

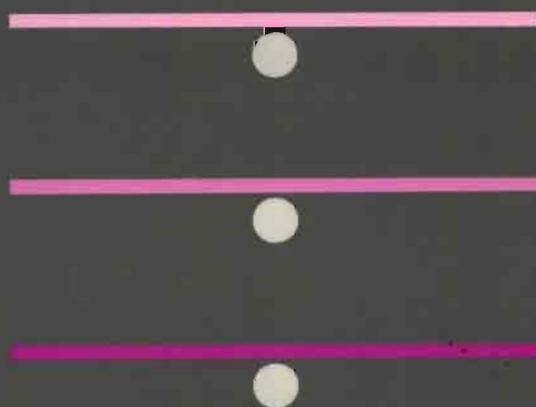
UNIVERSITÉS FRANCOPHONES



# PALUDISME

coordination :  
Martin Danis et Jean Mouchet

« Médecine tropicale »  
dirigée par le Professeur Marc Gentilini



ELLIPSES/AUPELF



UNIVERSITÉS FRANCOPHONES



U R E F

# PALUDISME

coordination :

**M. Danis et J. Mouchet**

P. AMBROISE-THOMAS

L.K. BASCO

D. BAUDON

D. CAMUS

P. CARNEVALE

G. CHARMOT

E. DEI-CAS

M. GENTILINI

T.R. GUIGUEMDE

B. LAGARDERE

J. LE BRAS

D. MAZIER

J.P. NOZAIS

D. RICHARD-LENOBLE

M. WERY

M. WOLFF

**ELLIPSES**

32 rue Bargue  
75015 PARIS

*Nous remercions P. David, Ph. Desenfant, J.F. Dubremetz, J. Hamon, J.P. Hervy, L. Rénia qui nous ont aimablement fournis certains clichés photographiques, le Dr Plestina, toxicologue à l'O.M.S. qui a bien voulu revoir le chapitre « Toxicologie des insecticides », l'Organisation Mondiale de la Santé qui a autorisé la reproduction de cartes et schémas, et les secrétaires du service de Parasitologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière.*

© EDITION MARKETING / ELLIPSES, 1991

ISBN 2-7298-9116-1

I.S.S.N. 0993-3948

Diffusion ELLIPSES ou EDICEF selon pays

La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 1 et 3 de l'article 41, que "les copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration".

"Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants-droit ou ayants-cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

## Les auteurs

*Pierre AMBROISE-THOMAS*, Professeur, Chef du Service de Parasitologie-Mycologie, CHU de Grenoble, France.

*Léonardo K. BASCO*, Institut de Médecine et d'Épidémiologie Africaines et Tropicales, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France, et Manille, Philippines.

*Dominique BAUDON*, Professeur Agrégé du Val de Grâce, Directeur du CIESPAC, Brazzaville, Congo.

*Daniel CAMUS*, Professeur, Unité INSERM 42 et Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Lille, France.

*Pierre CARNEVALE*, Directeur de Recherche à l'ORSTOM, OCEAC, Yaoundé, Cameroun.

*Guy CHARMOT*, Professeur (CR), Attaché-Consultant du Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France.

*Martin DANIS*, Professeur, Département de Parasitologie, Médecine Tropicale et Santé Publique, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

*Eduardo DEI-CAS*, Maître de Conférences des Universités, Unité INSERM 42 et Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Lille, France.

*Marc GENTILINI*, Professeur, Directeur du Département de Parasitologie, Médecine Tropicale et Santé Publique et de l'Unité INSERM 313, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

*Tinga Robert GUIGUEMDE*, Professeur Agrégé, Chef de la Section Parasitologie du Centre Muraz, OCCGE, Bobo-Dioulasso, Burkina-Faso.

*Bernard LAGARDÈRE*, Professeur, Hôpital Ambroise-Paré, CHU Paris Ouest, Boulogne, France.

*Jacques LE BRAS*, Maître de Conférence des Universités, Institut de Médecine et d'Épidémiologie Africaines et Tropicales, et Centre de Référence pour la Chimiosensibilité du Paludisme, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France.

*Dominique MAZIER*, Maître de Conférences des Universités, Unité INSERM 313 et CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

*Jean MOUCHET*, Inspecteur Général de Recherche Honoraire de l'ORSTOM, Paris, France.

*Jean-Pierre NOZAIS*, Maître de Conférences des Universités, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

*Dominique RICHARD-LENOBLE*, Professeur, Chef du service de Parasitologie-Mycologie, Médecine Tropicale, CHU de Tours, France.

*Marc WÉRY*, Professeur, Institut de Médecine Tropicale « Prince Leopold », Anvers, Belgique.

*Michel WOLFF*, Praticien hospitalier, Service de Réanimation-Maladies Infectieuses, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France

## Glossaire des sigles des organismes cités

<b>CDC :</b>	Centers for Disease Control <i>Atlanta, États-Unis.</i>
<b>CHU :</b>	Centre Hospitalo-Universitaire (voir liste des auteurs)
<b>CIESPAC :</b>	Centre Inter États d'Enseignement de Santé Publique en Afrique Centrale. <i>Brazzaville, Congo.</i>
<b>INSERM :</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. <i>Paris (13<sup>e</sup>), France.</i>
<b>OCCGE :</b>	Organisation de Coopération et de Coordination pour la lutte contre les Grandes Endémies. <i>Bobo Dioulasso, Burkina Faso.</i>
<b>OCEAC :</b>	Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale. <i>Yaoundé, Cameroun.</i>
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé. <i>Genève, Suisse.</i>
<b>ORSTOM :</b>	Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération. <i>Paris (10<sup>e</sup>), France.</i>
<b>WRAIR :</b>	Walter Reed Army Institute of Research <i>Washington DC, États-Unis.</i>

## AVANT-PROPOS

Le présent ouvrage s'inscrit dans la collection **Universités francophones** de l'UREF que nous avons créée afin de répondre à des besoins qui s'expriment avec de plus en plus de force et d'évidence dans le monde francophone.

Il s'agit, dans certains cas, de combler des lacunes dans la production éditoriale concernant des domaines de la connaissance intéressant l'ensemble de la communauté scientifique et universitaire. Dans d'autres cas, les ouvrages traitent des thèmes liés au développement : médecines tropicales, agronomie tropicale, sciences vétérinaires, génies appliqués au développement... – thèmes qui font l'objet, par ailleurs, de recherches dans le cadre multilatéral francophone.

Cette collection correspond également à l'objectif que s'est fixé notre Université d'associer étroitement chercheurs et enseignants d'expression française d'Europe et d'Amérique du Nord à ceux de l'Afrique, du Maghreb, de l'Océan Indien, d'Haïti, du Liban, de l'Asie du Sud-Est et, d'une façon générale, tous les chercheurs qui utilisent le français comme moyen de communication scientifique, pour la rédaction d'ouvrages scientifiques ou didactiques et de revues de recherche.

Enfin, les ouvrages de cette collection sont vendus dans les pays en développement à un prix réduit de moitié afin de les rendre encore plus accessibles au large public d'étudiants que nous voulons atteindre.

Cette politique d'édition et de large diffusion internationale s'inscrit, plus largement, dans le cadre des programmes mis en place par l'UREF pour renforcer l'usage du français comme une des grandes langues des sciences et des techniques de demain.

Professeur Michel GUILLOU  
Recteur de l'UREF  
(Université des réseaux d'expression française)





## PRÉFACE

De toutes les maladies parasitaires, le paludisme est la plus conséquente : des millions de malades à travers le monde chaque année. Aucun espoir de vaincre cette maladie à brève échéance. Une hécatombe assurée avant l'an 2000.

Pas assez d'investissement dans la recherche, pas assez de médicaments efficaces, pas assez d'intérêt porté à cette affection qui frappe les pays les plus pauvres.

Peut-être parce que ceux-ci ont dû apprendre à survivre avec elle et que les pays industrialisés s'en trouvent, de nos jours, indemnes.

Pourtant plus du tiers de l'humanité reste exposé en permanence au risque d'impaludation. Mais en dépit des déclarations en vue de la « santé pour tous » à échéance proche, cette maladie n'a pas la place prioritaire qui lui revient dans le combat contre les grandes endémies du monde.

Même les organisations internationales ont appris à se taire depuis l'échec de la « 1ère guerre mondiale » dite d'éradication menée entre 1950 et 1970 contre le paludisme.

Vingt ans plus tard un sursaut cependant se dessine, qu'à force de protestations et d'appels, les hommes du terrain et les scientifiques ont fini par provoquer.

Ce livre tant attendu a mission de sensibiliser les hommes de santé, plus particulièrement les francophones, dont les aînés ont apporté dans le passé une déterminante contribution à la lutte contre la malaria.

Un livre où chacun des spécialistes sollicités a cherché à rendre plus actuelle et plus pressante la bataille contre l'hématozoaire de Laveran et contre la transmission vectorielle de Ross. Cette bataille prendra du temps ; pour l'instant « guerre de positions », elle réclame un effort considérable par la mobilisation générale et réellement internationale, de tous ceux qui peuvent participer à l'endiguement du fléau, puis à sa maîtrise. Cet ouvrage, réalisé à plusieurs voix, comporte six parties dont chacune constitue une entité qui peut être consultée indépendamment. La démarche reste cohérente et réserve pour la première fois dans un ouvrage médical, une place importante à la « lutte antipaludique » dans toutes ses composantes.

Il faut des crédits et des engagements, mais surtout des hommes. Des chercheurs, venus d'horizons différents, qui acceptent de se concerter, conscients que la complémentarité dans ce domaine est la condition de la réussite, tant sont complexes les différentes phases d'évolution du parasite.

Partenaires obligés dans la démarche scientifique, les équipes de recherche doivent unir cliniciens et protozoologistes, immunologistes et biologistes moléculaires, pharmacologues et entomologistes, mais aussi épidémiologistes, économistes, démographes, géographes et sociologues.

L'espoir réside dans la prise de conscience que la lutte contre le paludisme est un des combats les plus urgents à conduire en santé individuelle et collective. Un combat qui s'impose comme un devoir de justice.

Professeur Marc Gentilini



# TABLE DES MATIÈRES

<b>PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION</b>		<b>11</b>
<b>GÉNÉRALITÉS</b>	<i>M. GENTILINI</i>	<b>13</b>
1. La recherche fondamentale		13
2. La résistance qui s'étend		14
3. Des antipaludiques utiles en nombre insuffisant		14
4. Une vaccination hypothétique		15
5. La nouvelle stratégie : une impérieuse nécessité		16
<b>HISTOIRE DU PALUDISME</b>	<i>M. GENTILINI, J.P. NOZAIS</i>	<b>17</b>
1. Période clinique et épidémiologie		17
2. Période thérapeutique : quinquina et quinine		18
3. Période parasitologique		19
4. La lutte contre le paludisme		20
5. Résumé chronologique		20
<b>DEUXIÈME PARTIE : EPIDÉMIOLOGIE</b>		<b>23</b>
<b>CYCLE ET BIOLOGIE DES PLASMODIUMS</b>	<i>D. MAZIER</i>	<b>25</b>
1. Cycle chez l'homme		25
2. Cycle chez le moustique		29
3. Particularités liées à l'espèce		29
En Résumé		32
<b>LES VECTEURS ET LA TRANSMISSION</b>	<i>J. MOUCHET, P. CARNEVALE</i>	<b>35</b>
1. Généralités		35
2. Place des anophèles dans la famille <i>Culicidae</i>		36
3. Biologie des stades pré-imaginaux		36
4. Biologie des adultes		40
5. La transmission du paludisme		46
6. Les principales espèces vectrices		53
7. L'identification des anophèles		58
<b>PHYSIOPATHOLOGIE. RÉCEPTIVITÉ, RÉSISTANCE INNÉE</b>	<i>P. AMBROISE-THOMAS</i>	<b>60</b>
1. Physiopathologie		60
2. Réceptivité de l'homme au paludisme, Résistance innée		62
<b>LA RÉPONSE IMMUNE DE L'HÔTE ET L'ADAPTATION DU PARASITE</b>	<i>D. CAMUS</i>	<b>66</b>
1. Immunité chez l'homme vivant en zone d'endémie		66
2. Immunité induite expérimentalement		67
3. Bases cellulaires et moléculaires de l'immunité		68
4. Les moyens de défense du parasite		69
<b>ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU PALUDISME</b>	<i>E. DEI-CAS</i>	<b>72</b>
1. Cerveau		72
2. Foie		72
3. Rate		75
4. Reins et surrénales		75
5. Cœur		75
6. Poumons		75
7. Appareil digestif		76
<b>RÉPARTITION ET CLASSIFICATION ÉCOLOGIQUE</b>	<i>J. MOUCHET, P. CARNEVALE</i>	<b>77</b>
1. Le paludisme dans le monde		77
2. Classification écologique : stratification		79

<b>TROISIÈME PARTIE : CLINIQUE</b>		<b>85</b>
<b>SYMPTOMATOLOGIE</b>	<i>M. DANIS</i>	<b>87</b>
Généralités		87
1. Symptomatologie commune		87
2. Particularités symptomatiques liées aux espèces		89
3. Particularités symptomatiques liées au terrain		96
4. Diagnostics différentiels		98
<b>LE PALUDISME ET L'ENFANT</b>	<i>D. RICHARD-LENOBLE, B. LAGARDERE</i>	<b>100</b>
1. L'enfant face au paludisme		100
2. Origine des contaminations		101
3. Les manifestations cliniques		101
4. Le traitement curatif		105
5. Le traitement prophylactique		107
6. Conclusion		107
<b>QUATRIÈME PARTIE : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE</b>		<b>109</b>
<b>DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE</b>	<i>M. WERY</i>	<b>111</b>
1. Introduction		111
2. Diagnostic présomptif : examens biologiques non spécifiques		111
3. Diagnostic spécifique		113
<b>CINQUIÈME PARTIE : TRAITEMENTS</b>		<b>129</b>
<b>MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES</b>	<i>M. DANIS</i>	<b>131</b>
1. Schizontocides		131
2. Gamétocytocides		143
3. Conclusion		145
<b>CHIMIO-RÉSISTANCES DES PLASMODIUMS</b>	<i>J. LE BRAS, L.K. BASCO</i>	<b>146</b>
1. Généralités		146
2. Mécanismes d'action des schizontocides sanguins		148
3. Mécanismes de résistances des plasmodiums		153
4. Les tests de chimio-résistance		154
5. Répartition de la chimio-résistance de <i>P. falciparum</i>		162
<b>PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES</b>	<i>G. CHARMOT, M. WOLFF</i>	<b>168</b>
1. Notions générales		168
2. Paludisme aigu à <i>P. falciparum</i>		169
3. Paludisme aigu à <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i>		175
4. Autres formes du paludisme		176
5. Protocoles selon les possibilités locales		177
<b>SIXIÈME PARTIE : LUTTE ANTIPALUDIQUE</b>		<b>179</b>
<b>ÉVALUATION DE L'ENDÉMIE PALUSTRE</b>	<i>D. BAUDON, J. MOUCHET, P. CARNEVALE, T.R. GUIGUEMDE</i>	<b>181</b>
1. Définition et contenu des évaluations		181
2. Évaluation de la transmission : les enquêtes entomologiques		182
3. Évaluation du « Paludisme-Infection » : degré d'endémicité d'une population		188
4. Évaluation de la morbidité et de la mortalité palustres : le Paludisme-Maladie		192
5. Évaluation de la chimio-résistance		193
6. Résultats de l'évaluation		195
<b>MOYENS DE LUTTE ET STRATÉGIE</b>	<i>J. MOUCHET, D. BAUDON, P. CARNEVALE</i>	<b>198</b>
1. Généralités		198
2. Utilisation des antipaludiques		199
3. La lutte et protection contre les vecteurs		210
<b>VACCINATION</b>	<i>D. MAZIER</i>	<b>228</b>
1. Les cibles d'un vaccin		228
2. Les premiers essais de vaccination		229
3. L'identification des protéines « protectrices »		229
4. Deux types de vaccins expérimentés chez l'homme		229
5. Avenir de la vaccination		230
<b>RÉSULTATS ATTENDUS DE LA LUTTE ANTIPALUDIQUE</b>		<b>234</b>
<b>INDEX</b>		<b>237</b>



PREMIÈRE PARTIE

# INTRODUCTION

Près de 2 milliards de personnes (34% de la population mondiale), vivent dans des zones où le paludisme endémique sévit ou réapparaît. Plus de 5 millions de cas ou davantage (Cf : « Répartition et Classification écologique ») ont été enregistrés en 1988, dernier recensement disponible, contre moins de 300 000 dix ans plus tôt. En réalité, les estimations raisonnables évaluent à plus de 100 millions leur nombre annuel dans le monde.

Face à cette situation inquiétante, la diversité, voire l'incohérence des schémas thérapeutiques préventifs ou curatifs et des méthodes de lutte antivectorielle actuellement proposés, rendent difficile l'adoption d'une stratégie efficace.

La stratégie d'éradication du paludisme définie par l'Organisation Mondiale de la Santé de 1955 à 1969, uniscite, bientôt dogmatique, s'avéra, en dépit des moyens considérables mobilisés, inefficace.

Pendant les dix années qui suivirent cet échec au moins partiel, marqué par l'extension de la résistance des anophèles aux insecticides, par l'apparition des chimio-résistances du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et par l'impossibilité de mettre en place un programme d'éradication dans des zones hautement endémiques (tant en Afrique subsaharienne que dans l'Asie du Sud-Est), et même par la résurgence du paludisme dans des zones considérées comme contrôlées, l'on en revint avec plus de modestie à une stratégie limitée, en considérant l'éradication comme un but ultime et le contrôle de la malaria comme un objectif plus réaliste.

Depuis 1985, devant la recrudescence actuelle, tous les organismes nationaux ou internationaux sont en quête d'une nouvelle politique antipaludique.

## 1. LA RECHERCHE FONDAMENTALE

La recherche fondamentale a pourtant beaucoup progressé ces dix dernières années, aboutissant à une meilleure connaissance de la biologie des plasmodies. Les fractions antigéniques ont été identifiées et les gènes codant pour différents antigènes ont été clonés, ouvrant ainsi d'importantes perspectives vaccinales. La pharmacologie des antipaludiques s'est développé, notamment pour leur cinétique, leur mode d'action et le mécanisme de la résistance des parasites à ces produits. En dépit de ces indéniables progrès, on constate aujourd'hui paradoxalement :

- l'échec des programmes de lutte antipaludique (dont témoigne la recrudescence de l'endémie), la résistance des vecteurs aux insecticides et celle des hématozoaires (*Plasmodium falciparum* surtout) aux antimalariques ;
- la carence de recherche épidémiologique suffisante et cohérente sur le terrain et de liens utiles avec les laboratoires de haut niveau ;
- la dégradation des antipaludiques majeurs, l'absence presque totale, à deux exceptions près, d'antipaludiques de nouvelle génération ;
- le report *sine die* d'une vaccination qui, même opérationnelle, ne serait ni pour tous, ni pour l'an 2000 ;
- la réduction du nombre des chercheurs en paludologie, directement liée à l'absence de postes offerts dans la discipline et de crédits de recherche de masse critique efficace.

## 2. LA RÉSISTANCE QUI S'ÉTEND

Connue dès la décennie 1950-1960 avec le proguanil, pour toutes les espèces et en toutes régions, étendue quelques années plus tard à la pyriméthamine dans les mêmes conditions, la résistance des hématozoaires aux antipaludiques ne devint un phénomène de Santé Publique qu'à partir du moment où elle concerna la chloroquine, antipaludique de beaucoup le plus utilisé et le moins onéreux.

C'est en 1960, et progressivement jusqu'en 1985, que *P. falciparum* fut reconnu moins sensible (RI), résistant (RII) ou très résistant (RIII) à cette amino-4-quinoléine en Asie du Sud-Est, en Amérique du Sud, en Afrique de l'Est, puis en Afrique Centrale.

Cette situation contraint les thérapeutes à proposer des associations médicamenteuses (antifolique-antifolinique) dont aucun des deux composants n'était, seul, un bon antimalarique, mais dont l'assemblage conduisait à une synergie, les rendant plus efficaces vis-à-vis des souches chloroquino-résistantes (1971-1980). Mais la résistance à ces composés apparut rapidement, de l'Asie du Sud-Est à l'Amérique du Sud.

