

175

Editorial

REFLEXIONS PROSPECTIVES SUR LA RECHERCHE DE TERRAIN EN PALUDOLOGIE

par

V. ROBERT, J.-F. TRAPE, P. GAZIN, J. MOUCHET, P. CARNEVALE

Chercheurs de l'ORSTOM

(Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération)

Adresse de correspondance : V. Robert, ORSTOM, B.P. 1386, Dakar, Sénégal

Le volume des publications, et en particulier des publications récentes, sur le paludisme en zone d'endémie est impressionnant. Il est le signe d'importants efforts pour améliorer la connaissance de cette maladie. Toutefois des lacunes considérables persistent et nuisent à l'efficacité de la lutte (6). A la fin du 20^e siècle le paludisme reste la première parasitose mondiale, sévissant dans 99 pays et faisant probablement plus d'un million de morts par an (5). Face à cette situation, la recherche de terrain a un rôle spécifique et irremplaçable à tenir.

Etat de la lutte antipaludique

Un certain nombre de stratégies ont été proposées, depuis l'éradication (1955-1968) jusqu'à la stratégie globale exposée à la conférence d'Amsterdam en 1992. Successivement ces stratégies s'appuyaient principalement sur la lutte antivectorielle, la chimioprophylaxie de masse ou la chimioprophylaxie sélective (jeunes enfants, femmes enceintes), la chimiothérapie systématique des syndromes fébriles, la cure radicale ou le traitement symptomatique de l'accès. Toutes ont apporté des bénéfices sanitaires certains, au moins dans leurs phases initiales. Toutefois, depuis une trentaine d'année, aucune réduction significative de l'aire de répartition du paludisme n'a été enregistrée. De plus, dans les zones où le paludisme sévit, la situation s'est clairement dégradée en raison de plusieurs facteurs d'importance générale ou locale : la résistance des parasites aux médicaments et des vecteurs aux insecticides, l'absence de programme de lutte à grande échelle, une démographie galopante, des difficultés économiques, l'instabilité politique, les guerres civiles. Peut-être par habitude ou bien par découragement devant l'ampleur de la tâche à accomplir, les mentalités semblent s'accommoder d'une telle situation et se borner au constat de l'endémie. Cette résignation est-elle tolérable compte tenu de la part du paludisme en santé publique et dans la mortalité générale ? Assurément non!

269

21 AVR. 1995

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 41.314 ex 1

Cote : B

Recherche de terrain et recherche effectuée dans les pays du nord : une association à bénéfice réciproque

Les chercheurs des pays du Sud, ayant abandonné à moyen terme l'espoir de l'éradication du paludisme, doivent améliorer les stratégies visant à réduire la morbidité et la mortalité palustres. Dans cette perspective, une meilleure compréhension des déterminants du paludisme-maladie par opposition au paludisme-infection, est essentielle (3). Elle soulève de nombreuses questions conceptuelles sur les relations hôtes-parasites.

Les chercheurs des pays du Nord sont souvent les premiers à reconnaître qu'ils sont trop isolés, que les paludismes de simiens, de rongeurs ou d'oiseaux ainsi que les cultures *in vitro* constituent des modèles éloignés du paludisme humain à *Plasmodium falciparum* et qu'ils doivent confronter leurs résultats aux populations humaines naturellement impaludées. Le développement de la recherche fondamentale ces quinze dernières années a permis des progrès majeurs dans l'analyse des mécanismes de l'immunité naturellement acquise et des déterminants de la morbidité et de la mortalité palustres. Dans le même temps une série de questions conceptuelles a été mise au premier plan, en particulier les relations hôtes-parasites. Ces questions convergent parfaitement avec celles abordées en zone d'endémie.

Le rapprochement entre la recherche de terrain et la recherche menée au Nord est d'une grande importance. Il est particulièrement exigeant pour les deux parties. Les chercheurs travaillant dans des zones marginales par rapport aux grands courants scientifiques modernes ont dû remettre à niveau leurs connaissances dans beaucoup de domaines de la biologie et de la médecine. Une démarche similaire est nécessaire en épidémiologie et en paludologie pour les chercheurs du Nord. La prise en compte de l'histoire naturelle de la maladie ne va souvent pas dans le sens d'une plus grande simplicité dans la façon de poser les problèmes; entre autres elle suppose la prise en compte des pathocénoses (= complexes pathogènes), inévitablement rencontrées en contexte tropical.

