortels (Michel, comm. pers.). Effectivement au