A partir de 1987, la chloroquino-résistance s'étendit au Golfe de Guinée, au Sahel et dans une bonne partie de l'Afrique de l'Ouest. Est-ce à dire que toutes ces zones soient concernées par le phénomène ? Non. Et il est plus logique d'en représenter la répartition sur les cartes qui en sont dressées plus ponctuellement qu'en nappe, marquant ainsi qu'au sein même des zones chloroquino-résistantes subsistent des souches chloroquino-sensibles.

L'apparition de la chloroquino-résistance, en Afrique notamment, a eu pour conséquence l'abandon de la chimioprévention permanente pour tous, la redéfinition de groupe à risque, tels les enfants atteints d'une autre maladie et les femmes enceintes à protéger à tout prix et, parallèlement, la promotion du traitement présomptif rapide des cas cliniques supposés de paludisme.

## 3. DES ANTIPALUDIQUES UTILES EN NOMBRE INSUFFISANT

De tout l'arsenal curatif et préventif des antipaludiques, que retenir en 1990 ?

Les antipaludiques utiles appartiennent à cinq groupes.

— *Les antipaludiques naturels :*

La quinine demeure l'antipaludique majeur, celui de l'urgence et de la gravité.

Ses alcaloïdes, quinidine, cinchonine, cinchonidine, en association, peuvent être utiles. En revanche, le qinghaosu, produit de l'armoise, et ses principes actifs, l'artémisinine et l'artéméther, médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle chinoise, n'ont pas, jusqu'à présent, tenu leurs promesses.

— *Les amino-4-quinoléines, que subsistent-ils ?*

La chloroquine reste en fait le médicament à prescrire dans les zones chloroquino-sensibles, ou dans celles où persiste une majorité de souches encore chloroquino-sensibles. Sa pharmacocinétique, mieux étudiée, révèle de grandes différences individuelles de concentration sanguine : les prophylaxies ou traitements *a minima* sont parfois insuffisants du fait de la faiblesse des taux sanguins plus que d'une chimio-résistance vraie. L'amodiaquine, dont on avait cru qu'elle pouvait, en prophylaxie, détrôner la chloroquine, a été victime dès son utilisation *larga manu*, de la mise en évidence de complications sévères et parfois mortelles (agranulocytose, hépatite médicamenteuse).

Un espoir de plus paraît naître de l'éventualité de la réversibilité de la chloroquino-résistance sous l'effet de médicaments tels les inhibiteurs calciques, comme le vérapamil (ou les antihistaminiques) qui, mélangé in vitro aux milieux de culture des hématozoaires, peut entraîner un retour à la chloroquino-sensibilité de souches résistantes confirmées.



— *Les sulfamides :*

Les sulfamides associés à la pyriméthamine ne sont pas recommandables en prophylaxie. En effet, la prescription itérative d'un sulfamide à longue durée d'action, dangereuse, s'est matérialisée par l'apparition de syndromes de Lyell ou de Stevens Johnson chez les touristes, au Kenya notamment, faisant interdire la prophylaxie par les autorités américaines à leurs ressortissants. Seule l'association de sulfones et de pyriméthamine, à dire vrai peu utilisée, pourrait remplir ce rôle. Plus récemment a été proposé en traitement curatif, un mélange de sulfadoxine, pyriméthamine, et de méfloquine.

L'association de proguanil et de chloroquine est une alternative actuellement proposée en prophylaxie dans les zones où la chloroquino-sensibilité est diminuée, mais elle reste d'observance aléatoire.

— *Les aryl-amino-alcools :*

Derniers nés des antipaludiques, méfloquine et halofantrine, constituent les seules nouveautés thérapeutiques.

Bien que pour la méfloquine son promoteur ait pris soin de ne pas en recommander la prescription dans les zones où n'existe pas de façon confirmée de chloroquino-résistance, sa distribution fut d'emblée très large, aidée en cela par des prescripteurs plus soucieux de la couverture totale et excessive de leurs touristes que des effets secondaires et du devenir des hématozoaires. Schématiquement, la méfloquine devrait être réservée à la prophylaxie en zone chloroquino-résistante, tandis que l'halofantrine serait prescrite en traitement curatif.

— *Le recours aux antibiotiques :* (cyclines, macrolides, fluoro-quinolones) est proposé dans les formes polyrésistantes et le plus souvent en association à une quinoléine (quinine surtout).

#### 4. UNE VACCINATION HYPOTHÉTIQUE

Quant à la vaccination, sans cesse promise, toujours différée, elle est considérée par ceux-là même qui croyaient l'appréhender, comme irréalisable dans l'immédiat ; et il n'est pas certain que « la vaccination antimalarique pour tous en l'an 2000 » constitue un objectif réaliste.

Le modèle plasmodial illustre bien la complexité inhérente à la nature parasitaire. Les mécanismes d'échappement s'y révèlent plus subtils. La restriction génétique est venue entraver quelques résultats positifs. Enfin, les multiples stades évolutifs du cycle parasitaire représentent autant de cibles potentielles pour un vaccin.

Quatre stades se sont révélés plus particulièrement prometteurs, parce que concernant les formes libres du parasite, formes les plus immunogènes ; les sporozoïtes, formes infestantes pour l'homme et inoculées par l'anophèle lors de repas sanguin ; les mérozoïtes issus de l'éclatement des schizontes érythrocytaires ; les gamètes, obtenus dans l'estomac de l'anophèle gorgé du sang des malades porteurs des éléments potentiels sexués, les gamétocytes ; le corps bleu intrahépatique (schizontes) ou ses mérozoïtes d'éclatement.

Longtemps négligé parce que d'étude délicate et parce que supposé contenir des antigènes non accessibles au système immuns, le stade hépatique suscite un intérêt croissant. Ces antigènes cachés pourraient venir stimuler le système immunitaire au moment de la libération des mérozoïtes hépatiques. De plus, l'hépatocyte infesté semble pouvoir être la cible de cytokines intervenant dans des mécanismes de cytotoxicité. La culture de ces stades, dans des modèles rongeurs et humains, a multiplié les possibilités d'analyse, offrant un nouvel outil d'évaluation des vaccins pré-érythrocytaires.

Mais ce sont les stades érythrocytaires qui ont été les plus explorés. La recherche d'un vaccin anti-mérozoïte a donné lieu à différentes expériences, dont la plus récente

(1988) est celle effectuée en Colombie, chez l'homme, après avoir été validée chez le singe.

Les travaux concernant un vaccin anti-sporozoïte ont abouti à deux prototypes, actuellement en expérimentation : une protéine recombinante et une protéine synthétique.

La plupart des chercheurs s'orientent vers un vaccin multivalent qui associerait des épitopes de différents stades.

## 5. LA NOUVELLE STRATÉGIE : UNE IMPÉRIEUSE NÉCESSITÉ

Depuis 1985, une nouvelle stratégie a été envisagée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle repose sur la réévaluation de la situation mondiale (plus de 2 milliards de sujets exposés au risque), en tentant de préciser la morbidité de cette affection, il est vrai mal connue et estimée à plus de 100 millions de cas par an (entre 80 et 120 millions), avec une mortalité imprécise, entre 1 et 2 millions par an. Cette réévaluation doit tenir compte de l'extension des chloroquino-résistances vers l'Afrique Centrale et Occidentale, et de sa dispersion et de son aggravation dans le reste du monde.

Mais la nouvelle stratégie de l'OMS propose aussi d'autres démarches afin :

- d'assurer le diagnostic et le traitement du paludisme-maladie, sans tenir compte de façon aussi draconienne qu'autrefois du paludisme-portage, bien qu'il soit un élément séquentiel important de la transmission ;
- d'abandonner la chimioprophylaxie de masse indiscriminée, technique jugée irréaliste, onéreuse et dépassée ;
- de contrôler, voire d'interrompre la transmission par le recours à la lutte antivectorielle, en reprenant le combat contre le moustique au niveau communautaire, dans les villages, par le recours en particulier aux moustiquaires imprégnées d'insecticides rémanents (pyréthrinoides). Cette méthode a donné d'excellent résultats aux chercheurs de l'ORSTOM.

Sans faire preuve d'un pessimisme démobilisateur, on peut affirmer que la situation mondiale est critique et que, le SIDA aidant, la malaria se voit privée de la presque totalité des structures, des moyens et des hommes qui lui restaient affectés.

La nécessité d'un plan international de relance contre le paludisme est une évidence, mais aucun signe ne permet d'en espérer sa réalisation proche.

## BIBLIOGRAPHIE

1. EYCKMANS L., « Chimio-résistance de *Plasmodium falciparum*. Conséquences et perspectives d'avenir. », *Presse Méd.*, 1990, 19, 9-10.
2. GENTILINI M., « Le paludisme : une situation critique. », *Médecine/Sciences*, 1989, 5, 716-171.
3. GENTILINI M., DANIS M., MOUCHET J., « Stratégies préventives actuelles du paludisme. », *Bull. Acad. Natle. Méd.*, 1990, 174, 147-160.
4. NAJERA J.A., « Le paludisme et l'action de l'OMS. », *Bull. Org. Mondiale Santé*, 1989, 67, 347-363.

# HISTORIQUE DU PALUDISME

M. GENTILINI et J.P. NOZAIS

L'histoire du paludisme se confond avec celle de l'humanité. Il est probable que les ancêtres d'*Homo sapiens* souffraient déjà de fièvre tierce ou quarte dont l'allure intermittente et parfois saisonnière ainsi que les rapports avec les eaux stagnantes des marais, lacs et étangs ont depuis la plus haute antiquité frappées les observateurs.

Ainsi, à travers le temps, des centaines de millions d'êtres humains ont périés de paludisme aigu ou chronique dont l'histoire n'a retenu que quelques noms illustres.

## 1. PÉRIODE CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Le paludisme est longuement décrit dans les livres hippocratiques ainsi que dans les Aphorismes.

Les médecins de l'Inde décrivent les fièvres intermittentes épidémiques ou endémiques. Les Égyptiens remarquent la corrélation entre épidémies de fièvre et perturbations météorologiques entraînant pluies et inondations.

Les Chinois parlent des démons armés du marteau, du brasero et de la marmite d'eau froide, reflets des trois phases successives de l'accès palustre. Galien et Celse séparent les fièvres selon leur périodicité.

Avicenne et Avenzoar décrivent la splénomégalie palustre, notent l'influence des marécages et envisagent, après les Romains, le rôle des moustiques.

— En 701 avant J-C, Sennacherib, roi des Assyriens, est contraint, à cause du paludisme qui décime son armée, de lever le siège de Jérusalem.

— En 387 avant J-C, Brennus et ses guerriers gaulois s'emparent de Rome mais décimés par le paludisme contracté dans la Campagne Romaine, ils ne peuvent pénétrer à l'intérieur du Capitole, protégé par des hommes, des oies et le parasite (microscopique) dont personne bien sûr ne soupçonne alors l'existence.

— En 323 avant J-C, au retour de sa campagne vers les Indes Alexandre s'installe à Babylone, sa nouvelle capitale. Il y meurt la même année après un bain dans le Cydnus suivi d'une fièvre rémittente et d'un coma qui l'emporte 10 jours plus tard.

— En 410, après J-C, Alaric roi des Wisigoths, assiège, prend et pille Rome. Il meurt sur le chemin du retour d'un paludisme pernicieux.

— Au cours des croisades successives, le paludisme est pour une large part dans la mortalité des guerriers francs. Le Roi Amaury à Jérusalem, Baudouin 1er dans le delta du Nil en sont les victimes les plus illustres.

— Le séjour des papes en Avignon (1309-1377) leur évite pendant plus d'un demi siècle, le paludisme qu'ils retrouvent à leur retour dans la Ville Éternelle.

— Au XVII<sup>e</sup> siècle, le cardinal de Richelieu en est atteint mais ne ralentit cependant pas son activité.

Les campagnes de Louis XIV dans les Flandres et en Hollande, permettent à l'hématozoaire de prélever son tribut en vies humaines.

— Le paludisme a aussi frappé au XIX<sup>e</sup> siècle lors des campagnes coloniales entreprises par les Anglais et les Français, lors de la guerre de Sécession, de celle de Crimée. Il atteint au XX<sup>e</sup> siècle les soldats pendant la campagne des Balkans en 1916, des guerres du pacifique et de Corée, d'Indochine et du Viet Nam.

Même les travaux pacifiques des hommes ont parfois été freinés ou entravés par l'hématozoaire. Trois exemples le rappellent :

— La construction du château de Versailles et de son parc nécessite l'assèchement de marais infestés d'anophèles et le paludisme, durant les travaux, entraîne la mort de nombreux ouvriers et en retarde la construction.

— Lors du percement du canal de Panama, le paludisme a une large part dans la mortalité, non des cadres européens protégé par la quinine, mais des ouvriers autochtones ; en 1906, les Américains s'étant débarrassés de la fièvre jaune grâce à la lutte antimoustique, Gorgas, médecin de la Compagnie, fait drainer les étangs, les marécages et les mares, il éloigne les paludéens du canal et en 7 ans la morbidité due au paludisme passe de 836/1 000 à 70/1 000 sans aucun décès.

— La mise en valeur de la plaine de la Mitidja en Algérie a nécessité l'assainissement et la lutte anti-palustre pour supprimer ce « tombeau des colons ». (Ed. et Et. Sergent).

Enfin, les voyages d'exploration et les premières conquêtes coloniales permettent de retrouver les mêmes tableaux cliniques dans les pays tropicaux : on considère alors les fièvres tropicales et les fièvres des marais d'Europe comme une seule et même maladie.

Ainsi au début du XIX<sup>e</sup> siècle, la clinique du paludisme est assez bien connue, en particulier grâce à l'action spécifique du quinquina, et il ne restera plus aux médecins exerçant dans les « colonies » qu'à y ajouter quelques formes cliniques, la fièvre bilieuse hémoglobinurique lorsque la quinine sera largement utilisée en prophylaxie, le paludisme chronique et plus récemment la splénomégalie idiopathique.

## 2. PÉRIODE THÉRAPEUTIQUE : QUINQUINA ET QUININE

L'ère du Quinquina ou Quina quina commence au Pérou en 1630. Le quinquina est l'écorce de plusieurs espèces d'arbres et les Jésuites de la province de Loxa où, d'après La Condamine<sup>1</sup>, pousse le meilleur quinquina, recueillent les légendes Incas et essayent l'infusion d'écorce de quinquina dans les fièvres. Ils guérissent Don Lopez de Cazarès, puis la comtesse El Cinchon, épouse du Vice-Roi du Pérou. Le quinquina est apporté en Espagne et à Rome par le Jésuite Barnabé de Cobo (« poudre des jésuites »), par la comtesse El Cinchon (« poudre de la comtesse »), ou par son médecin Juan De Vega.

En 1679, Louis XIV achète à un apothicaire anglais, Talbot pour la somme de 48 000 livres, le secret d'une préparation à base de quinquina, qui fut utilisé comme « panacée universelle » jusqu'à ce que ses indications soient précisées.

En 1820, les pharmaciens Pelletier et Caventou, à la faculté de Pharmacie de Paris extraient et identifient chimiquement la quinine, ce qui permet l'utilisation en thérapeutique d'un produit pur.

Maillot au cours de la campagne pour la conquête de l'Algérie codifie son emploi dans les fièvres intermittentes ou continues et en fixe la posologie qui auparavant était

1. (1701-1774). La Condamine décrit l'arbre à quinquina en 1738.

souvent fantaisiste. A la même époque les médecins de la marine anglaise utilisent la quinine en traitement préventif.

### 3. PÉRIODE PARASITOLOGIQUE

Avant Laveran, de nombreuses étiologies du paludisme avaient été proposées : l'inhalation de miasmes provenant des marécages, des champignons : l'*Alga miasmatica* ou des bactéries *Bacillus malariae*.

Né à Paris, le 18 Juin 1845, Alphonse Laveran entre en 1863 à l'École Impériale du Service de Santé Militaire à Strasbourg ; après la guerre de 1870, il est nommé agrégé du Val de grâce (1874) et affecté en 1878 en Algérie d'abord à Bône, puis à Constantine en 1880. S'intéressant au pigment palustre, il entreprend des études systématiques des organes et du sang des paludéens, et le 6 novembre 1880 remarque, à côté des leucocytes mélanifères, des cellules rondes ou en croissant, pigmentées et animées de mouvements amoeboïdes ; il constate la présence « de filaments grêles et très transparents qui se mouvaient avec une grande agilité et dont la nature animée n'était pas contestable ». (phénomène d'exflagellation). Laveran nomme son parasite *Oscillaria malariae*, puis *Heamamoeba malariae*. Cette découverte lui vaut le prix Nobel de médecine en 1907.

A. Laveran considérait que le paludisme n'était dû qu'à une seule espèce d'hématozoaire. Cependant, les Italiens Golgi, Marchiafava, Grassi et Felletti, entre 1885 et 1890 différencient formellement *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae* (le dessin original de Laveran reproduisant « son » hématozoaire montre incontestablement la présence non seulement de *P. falciparum* mais aussi de *P. malariae*). Les mêmes auteurs décrivent les phases évolutives des parasites dans le sang humain et rattachent les fièvres tierces et quartes aux espèces responsables. *P. ovale* est décrit par Stephens seulement en 1922.

Dès 1934, l'étude des plasmodiums d'oiseaux permet à Raffaele de décrire la schizogonie exo-erythrocytaire. Le même auteur, en 1937-1938 retrouve les plasmodiums humains dans la moelle osseuse, 4 jours après une inoculation de sporozoïtes.

Enfin en 1948, Shortt et Garnham démontrent définitivement l'existence du stade intra-hépatocytaire, complétant ainsi le cycle du parasite dans l'organisme humain.

En 1976 *P. falciparum* fut cultivé *in vitro* permettant des études plus précises du parasite dans l'espoir d'un vaccin futur.

L'hématozoaire découvert, restait à savoir comment il arrivait dans le sang de l'homme.

Patrick Manson en 1877 démontra que la filaire de Bancroft se transmet grâce à un moustique et son élève, Ronald Ross, médecin militaire anglais, commence aux Indes des études sur tous les moustiques qu'il rencontre. Sa patience est récompensée puisqu'en Août 1897 il découvre en disséquant des moustiques, des corps ronds chargés de pigments, dans la paroi gastrique. L'année suivante, à Calcutta, il retrouve les sporozoïtes dans les glandes salivaires.

En 1899, Koch arrive aux mêmes conclusions que Ross et dans les années suivantes, de nombreuses expériences confirment le rôle des anophèles, vecteurs uniques des plasmodiums de l'homme.

## 4. LA LUTTE CONTRE LA PALUDISME

### 4.1. LES MÉTHODES MÉCANIQUES

Le drainage des marais, la construction des marais salants, l'utilisation d'huile de naphte pour la destruction des larves aquatiques sont des mesures très anciennes. La lutte contre les adultes, en dehors de la destruction manuelle, a longtemps consisté à se protéger des piqûres par des filets utilisés dès l'époque des pharaons et retrouvés longtemps après en Chine par Marco Polo. Les « cousinières » de l'époque coloniale et les moustiquaires actuelles en sont les descendantes.

### 4.2. LES MÉTHODES CHIMIQUES

L'utilisation de la fleur de pyrèthre pour se protéger des piqûres de moustiques (qui représentent à côté de leur rôle vecteur, une nuisance souvent importante) est relatée dans les Contes des Mille et Une Nuits mais est sûrement bien antérieure à la conquête arabe.

Le DDT est découvert à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle mais son activité insecticide est ignorée jusqu'en 1942. Son emploi souvent inconsidéré a abouti à l'émergence de souches d'anophèles résistantes, ce qui oblige à l'emploi de nouveaux produits de plus en plus onéreux.

