

LA CHIMIOPROPHYLAXIE COLLECTIVE  
SES OBJECTIFS - SES LIMITES - SES DIFFICULTES

par

J. ROUX\*, D. BAUDON\*\*, P. CARNEVALE\*\*\*, R.T. GUIGUEMDE\*\*\*\*

TABLEAU I (d'après ARMENGAUD).

L'ANTIPALUDEEN IDEAL DEVRAIT :

- être actif sur toutes les formes parasitaires
- d'action rapide et prolongée
- ne pas induire de résistance
- être non toxique
- facile à absorber
- peu onéreux

UN TEL PALUDEEN N'EXISTE PAS.

TABLEAU II (d'après ARMENGAUD).

EN CHIMIOPROPHYLAXIE COLLECTIVE UN ANTIPALUDEEN DOIT :

- agir sur les formes érythrocytaires
- être d'élimination lente
- être peu toxique
- être bon marché
- ne pas provoquer de résistance.

\* Professeur agrégé - Directeur du Centre Muraz - OCCGE - B.P. 153 BOBO-DIOULASSO.

\*\* Médecin Biologiste - Section Biologie - Centre Muraz.

\*\*\* Entomologiste médical - Section Entomologie Médicale - Centre Muraz.

\*\*\*\* Médecin Biologiste - Section Parasitologie - Centre Muraz.

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES

GROUPE I	QUININE	AMINO-4-QUINOLEINES	ANTIFOLIQUES	AMINO-8-QUINOLEINES
- action rapide	- Coût élevé - élimination très rapide - accidents thérapeutiques	- peu onéreux - élimination lente - incidents bénins rares accidents exceptionnels	- inconvénients des sulfamides retard - accidents thérapeutiques	- Toxicité
- résistance longue et difficile à appaître		- chloroquine - amodiaquine	- sulfones - sulfamides	
			ANTIFOLIQUES - diguanides - diaminopyrimidines	- élimination rapide - accidents thérapeutiques
GROUPE II				
- action lente				
- résistance rapide mise à appaître				
GAMTOCYTICIDES				

TABLEAU III (inspiré de M. GENTILINI où Médecine Tropicale - Flammarion)

3 nov. 85

Un siècle après la découverte de l'hématozoaire du paludisme par LAVERAN, la panoplie de nos moyens de lutte contre cette endémie est considérable mais pourtant et c'est un paradoxe, le risque paludéen persiste ou même s'accroît dans certaines régions.

La prophylaxie médicamenteuse est une des armes à notre disposition. Sur le plan individuel son efficacité a été très vite reconnue depuis le début du siècle. Il n'en est pas de même sur le plan collectif.

Dans la première moitié de ce siècle, la distribution massive de quinine, associée à la lutte antilarvaire et à de grands travaux de drainage a donné des résultats remarquables dans certains pays. En Afrique Tropicale, au contraire, l'insuccès de ces campagnes de masse a découragé les efforts.

Après la découverte du DDT aux propriétés quasi-miraculeuses, dans le début des années 50, l'OMS mettait sur pied un programme mondial d'éradication du paludisme, limité dans le temps et basé exclusivement sur la lutte insecticide. Sans considérations de contextes épidémiologiques et socio-économiques différents, on imposait une méthodologie unique. La chimioprophylaxie était pratiquement proscrite. En Afrique, seuls quelques chercheurs (BRUCE CHWATT, ARCHIBALD, SCHNEIDER...) poursuivaient avec une certaine réussite des essais limités de chimioprophylaxie collective. La lutte entomologique triomphait.

Après des succès rapides et spectaculaires, un peu partout dans le monde, vint le temps des désillusions et des échecs. Au début des années 60, pour sauver cette stratégie d'éradication, de plus en plus souvent et notamment en Afrique, on fit appel à la chimioprophylaxie de masse, au Cameroun (CAVALIE et MOUCHET), au Sénégal (LACAN et MICHEL), au Nigéria, en Haute-Volta (ESCUDIE et HAMON). Cette action combinée abaisse considérablement le niveau de l'endémie mais pratiquement nulle part on aboutit à l'arrêt de la transmission.