Les échanges entre chercheurs d'équipes du Nord et d'équipes de terrain, au sein de programmes conçus et réalisés en commun, constituent une base pour l'avenir de la recherche anti-paludique. Ces échanges sont maintenant devenus plus faciles du fait d'une part de l'existence des moyens modernes de télécommunications, d'autre part de l'importante réduction du coût des transports aériens. Ils contribuent à dénoncer la distinction entre recherche fondamentale et appliquée, particulièrement inappropriée en matière de recherche sur le paludisme.

Pourquoi effectuer des recherches de terrain ?

Les données du terrain sont les seules à pouvoir faire avancer la recherche dans un certain nombre de domaines. Les propositions sont les suivantes.

1°) Identifier, parmi les moyens disponibles, ceux qui sont utilisables et efficaces

Les cibles potentielles de la lutte antipaludique sont nombreuses et la panoplie actuelle des outils, méthodes et stratégies est importante. Dans des

situations très diverses, plus ou moins intensivement et à plus ou moins vaste échelle, une grande partie de cette panoplie est actuellement utilisée, soit collectivement dans le cadre du fonctionnement normal des services de santé ou du fait d'initiatives privées, soit individuellement dans le cadre familial.

Prioritairement il apparaît nécessaire d'analyser ces situations réelles, bien éloignées des projets pilotes. La pratique quotidienne de la lutte antipaludique y est le reflet d'une adaptation aux conditions locales. En mesurer l'impact sur la transmission, la morbidité et la mortalité palustres doit permettre d'identifier les comportements humains et les outils, méthodes ou stratégies dont l'efficacité, ou au contraire les limites, apparaissent clairement dans des contextes éco-épidémiologiques et socio-économiques précis.

2°) Construire des outils méthodologiques afin de permettre à la lutte de mesurer son efficacité

Quatre principaux paramètres, la transmission, la morbidité, la mortalité et le coût socio-économique doivent pouvoir être évalués plus précisément; ils sont la base incontournable de toute évaluation d'interventions. Des outils méthodologiques manquent pour évaluer chacun de ces paramètres et donc pour évaluer l'efficacité des interventions. Un travail fondamental, en relation étroite avec la recherche de terrain, doit être entrepris.

La mesure de la transmission par les anophèles infectés est classiquement effectuée par des récoltes de nuit sur homme-captuteur. Il est souhaitable de disposer d'autres méthodes, moins contraignantes et moins chères à mettre en œuvre ou au contraire plus précises au niveau de l'individu.

Le vieux problème des critères diagnostics de l'accès palustre est plus que jamais d'actualité. Les nouvelles méthodes basées sur la densité parasitaire doivent être mieux évaluées dans différentes situations épidémiologiques. L'approfondissement de la notion de paludisme-maladie passe nécessairement par une nouvelle approche de la morbidité car la quasi totalité des entités cliniques en zone d'endémie intègre une immunité partielle.

La mesure de la mortalité palustre (directe et indirecte) soulève de nombreux problèmes méthodologiques. A cet égard il faut améliorer l'évaluation de la mortalité due au paludisme tant en milieu hospitalier que lors d'étude de terrain. En particulier il est indispensable de mieux évaluer le degré de précision de l'autopsie verbale selon les niveaux globaux de la mortalité infanto-juvénile et selon les contextes socioculturels.

L'évaluation des conséquences sociales et du coût économique du paludisme reste un domaine encore à peine exploré, en particulier dans les zones de forte endémie.

3°) Concevoir, adapter et évaluer de nouveaux moyens de lutte

Contrastant avec l'ampleur de la liste de moyens de lutte théoriquement existants, les situations réelles montrent que les outils de lutte pratiquement utilisables sont peu nombreux. Cette carence est grave dans l'actuelle situation d'urgence largement causée par l'extension des résistances médicamenteuses. Elle doit stimuler la recherche de nouveaux moyens et l'adaptation d'anciens.