La chimioprophylaxie du paludisme fut longtemps résumée par l'ingestion journalière de comprimés de quinine qui fut responsable, en cas de prises irrégulières chez de « vieux paludéens » splénomégaliques et anémiques de la redoutable bilieuse hémoglobinurique qui disparut lorsque la quinine fut remplacée en prophylaxie par des produits de synthèse. Ainsi, après la première guerre mondiale, furent successivement mises au point la pamaquine, puis à partir de l'acridine, la mépacrine dans les années 30. Pendant la guerre 39-45, l'occupation de Java par les japonais nécessita des recherches dans les laboratoires américains qui découvrirent le proguanil tandis que les Allemands obtenaient la chloroquine.

En 1960, en Amérique du Sud, furent découvertes des souches de *P. falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines. Cette résistance a ensuite été trouvée au Viet-Nam, puis dans d'autres régions d'Amérique Latine et du Sud-Est Asiatique.

Depuis 1978, la chimio-résistance est apparue à Madagascar et sur la Côte Est du continent africain, elle s'étend au début des années 1980 vers l'Ouest et il est à craindre que, dans un avenir proche, tout le continent soit concerné par cette chimio-résistance justifiant la mise au point de nouveaux antipaludiques et la recherche obstinée d'un vaccin.

## 5. RÉSUMÉ CHRONOLOGIQUE

Au Vème siècle avant Jésus Christ, Hippocrate décrit les fièvres tierces et quartes.

323 avant JC : ALEXANDRE meurt du paludisme à Babylone.

410 après JC : ALARIC, roi des Wisigoths meurt en Italie de paludisme pernicieux.

1321 : Mort de DANTE.

1630 : Découverte du quinquina, connu des indiens du Pérou certainement depuis plusieurs siècles.

1679 : Louis XIV achète à TALBOT le secret de la préparation à base de Quinquina.

1820 : PELLETIER et CAVENTOU extraient la quinine du Quinquina.

- 1834 : MAILLOT en Algérie codifie l'utilisation de la quinine dans le traitement des fièvres.
- 1880 : LAVERAN, à Constantine, découvre le plasmodium du paludisme.
- 1885 : MARCHIAFAVA et CELLI décrivent les trois premières espèces d'hématozoaires.
- 1897 : ROSS, médecin de l'armée des Indes, déclare qu'un moustique est le vecteur du paludisme.
- 1922 : STEPHENS décrit *P. ovale* ; LAVERAN meurt cette année-là.
- 1930-45 : Découverte des antipaludiques de synthèses (amino-4-quinoléines).
- 1948 : SHORTT et GARNHAM décrivent le stade hépatocytaire du parasite.
- 1960 : Premiers cas de chimio-résistance du *P. falciparum* aux amino-4-quinoléines, en Colombie, puis en Asie du Sud-Est.
- 1976 : TRAGER et JENSEN réussissent la culture continue *in vitro* de *P. falciparum*.
- 1978-80 : Apparition de la chimio-résistance de *P. falciparum* en Afrique de l'Est.
- 1983 : Tentatives de vaccination antipalustre.

## BIBLIOGRAPHIE

- ANONYME, La Bible, Livre des Rois.
- BLANC F., « Histoire du paludisme. », In : « Histoire de la médecine, de la pharmacie, de l'art dentaire et de l'art vétérinaire. », *Albin Michel, Laffont*, Tchou Paris, 1977, tome 7, pages 231-245.
- COUDERT J., « Histoire des découvertes du paludisme. », *Institut d'Histoire de la médecine*, Univ. Cl. Bernard, Lyon I, Déc. 1979, coll. Fondation Mérieux.
- DESTAING F., « Les maladies qui ont changé le monde. », *Presses de la cité éd.*, Paris, 1978.
- GROUPE D'AUTEURS, « Symposium Laveran sur la biologie, l'épidémiologie et l'immunologie du paludisme. », *Cah. ORSTOM Sér. Ent. Méd. Parasitol.*, 1980, 18, 2.
- HIPPOCRATE, « Les aphorismes. ».
- HOSFSTATTER M.H. ET PIXA M., « Histoire comparée des civilisations. », *Laffont éd.*, Paris, 1967.
- JANSSENS P.G., « Le procès du paludisme. », non-publié.
- PAGES F., « Le paludisme. », *P.U.F. éd.*, Paris, 1953.
- VALENTINY J., « Quand A. Laveran était étudiant à Strasbourg 1863-1867. L'école impériale du service de santé militaire. », *Faculté de Médecine*, Thèse Strasbourg, 1982, n : 86, 358p., ref : 106.
- SERGENT ED. ET SERGENT ET., « Histoire d'un marais algérien. », *Institut Pasteur d'Algérie éd.*, Alger, 1947, 293p.
- WERNSDORFER W.H., SIR MC GREGOR I.J., « Malaria. Principles and practise of malariology. », *Churchill Livingstone Ed.*, 1988, vol 1 et 2.





DEUXIÈME PARTIE

# ÉPIDÉMIOLOGIE



# CYCLE ET BIOLOGIE DES PLASMODIUMS

D. MAZIER

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des *Sporozoaires* et à l'ordre des *Haemosporididae*. Deux hôtes successifs sont nécessaires à l'accomplissement du cycle : l'homme, hôte intermédiaire hébergeant la multiplication asexuée ou schizogonique du parasite et le moustique du genre Anophèle, hôte définitif où s'effectue la multiplication sexuée ou sporogonique (Tableau 1, Fig. 1).

TABLEAU 1  
DIFFÉRENTES ÉTAPES DU CYCLE DES PLASMODIES

	ÉTAPE ANOPHÉLIENNE	ÉTAPE HUMAINE	
STADE DU CYCLE	Cycle sexué (Sporogonie)	Cycle asexué (Schizogonie)	Amorce du cycle sexué (Gamétocyto-genèse)
LIEU DE DÉROULEMENT	Estomac Glandes salivaires	Hépatique Érythrocytaire	Érythrocytaire

Trois espèces de plasmodies sont spécifiquement humaines, *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*. Une espèce est commune à l'homme et aux grands singes africains, *P. malariae*. Plusieurs espèces simiennes peuvent rarement infester l'homme : *P. knowlesi* et *P. simium* en tant que zoonoses, *P. cynomolgi* en tant qu'accident de laboratoire, *P. schwezi* et *P. inui* pouvant expérimentalement infecter l'homme. Seules seront détaillées les particularités concernant *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

## 1. CYCLE CHEZ L'HOMME

Au cours de la piqûre, l'anophèle infesté injecte avec sa salive et dans un vaisseau sanguin, la quasi totalité des sporozoïtes (Planche couleur Fig. 2) localisés dans ses glandes salivaires (quelques centaines à quelques milliers). Ces éléments filiformes de quelques  $\mu\text{m}$  de long se répartissent rapidement dans tout l'organisme, pénétrant activement et indifféremment dans différents types cellulaires où leur développement avortera. Seuls les survivants ayant gagné le foie et franchi une dernière barrière constituée par les cellules de Kupffer pourront poursuivre leur cycle.

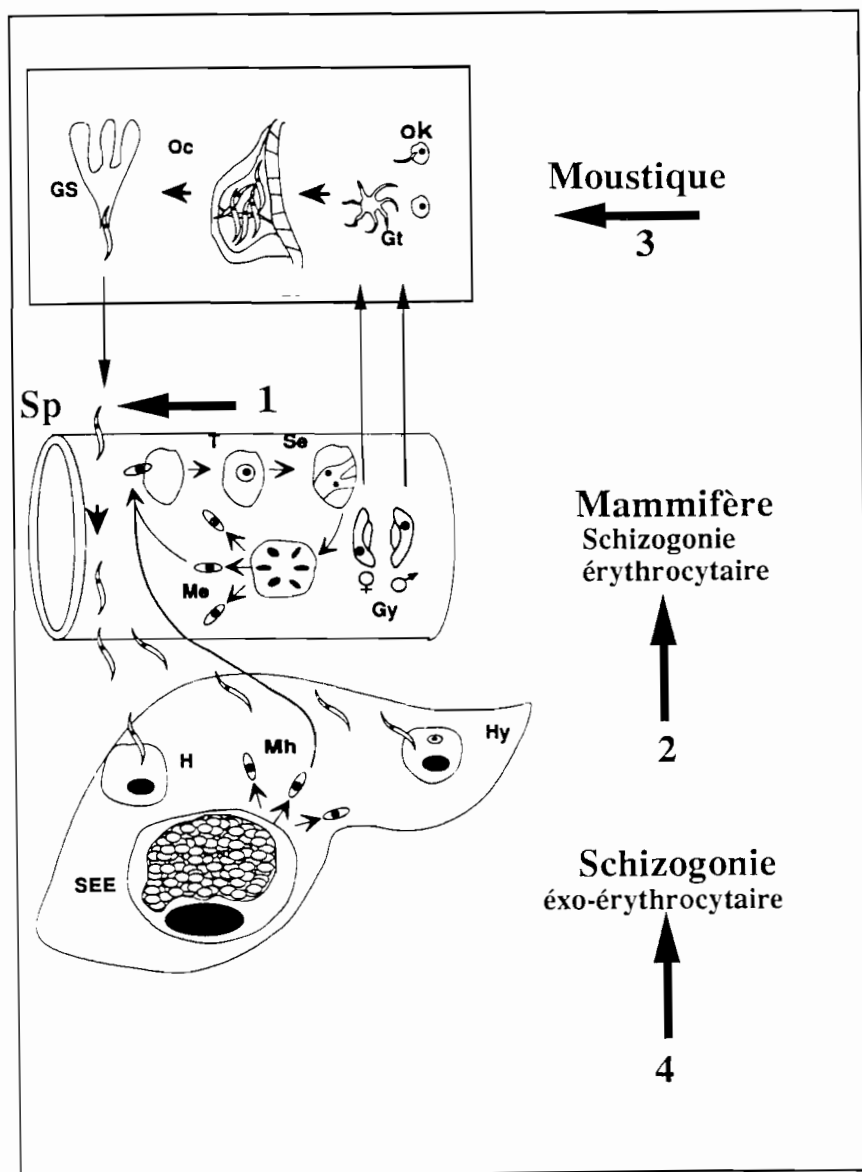
### 1.1. LA PHASE HÉPATIQUE

Phase silencieuse du cycle, la phase hépatique fut découverte par Shortt et Garnham en 1948, soit presque 50 ans après que les stades érythrocytaires et sporozoïtes aient été identifiés respectivement par Laveran et Ross. Après sa pénétration dans l'hépatocyte (phénomène complexe faisant vraisemblablement intervenir un récepteur non spécifique), le *sporozoïte* s'arrondit, se transformant en un élément de quelques  $\mu\text{m}$  de diamètre, uninucléé, le *trophozoïte* (Planche couleur Fig. 11, 12, 13). Deux possibilités s'offrent alors : certains trophozoïtes évoluent immédiatement jusqu'à

maturité, les autres restent sous forme uninucléé, forme dormante appelée *hypnozoïte*. Nous verrons que ces deux types d'évolution dépendent de l'espèce plasmodiale.

FIGURE 1  
CYCLE DES PLASMODIES

Le cycle est fondamentalement le même, quelle que soit la plasmodie de mammifère en cause. Cependant, deux parasites humains (*P. vivax* et *P. ovale*), de même que quelques plasmodies de singes, peuvent donner naissance, pendant des années, à des rechutes. La théorie du cycle continu de Shortt et Garnham est à l'heure actuelle quelque peu délaissée devant les preuves expérimentales de l'existence, dans le cas de *P. vivax*, d'une forme hépatique dormante, uninucléée, appelée *hypnozoïte*.



(GS = glandes salivaires ; Oc = oocyste ; Oc : ookinète ; Gt = gamètes ; sp = sporozoïtes ; T = trophozoïtes ; Se = schizontes érythrocytaires ; Me = mérozoïtes érythrocytaires ; Gy = gamétocytes ; H = hépatocyte ; Hy = hypnozoïte ; SEE = schizonte éxo-érythrocytaire ; Mh = mérozoïtes hépatiques).

### 1.1.1. ÉVOLUTION IMMÉDIATE

Schizogonie hépatique ou tissulaire exo-érythrocytaire : le trophozoïte se divise, formant en une à trois semaines un *schizonte* mature, volumineuse cellule « plasmodiale » (40 à 100 µm) contenant quelques milliers de noyaux, déformant l'hépatocyte hôte et repoussant son ou ses noyaux en périphérie. A maturité, le schizonte hépatique (encore appelé corps bleu) éclate, libérant des *mérozoïtes*, formes uninucléées qui initieront la phase érythrocytaire. (Planche couleur Fig. 14, 15)

### 1.1.2. ÉVOLUTION RETARDÉE.

Le trophozoïte hépatique grossit légèrement mais reste sous forme uninucléée. Ces hypnozoïtes seront activés à des époques différentes (génétiquement déterminées ?), donnant alors lieu à une schizogonie hépatique « classique » à l'origine des rechutes de *P. vivax* ou *P. ovale*. Ces rechutes ont longtemps été attribuées à l'existence d'un cycle que Shortt et Garnham appelaient le cycle exo-érythrocytaire secondaire dû à la colonisation d'hépatocytes sains par des mérozoïtes issus de l'éclatement de schizontes hépatiques du cycle primaire. De nombreux arguments expérimentaux et épidémiologiques permettent maintenant de réfuter cette hypothèse.

La notion d'hypnozoïte dépasse l'intérêt fondamental. Ainsi la sensibilité du parasite aux médicaments est différente selon qu'il est en division active ou quiescent : contrairement au schizonte, sensible aux inhibiteurs métaboliques, l'hypnozoïte, siège de peu d'activités de synthèse semble résister aux antipaludiques. Beaucoup d'interrogations persistent : survie de l'hépatocyte infesté, tolérance vis à vis du parasite...

## 1.2. LA PHASE SANGUINE

### 1.2.1. LE CYCLE ASEXUÉ ÉRYTHROCYTAIRE

#### 1.2.1.1. Le mérozoïte (1,2 à 1,5 µm)

La pénétration érythrocytaire du mérozoïte (Fig. 2) s'effectue en trois temps : 1) phase de contact entre manteau glycoprotéique du mérozoïte et surface de l'hématie, 2) phase d'orientation durant laquelle le mérozoïte présente sa région apicale (contenant rhoptries et micronèmes) au contact de la membrane érythrocytaire, 3) phase d'endocytose : la membrane de l'hématie s'invagine et le contenu des rhoptries se décharge dans l'espace situé entre mérozoïte et globule rouge. Au cours de l'invagination, la membrane érythrocytaire, en anneau autour du mérozoïte, se déplace progressivement vers l'arrière du parasite. Le manteau glycoprotéique se détache, le mérozoïte se retrouve isolé dans la vacuole parasitophore.

Cette pénétration est active. Plusieurs composants impliqués dans ce phénomène ont déjà été identifiés : glycophorines A et B érythrocytaires ainsi que la protéine majeure de la surface du mérozoïte, une glycoprotéine de 195 kDa.

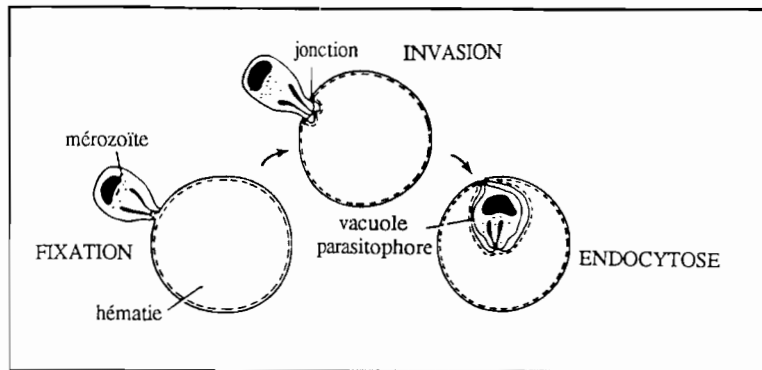
#### 1.2. 1.2. Le trophozoïte (2 à 3 µm)

Après sa pénétration dans l'hématie, le mérozoïte, par mouvements amoéboïdes, se déplace vers le centre du globule rouge où il se transforme en une forme en anneau caractéristique, le trophozoïte. Le trophozoïte est le siège d'importantes activités métaboliques comme en témoignent la richesse en ribosomes de son cytoplasme. De sa volumineuse vacuole nutritive qui refoule en périphérie cytoplasme et noyau, des saccules se détachent et migrent vers la membrane érythrocytaire avec laquelle ils fusionnent. Ces organites (granulations de Schüffner chez *P. vivax* et *P. ovale* et taches de Maurer chez *P. falciparum*), assurent le transport du matériel parasitaire dans le cytoplasme des hématies. Dans le cas de *P. falciparum*, ce matériel biologique entre dans la composition des « knobs », protubérances observées sur la membrane plasmique des globules rouges infectés et dont le rôle, dans l'adhérence aux cellules endothéliales des vaisseaux profonds et la genèse de l'accès pernicieux, est

déterminant. La vacuole nutritive parasitaire se remplit progressivement du produit de dégradation de l'hémoglobine, le pigment malarique ou hémozoïne.

**FIGURE 2**  
**PÉNÉTRATION DU MÉROZOÏTE DANS L'HÉMATIE PAR**  
**ENDOCYTOSE.**

*L'ensemble de ces phénomènes dure 30 secondes à 1 minute. La phase de contact implique la reconnaissance par le mérozoïte d'un site de liaison spécifique à la surface de l'hématie.*



### 1.2.1.3. Le schizonte

La replication de l'ADN et la multiplication des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage cytoplasmique donnera naissance à un schizonte mûr ou corps en rosace. A maturité, le schizonte éclate, les mérozoïtes libérés envahissent immédiatement de nouvelles hématies, de nouveaux cycles érythrocytaires sont ainsi initiés. La durée de ces cycles varie, fonction de l'espèce plasmodiale : 48 heures pour *P. vivax*, et *P. ovale*, 46 à 48 heures pour *P. falciparum*, 72 heures pour *P. malariae*. Lors de l'éclatement des rosaces, hémozoïne et débris de membranes érythrocytaires sont libérés dans la circulation et phagocytée par les polynucléaires neutrophiles, les monocytes qui deviennent « mélanifères », ainsi que par les cellules macrophagiques du foie, de la rate et de la moelle hématopoïétique. La lyse des hématies parasitées par les schizontes mûrs est contemporaine des accès fébriles.

La schizogonie érythrocytaire suit un cycle relativement rigide, caractéristique de chacune des plasmodies pathogènes pour l'homme, avec, pour chaque espèce, une durée constante pour le cycle érythrocytaire et un nombre déterminé de mérozoïtes produits par chaque schizonte (16 à 32 pour *P. falciparum*, 16 à 20 pour *P. vivax*, 8 à 16 pour *P. ovale* et 6 à 12 pour *P. malariae*). La prédilection de *P. vivax* pour les réticulocytes ou de *P. malariae* pour les globules rouges âgés jouent à l'avantage de l'hôte puisqu'elle limite, dans une grande mesure, la parasitémie. Au contraire, *P. falciparum* envahit les hématies quelque soit leur âge, déterminant ainsi une charge parasitaire importante, plus pathogène pour l'homme. En ce sens, *P. falciparum* est loin d'être un parasite « parfait ».

### 1.2.2. AMORCE DU CYCLE SEXUÉ OU SPOROGONIQUE

Après plusieurs cycles asexués schizogoniques, certains parasites érythrocytaires se différencient en éléments à potentiel sexué, les *gamétocytes* mâles et femelles, uniclées, qui permettront la poursuite du cycle chez le moustique. La nature précise du stimulus responsable de la gamétocytogenèse est inconnue. Dans certaines plasmodies aviaires ou murines, il a été démontré que des gamétocytes pouvaient être directement issus de formes hépatiques.

## 2. CYCLE CHEZ LE MOUSTIQUE

Le cycle sexué ou sporogonique s'effectue chez les femelles de certaines espèces d'anophèles, moustiques Culicidés de la sous-famille des Anophélinés. On compte environ 400 espèces d'anophèles dans le monde, mais seules 60 d'entre elles sont des vecteurs importants du paludisme dans les conditions naturelles (Cf : Les vecteurs et la transmission). La sensibilité (ou la résistance) naturelle des anophèles à l'infection est largement inexplicée encore qu'elle soit probablement en rapport avec le métabolisme des moustiques, les espèces réfractaires semblant posséder des substances toxiques pour le parasite.