Des efforts aussi gigantesques ne pouvaient être poursuivis à long terme, les programmes de lutte s'arrêtèrent les uns après les autres dans l'insuccès. Au début des années 70, le découragement était général. Selon un mot maintenant célèbre, on n'avait pas abouti à l'éradication de l'endémie mais à celle des paludologues. Très vite le paludisme reprit ses positions et actuellement on souffre toujours et on meurt toujours de malaria en Afrique Tropicale.

Cependant il fallait bien tirer la leçon de ces échecs :

- Tout d'abord, force est de reconnaître que actuellement dans les conditions écologiques et socio-économiques de l'Afrique Tropicale, l'éradication du paludisme est une illusion. Si la lutte doit continuer, il ne faut parler que de contrôle.
- Enfin, il est évident que l'action entomologique par insecticide comporte d'énormes difficultés matérielles, logistiques, techniques et budgétaires. Reprenant les conclusions de KOUZNETSOV dans un rapport OMS de 1979, on peut dire "qu'à présent la chimioprophylaxie collective représente la principale méthode de contrôle du paludisme sinon la seule réalisable dans les régions d'Afrique Tropicale et en particulier dans les zones rurales".

La chimioprophylaxie de masse réapparaît donc au premier plan. Mais en quoi consiste-t-elle ? Que peut-on en espérer ? Quels sont ses risques et ses dangers ? Quelles sont ses règles et ses limites ? Voilà des questions essentielles qu'il est indispensable de se poser avant de l'entreprendre, si on ne veut pas connaître avec elle, les amères désillusions de la lutte entomologique.

Ces questions nous allons nous les poser ensemble.

Globalement on peut définir la chimioprophylaxie collective comme la prise régulière et systématique de médicaments qui évitent la survenue des accès

palustres graves et cela au niveau de l'ensemble d'une population.

## 1. ENVISAGER UNE CHIMIOPROPHYLAXIE DE MASSE EST TOUT A FAIT LEGITIME ET JUSTIFIE.

Comme nous l'avons rappelé, l'endémie est toujours présente et pèse de tout son poids sur la santé publique et le développement socio-économique des Etats d'Afrique Tropicale. Bien que extrapolées et relativement contestables, les estimations pour la seule Afrique de 150 M de cas annuels et de 1 M de morts, ont le mérite de situer l'importance du problème. La prophylaxie médicamenteuse de masse peut empêcher de mourir et de souffrir de paludisme. N'est-ce pas l'essentiel ?

En fait, à présent que les objectifs d'éradication sont apparus, à l'évidence, comme inaccessibles dans les conditions actuelles, notre but essentiel doit être le contrôle de la mortalité et de la morbidité palustres. Pour cela la chimioprophylaxie est l'arme de choix.

## 2. C'EST UNE ARME QUI A FAIT LES PREUVES DE SON EFFICACITE.

Non seulement sur le plan individuel mais aussi sur le plan collectif, comme l'ont montré les très nombreuses études faites un peu partout dans le monde et en particulier en Afrique. Nous ne les rappellerons pas. En fait, malgré ces essais réussis, la chimioprophylaxie collective est restée au second plan jusqu' alors, parce que l'on recherchait d'abord l'éradication et non la réduction de la mortalité et de la morbidité.

Cependant une notion essentielle doit être relevée dans ce chapitre. Les divers essais contrôlés réussis de prophylaxie médicamenteuse de masse n'ont jusqu'ici été réalisés qu'à une échelle relativement petite et pendant un temps limité. Les problèmes ne sont évidemment plus du tout les mêmes dès lors qu'on envisage cette stratégie à la dimension d'un Etat. C'est de cette seule éventualité que nous voudrions discuter ici.

## 3. LES MEDICAMENTS A NOTRE DISPOSITION.

Les critères d'un antipaludéen idéal sont faciles à définir (cf. 1er tableau).

Il est évident qu'aucun médicament à notre disposition ne répond à tous ces critères. Enfin une remarque s'impose :

(Aucun médicament actuellement connu n'a une action réellement prophylactique, c'est-à-dire une action sur les sporozoïtes injectés par l'anophèle ou sur les crytozoïtes intracellulaires hépatiques).

"Il s'agira donc d'un médicament suppressif qui empêchera la survenue d'accès sans empêcher l'impaludation. Encore faut-il préciser que cette action suspensive n'est que relative : des accès peuvent éventuellement survenir sous chimioprophylaxie ; mais restent toujours bénins. Le mérite de la prophylaxie est d'empêcher la survenue d'accès malins" (BARBIER 1978).