Parmi les questions qui se posent :

– Y a-t-il un bénéfice à maintenir la chimioprophylaxie par la chloroquine ou la pyriméthamine chez les jeunes enfants en zone à forte prévalence de souches R1-R2 ?

– Quels critères de traitement et quels schémas thérapeutiques utiliser en première et deuxième intentions ? Quel système de soin présente le meilleur rapport coût-efficacité, selon le contexte épidémiologique et socio-économique ?

– Quelle place peuvent occuper les drogues de dernière génération compte tenu de leurs coûts souvent disproportionnés par rapport aux ressources des populations exposées ?

– Est-ce que l'utilisation des moustiquaires imprégnées en zone de forte endémie permet une amélioration durable de la morbidité palustre, ou bien cette amélioration s'amointrit-elle après un certain délai d'utilisation ? Le gain de mortalité chez les jeunes enfants peut-il, comme on l'espère, être considéré comme définitivement acquis ?

– Du fait de la spécificité épidémiologique du paludisme urbain, la lutte anti-larvaire peut-elle être envisagée dans certains contextes a priori favorables ?

Parmi les nouveaux moyens, le vaccin antipaludique, est désormais d'actualité. Les premiers essais chez l'homme ont commencé sur le terrain. On peut être assuré que les essais vaccinaux vont occuper une place croissante dans les activités de terrain au cours des prochaines années.

Cette recherche sur les moyens de lutte doit stimuler la réflexion à un niveau supérieur pour permettre de proposer des stratégies de lutte qui prennent en compte l'histoire de la lutte anti-paludique dans les communautés et qui intègrent les facteurs socioculturels, économiques et politiques.

4°) Actualiser et approfondir nos connaissances épidémiologiques

Les connaissances sont encore très parcellaires et la recherche de terrain doit porter son attention sur de nombreux points d'importance. Les points suivants, non exhaustifs, illustreront ces propos.

– Il revient à la recherche de terrain de faire un «état des lieux» constamment actualisé de situations mouvantes dans l'espace et le temps comme les résistances (parasites et vecteurs). Ces données sont essentielles en termes de conseil aux voyageurs, de prévention de l'impaludation, de traitement des cas, d'élaboration des programmes nationaux de lutte, voire même du suivi de la mortalité due au paludisme.

– La dynamique des vecteurs et les variations de leur capacité vectorielle doivent être mieux comprises. Une réponse générale n'est pas envisageable : la diversité des situations est telle que les réponses doivent être proposées en fonction du contexte.

– Enfin les modifications environnementales majeures des zones tropicales influent considérablement sur l'épidémiologie du paludisme. En particulier, les domaines des grandes villes, de la déforestation et des aménagements hydro-agricoles (grands barrages, petits périmètres irrigués, riziculture, etc.) doivent être particulièrement étudiés car leur multiplication est très probablement irréversible et leur importance relative va croissant.

5°) Relever des défis de la recherche d'aujourd'hui

– La compréhension des mécanismes de la prémunition est un défi majeur. Il faut améliorer notre compréhension de la séquence classique : inoculation de sporozoïtes, parasitémie, accès palustre simple, accès pernicleux, décès. En fonction des paramètres caractérisant la transmission, l'approche épidémiologique doit privilégier le suivi de cohortes en intégrant les autres disciplines nécessaires à la compréhension des mécanismes de la prémunition : immunologie (cellulaire et humorale), biologie moléculaire et génétique. Les développements récents de la génétique moléculaire devraient permettre d'aborder plus efficacement les implications du polymorphisme parasitaire et la susceptibilité (et/ou la résistance) de l'homme au parasite et/ou à la maladie. Cette approche génétique doit être envisagée au niveau individuel et au niveau de l'espèce humaine, dans une perspective évolutionniste, puisque le paludisme a dû jouer un rôle important dans le façonnement génétique de l'homme.