En prenant son repas sanguin sur un sujet infesté, le moustique absorbe les différents stades du parasite. Les éléments asexués, trophozoïtes et schizontes, sont digérés. Seuls les gamétocytes poursuivront leur développement. Rapidement, par expulsion des corpuscules chromatiniens, le gamétocyte femelle se transforme en macrogamète. La microgamétocytogenèse ou exflagellation (Fig. 3), est plus lente : le noyau se divise, donnant naissance à huit microgamètes flagellés d'environ 20  $\mu\text{m}$ , très mobiles, qui vont rapidement à la rencontre du macrogamète. La fécondation donne naissance à l'ookinète, œuf mobile qui traverse la paroi de l'estomac, formant alors, à l'extérieur de sa face externe, l'oocyste (Fig. 4) dans lequel s'individualisent les sporozoïtes (Planche couleur Fig. 2). Libérés par éclatement de l'oocyste mûr, les sporozoïtes gagneront avec prédilection les glandes salivaires de l'anophèle.

La durée de ce cycle varie (10 à 40 jours), fonction de facteurs tels que la température ou l'espèce plasmodiale. Le développement diminue ou cesse avec le froid (environ 16° C pour *P. vivax*, 18°C pour *P. falciparum*) et s'arrête à la limite supérieure de 45°C (Cf : « Vecteurs et transmission »).

La grande majorité des infections humaines sont bien sûr la conséquence d'une piqûre infestante. Trois modes « anormaux » sont cependant possibles, responsables d'une infection palustre caractérisée par la brièveté de son incubation et par l'absence de rechute : transmission par voie transplacentaire à l'origine d'un paludisme congénital, transfusion sanguine, et plus rarement, contamination par aiguille (drogue, accident de laboratoire).

## 3. PARTICULARITÉS LIÉES À L'ESPÈCE

### 3.1. *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Cette espèce, la plus redoutable puisque responsable de l'accès pernicieux potentiellement mortel, est la plus largement répandue autour de l'équateur. Dans cette zone, le paludisme sévit de façon endémique car la température élevée et l'humidité entretiennent de façon permanente des conditions favorables au déroulement du cycle chez les moustiques. L'apparition d'épidémies est cependant possible à des latitudes plus élevées pendant les périodes estivo-automnales.

Sa malignité a souvent été attribuée à son origine « récente ». Des études ultrastructurales des stades sporogoniques ont montré que *P. falciparum* était plus proche des plasmodies aviaires ou murines que des autres plasmodies humaines. L'étude du contenu en deoxyguanosine-deoxycytidine de l'ADN de différentes plasmodies tend à confirmer ce résultat.

Certaines pathologies exercent une action protectrice contre l'impaludation : c'est le cas de la drépanocytose. L'effet protecteur d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase est moins convainquant, de même qu'hémoglobinoses C, HbF, HbE ou thalassémie. La mortalité palustre est cependant moins importante dans ces populations que dans les populations normales.

*Phase hépatique* : d'une durée de 6 jours, elle se caractérise par l'absence d'hypnozoïte et donc de reviviscence schizogonique.

FIGURE 3  
*MICROGAMÉTOCYTOGÉNÈSE OU EXFLAGELLATION*  
(P. DAVID)

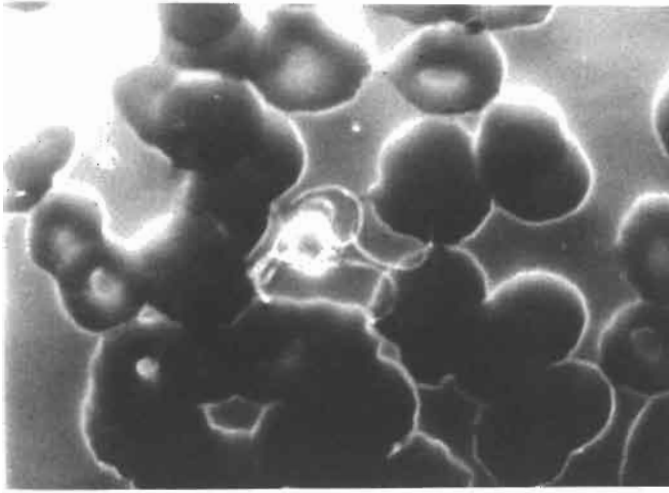


FIGURE 4  
*OOCYSTES DE P. VIVAX DANS L'ESTOMAC D'UN ANOPHÈLE INFESTÉ AVEC DU*  
*SANG DE MALADE IMPLUDÉ*  
(P. DAVID)





*Phase érythrocytaire* : l'incubation est de 7 à 15 jours, sa durée de vie de 12 mois maximum. On a cependant exceptionnellement fait état d'une longévité pouvant atteindre 3, peut-être 4 ans. Cette persistance prolongée serait en rapport avec un parasite intra-érythrocytaire dysgonique, en équilibre avec les réactions immunitaires de l'hôte, et ne se multipliant que faiblement. *P. falciparum* parasite toutes les hématies et peut induire des parasitémies élevées, jusqu'à 40 - 50 %. La schizogonie érythrocytaire dure habituellement 48 heures et s'effectue presque exclusivement dans les capillaires viscéraux, notamment encéphaliques, où les érythrocytes infestés sont séquestrés du fait de leur adhérence à l'endothélium. Cette séquestration, qui protège le parasite du passage dans la rate, site majeur de destruction, explique, entre autre, l'encéphalite palustre. La microscopie électronique a montré que les « knobs », sortes d'excroissances électrodenses sur la membrane plasmique des globules rouges infestés, étaient le site de cette cyto-adhérence. Un récepteur spécifique de souche, codé par le parasite et situé à la surface de l'érythrocyte, probablement au niveau des « knobs », reconnaît des déterminants spécifiques à la surface des cellules endothéliales des capillaires. Des molécules de l'hôte, comme la thrombospondine et un récepteur des cellules endothéliales sont également impliquées dans l'adhérence des globules rouges infectés à l'endothélium vasculaire. La première, et longtemps la seule, protéine connue pour être associée avec les « knobs », est une protéine riche en histidine. Trois protéines de ce type ont actuellement été caractérisées pour *P. falciparum*. Cette plasmodie est d'autre part l'unique espèce dans laquelle il semble y avoir des variations dans la schizogonie érythrocytaire et le nombre de mérozoïtes produits, la durée du cycle étant plus courte et la production de mérozoïtes plus élevée chez les isolats chloroquino-résistants que chez les plasmodies chloroquino-sensibles. Les gamétocytes n'apparaissent jamais avant le 10ème jour de parasitémie, contrairement aux autres espèces.

### 3.2. PLASMODIUM VIVAX

Les conditions climatiques nécessaires au développement de *P. vivax*, moins strictes que pour *P. falciparum*, expliquent la répartition géographique de cette espèce plasmodiale, présente du 37ème degré de latitude Nord au 25ème degré de latitude Sud, et les 20 millions de cas qui lui sont imputables chaque année. Les études qui lui sont consacrées ont cependant toujours été de moindre ampleur que celles consacrées à *P. falciparum* : à cause de son manque de létalité, mais également parce que, contrairement à *P. falciparum*, il est impossible de maintenir une culture continue de ses stades érythrocytaires.

*Phase hépatique* : il existe deux types de schizogonie tissulaire, l'une immédiate, de 8 jours, l'autre retardée et à déclenchement périodique, par suite de l'existence d'hypnozoïtes. La persistance du parasite au niveau hépatique est à l'origine de rechutes plusieurs années après l'inoculation sporozoïtaire, la latence étant fonction de la souche. La longévité de *P. vivax* peut atteindre ou dépasser 2 ans. Les facteurs intervenant dans le type de rechute sont inconnus. Des facteurs liés au parasite lui-même sont incriminés. La souche Chesson donne des rechutes précoces et fréquentes, d'autres souches, telles la souche Nord Corée, a des rechutes tardives. Pour les souches *P. vivax hivernans*, naguère prévalentes dans la partie nord du Vieux Monde aux alentours de la latitude 50° N, la transmission a lieu en automne, la parasitémie apparaissant le printemps suivant, ceci coïncidant avec l'émergence des moustiques. Un tel exemple illustre la parfaite adaptation du parasite à son vecteur.

Des résultats préliminaires indiquent que les rechutes contribueraient au polymorphisme antigénique des stades érythrocytaires : l'utilisation d'une batterie d'anticorps monoclonaux a montré que les parasites provenant d'une première attaque avaient des réactivités différentes de celles de parasites provenant de rechutes.

*Phase érythrocytaires* : la parasitémie dépasse rarement 2 %, *P. vivax* parasitant surtout les globules rouges jeunes. La préférence de *P. vivax* pour les réticulocytes a été récemment confirmée par des expériences de culture *in vitro*. Une telle préférence pour des érythrocytes immatures pourrait être la conséquence d'une expression préférentielle de récepteurs importants et/ou d'une meilleure déformabilité de la membrane facilitant la pénétration des parasites dans les hématies. Bien qu'il soit exprimé et dans les globules rouges matures et dans les réticulocytes, il y a de fortes présomptions pour penser que l'antigène de groupe sanguin Duffy intervienne dans la pénétration. Il n'existait jusqu'à présent que des arguments indirects : absence de *P. vivax* en Afrique de l'Ouest où plus de 90 % de la population est Duffy- ; corrélation, au Viet-Nam, entre résistance des soldats noirs américains et plus grande prévalence du phénotype Duffy-. Récemment, grâce à l'amélioration des conditions de culture de *P. vivax*, il a pu être démontré qu'un anticorps monoclonal dirigé contre le déterminant Duffy Fy6, inhibait l'invasion des mérozoïtes *in vitro*. L'importance de Fy6 dans la pénétration a été confirmée par une bonne corrélation entre présence de ce déterminant et susceptibilité de différents globules rouges de primates.

La schizogonie dure 48 heures, ce qui correspond au rythme tierce des accès. *P. vivax* induit des altérations sur la membrane des globules rouges infectés. Cependant, contrairement à *P. falciparum*, les modifications induites n'entraînent pas de cyto-adhérence. Signalons cependant la découverte récente, en Chine, d'une sous-espèce particulière de *P. vivax*, *P. vivax multinucleatum*, présentant des différences morphologiques appréciables par rapport aux formes habituelles de *P. vivax* et se caractérisant aussi par sa possibilité d'induire des manifestations neurologiques relativement graves, voire mortelles, qui restent cependant discutées.

### 3.3. PLASMODIUM OVALE

Très proche de *P. vivax* avec lequel on l'a longtemps confondu, les caractéristiques du stade hépatique ainsi que de la phase sporogonique font de *P. ovale* une espèce à part entière qui parasite l'homme dans les régions où *P. vivax* est rare ou absent (Afrique noire).

*Phase hépatique* : la période de prépatence, de 9 jours, est ainsi sensiblement la même que celle de *P. vivax*. De plus, comme chez *P. vivax*, c'est l'existence d'hypnozoïtes qui explique les accès à distance d'une piqûre infestante.

*Phase érythrocytaire* : comme dans *P. vivax*, la schizogonie dure 48 heures, et ce sont préférentiellement les hématies jeunes qui sont parasitées.

### 3.4. PLASMODIUM MALARIAE

Cette espèce a longtemps été considérée comme la plus ancienne. Cette hypothèse est maintenant controversée. Sa distribution est clairsemée. On pense que Espagnols et Portugais, chroniquement infestés par *P. malariae*, importèrent cette plasmodie en Amérique au 16<sup>ème</sup> siècle. La possibilité que l'infection proviennent d'esclaves venant d'Afrique de l'Ouest n'est cependant pas exclue.

*Phase hépatique* : le développement hépatique est lent, de 15 jours. Il est maintenant admis qu'il n'existe pas de réservoir hépatique. Des rechutes existent pourtant, 20 ans et même plus après le départ d'une zone d'endémie. Elles seraient le fait de formes érythrocytaires latentes, s'exprimant à l'occasion d'une agression, telle une splénectomie.

*Phase érythrocytaire* : l'incubation est de 3 semaines environ. La schizogonie dure 72 heures, d'où le nom de fièvre quarte des accès intermittents. Dans cette espèce, ce sont les petites hématies vieillies qui sont faiblement parasitées (1 à 2 %).

## EN RÉSUMÉ

*P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* rechutent, les deux premières plasmodies par latence hépatique (hypnozoïte) la dernière par latence érythrocytaire.

*P. falciparum* ne rechute pas ; il se caractérise par une schizogonie érythrocytaire au niveau viscéral pouvant conduire à l'accès pernicieux.

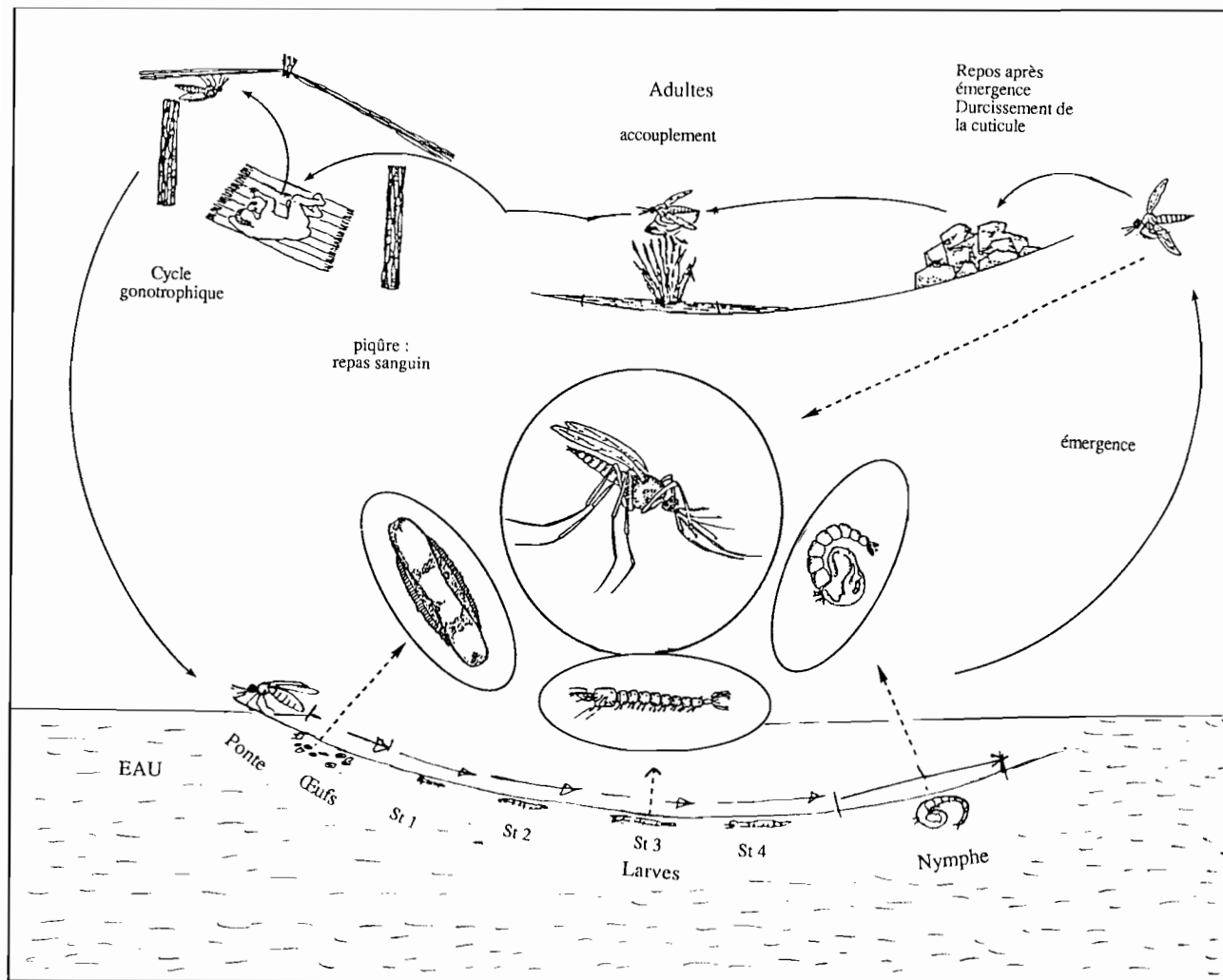
TABLEAU 2  
CARACTÉRISTIQUES D'ÉVOLUTION DES PLASMODIES HUMAINES

ESPÈCES	INCUBATION	RECHUTES	HYPNOZOITES	LONGÉVITÉ
<i>P. falciparum</i>	7-15 j	0	0	< 1 an
<i>P. vivax</i>	15 j	+	+	Plusieurs années 2 à 3 ans
<i>P. ovale</i>	15 j	+	+	Plusieurs années 2 à 5 ans
<i>P. malariae</i>	21 j	+	0	20 ans

#### BIBLIOGRAPHIE

- GARNHAM P.C.C., « Malaria parasites of man : life-cycles and morphology. », In : WERNSDORFER W.H. ET MCGREGOR I., Malaria, Principles and practice of malariology, Churchill Livingstone édit., 1988, Edinburg, 61-96.
- KROTOSKI W.A., « Discovery of the hypnozoïte and a new theory of malaria relapse. », *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1985, 79, 1-11.
- TRAGER W. ET JENSEN J.B., « Human malaria parasite in continuous culture. », *Science*, 1976, 193, 673-675.
- DAVID P.H. DEL PORTILLO H.A. ET MENDIS K.N., « *Plasmodium vivax* malaria : parasite biology defines potential targets for vaccine development. », *Biology of the cell*, 1988, 64, 251-260.
- MONS B., CROON J.J.A.B., VAN DER STAR W. ET VAN DER KAAY, « Erythrocytic schizogony and invasion of *Plasmodium vivax* in vitro. », *Int. J. Parasitol.*, 1988, 18, 307-311.
- JIANG J.B., YU H.Y. ET CHEN C.M., « A new strain of *Plasmodium vivax* endemic to China. », *Acta Sci. Nat. Univ. Sunyatseni*, 1965, 1, 131-132.

FIGURE 5  
CYCLE BIOLOGIQUE DE L'ANOPHÈLE



# LES VECTEURS ET LA TRANSMISSION

J. MOUCHET et P. CARNEVALE

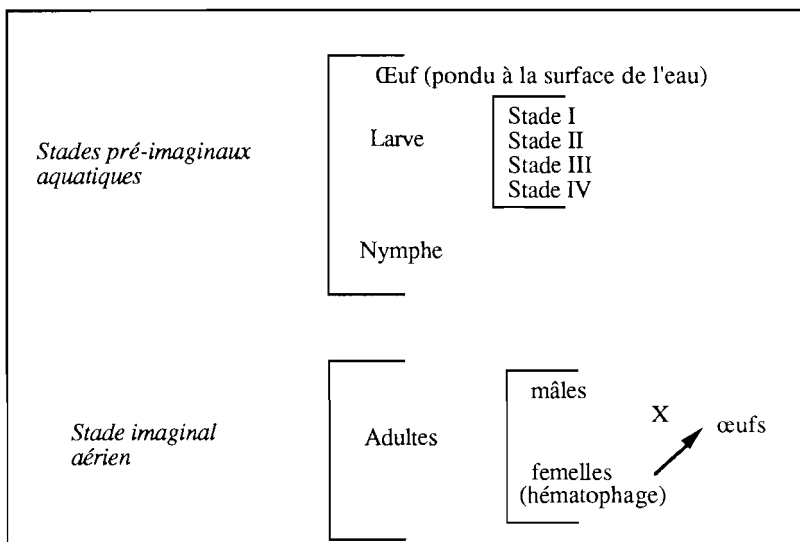
## 1. GÉNÉRALITÉS

Les vecteurs des paludismes humains appartiennent tous au genre *Anopheles* qui fait partie de la famille des *Culicidae* de l'ordre des Diptères.