Pour une chimioprophylaxie de masse le médicament devra donc répondre à des critères plus restrictifs (cf. 2e tableau).

- Le tableau III montre l'action, les qualités et les inconvénients des principaux antipaludiques.

Ce sont incontestablement les classiques amino-4-quinoléines qui se rapprochent le plus du schéma idéal.

On peut donc affirmer dès à présent que le médicament de choix de la chimioprophylaxie collective est la chloroquine à la dose hebdomadaire de 10 mg/kg de poids - dose covative recommandée actuellement à peu près par tous les auteurs.

La lutte médicamenteuse est donc théoriquement possible sur cette base. Mais à partir de là se posent plusieurs types de problèmes que nous allons envisager successivement :

- le problème de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine
- le problème de la perte immunitaire engendrée par une chimioprophylaxie

régulière

- les problèmes logistiques.

#### 4. RESISTANCE DE P. FALCIPARUM A LA CHLOROQUINE.

Nous ne nous attarderons pas sur ce sujet qui a été déjà abordé dans cette conférence.

On peut simplement affirmer avec le Professeur CHARMOT, "qu'en Afrique, la résistance à la chloroquine, si elle existe, n'est pas un problème actuellement".

Cependant, il faut garder à l'esprit que la résistance est le fait de mutations spontanées. Ces souches mutantes préexistent donc à l'utilisation de l'antimalarique. C'est la pression médicamenteuse qui en détruisant les souches sensibles, va sélectionner celles qui sont résistantes. Or dans une campagne de chimioprophylaxie cette pression médicamenteuse va être très forte. Bien sûr, on sait à présent que le haut degré d'immunité des populations africaines s'oppose à l'apparition de la chloroquine résistance.

Il n'en reste pas moins que le risque existe et qu'il doit être pris en considération avant toute chimioprophylaxie collective qui va faire circuler énormément de médicaments, d'autant que celle-ci peut modifier le statut immunitaire d'une population. Il est donc indispensable avant toute campagne de cet ordre d'envisager une surveillance régulière de la sensibilité à la chloroquine des souches de P. falciparum existantes dans la zone intéressée.

#### 5. INFLUENCE DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE SUR L'IMMUNITE DE L'HOTE.

En matière de paludisme, on sait qu'il existe une immunité acquise imparfaite (semi-immunité), qui nécessite d'être entretenue (prémunition) et qui n'apparaît efficace qu'après une longue période d'infection.

En Afrique Tropicale de savane, il faut généralement attendre l'âge de 10 à 14 ans pour que les enfants autochtones soient protégés contre les accès pernicioeux, mais dans le bas âge ils ont payé un lourd tribut au paludisme.

Sur le plan théorique, seules les formes parasitaires érythrocytaires sont immunogènes. Une action médicamenteuse prolongée, en supprimant les trophozoïtes et les schizontes érythrocytaires, doit donc entraver l'acquisition de l'immunité (les cryptozoïtes intra-hépatocytaires ne sont en effet, pas immunogènes).

En pratique, des études comme celle de Mc GREGOR en Gambie, de LUPASCU, le PICQ et de nous-mêmes en Haute-Volta ont montré qu'une chimioprophylaxie collective régulière empêchait l'apparition des anticorps sériques spécifiques chez les sujets les plus jeunes. Certes avec les méthodes sérologiques utilisées actuellement, on ne peut distinguer les anticorps protecteurs, mais c'est l'apparition de l'ensemble des anticorps sériques spécifiques qui est inhibée.

- Dans leur XVII<sup>e</sup> rapport technique de 1974, les Experts de l'OMS déclarent: "les enfants protégés sur un traitement médicamenteux, tendent à présenter, lors d'une nouvelle exposition à l'infection, des manifestations cliniques plus aiguës et des parasitémiées plus intenses que les sujets non protégés vivant dans les régions de paludisme stable. Ces observations cliniques fortuites tendent à confirmer qu'il y a une certaine perte de l'immunité chez les personnes protégées pendant longtemps de la maladie".

- Bien sûr il reste à évaluer correctement cette perte immunitaire et son importance épidémiologique avec évaluation de la mortalité et de la morbidité palustres après arrêt de la chimioprophylaxie.