– Un important programme vise à obtenir en insectarium des anophèles qui aient perdu leur compétence de vecteur, c'est à dire des moustiques normaux en tous points mais incapables de transmettre le paludisme. Il est probable que ce programme aboutisse en laboratoire. Dans un premier temps, il faudra écarter la présomption de transmission par ces moustiques transgéniques d'un agent pathogène autre que les plasmodies. Dans un deuxième temps, ce(s) gène(s) d'aptitude à transmettre les plasmodies devront être introduits et fixés dans les populations sauvages des vecteurs (1). Ces difficultés, a priori importantes, devront être essentiellement résolues par la recherche de terrain. Cette dernière devra réaliser au mieux des essais «à ciel ouvert» pour permettre de conclure sur l'efficacité et sur le bien-fondé de la tentative. En préparation de ces essais la recherche de terrain peut travailler dès maintenant à mieux connaître la génétique des populations de vecteurs (tailles, flux géniques à l'intérieur et entre ces populations, etc.) et les mécanismes de l'infection des vecteurs, du développement des plasmodies dans le vecteur et de la transmission aux hommes.

6°) Maintenir, augmenter et transférer le niveau des connaissances et de la technicité

La recherche de terrain doit servir de support à la formation, tant au niveau des acteurs responsables de la santé publique, qu'au niveau des techniciens spécialistes de la lutte anti-paludique. Cette formation sur le terrain est effectuée *in situ*, là où c'est le plus nécessaire. En pratique la presque totalité des chercheurs participent à des enseignements de niveau 3^e cycle universitaire; ils sont les acteurs d'une formation à la recherche par la recherche. Mais leur implication dans les services nationaux de lutte (là où ils existent) pourrait être plus forte.

Un problème important des services nationaux d'hygiène est le manque de ressources et de projets de lutte. La recherche appliquée, dans des opérations de lutte à moyenne ou à grande échelle, peut contribuer grandement à maintenir et renforcer la compétence technique dont beaucoup d'observateurs s'accordent à reconnaître la baisse de niveau ces dernières décennies. Les études de faisabilité doivent être complétées par une recherche sur les structures opérationnelles à mettre en place (4).



Remarques finales

L'objectif de la recherche de terrain est d'être efficace pour les populations vivant en zone d'endémie afin de mieux prévenir la maladie partout où cela est envisageable et de mieux soigner la maladie dès qu'elle se déclare.

Les acquis importants de cette recherche de terrain, bien que partiellement masqués par la gravité du problème posé par les chimiorésistances, doivent aider à relever les défis actuels et à dépasser le découragement qui règne dans le domaine de la lutte. Dans cette dynamique positive la recherche de terrain devrait accéder à davantage de financements et de moyens.

La découverte des agents du paludisme et de ses vecteurs a été réalisée à la fin du 19^e siècle. Le 20^e restera probablement celui du rêve de l'éradication et celui de belles réussites là où ce fut possible, en particulier dans les pays tempérés et dans certaines îles. La situation qui prévaut actuellement nécessite pour son amélioration plusieurs conditions préalables: un notable progrès économique, une relative stabilisation des sociétés dans l'ensemble des zones impaludées et une substantielle avancée de la recherche (2), en particulier de la recherche directement en prise avec le terrain.

REFERENCES

1. Collins FH, Besansky NJ. Vector biology and the control of malaria in Africa. *Science* 1994, **264**: 1874-1875.
2. Deloron P, Gazin P, Abel L, Larouze B. Epidémiologie du paludisme: axes de recherche prioritaires (entomologie exclue). *Rev. Epidém. Santé Publ.* 1992, **40**, 227-232.
3. March K. Malaria, a neglected disease. *J. Parasitol.* 1992, **104**, S53-S59.
4. Mouchet J, Coosemans M. Quelles structures pour une lutte antivectorielle ? *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.* 1991, **71** (Suppl.1), 259-266.
5. OMS. La situation du paludisme dans le monde en 1991. *Relevé Epidém. Hebdom.* 1993, **68**, 245-260.
6. Touze JE, Charmot G. Le paludisme à *Plasmodium falciparum*: situation actuelle et perspectives. *Cahiers Santé* 1993, **3**, 217-219.