Les *Culicidae* regroupent l'ensemble des insectes connus sous le nom de moustiques. Comme tous les Diptères, ce sont des holométaboles, c'est-à-dire qu'ils présentent des métamorphoses complètes et passent, au cours de leur vie, par quatre stades successifs : œuf, larve, nymphe, et adulte ou imago. Les trois premiers stades sont aquatiques, les adultes mènent une vie aérienne. Les mâles se nourrissent uniquement de jus sucrés ; ils ne piquent pas. Les femelles ont besoin de protéines pour assurer le développement de leurs ovaires ; elles les puisent dans le sang qu'elles prélèvent sur les vertébrés dont l'homme. A cette occasion, elles ingèrent puis transmettent des germes pathogènes. Ce sont donc *les femelles seules qui piquent et peuvent transmettre le paludisme*.

Le cycle biologique est représenté dans le Tableau 3 et la Figure 5.

TABLEAU 3  
CYCLE BIOLOGIQUE DES MOUSTIQUES



Tout le monde a été, un jour ou l'autre, importuné par des moustiques, petits insectes de 8 à 10 mm de long, au corps fusiforme et aux pattes grêles. Leur comportement piqueur, au moins en ce qui concerne les femelles, évite de les confondre avec les chironomes, autres diptères de même silhouette qui volent en abondance, le soir, autour des lampes ; mais ces derniers ne piquent pas et n'ont d'ailleurs pas de pièces buccales vulnérantes. Les tipules, autres diptères à allure de gros moustiques (de 15 à 30 mm de long), sont également inoffensifs. Les *Culicidae* adultes ont tous la tête prolongée d'une trompe, piqueuse chez les femelles, adaptée à l'absorption de jus sucrés chez les mâles (Fig. 6).

## 2. PLACE DES ANOPHÈLES DANS LA FAMILLE CULICIDAE

Les *Culicidae* (en français : Culicidés) comprennent 3 200 espèces dans le monde ; elles occupent l'ensemble des terres émergées, à l'exception du continent Antarctique et de quelques îles.

La famille a été divisée en trois sous-familles et en 37 genres (Tableau 4).

TABLEAU 4  
FAMILLE DES *CULICIDAE*

Ordre	Famille	Sous-Famille	Genres
Diptera	<i>Culicidae</i>	<i>Anophelinae</i> 3 genres	<i>Anopheles</i> , <i>Chagasia</i> <i>Bironella</i>
		<i>Culicinae</i> 33 genres	<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Mansonia</i> <i>Coquilletidia</i> , <i>Culiseta</i> <i>Haemagogus</i> , <i>Psorophora</i> <i>Sabethes</i> , <i>Eretmapodites</i> , <i>Opifex</i> , <i>Wyeomyia</i> , etc.
		<i>Toxorhynchitinae</i> 1 genre	<i>Toxorhynchites</i>

Les *Anophelinae* (francisé en Anophélinés) comprennent près de 400 espèces, appartenant pour la plupart au genre *Anopheles* (francisé en Anophèles). Celui-ci a été divisé en six sous-genres, mais cette subdivision taxonomique n'a que peu d'intérêt pour l'épidémiologie. Le genre *Chagasia* ne comprend que quatre espèces d'Amérique tropicale et le genre *Bironella*, 10 espèces de la région australienne ; aucune n'est vecteur de paludisme.

Les *Toxorhynchitinae* ne comptent que le seul genre *Toxorhynchites* ; ce sont de très grands moustiques de plus de 15 mm de long ; souvent parés de couleurs brillantes, qui ne piquent pas.

La sous-famille des *Culicinae* (francisée en Culicinés) comporte 33 genres, dont certains ont une grande importance médicale car ils sont vecteurs d'arboviroses (fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise, etc.) et de filarioses lymphatiques. Certains *Aedes* (*Ae. aegypti* par ex.) et *Culex* (*Cx. quinquefasciatus* par ex.) transmettent des plasmodiums d'oiseaux, respectivement *P. gallinae* et *P. relictum*, mais ils ne sont jamais impliqués dans le cycle des paludismes humains.

A la plupart des stades, la distinction entre les anophèles et les culicinés est facile (Fig. 6).

— Les œufs d'anophèles comportent des flotteurs latéraux ; ceux des Culicinés, pondus isolément (*Aedes*) ou en barquette (*Culex*), n'ont jamais de flotteur.

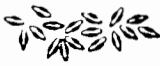



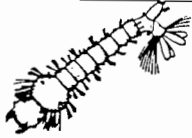


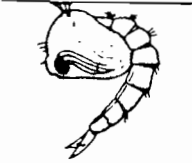
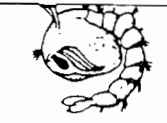
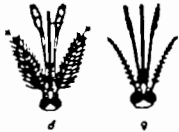
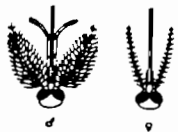
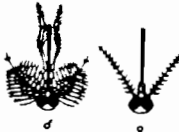
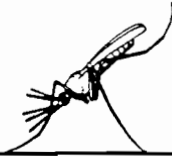


— Les larves d'anophèles respirent par des spiracles dorsaux, ce qui leur impose une position parallèle à la surface de l'eau, donnant l'impression qu'elles flottent ; celles de Culicinés respirent par un siphon et ont, de ce fait, une position oblique par rapport à la surface de l'eau.

— Les femelles des anophèles se reposent obliquement à leur support, alors que celles des Culicinés se tiennent parallèlement au support. Les palpes maxillaires des anophèles femelles sont aussi longs que la trompe, alors que ceux des Culicinés sont très réduits ; ceux des mâles sont massés à l'extrémité chez les anophèles, effilés chez les Culicinés.

## 3. BIOLOGIE DES STADES PRÉ-IMAGINAUX

Sous le nom de stades pré-imaginaux, on regroupe les stades aquatiques, œuf, larve, nymphe, qui précèdent l'émergence des adultes ou imagos.

**FIGURE 6**  
**DIFFÉRENCES ENTRE ANOPHELES, AEDES ET CULEX À DIFFÉRENTS STADES DE DÉVELOPPEMENT (4).**

	Anophéliens	Culiciniens	
	Anophèles	Aedes	Culex
Œufs			
Larve			
Nymph			
Tête			
Position de repos			

*Noter la longueur des palpes des anophèles femelles comparativement à celles des Aedes et des Culex*

**3.1. DÉVELOPPEMENT DES STADES PRÉ-IMAGINAUX**

**3.1.1. ŒUFS**

Les œufs d'anophèles, de 0,6 à 0,8 mm de long, sont de forme incurvée et munis de flotteurs latéraux remplis d'air. Ils sont déposés isolément à la surface de l'eau. L'éclosion a lieu en général au bout de 36 à 48 heures ; il arrive que, sur la boue humide, elle soit différée de quelques jours, mais en aucun cas l'œuf ne résiste à la dessiccation.

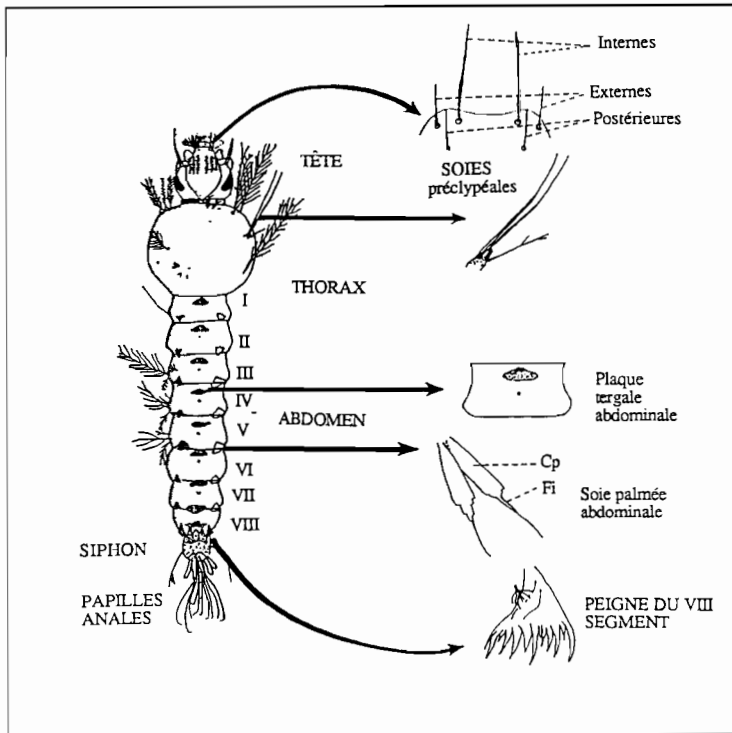
Chez une seule espèce, *An. anthropophagus*<sup>1</sup>, en Chine centrale, on a observé une diapause des œufs, qui, pondus, à la surface de l'eau, en automne, n'éclosent qu'au printemps.

### 3.1.2. LARVES

Les larves du premier stade ne mesurent guère qu'un à deux millimètres lors de leur éclosion. Comme tous les insectes, elles sont recouvertes d'un tégument rigide et inextensible, l'exosquelette, composé de sclérotine et de chitine. Prisonnière dans cette carapace elles ne peuvent avoir une croissance continue. Elles se débarrassent donc de cet exosquelette au cours des mues et en secrètent un autre, plus ample, qui fixera leur taille jusqu'à la mue suivante. La larve subit ainsi trois mues avant d'atteindre le stade IV où elle mesure alors de 12 à 15 mm.

Les larves d'anophèles n'ont ni patte, ni organe de fixation ; elles ne peuvent donc vivre que dans des eaux calmes, sous peine d'être emportées par le courant ou ballottées par le ressac. Elles sont toutes détritiphages et se nourrissent près de la surface de l'eau. Bien qu'aquatiques, elles doivent remonter à la surface pour respirer l'air atmosphérique par leurs spiracles dorsaux ; si la surface du plan d'eau est recouverte d'un film continu de végétation ou de produit chimique, ou bien si elle est continuellement agitée par des vaguelettes, les larves ne peuvent plus respirer et meurent. (Planche couleur Fig. 3)

FIGURE 7  
LARVE D'ANOPHÈLE  
CHETOTAXIE ET SYSTÉMATIQUE



1. *An.* est l'abréviation pour *Anopheles* utilisée conformément aux règles de nomenclature tout au long de cet ouvrage



La durée de développement larvaire est très variable suivant les espèces. Certaines d'entre elles, comme *An. gambiae s.l.*<sup>1</sup>, répandu dans toute l'Afrique tropicale, accomplissant leur cycle pré-imaginal en moins de 10 jours dans des mares temporaires ensoleillées où la température de l'eau dépasse 30°C ; elles se développent plus vite que les prédateurs contre lesquels elles n'ont pas de protection. D'autres espèces, comme *An. funestus*, vivant dans les mêmes régions, accomplissent leur cycle en 20 à 30 jours, car elles se développent dans des collections d'eau ombragées où la végétation aquatique dressée leur fournit un abri contre les prédateurs. Dans les pays tempérés, le cycle peut s'allonger au-delà de 30 jours dans les eaux froides, mais les larves d'anophèles, en général, n'hibernent pas. L'identification des larves des différentes espèces se fonde sur des caractères morphologiques : soies de la tête (soies clypéales), soies du thorax, plaques abdominales et soies palmées abdominales, peigne du 8ème segment (Fig. 7).

### 3.1.3. NYMPHES

A la fin du 4ème stade larvaire se produit la nymphose. La cuticule de la larve se fend dorsalement et laisse échapper une nymphe (Fig. 6) très mobile, mais qui ne se nourrit pas ; elle respire l'air atmosphérique par des trompettes situées sur le céphalothorax (coalescence de la tête et du thorax). Le stade nymphal dure souvent moins de 48 heures.

Pendant la période nymphale l'insecte subit de profonds remaniements morphologiques et l'adulte est préformé à la fin de ce stade.

## 3.2. LES GITES LARVAIRES (Planche couleur Fig. 4 à 10)

On dénomme ainsi les collections d'eau où vivent les larves de Culicidés. Les éléments limitant leur développement sont :

— *Les mouvements de l'eau.* Dans les cours d'eau, les larves ne se tiennent que dans les anses, à l'abri du courant. Au bord de la mer, le ressac ne leur permet pas de vivre ; c'est la raison pour laquelle il n'y a pas de moustique réellement marin, mais la salinité n'est pas l'obstacle majeur car certaines espèces se développent dans les lagunes saumâtres (*An. melas*, *An. merus* sur les côtes d'Afrique), voire des mares sursalées du désert (*An. azaniae* de Somalie). Les clapotis, au bord des grandes pièces d'eau douce, ont le même effet que le ressac, mais la présence de végétation, de petites anses abritées ou d'empreintes de pas en bordure de la collection d'eau principale, créent des gîtes favorables.

— *La pollution des eaux.* Les rejets organiques, aussi bien que les détergents ou les produits chimiques, inhibent le développement des anophèles alors que le *Culex quinquefasciatus* supporte très bien la pollution organique et les détergents, ce qui explique son succès dans les affluents urbains.

Chaque espèce a des exigences écologiques plus ou moins strictes : ensoleillement ou ombre ; absence de végétation ou, au contraire, végétation dressée, flottante ou immergée ; qualité chimique de l'eau.

C'est la femelle qui choisit le site où elle dépose ses œufs, donc le gîte larvaire : les stimuli qui guident son choix sont imparfaitement connus.

Différents milieux peuvent présenter une concordance de caractéristiques écologiques qui permettent le développement d'une même espèce. Par exemple, *An. gambiae s.l.* colonise les eaux temporaires ensoleillées, sans végétation. Il trouve ces conditions dans les eaux qui s'accumulent dans des dépressions de terrain, en saison des pluies, mais également dans des empreintes de pas ou de pneumatiques, dans les fosses d'emprunt de terre au bord des routes et des villages. Ses exigences héliophiles ne lui permettent pas de vivre dans le sous-bois forestier, mais il est

1. *An. gambiae s.l.* (*sensu lato*) désigne l'ensemble des espèces du complexe *An. gambiae* et en particulier englobe *An. arabiensis*. *An. gambiae s.s.* (*sensu stricto*) désigne l'espèce prise dans son sens restreint (Cf. 6.1.)

abondant autour des villages et dans les ornières des routes ensoleillées de la région forestière. Tous ces différents biotopes ont en commun une dépendance vis-à-vis des pluies qui fait d'*An. gambiae s.l.* un moustique saisonnier. Mais les mares résiduelles, souvent très transitoires, qui jalonnent la décrue des rivières constituent aussi d'excellents gîtes de saison sèche. La rizière, après mise en eau et pendant les deux ou trois semaines qui suivent le repiquage, constitue une source considérable d'*An. gambiae* dont la pullulation est alors rythmée par la culture du riz. Dans les régions dépourvues d'eaux de surface (désert Somalien, sol volcanique poreux de la Grande Comore), *An. gambiae s.l.* peut se développer dans des citernes où l'ensoleillement est limité ; il devient alors pérenne. Une même espèce peut donc occuper des « biotopes » apparemment très différents, mais qui ont en commun un ensemble de caractères essentiels à son développement. Inversement, le même biotope peut abriter plusieurs espèces de Culicidés qui « exploitent » divers éléments du milieu.

Un gîte évolue, la végétation se développe, la composition chimique de l'eau se modifie. Parallèlement aux modifications écologiques et à l'établissement des prédateurs, une succession d'espèces de Culicidés marque les étapes de l'évolution d'un milieu. Un équilibre peut être atteint au bout d'un certain temps, à moins que le gîte ne disparaisse par dessiccation. L'exemple des rizières illustre bien cette évolution ; pendant les 2 à 3 semaines qui suivent le repiquage du riz, elles sont très productives en *An. gambiae s.l.* en Afrique, *An. sinensis* en Extrême-Orient, *An. hyrcanus* en Eurasie ; puis, à mesure que le riz croît, d'autres espèces prennent le relais, comme le *Culex tritaeniorhynchus* en Asie orientale, *An. pharoensis* en Afrique. Enfin, lorsque les plantes dépassent 30 cm apparaît, en Afrique, *An. coustani*, en Europe *Culex modestus*.

La connaissance des gîtes larvaires est essentielle pour déterminer les rapports du paludisme à l'environnement et planifier la lutte anti-larvaire. Elle permet d'associer leur présence à certaines formations végétales et de dresser des cartes écologiques qui ; non seulement mentionnent les gîtes actifs, mais aussi signalent les zones où des gîtes sont susceptibles de se créer, à la suite de pluies, ou de crues, par exemple.

#### 4. BIOLOGIE DES ADULTES

##### 4.1. CYCLE BIOLOGIQUE DES ADULTES

###### 4.1.1. ÉMERGENCE ET ACCOUPLEMENT

La biologie de l'adulte est orientée vers la fonction de reproduction qui requiert à la fois des comportements et une nutrition appropriés.

Après l'émergence, les femelles doivent se reposer de 12 à 24 heures et les mâles pendant trois jours pour que leur exosquelette se durcisse et que les organes reproducteurs se mettent en place. Puis les mâles, et fréquemment les femelles, prennent un repas de jus sucré, sur le nectar des fleurs, pour satisfaire leurs besoins énergétiques.

Après le 3ème jour de leur vie imaginale, les mâles essaient au crépuscule, puis s'accouplent avec des femelles âgées de un à deux jours. La femelle n'est fécondée qu'une fois dans sa vie ; les spermatozoïdes sont stockés dans un réceptacle, la spermathèque, et sont relargués lors de chaque ponte ; les ovocytes sont fécondés lors de leur passage dans l'oviducte.

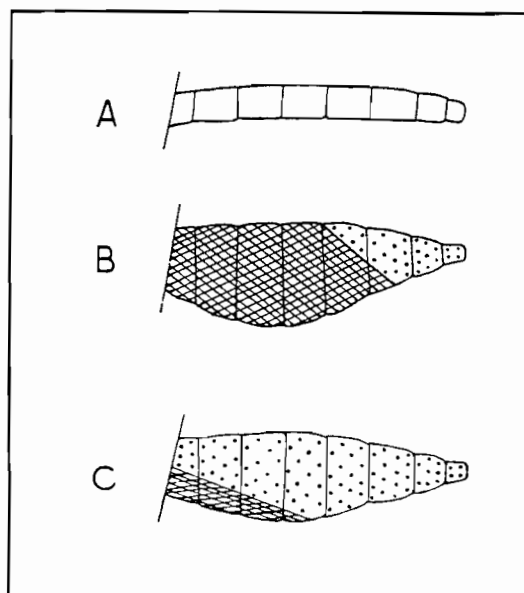
###### 4.1.2. CYCLE GONOTROPHIQUE

Lors de l'émergence, l'ovaire de la femelle comporte des ovocytes peu développés ; leur accroissement jusqu'au terme de l'ovogenèse exige des protéines que l'anophèle trouve dans le sang des vertébrés sur lesquels il se nourrit.

Le premier repas de sang pris avant ou après l'accouplement est en général insuffisant pour assurer la maturation des ovaires. L'anophèle prend alors un second repas ; on dit qu'il passe par une phase pré-gravide. A mesure que le sang est digéré,

l'ovaire se développe ; ce double processus synchrone (concordance gonotrophique) peut être suivi par un examen à l'œil nu de l'abdomen de femelles ; mince et noir avant le repas de sang (Fig. 8 A), il se dilate et devient rougeâtre après le repas (Fig. 8 B et planche couleur Fig. 1), enfin blanchâtre lorsque l'ovaire est développé et que la femelle est devenue gravide, 36 à 48 heures après le repas (Fig. 8 C).

FIGURE 8  
ÉTAT DE L'ABDOMEN DES ANOPHÈLES FEMELLES  
(D'après : *A practical guide for Malaria Entomologists in the African Region of WHO, 1961*)



A = non gorgé ; B = gorgée ; C = gravide

Durant la digestion du sang, les ovocytes grossissent et finissent par occuper la totalité du follicule. Christophers a, arbitrairement, divisé l'évolution des ovocytes en 5 stades (Fig. 7), classification admise par la plupart des entomologistes. Au stade V, l'ovocyte possède déjà des flotteurs ; il descend alors dans l'oviducte où il est fécondé et devient un œuf qui sera pondu dès que la femelle aura trouvé un gîte larvaire convenable.