Mais déjà, on peut affirmer qu'il s'agit d'un phénomène grave qui pose de très sérieux problèmes. A-t-on le droit d'entreprendre une chimioprophylaxie collective des jeunes enfants de

1 à 3 ou 5 ans puis de l'arrêter, les laissant ainsi démunis de toute protection immunitaire ? N'est-ce pas reculer le problème du paludisme de quelques années ? Et dans ce cas les actions de cet ordre qu'on aura entreprises au prix de grands efforts, auront-elles été vraiment utiles ? Au contraire faut-il envisager une chimioprophylaxie de masse étendue à l'ensemble d'une population ? Mais est-ce réalisable ?

#### 6. PROBLEMES LOGISTIQUES.

Il s'agit d'administrer de façon régulière et systématique, toutes les semaines, une dose appropriée de chloroquine à l'ensemble d'une population d'un Etat ou d'une région.

Cela demande des efforts considérables. Pour qu'ils ne soient pas, certaines conditions sont nécessaires :

##### a)- Engagement politique net

La volonté politique nationale de tout faire pour la réussite du projet doit être clairement exprimée et mise en pratique.

##### b)- Un financement assuré à long terme

Or le manque de fonds pour mener à bien une lutte antipaludique est une contrainte majeure dans les Etats. Les Experts estiment le coût annuel d'une campagne de chimioprophylaxie entre 300 CFA et 600 CFA par personne. Cela dépend du type et de la fréquence de distribution. Rappelons pour comparaison qu'en Afrique Tropicale on évalue à environ 1 200 CFA par an et par personne les fonds mis à la disposition des services de santé. Le coût d'une chimioprophylaxie est donc relativement très important.

c)- Mise en place de structures particulières spécialement chargées du programme avec un échelon national coordinateur et centralisateur, des échelons intermédiaires départementaux et des échelons périphériques.

A ce niveau se pose le problème de savoir qui pourra distribuer les médicaments à l'ensemble d'une population qui n'a accès aux services médicaux que dans la proportion de 20 à 30 %. Au Sénégal, au Cameroun, ce sont les instituteurs qui ont été utilisés. Mais il n'y en a pas partout et ils ne touchent que les enfants scolarisés. En Zambie, ce sont les infirmiers auxiliaires qui étaient chargés de la distribution mais eux aussi ne sont pas partout et il est irréalisable de les imaginer sillonnant le pays passant de village en village. Au Nord Nigéria, on fit appel aux chefs de village. L'étude la plus intéressante a été faite en Tanzanie où on fit appel aux agents de santé villageois. Il est certain que la solution se trouve à ce niveau des soins de santé primaires mais dans la plupart des pays d'Afrique Tropicale, ils commencent à peine à être mis en place.

d)- Formation du personnel à tous les niveaux des services de santé généraux jusqu'aux agents de santé villageois et cela avant la mise en place du projet et tout au cours de sa réalisation.

##### c)- Information de la population

- Avant la mise en route de tout projet, l'ensemble de la population doit être parfaitement informé de ce qu'il va se passer et du but que l'on poursuit. Cela est une condition nécessaire absolue. Il est indispensable que la population collabore et participe activement. On ne doit pas se leurrer, il n'est pas si facile de faire comprendre et admettre une notion de prophylaxie en dehors de toute maladie présente.

- A la fin de ce chapitre, force est de constater que la mise en place d'une chimioprophylaxie collective à l'échelle d'un Etat ou d'une région comporte de très grandes difficultés. Avant sa mise en oeuvre, tout projet devra être très minutieusement préparé, en étant bien conscient de toutes les difficultés budgétaires, techniques et pratiques que l'on rencontrera.

## 7. MODALITES D'APPLICATION.

- L'action peut viser l'ensemble d'une population. Nous n'y insisterons pas car une telle stratégie, à l'échelle d'un Etat, est malheureusement irréalisable dans les conditions actuelles.

- Aussi la chimioprophylaxie collective ne s'adresse actuellement qu'à des groupes de population dite à haut risque : les jeunes enfants et les femmes enceintes. Suivant les possibilités des Etats, on cherche à protéger les enfants de 0 à 3 ans ou de 0 à 5 ans ou davantage. Se pose alors le grave problème de la perte des capacités immunitaires et du devenir de ces enfants après l'arrêt de la protection médicamenteuse. Nous l'avons vu.