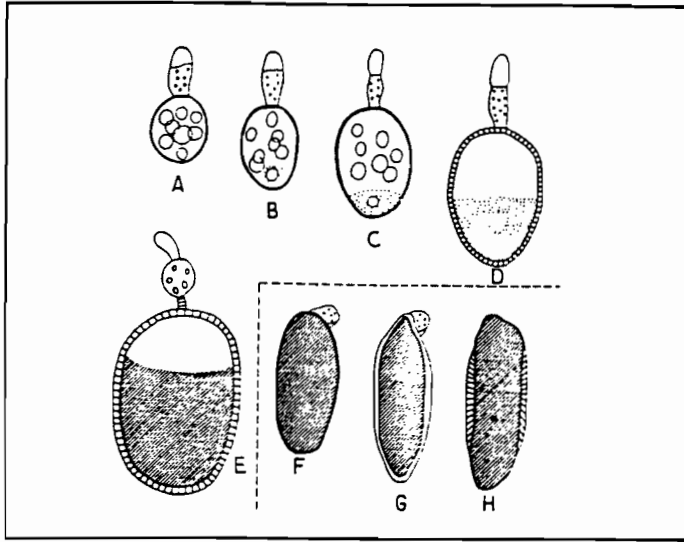
L'ensemble des processus qui débutent par la recherche de l'hôte, se poursuivent par la prise du repas de sang, puis par sa digestion, concomitante au développement des ovocytes, et se terminent par la ponte, est connu sous le nom de *cycle gonotrophique*.

Après la ponte, la femelle se met en quête d'un nouvel hôte et un nouveau cycle recommence. On peut ainsi observer jusqu'à 8 cycles successifs, quelquefois davantage. Mais au cours des cycles, qui suivent la première ponte, un seul repas de sang suffit en général pour assurer la maturation ovarienne, les ovocytes de 2ème génération et des générations suivantes étant déjà au stade II moyen (dit « stade de repos ») lors du début du 2ème cycle et des cycles suivants.

La durée du cycle gonotrophique est assez constante pour une espèce donnée, en un lieu donné et à une saison donnée. Pour la plupart des espèces tropicales, et notamment pour *An. gambiae s.l.* et *An. funestus* en Afrique, elle est de 4 à 5 jours pour le premier cycle qui comporte un stade pré-gravide et de 2 à 3 jours pour les cycles suivants qui ne nécessitent qu'un seul repas de sang.

L'examen des ovocytes d'une femelle permet de déterminer depuis combien de temps elle a pris son repas de sang, avec une précision de quelques heures.

FIGURE 9  
STADES DE DÉVELOPPEMENT OVARIEN



A = Stade I - Vitellus non visible ; B = Stade II - Début ; C = Stade II - Moyen ;  
D = Stade II - Fin - Vitellus occupe la moitié du follicule ; E = Stade III ;  
F = Stade IV ; G = Stade IV - V ; H = Stade V - Fin.

N.B. Les 3 derniers stades ont été dessinés à une échelle plus réduite.

#### 4.1.3. AGE PHYSIOLOGIQUE

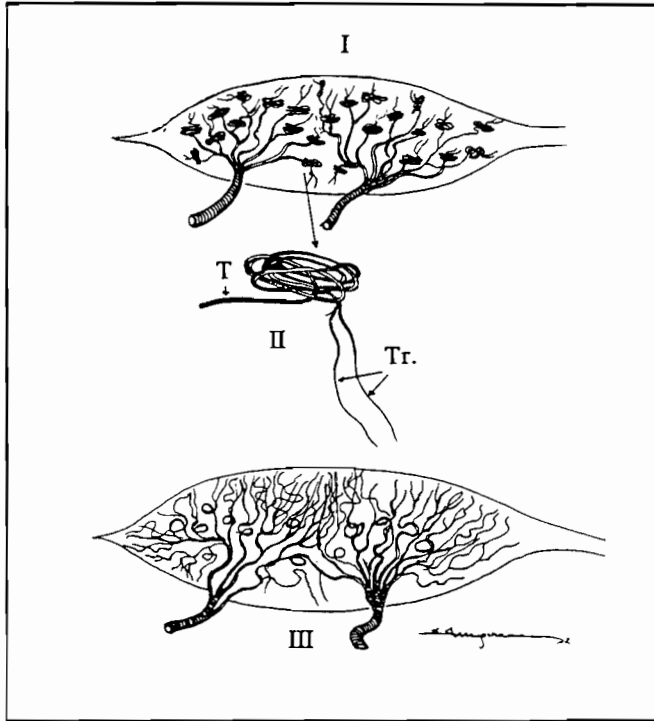
La ponte laisse une dilatation résiduelle du pédicule de l'ovocyte qui s'observe après dilacération des ovaires (Fig. 9). Il est ainsi possible de déterminer le nombre de cycles accomplis par un anophèle, c'est-à-dire son âge physiologique, et connaissant la durée de chacun d'entre eux, d'établir son âge chronologique à partir de leur premier repas de sang. Sachant que l'évolution du plasmodium chez l'anophèle dure un certain nombre de jours selon la température (Fig. 11) (de 12 à 14 pour *P. falciparum* en Afrique), on peut calculer le pourcentage de femelles d'anophèles qui vivront assez longtemps pour devenir infectantes, c'est-à-dire pour atteindre un âge épidémiologiquement dangereux.

Cette méthode d'évaluation de l'âge physiologique, dite de *Polovodova*, est difficile à mettre en œuvre sur le terrain. Aussi, en général, se contente-t-on de déterminer le pourcentage de parturité d'une population d'anophèles, c'est-à-dire les pourcentages respectifs de femelles nullipares et pares. Les trachéoles des ovaires, pelotonnées avant la première ponte, se distendent en un réseau chevelu lors de la ponte, et ne reviennent pas à leur arrangement initial au cours des cycles suivants (Fig. 10). Leur examen, dans les premières heures qui suivent le repas de sang, permet de séparer femelles pares et nullipares, et d'établir le taux de parturité d'une population d'anophèles. A partir de cette donnée, et connaissant la durée du cycle gonotrophique, on peut calculer son taux quotidien de survie moyen ( $p$ ), d'après la formule de Davidson.

$$p = \frac{L}{N + P}$$

- p = taux quotidien de survie  
 L = durée du cycle gonotrophique  
 P = nombre de femelles pares  
 N = nombre de femelles nullipares.

FIGURE 10  
ÉVOLUTION DES TRACHÉOLES OVARIENNES DES ANOPHÈLES



- I : Ovaire d'une femelle nullipare : système trachéolaire pelotonné.  
 II : Extrémité pelotonnée d'un système trachéolaire (T : trachée ; Tr : trachéole).  
 III : Ovaire d'une femelle pare : noter la forme caractéristique des trachéoles sans peloton.

Ce taux quotidien de survie permet de suivre la dynamique des populations d'anophèles au fil des saisons ou à la suite de traitements insecticides. Il permet également de calculer leur espérance de vie infectante moyenne, c'est-à-dire leur durée de vie à partir du moment où ils ont atteints un âge épidémiologiquement dangereux. Ce paramètre est essentiel pour estimer les potentialités vectrices des populations d'anophèles.

La longévité des anophèles varie suivant les espèces et les situations climatiques. En Afrique inter-tropicale, elle est de 3 à 4 semaines pour *An. gambiae s.l.* et *An. funestus*. Dans les régions tempérées d'Europe, les femelles hibernantes d'*An. atroparvus* vivent plus de 6 mois.

## 4.2. COMPORTEMENT ET ÉCOLOGIE DES ANOPHÈLES ADULTES

### 4.2.1. LA RECHERCHE ET LE CHOIX DE L'HÔTE

Les anophèles sont guidés vers l'hôte essentiellement par son émission de gaz carbonique (CO<sub>2</sub>). Arrivés à proximité de l'hôte, le déclenchement de l'activité de piquûre est sous l'influence d'un ensemble de facteurs (chaleur de la peau, sécrétion d'hormones, d'acides aminés, etc.) qui semblent se synergiser. Les nombreuses études sur le sujet n'ont pas apporté de réponse très satisfaisante sur le rôle de chaque élément.

Certaines espèces de moustiques ont une très grande gamme d'hôtes et piquent tous les vertébrés, des serpents aux chevaux, en passant bien entendu par l'homme. Mais la plupart restreignent leur choix à un groupe d'hôtes. Cette préférence pour certains vertébrés est dite *préférence trophique*. L'analyse du sang contenu dans l'estomac des moustiques gorgés permet de déterminer leurs préférences trophiques.

On qualifie d'*anthropophiles* les espèces qui piquent l'homme et de *zoophiles* celles qui piquent les animaux ; dans le cas des anophèles, il s'agit en général des animaux domestiques et surtout des bovins.

Mais au sein d'une population d'anophèles, un certain pourcentage peut piquer l'homme, alors que les autres piqueront des animaux, et certains spécimens peuvent se nourrir sur l'homme lors d'un repas, sur bétail au repas suivant. La préférence trophique est une tendance plus ou moins accentuée au sein d'une population de moustiques, à base génétique certes, mais modulée par la disponibilité des hôtes ; elle est rarement un caractère univoque. Le degré d'anthropophilie d'une espèce est un élément important pour déterminer ses potentialités comme vecteur du paludisme.

Si certaines espèces de moustiques répugnent à entrer dans les maisons, la plupart piquent l'homme là où il se trouve. Elles sont qualifiées d'*exophages* si elles piquent à l'extérieur, ce qui se produit surtout au début de la nuit, lorsque les gens sont dehors ; elles sont *endophages* si elles piquent à l'intérieur.

### 4.2.2. HORAIRES D'ACTIVITÉ ET LIEUX DE REPOS

Les anophèles sont nocturnes et piquent toute la nuit. Certaines espèces, comme *An. sinensis* en Chine, ou *An. albimanus* en Amérique Centrale, attaquent dès le crépuscule. Mais beaucoup, parmi les meilleurs vecteurs, comme *An. gambiae s.l.*, *An. funestus*, *An. moucheti* en Afrique, *An. dirus*, *An. minimus* en Asie, *An. farauti* dans le Pacifique, concentrent l'essentiel de leur activité entre 20 h et 03 h.

Il faut être très prudent en parlant du comportement des anophèles qui se définit par des tendances plutôt que par des règles. C'est ainsi que *An. gambiae s.s.* a été observé piquant de jour dans des maisons obscures et *An. funestus* attaquant à l'ombre au milieu de la journée.

Après un repas de sang, l'anophèle qui a triplé son poids, cherche un lieu de repos pour commencer sa digestion ; en une ou deux heures, il va éliminer plus de 60 % du volume de son repas de sang sous forme d'eau. Ensuite, il reste au repos jusqu'au terme de la maturation des ovaires.

Les anophèles qui piquent à l'intérieur ont tendance à se reposer sur les murs des maisons qui leur fournissent de bons abris ; ils sont dits *endophiles* ; ceux qui piquent à l'extérieur et se reposent ensuite à l'extérieur sont dits *exophiles*. Mais certains anophèles, tout en piquant à l'intérieur, sortent plus ou moins rapidement des maisons pour gagner des abris extérieurs et présentent donc aussi des tendances exophiles. On trouve tous les intermédiaires entre les spécimens qui sortent immédiatement après la piquûre et ceux qui restent pendant 48 heures dans des maisons. Certaines espèces, comme *An. dirus* en Extrême-Orient ou *An. nunez-tovari* au Vénézuéla, sont bien connues pour leur exophilie, favorisée il est vrai par la précarité d'habitations aux murs rudimentaires. D'autres, comme *An. funestus* ou *An. minimus*, sont très endophiles au contraire. Dans le Sud Cameroun, *An. gambiae s.s.* présente une large gamme des comportements ; certains spécimens quittent les maisons dans l'heure qui

suit le repas de sang alors que d'autre y passent 48 heures.

On a constaté, en particulier dans des régions désertiques, que des anophèles qui piquent à l'extérieur peuvent ensuite se réfugier dans des maisons. Un tel comportement reste assez rare ; il fut observé chez *An. sergenti* en Jordanie, qui se repose aussi dans des grottes.

La question de l'exophilie des anophèles a fait couler beaucoup d'encre car elle fut, et est encore, considérée comme une des causes d'échec des campagnes de lutte antipaludique par traitements insecticides intra-domiciliaires. Elle est même quelquefois le bouc émissaire qui évite de se poser trop de questions sur la bonne exécution des opérations. L'important est ce qui se passe pendant la première heure après le repas de sang ; il est alors très rare que l'anophèle ne se repose pas dans les maisons, sauf s'il pique à l'extérieur ; ce laps de temps est suffisant pour que l'insecte soit intoxiqué par des revêtements insecticides des murs s'ils ne présentent pas d'effet excito-répulsif. En effet certains composés irritants, comme le DDT ou les pyréthrinoides, provoquent la sortie des anophèles, quelquefois avant qu'ils n'aient absorbé (par contact) une dose létale d'insecticide.

#### 4.2.3. VOL ET DISPERSION

La vitesse de vol des moustiques est de l'ordre de 8 à 9 mètre/minute. Il peut se faire contre le vent, qui transporte les signaux émis par des vertébrés (CO<sub>2</sub> notamment) ; dans ce cas, le déplacement n'excède pas quelques centaines de mètres.

Mais les moustiques peuvent aussi être assistés dans leur vol par les vents. C'est ainsi qu'*An. pharoensis* a été retrouvé en Israël, à 60 km de ses gîtes égyptiens. On a observé récemment que d'autres diptères hématophages, les simulies, pouvaient effectuer des migrations assistées par les vents des moussons, Sud-Ouest, Nord-Est, lors de la remontée du front inter-tropical, sur plusieurs centaines de kilomètres, en Afrique de l'Ouest. Pareil processus ne peut pas être écarté pour expliquer l'invasion rapide des zones arides du Sahel par *An. arabiensis* en début de saison de pluies.

Les anophèles peuvent être transportés passivement par bateau, avion ou camion. *An. gambiae s.l.*, transporté dans le Nord-Est du Brésil en 1930, provoqua des flambées épidémiques avant d'être éradiqué. La même espèce introduite dans le Sud de l'Égypte en 1942 provoqua 60 000 morts avant d'être éliminée.

On connaît avec précision les dates d'introduction par bateau d'*An. gambiae s.l.* à Maurice et à la Réunion au 19<sup>ème</sup> siècle, à la Grande Comore en 1922 ; chaque fois elle se signala par une épidémie dramatique de paludisme.

Le développement des transports aériens a augmenté les risques de dissémination de vecteurs majeurs. L'intensification du trafic routier à travers le Sahara est un sujet de préoccupation pour le Maghreb et l'Égypte, qui redoutent l'importation d'*An. gambiae s.l.*

Il faut toutefois considérer que les espèces importées ne trouvent pas toujours des conditions favorables à leur implantation ou que celle-ci peut revêtir un caractère précaire et/ou temporaire. Sans vouloir diminuer la qualité du travail de lutte antivectorielle mené au Brésil ou en Égypte, on peut penser qu'une adaptation incomplète d'*An. gambiae s.l.* a favorisé son éradication qui n'eût pas été possible en Afrique tropicale avec les mêmes moyens.

#### 4.2.4. HIBERNATION-ESTIVATION

Dans les régions tempérées, les anophèles hibernent à l'état de femelles inséminées. Certaines espèces présentent une diapause complète, comme *An. messae*, en Europe du Nord ; elles vivent sur leur réserves stockées dans le corps gras et ne s'alimentent pas. D'autres espèces, comme *An. atroparvus* prennent des repas de sang pendant l'hiver, mais leurs ovaires n'évoluent pas ; on dit qu'elles présentent une dissociation gonotrophique ; elles peuvent s'infecter au cours de ces repas de sang hivernaux et entretenir un paludisme hiberno-printanier bien décrit en Hollande.

La survie des anophèles durant la saison sèche et chaude dans les zones arides est un sujet encore controversé. On a décrit, au Soudan, à 20 km du bord du Nil, une estivation d'*An. arabiensis* ; les femelles se réfugiaient dans des crevasses du sol ; elles se nourrissaient à des intervalles très espacés et leurs ovaires n'évoluaient que très lentement pour arriver à maturité à la fin de la saison sèche. Aucune autre observation n'est venue confirmer, dans la ceinture sahélo-saharienne, les résultats du Soudan. On a bien observé au Nigéria une augmentation très sensible de la densité des femelles d'*An. gambiae s.l.*, juste avant le début de la saison des pluies, mais ceci peut être dû aussi bien à des migrations à partir de régions plus méridionales, qu'à des estivations sur place. Le débat reste ouvert, les deux processus ne s'excluant d'ailleurs pas.

## 5. LA TRANSMISSION DU PALUDISME

### 5.1. CRITÈRES DE DÉFINITION D'UN VECTEUR

Les conditions requises pour qu'un anophèle puisse être considéré comme vecteur potentiel de plasmodies humaines, et donc de paludisme, sont les suivantes :

- compatibilité génétique vecteur/parasites,
- longévité égale, au moins au cycle extrinsèque du parasite,
- anthropophilie.

#### 5.1.1. COMPATIBILITÉ VECTEUR-PARASITE

Les *Aedes* et *Culex*, vecteurs de plasmodies aviaires, sont réfractaires au développement des hématozoaires humains.

Au sein d'une espèce d'anophèles considérée comme un bon vecteur, *An. gambiae s.s.* par exemple, on a pu isoler des souches partiellement ou totalement réfractaires à *P. falciparum*. Le support génétique de ce caractère a été mis en évidence.

On a observé que des espèces européennes comme *An. atroparvus* vecteur, naguère, de *P. vivax* originaire de la même région, se sont avérées réfractaires au développement de *P. falciparum* d'Afrique tropicale. Cette incompatibilité est un facteur limitant pour l'expansion de *P. falciparum* hors de son aire de distribution.

#### 5.1.2. LONGÉVITÉ DES ANOPHÈLES

En admettant que l'anophèle s'infecte au cours de son premier cycle, il devra ensuite survivre pendant une durée au moins égale à celle du cycle extrinsèque du parasite pour atteindre un âge épidémiologiquement dangereux.

La durée du cycle s'allonge lorsque la température diminue et elle est plus courte, à température égale, chez *P. vivax* que *P. falciparum* (Fig. 11) ; à 25°C, elle est de 10 jours pour *P. vivax* et de 13 jours pour *P. falciparum* ; à 22°C, elle est de 14 jours pour *P. vivax* et de 18 jours pour *P. falciparum* ; à 20°C, *P. falciparum* cesse pratiquement d'être transmis et le cycle de *P. vivax* est de 19 jours ; à 16°C, *P. vivax* cesse d'être transmis.

Les très bons vecteurs du paludisme se caractérisent par une longévité supérieure à deux semaines dans un climat tropical où le cycle extrinsèque est court. Au Congo, par exemple, où ce cycle est de 14 jours, *An. gambiae* atteint facilement trois à quatre semaines, ce qui lui assure une grande latitude pour transmettre.

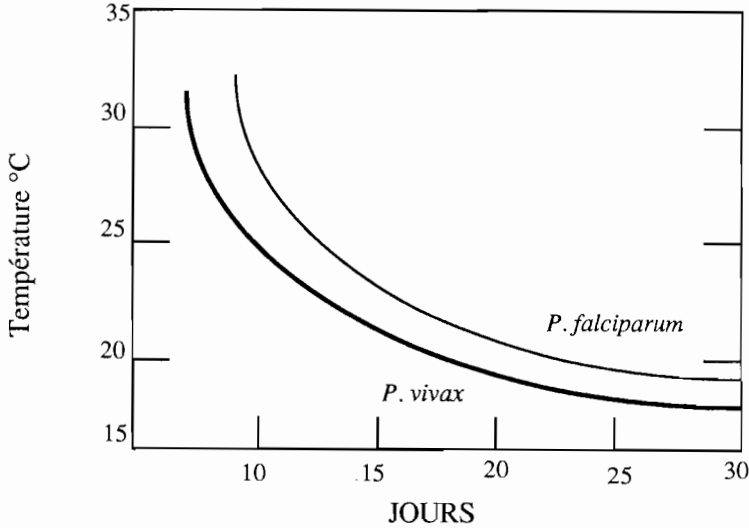
Certaines espèces, à durée de vie moyenne moins élevée, ne peuvent transmettre que *P. vivax* à cycle plus rapide. C'est le cas de *An. sinensis* en Chine et de la plupart des espèces européennes.

De nombreuses espèces ont une durée de vie moyenne trop brève pour permettre le développement des plasmodies. Seuls quelques individus atteignent un âge épidémiologiquement dangereux. Ils ne peuvent devenir infectants et toujours en très faible nombre, que dans les régions où une forte endémie est entretenue par d'autres espèces, meilleurs vecteurs. On les a qualifiées du terme assez vague de vecteurs



secondaires. Tels sont *An. aquasalis* en Amérique, *An. coustani* et *An. pharoensis* en Afrique, *An. subpictus* en Asie, pour ne citer que quelques exemples tirés d'une liste longue mais incertaine.

FIGURE 11  
DURÉE DU CYCLE EXTRINSÈQUE DE *P. FALCIPARUM* ET DE *P. VIVAX*



### 5.1.3. ANTHROPOPHILIE

La prise de repas de sang sur l'homme, donneur et récepteur des parasites humains, est la condition *sine qua non* de la transmission du paludisme. Une anthropophilie stricte, soit par suite des préférences trophiques du vecteur, soit par suite de l'absence d'hôtes alternatifs, constitue la situation la plus favorable. Les espèces à régime mixte, homme/animal, diminuent d'autant leurs chances de s'infecter puis de transmettre qu'elles se nourrissent plus fréquemment sur animal.

## 5.2. LES CONDITIONS DE LA TRANSMISSION

Depuis les travaux de Ross, en 1911, et surtout de Macdonald en 1957, on a tenté de quantifier les divers paramètres impliqués dans la transmission du paludisme et de définir par des formules simples les relations entre ces paramètres. Cette attitude a été un élément très dynamique pour les recherches, même si l'on peut penser que les modèles obtenus jusqu'ici ne rendent pas compte de l'ensemble de l'épidémiologie du paludisme (Cf. 5.2.3.).

Depuis Macdonald, tous les paludologues désignant les divers paramètres par des lettres qui sont devenues d'utilisation courante (Tableau 5).

### 5.2.1. L'INFECTION DES VECTEURS

Les anophèles s'infectent en absorbant des gamétoytes mâles et femelles qui se conjugueront ensuite dans l'estomac du moustique pour former l'ookynète. Le repas de sang du vecteur qui varie de 2 à 3,5/mm<sub>3</sub> suivant les espèces, doit contenir au moins un gamétoyte de chaque sexe. Comme leur sex-ratio est de 1 mâle pour 4 femelles, il devra donc contenir 5 gamétoytes. Le seuil théorique minimum de gamétoycytémie du porteur devra donc être de 2,5 parasites/mm<sub>3</sub> ; mais, dans ces conditions, moins de 5 % des anophèles s'infecteront et il faut une gamétoycytémie du porteur de 100 parasites par mm<sub>3</sub> pour infecter 50 % des vecteurs.

Mais, outre le nombre des gamétoytes, il apparaît que de nombreux autres facteurs interviennent : degré de maturation des gamétoytes, anticorps anti-gamétoytaires chez le porteur. Ce sujet fait actuellement l'objet de nombreux travaux dans le cadre

de recherches sur un vaccin anti-gamétocytes.

Le pourcentage des anophèles infectés qui deviendront infectants, c'est-à-dire présenteront des sporozoïtes dans leurs glandes salivaires, ou indice sporozoïtique(s), dépendra de leur taux quotidien de survie.

L'indice sporozoïtique (s) chez *An. gambiae s.l.* ou *An. funestus*, varie de 0,5 à 5 % suivant les régions et les saisons ; exceptionnellement, il peut atteindre 10 %. Chez beaucoup d'espèces asiatiques ou américaines, il reste inférieur à 1 %. Il est établi par l'examen microscopique direct des glandes salivaires après dissection. Une méthode plus récente, encore expérimentale, consiste à rechercher chez l'insecte l'antigène circumsporozoïtique et à mettre en évidence par un test ELISA sur des moustiques desséchés, ce qui évite les manipulations sur le terrain. Mais la technique demande à être encore affinée pour éviter les faux-positifs.

Macdonald a proposé une formule qui permet de calculer un indice sporozoïtique théorique (s) à partir de l'indice gamétocytaire de la population (x), du taux quotidien de survie du vecteur (p) et de la durée du cycle sporogonique du parasite (n).

$$s = \frac{ax \cdot p^n}{ax - \log_e p}$$

Dans le cas d'une population anophélienne stable, on a généralement trouvé une bonne concordance entre l'indice sporozoïtique observé et l'indice sporozoïtique calculé, bien que ce dernier ne prenne pas en compte la densité gamétocytaire des porteurs. Il est probable que, dans les conditions normales d'examen des frottis sanguins, le seuil de détection des gamétocytes doit se situer entre 50 et 100 par mm<sup>3</sup>, ce qui correspond à la densité infectante dans les expérimentations.

### 5.2.2. TAUX D'INOCULATION ET PROPAGATION DU PARASITE

Le taux d'inoculation (h) est le nombre de piqûres infectées que reçoit un sujet placé dans des conditions données pendant un laps de temps donné. On entend par piqûre infectée une piqûre par un anophèle porteur de sporozoïtes dans ses glandes salivaires. Ce terme n'implique pas que ces piqûres infectées provoqueront obligatoirement une infection. Ce taux d'inoculation est le produit du nombre de piqûres d'anophèles reçues par un sujet (ma) par l'indice sporozoïtiques (s).

$$h = ma \cdot s$$

Il peut être établi pour une nuit, un mois, un an. Lorsqu'il y a plusieurs espèces vectrices dans une localité on calcule le taux d'inoculation qui revient à chacune d'entre elle.

La capture sur sujet humain permet d'obtenir directement « ma »<sup>1</sup>. Toutes les autres méthodes de récolte de moustiques, notamment par piégeage, fournissent des données d'interprétation aléatoire.

Les sujets adultes sont deux fois plus piqués que les enfants et quatre fois plus que les bébés, ce qui est cohérent avec les différences de surface cutanée des différentes classes d'âge.

Le taux d'inoculation varie considérablement suivant les situations épidémiologiques puisqu'il dépend de la densité et de la longévité des anophèles, ainsi que du réservoir de parasites (pourcentage de porteur de gamétocytes). Quelques exemples illustrent cette variation. Au Congo, près des bassins de pisciculture de

1. Pour des raisons d'éthique les captures sur homme ont été fortement critiquées. Dans le cas du paludisme, cette attitude est peu fondée car, d'une part les capteurs recrutés localement ne sont pas davantage « piqués » que s'ils restaient chez eux ; d'autre part ils sont protégés par chimioprophylaxie, ce qui n'est souvent pas le cas de la population locale.

Djournouna, aux environs de Brazzaville, on a enregistré 1000 piqûres infectées par personne et par an. Dans les savanes du Burkina Faso, chaque sujet reçoit 350 piqûres environ. Dans le Sahel, à Podor, ce chiffre tombe au-dessous de 10. Cette question sera reprise plus loin à propos de la RÉPARTITION ET CLASSIFICATION ÉCOLOGIQUE DU PALUDISME.

TABLEAU 5  
LETTRES UTILISÉES DANS L'ÉVALUATION QUANTITATIVE DE LA TRANSMISSION

x	: indice gamétocytaire : pourcentage de porteurs de gamétocytes
ma	: nombre d'anophèles piquant un homme en 24 heures
a	: nombre de repas pris sur un homme pour un anophèle en 24 h (toujours inférieur à 1)
h	: taux d'inoculation ; nombre de piqûres infectées reçues par un homme en un laps de temps donné
s	: indice sporozoïtique : pourcentage d'anophèles porteurs de sporozoïtes
L	: durée du cycle gonotrophique
n	: durée du cycle sporogonique du plasmodium chez l'anophèle
p	: taux quotidien de survie d'une population d'anophèles
p <sup>n</sup>	: taux de survie pendant les n jours de durée du cycle sporogonique : probabilité d'atteindre un âge épidémiologiquement dangereux
$\frac{1}{-\log_e p}$	: espérance de vie d'une population d'anophèles
$\frac{p^n}{\log p}$	: espérance de vie infectante d'une population d'anophèles : nb de jours de survie au-delà de l'âge épidémiologiquement dangereux
CV	: capacité vectorielle
P	: nombre de femelles pares
N <sub>1</sub>	: nombre de femelles nullipares

A partir d'un cas humain infectant, on a calculé combien de moustiques pouvaient devenir infectants dans une situation donnée. C'est la capacité vectorielle des anophèles (CV) de Garrett-Jones donnée par la formule (Cf. tableau 5) :

$$CV = \frac{ma^2 \cdot p^n}{-\log_e p}$$

a est l'indice d'anthrophilie, c'est-à-dire le nombre de repas de sang pris par un anophèle sur un homme chaque jour. Par exemple, pour une espèce strictement anthrophile dont le cycle gonotrophique dure deux jours, a = 0,5 ; mais si 50 % des anophèles se nourrissent sur un bœuf, a = 0,25.

La capacité vectorielle exprime le taux de reproduction du parasite dans une région donnée. C'est une méthode facile d'évaluation des risques de transmission et de l'impact des traitements insecticides.

Macdonald a introduit la notion de stabilité du paludisme, dépendant uniquement de l'anthropophilie et de la longévité des vecteurs. L'indice de stabilité est donné par la formule :

$$\text{ISt} = \frac{a}{-\log_e p}$$

Si cet indice est inférieur à 0,5, le paludisme est instable ; s'il est compris entre 0,5 et 2,5, le paludisme est de stabilité moyenne ; s'il est supérieur à 2,5, le paludisme est stable.

Le paludisme stable se caractérise par une transmission pérenne ou tout au moins étalée sur une grande partie de l'année, par des anophèles très anthropophiles, à espérance de vie élevée, éventuellement en faible densité. Tous les habitants se contaminent dès leur jeune âge et développent rapidement une prémunition, au prix d'une mortalité infantile élevée en l'absence de traitements ; les adultes présentent surtout des formes asymptomatiques. Il n'y a pas d'épidémie, mais une forte ou très forte endémicité.

Le paludisme instable résulte d'une transmission, limitée dans le temps, saisonnière ou contingente d'événements fortuits (pluies anormalement abondantes, introduction de nouvelles méthodes culturales, etc.) ; elle est le fait d'anophèles peu anthropophiles, à faible espérance de vie, mais présentant des poussées de pullulation. La population développe peu d'immunité. Des épidémies dramatiques peuvent éclater, touchant toutes les tranches d'âge.

### 5.2.3. MODÉLISATION DE LA TRANSMISSION

Les modèles reproduisent, en les simplifiant, des phénomènes en règle générale trop complexes pour être étudiés en vraie grandeur. Ils permettent d'observer le comportement d'un système dans des situations particulières, choisies. La discussion rigoureuse des hypothèses simplificatrices nécessaires à leur élaboration doit faire apparaître clairement ce qui est essentiel et, si un modèle ne permet en général pas de répondre à toutes les questions, il montre celles qui se posent nécessairement.

En épidémiologie, un des objectifs est de simuler la dynamique de la maladie dans la population et d'étudier les perturbations induites par la modification de certains des paramètres de transmission. Des priorités d'action sanitaire cohérentes peuvent alors être définies.

Ross (1911) formula le premier modèle concernant le paludisme au moyen d'équations différentielles. Son hypothèse de base est la plus simple que l'on puisse imaginer ; elle ne prend pas en compte la possibilité de surinfection (Fig. 12).

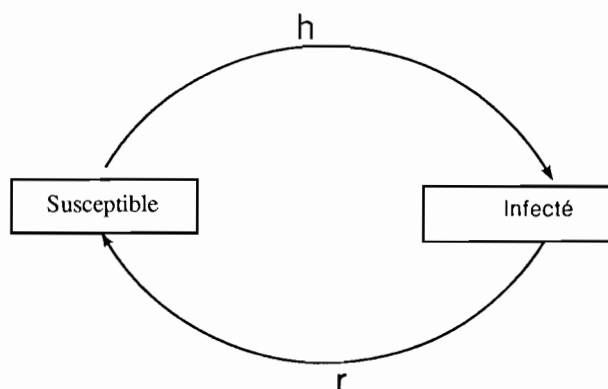
Macdonald (1957), en partant du modèle de Ross, a introduit la notion de surinfection. Il écrivait « l'existence d'une infection ne constitue pas une barrière à la surinfection ; deux populations, ou plus, d'organismes, peuvent prospérer côte à côte, la durée de l'infection provoquée par l'une n'étant pas modifiée par les autres ». Cette dernière hypothèse d'indépendance de la durée des infections simultanées chez un même hôte a donné lieu à de nombreuses controverses, tant au niveau parasitologique que mathématique. Ce même auteur a voulu relier les observations entomologiques et parasitologiques afin d'exprimer le niveau d'endémicité en fonction de l'importance de la transmission. Pour tenir compte du fait que, lorsque le taux de piqûres infectées augmente, la probabilité quotidienne pour un humain d'être effectivement infecté augmente aussi dans un premier temps, puis tend nécessairement vers une asymptote égale à 1, il a fait intervenir dans son modèle un paramètre « fantôme », appelé *b*, et qui représenterait l'infektivité réelle de la piqûre. Il est clair que ce paramètre n'est pas directement mesurable dans la réalité et qu'il ne peut être estimé qu'à partir d'autres mesures.

Dietz et coll. (1974) ont construit un modèle qui décrit l'évolution dans le temps du taux d'infection par *P. falciparum* et le degré d'immunité de la population envisagée comme une fonction de la dynamique et des caractéristiques des populations de vecteurs qui sont résumés dans la notion de capacité vectorielle. Le modèle décrit trois aspects de l'immunité : la perte du caractère infectieux, la perte du caractère décelable du parasite dans le sang et l'augmentation du taux de guérison. Il spécifie une capacité vectorielle critique en-dessous de laquelle le paludisme ne peut se maintenir à l'état endémique. Cette notion de seuil critique avait été introduite dans son modèle, sous forme d'un taux de reproduction de la maladie. Ces notions sont fondamentales dans le cas d'une stratégie d'éradication car elles permettent, théoriquement, de prévoir dans quelle mesure une intervention anti-vectorielle est susceptible ou non d'être efficace.

Dutertre (1976) considère que la sensibilité de la population humaine n'est pas uniforme. Cette inégalité des individus face au paludisme tient à de nombreux facteurs ; l'utilisation ou non de la moustiquaire, la nature de l'habitat, sa distance par rapport aux gîtes d'anophèles constituent une hétérogénéité de base de la population. Des différences génétiques peuvent s'y associer.

Au fur et à mesure que l'on complique les modèles, le nombre de paramètres non mesurables, estimés par confrontation des prédictions du modèle avec la réalité, augmente, et plus ils deviennent difficiles à généraliser. Les hypothèses simplificatrices ont de fait une importance considérable et trop souvent ont voulu utiliser des modèles dans des situations pour lesquelles ils n'avaient pas été prévus à l'origine. La plupart des modèles déterministes s'inspirent de ceux de Ross et de Macdonald ; ils ne diffèrent souvent que par la prise en compte de nouveaux paramètres liés au statut immunitaire des populations. Or, Macdonald a construit son modèle dans l'optique de l'éradication, et il estimait que l'éradication n'avait rien à attendre de l'immunité puisque celle-ci était dépendante du niveau d'endémie. Par ailleurs, ces modèles, liés à l'éradication, ne considèrent les sujets que par rapport à la parasitose et non par rapport à la maladie. Il est possible qu'ils soient intrinsèquement mal adaptés aux stratégies de lutte actuelles.

FIGURE 12  
DIAGRAMME DU MODÈLE DE ROSS



*Un individu ne peut être que dans l'un des deux états : susceptible ou infecté. Le taux de passage,  $h$  (vers l'état infecté) et  $r$  (guérison) sont considérés constants.*

#### 5.2.4. IMPACT DE L'ÉCOLOGIE HUMAINE ET DU DÉVELOPPEMENT SUR LA TRANSMISSION

Le contact homme/vecteur est une des pierres angulaires de l'épidémiologie du paludisme. Il dépend de l'écologie des moustiques et de celle de l'homme. Il est modulé, directement, par les activités humaines et, indirectement, par les

modifications de l'environnement. Les facteurs suivants sont à prendre en considération :

a) *Distance de l'habitation au gîte*

Le taux d'inoculation diminue à mesure que l'on s'éloigne des gîtes larvaires des anophèles vecteurs. Dans un même village, il peut varier de 1 à 10 suivant les maisons. D'autre part, les maisons au bord des gîtes servent d'écrans pour le reste du village. Les étables ou abris d'animaux font de même pour les espèces anthropozoophiles.

Dans les régions montagneuses où les gîtes sont localisés au fond de la vallée, la transmission diminue rapidement en s'éloignant des gîtes dans les villages. Dans la région de Mbouda, au Cameroun, il n'y avait pratiquement plus de piqûres à 200 m au-dessus de la vallée.

Observé depuis longtemps, ce phénomène a été mis à profit par les créoles à Mayotte pour se protéger, et, avant notre ère, Galien conseillait d'établir les villages loin des marais pour éviter les fièvres.

Le nomadisme temporaire ou permanent peut amener des populations vivant dans des zones « saines » au contact de sites impaludés à certaines périodes de l'année.

b) *L'habitat et les coutumes*

L'absence de murs ou leur précarité favorise l'accès des anophèles aux dormeurs et, ensuite, leur départ des maisons. En Guyane, les maisons des Amérindiens n'ont souvent pas de murs. En Asie du Sud-Est, *An. dirus* est certes exophile, mais il s'attaque en général à des défricheurs de forêts dont l'abri est un simple toit. L'absence de murs est, en outre, un obstacle aux traitements domiciliaires.

Les anophèles ne restent en général pas longtemps dans des maisons modernes très aérées. L'exophilie qui leur est imposée peut raccourcir leur espérance de vie et diminuer leur capacité vectorielle. Les populations qui dorment à l'extérieur pendant les périodes chaudes sont plus directement confrontées aux anophèles que celles qui ont des mœurs casanières. Le taux d'inoculation n'est pas obligatoirement modifié mais les mesures de lutte sont rendues plus difficiles.

c) *Les modifications anthropiques du milieu*

Il faut distinguer trois séries de phénomènes :

— La destruction de la forêt a permis à des espèces héliophiles comme *An. gambiae s.l.*, en Afrique, de s'installer, alors qu'en Asie elle contribuait à l'élimination d'*An. dirus*, espèce ombrophile.

— Dans les pays où l'eau est rare (Somalie, Grande Comore), les citernes constituent des gîtes artificiels responsables à eux seuls d'un paludisme de haute endémicité.

— Le développement agro-industriel, basé sur la maîtrise de l'eau, s'est traduit par la création de lacs de retenue, de barrages de toutes tailles et de surfaces irriguées. Les bords de ces lacs et les rizières constituent des gîtes très productifs en moustiques. Ils ont été à l'origine du développement du paludisme dans des régions où il n'existait pas ou était peu fréquent. Dans les régions de haute endémicité, l'augmentation du nombre des vecteurs n'a pas obligatoirement entraîné celle de la maladie, car les habitants disposent de davantage de ressources pour assurer leur propre protection, par moustiquaires ou médicaments antipaludiques. De plus, les infrastructures sanitaires des zones de mise en valeur sont souvent meilleures que dans le reste du pays.

— L'urbanisation entraîne une occupation du sol par des maisons ou des infrastructures et donc diminue les surfaces disponibles pour les gîtes. De plus, les eaux de surface, polluées par des effluents domestiques, deviennent impropres au développement des anophèles. Le paludisme, ou tout au moins sa transmission, diminue de la périphérie au centre. Deux exceptions à cette règle : pendant la construction des villes, en Afrique notamment, les fosses d'emprunt d'argile entraînent la pullulation de vecteurs comme *An. gambiae s.l.*, et une augmentation du nombre des cas de paludisme ; en Inde, les citernes au-dessus des maisons sont d'excellents gîtes à *An. stephensi*, à l'origine d'un vrai paludisme urbain.