- Certains auteurs ont cherché une formule qui permette une certaine protection sans trop entraver l'acquisition des capacités immunitaires. Des essais de chimioprophylaxie "a minima" ont été réalisés avec des petites doses de chloroquine. Mais, comme il est logique, chaque fois que la protection médicamenteuse semble bonne, l'entrave à l'acquisition de la résistance immunitaire se manifeste.

D'autre part ces petites doses de chloroquine ont été accusées par certains de favoriser l'apparition d'une résistance. Mais cela reste à prouver.

- D'autres auteurs prônent une chimioprophylaxie saisonnière limitée aux périodes de grande transmission. Ceci est assez logique. On doit empêcher ainsi la plus grosse part de la mortalité palustre, et il est probable que les défenses immunitaires peuvent apparaître au moins en partie pendant le reste de l'année. Mais cette stratégie n'est pas applicable aux zones à transmission très intense et continue.

## 8. NECESSITE D'ENQUETES EPIDEMIOLOGIQUES PREALABLES A TOUTE CHIMIOPROPHYLAXIE DE MASSE.

Certains auteurs qui nous ont précédé ont mis en évidence les différents

faciès épidémiologiques du paludisme. Il n'y a pas un paludisme mais des paludismes.

Ce que nous venons de voir plus haut, suggère que toute chimioprophylaxie collective doit être précédée d'une enquête épidémiologique approfondie pour déterminer les modalités de la transmission et pour évaluer au moins grossièrement la mortalité et la morbidité. Ce n'est qu'en fonction de ces connaissances que l'on pourra raisonnablement se décider à appliquer telle ou telle stratégie. Très schématiquement on peut concevoir que dans des régions (type sahel) à paludisme très instable, à transmission strictement saisonnière et épisodique, on décide une chimioprophylaxie saisonnière avec une population cible assez large car les sujets se sont immunisés que tardivement.

Au contraire dans une zone de paludisme stable, type forêt, avec une transmission intense et continue, il n'est pas sûr que la mortalité palustre soit si importante qu'elle nécessite une chimioprophylaxie. Ceci n'est paradoxal qu'en apparence car dans de telles conditions, on peut supposer que les jeunes enfants s'immunisent vite pendant qu'ils sont protégés par l'allaitement maternel. Dans de telles régions, une chimioprophylaxie systématique réservée à une jeune tranche d'âge n'est elle pas dangereuse ? Ne risque-t-elle pas de livrer des sujets rendus sans défense face à un paludisme très intense ?

Dans les zones type savane, à transmission continue mais à renforcement saisonnier, le choix de la stratégie sera certes difficile à définir. On peut suggérer une stratégie de chimioprophylaxie collective modulée, à renforcement saisonnier.

Tout cela n'est évidemment que suggestions. Les différentes stratégies possibles doivent se discuter en fonction des conditions épidémiologiques. Il faudrait aussi évaluer leur efficacité grâce à des études préalables menées sur de petites échelles et surtout des études qui évaluent les conséquences de l'arrêt de la chimio-

prophylaxie sur la morbidité et la mortalité palustres.

**EN CONCLUSION**, le principal objectif des stratégies de lutte antipaludique vise à réduire la morbidité et la mortalité paludéennes au plus bas niveau possible.

A ce titre, la chimioprophylaxie est une méthode tout à fait efficace.

Mais elle pose un certain nombre de problèmes scientifiques fondamentaux (résistance, immunité) et surtout des problèmes logistiques de réalisation. Est-on capable actuellement de passer de l'efficacité expérimentale en zone pilote, à la "faisabilité réelle" sur le terrain à grande échelle ?

Nous sommes conscients d'avoir posé ici beaucoup de questions. C'est que nous voudrions voir instaurer un débat sur ces questions essentielles.

# OCEAC

Organisation de Coordination  
pour la lutte contre les Endémies  
en Afrique Centrale

## XIV<sup>e</sup> Conférence Technique

Yaoundé 20 - 23 avril 1982

Secrétariat Général  
B. P. 288 - Yaoundé - République Unie du Cameroun  
Tél. 23-22-32

26 JUL 1985

18747 → 18707  
B H 11



16.929