### 5.2.5. TRANSMISSION, PARASITÉMIE, MALADIE

La transmission est le paramètre le plus aisé à quantifier dans ce cycle du paludisme, étant donné les facilités des recherches sur les moustiques.

Il n'y a certes pas de parasitémie sans transmission ; mais on ignore si toutes les inoculations provoquent une infection du sujet. De plus, les relations entre l'intensité de la transmission, donc les surinfections répétées, et la densité des parasites dans le sang, sont mal connues car elles sont modifiées par les phénomènes d'immunité.

Les relations entre l'intensité de la transmission et les manifestations cliniques de la maladie sont encore plus complexes. Les stimulations antigéniques itératives provoquées par les phases de parasitémie induisent progressivement le développement de mécanismes de protection qui limitent la densité, ainsi que la durée de la parasitémie et, par conséquent, l'apparition des signes cliniques.

L'immunité et les autres mécanismes de défense ne sont pas aisément quantifiables en dehors des anticorps de tous ordres qui ne donnent qu'une image déformée de la protection réelle des individus.

La seule chose dont on soit sûr c'est qu'en zone d'endémie stable, lorsque l'on diminue nettement la transmission par la lutte anti-vectorielle, on provoque une réduction des fortes parasitémies et des atteintes cliniques. Toutefois, cette réduction n'est pas proportionnelle à celle de la transmission.

## 6. LES PRINCIPALES ESPÈCES VECTRICES

Sur les 400 espèces d'anophèles répandues dans le monde, seulement une soixantaine sont des vecteurs du paludisme et une vingtaine, à elles seules, sont à l'origine de la plupart des cas.

### 6.1. LA NOTION D'ESPÈCE ET LES COMPLEXES D'ESPÈCES

La notion d'espèce a varié avec les progrès de la biologie. Pour Cuvier, c'était « une collection de tous les corps organiques nés les uns des autres ou de parents communs et de ceux qui leur ressemblent, autant qu'ils se ressemblent entre eux ». La base de l'espèce était donc essentiellement morphologique et c'est effectivement sur des critères de cet ordre que furent décrites la plupart des espèces actuellement connues. L'idée d'interfécondité déjà contenue dans cette définition était rarement prise en compte par les taxonomistes qui travaillaient sur du matériel de collection.

En 1963, Mayr définissait les espèces comme « des groupes de populations naturelles capables d'intercroisement et reproductivement isolées d'autres groupes semblables ».

Des spécimens morphologiquement indifférenciables peuvent être reproductivement isolés et appartenir à des espèces distinctes que l'on a surnommées « espèces jumelles » (« sibling species » des auteurs anglo-saxons). Des degrés différents d'isolement sont observés lors des croisements — pas d'œufs viables, — larves n'atteignant pas la nymphose, — adulte F<sub>1</sub> non viables — un des sexes F<sub>1</sub>, généralement les mâles, stérile. L'ensemble des espèces jumelles, résultant du démembrement d'une espèce morphologique, est appelé un complexe d'espèces.

Cet isolement se traduit généralement par des différences dans les chromosomes ou la migration des iso-enzymes, permettant l'établissement de clefs de détermination « cytogénétiques » ou « biochimiques » pour différencier les membres d'un complexe. Il est fréquemment advenu qu'après avoir séparé les espèces sur ces critères, on observe sur les œufs, les larves ou les adultes, des différences morphologiques qui, jusque là, étaient passées inaperçues.

La première espèce d'anophèles à avoir été démembrée est *An. maculipennis* en Europe et dans le bassin méditerranéen. Actuellement, on reconnaît 8 espèces jumelles, dont 3 sont des vecteurs de paludisme : *An. sacharovi*, Favre, 1903,

*An. atroparvus*, Van Thiel, 1927, *An. labranchiae*, Falleroni, 1926.

En Afrique, *An. gambiae* (Giles, 1902) a ainsi donné naissances à six espèces :

— *An. gambiae sensu stricto* (s.s.), Giles, 1902.

— *An. arabiensis*, Patton, 1905.

— *An. quadriannulatus*, Theobald, 1911.

— *An. bwanae*, White, 1985.

— *An. melas*, Theobald, 1903.

— *An. merus*, Doenitz, 1902.

Les analyses cytomorphologiques d'*An. gambiae* s.s. ont fait apparaître plusieurs cytotypes, adaptés à des milieux différents, et privilégiant certains comportements.

*An. gambiae* s.s. et *An. arabiensis* sont, tous deux, d'excellents vecteurs du paludisme ; le premier occupe les régions de forêt mais remonte loin en savane ; le second, seul présent au Sahel et sur les plateaux d'Afrique méridionale, s'enfonce assez profondément dans les savanes humides concentriquement au premier ; leur zone de recouvrement est très large (Fig. 13). Lorsqu'il est impossible de différencier une espèce de l'autre par suite du manque d'expertise locale, on utilise fréquemment la dénomination *An. gambiae* s.l. pour les deux espèces confondues, comme nous l'avons fait jusqu'ici dans cet ouvrage.

*An. melas* et *An. merus* sont des espèces d'eaux saumâtres respectivement des côtes occidentales et orientales d'Afrique, médiocres vecteurs. *An. quadriannulatus* et *An. bwanae* ne sont pas anthropophiles.

En Asie du Sud-Est, on a démembré *An. balabacensis* (Baisas, 1936) ; seules les populations de Bornéo et des Philippines conservent ce nom ; celles d'Asie continentale et de l'île d'Hainan ont pris le nom *An. dirus* (Peyton et Harrison, 1979) et celles de Taïwan d'*An. takasagoensis* (Morishita, 1946).

Il est probable que de très nombreuses espèces, notamment celles à grande aire de répartition, sont des complexes d'espèces.

## 6.2. LA RÉPARTITION DES PRINCIPAUX ANOPHÈLES VECTEURS

Les biogéographes ont divisé la planète en six régions d'après la répartition des espèces animales et végétales ; ils ont été amenés à créer des sous-régions pour rendre compte des différences au sein de certaines régions.

La plupart des espèces d'anophèles vecteurs se rencontrent dans une région, ou une partie de région, mais certaines d'entre elles peuvent déborder d'une région sur l'autre.

Il n'est pas facile de faire une liste exhaustive des vecteurs du paludisme. Certaines espèces qui, autrefois, jouaient un rôle mineur, n'interviennent plus maintenant et sont néanmoins gardées dans les listes ; d'autres, qui ne sont pas des vecteurs parce que zoophiles, comme *An. rufipes* en Afrique, sont reproduites d'un ouvrage à l'autre. Certaines espèces sont importantes localement et ne semblent jouer aucun rôle ailleurs ; tel est le cas d'*An. philippinensis*, vecteur seulement au Bengladesh alors qu'il occupe toute la région orientale. Aussi le tableau 6 se veut-il plus indicatif qu'exhaustif.

## 6.3. NOTIONS D'ÉCOLOGIE DE QUELQUES VECTEURS PRINCIPAUX

### 6.3.1. RÉGION AFROTROPICALE

*An. gambiae* s.s. et *An. arabiensis* vivent, au stade larvaire, dans de nombreux types de collections d'eau (Cf. 3.2.). Les femelles de la première espèce sont plus anthropophiles que celles de la seconde, mais l'abondance locale du bétail module ces comportements.

*An. funestus* est anthropophile et endophile ; ses larves vivent dans des collections d'eau à végétation dressée abondante. Il se trouve dans toute l'Afrique tropicale et à Madagascar, souvent abondant en montagne.



TABLEAU 6  
RÉPARTITION DES VECTEURS DU PALUDISME

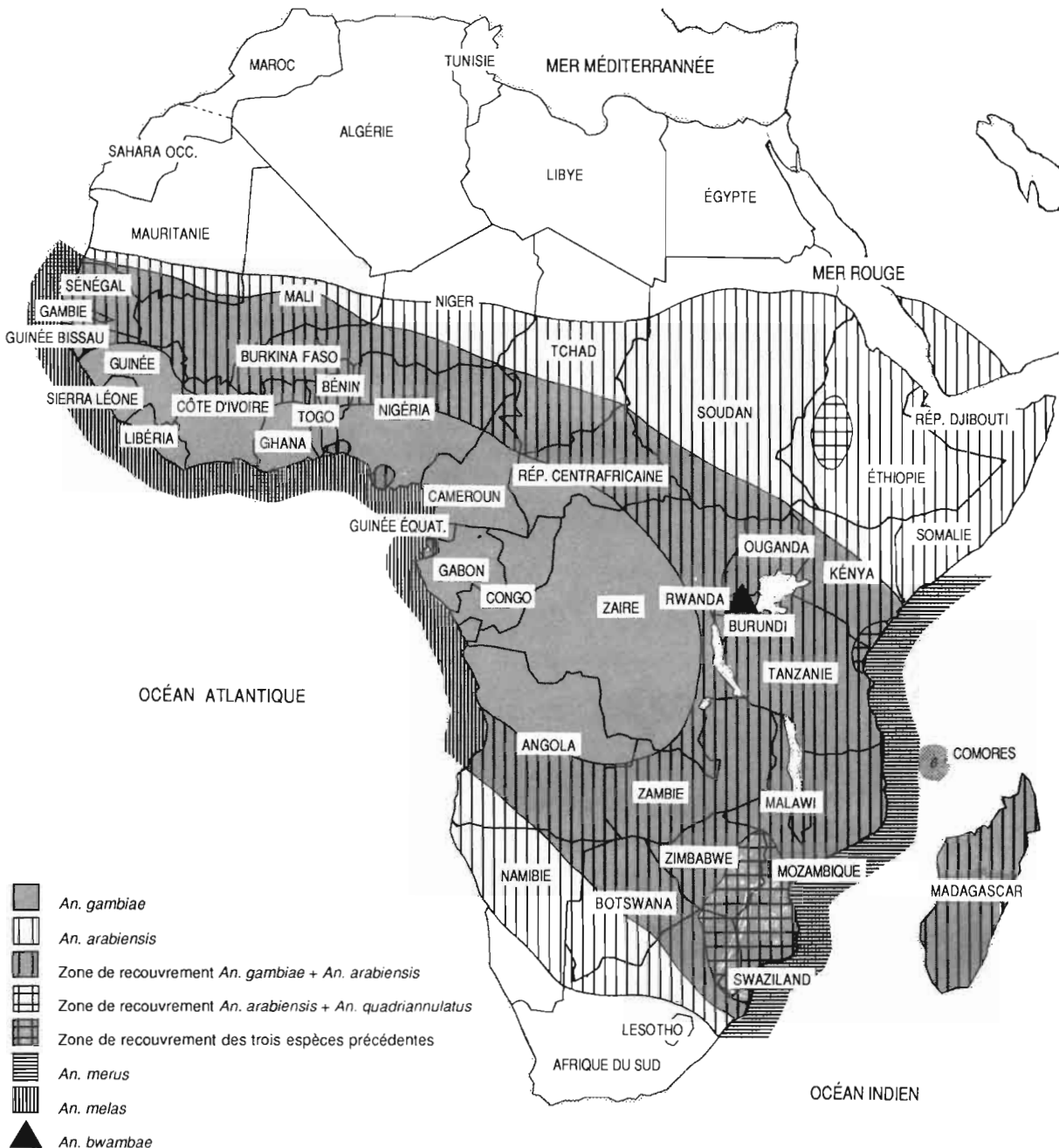
RÉGION	SOUS-RÉGION	VECTEURS PRINCIPAUX ÉVENTUELLEMENT LOCALISÉS	VECTEURS SECONDAIRES
NÉARCTIQUE	Amérique, au Nord du Mexique		<i>An. quadrimaculatus</i> <i>An. freeborni</i>
NÉOTROPICALE	Amérique centrale et Caraïbe Amérique du Sud	<i>An. albimanus</i> <i>An. darlingi</i> <i>An. pseudopunctipennis</i>	<i>An. aquasalis</i> <i>An. aztecus</i> <i>An. punctimacula</i> <i>An. bellator</i> <i>An. cruzi</i>
PALÉARCTIQUE	Eurasie septentrionale et tempérée  Méditerranée orientale Asie mineure Nord de la péninsule arabique  Afrique du Nord et Sahara septentrional  Plateau iranien	<i>An. atroparvus</i> <i>An. sacharovi</i>  <i>An. sergenti</i> <i>An. sacharovi</i> <i>An. superpictus</i> <i>An. stephensi</i>  <i>An. labranchiae</i> <i>An. sergenti</i>  <i>An. sacharovi</i> <i>An. culicifacies</i> <i>An. stephensi</i> <i>An. superpictus</i>	<i>An. sinensis</i>  <i>An. pulcherrimus</i> <i>An. multicolor</i>  <i>An. multicolor</i>  <i>An. annularis</i>
ORIENTALE	Péninsule indienne  Péninsule Indo-Chinoise et Malaisie  Chine Centre et Sud  Indonésie (sauf Nlle Guinée et Moluques)  Philippines	<i>An. culicifacies</i> <i>An. stephensi</i> <i>An. fluviatilis</i> <i>An. dirus</i> <i>An. philippinensis</i> <i>An. minimus</i>  <i>An. sundaicus</i> <i>An. minimus</i> <i>An. dirus</i> <i>An. maculatus</i> <i>An. letifer</i>  <i>An. minimus</i> <i>An. dirus</i> <i>An. anthropophagus</i> <i>An. sinensis</i>  <i>An. aconitus</i> <i>An. balabacensis</i> <i>An. sundaicus</i>  <i>An. flavirostris</i>	<i>An. annularis</i> <i>An. varuna</i> <i>An. tessellatus</i> (Maldives)  <i>An. sinensis</i> <i>An. jeyporiensis</i>  <i>An. jeyporiensis</i> <i>An. pattoni</i>  <i>An. barbirostris</i>  <i>An. littoralis</i>
AUSTRALASIENNE	Australie, Nlle Guinée, Moluques, Vanuatu, Mélanésie.	<i>An. farauti</i> <i>An. punctulatus</i>	<i>An. koliensis</i>
AFROTROPICALE	Afrique au Sud du Sahara, Madagascar, Sud-Ouest de la péninsule arabique	<i>An. gambiae</i> <i>An. arabiensis</i> <i>An. funestus</i> <i>An. moucheti</i> <i>An. nili</i>	<i>An. pharoensis</i> <i>An. coustani</i> <i>An. paludis</i> <i>An. hargreavesi</i> <i>An. melas</i> <i>An. merus</i>

*An. moucheti* se développe dans les cours d'eau à courant lent et encombrés de végétation, dans le massif forestier d'Afrique centrale et ses pourtours. Les femelles sont très anthropophiles et endophiles.

*An. nili* est répandu dans tout le continent africain au sud du Sahara ; ses larves se développent dans les anses calmes des cours d'eau à courant rapide, éventuellement temporaires. Les femelles, anthropophiles, entrent dans les maisons pour piquer mais n'y séjournent en général que quelques heures.

FIGURE 13

## RÉPARTITION DES ESPÈCES DU COMPLEXE ANOPHELES GAMBIAE EN AFRIQUE



### 6.3.2. RÉGION PALÉARCTIQUE

*An. atroparvus* occupe le littoral de l'Europe occidentale depuis le Jutland jusqu'à l'Italie. Les adultes anthropophiles hibernent en continuant à s'alimenter. Cette espèce a pratiquement perdu toute importance depuis la disparition du paludisme en Europe.

*An. labranchiae* est le vecteur du Maghreb, des îles de la Méditerranée et du Sud de l'Italie, toutes régions où le paludisme a sérieusement régressé ou disparu. Les femelles sont très anthropophiles.

*An. sacharovi* se rencontre de l'Italie au Sinkiang en Asie centrale. C'est une espèce très anthropophile et endophile.

*An. sergenti* est l'espèce des oasis, liée à l'irrigation des palmeraies. Il occupe tout le Sahara et les déserts d'Arabie et d'Asie mineure.

*An. superpictus*, bien que distribué de l'Asie centrale au Maghreb, ne joue un rôle important qu'en Iran et en Afghanistan où il est associé aux rizières. En Iran, c'était un vecteur chez les nomades ; les femelles se reposaient ensuite dans des grottes.

### 6.3.3. RÉGION ORIENTALE

*An. culicifacies* vecteur de la péninsule indienne, déborde largement la région jusqu'en Arabie. Les larves affectionnent les mares résiduelles après une pluie ou lors de la décrue des rivières. Les femelles anthropozoophiles n'ont en général pas une grande longévité et sont associées à un paludisme épidémique instable.

*An. stephensi* s'est adapté à l'environnement humain où ses larves colonisent les citernes. Il est ainsi à l'origine d'un véritable paludisme urbain en Inde.

*An. fluviatilis* vit au bord des cours d'eau dans la péninsule indienne. Sa présence entraîne fréquemment celle d'un paludisme hyperendémique stable.

*An. minimus* est également un hôte des cours d'eau des régions de collines. Les femelles étaient très anthropophiles et endophiles et, à la suite des traitements au D.D.T., l'espèce disparut de nombreuses localités de son aire de répartition initiale, du Népal à l'île d'Hainan en passant par tous les états de la péninsule indochinoise et la Chine du Sud. Depuis quelques années réapparaissent en Thaïlande et en Chine du Sud des populations d'*An. minimus* exophiles, beaucoup moins anthropophiles. Le statut taxonomique de ces populations en regard des populations initiales n'est pas établi.

*An. dirus* et *An. balabacensis* se développent dans des mares temporaires en sous-bois, ce qui constitue une exception parmi les anophèles vecteurs. Les femelles sont très anthropophiles, mais aussi très exophiles, ne séjournant pratiquement pas dans les maisons où elles se sont nourries.

*An. sundaicus* est une espèce côtière dont les larves vivent dans des collections d'eau saumâtres avec des algues vertes ; elle est souvent associée à un paludisme stable depuis la côte orientale de l'Inde jusqu'à l'Indonésie.

*An. letifer* n'est important qu'en Malaisie continentale.

*An. maculatus* est souvent abondant après le défrichage de la forêt, dans les régions du Sud-Est asiatique où les aires cultivées sont en forte extension, notamment en Thaïlande.

*An. anthropophagus* (syn. *An. lesteri*) est une espèce du Sud et du Centre de la Chine qui, comme son nom l'indique, est très anthropophile : les larves vivent dans une grande variété de collections d'eau et les adultes fréquentent les maisons. C'est un excellent vecteur de *P. vivax* avec des indices sporozoïtiques élevés.

*An. sinensis* a une aire de répartition très large depuis l'Inde jusqu'à la Corée. C'est seulement dans les régions rizicoles de Chine du Sud et du Centre qu'il est impliqué dans la transmission de *P. vivax*, souvent associé à l'espèce précédente. Les larves pullulent dans les rizières et les adultes sont très agressifs, piquant les hommes et surtout le bétail, à l'extérieur encore plus qu'à l'intérieur. C'est le type de l'espèce qui compense sa faible efficacité vectrice par son grand nombre.

*An. philippinensis* est très largement répandu dans toute la région orientale, mais n'est vecteur qu'au Bangladesh.

*An. aconitus* n'est vecteur que dans les îles occidentales d'Indonésie : Sumatra, Java, Bali, Kalimantan, etc., bien que répandu dans toute la région orientale. Ses larves colonisent une grande variété de gîtes, en particulier les rizières, les collections d'eau de pluie. Les adultes sont plus zoophiles qu'anthropophiles.

*An. flavirostris* (syn. *An. minimus flavirostris*) est vecteur aux Philippines, alors qu'à Java et Kalimantan, son rôle n'est pas mentionné. Les larves vivent au bord des cours d'eau.

#### 6.3.4. RÉGION AUSTRALASIENNE

Il faut rappeler qu'il n'y a pas d'anophèles dans les îles du Pacifique à l'est du Vanuatu et dans la Micronésie. D'autre part, le paludisme a été éliminé d'Australie.

*An. farauti* est distribué des Moluques au Vanuatu, à travers la Nouvelle-Guinée, les îles Salomon et Bismark, et le nord de l'Australie. Il colonise une grande variété de gîtes naturels ou anthropiques d'eau douce ou saumâtre, claire ou polluée. Il est associé avec l'espèce suivante à un paludisme stable.

*An. punctulatus* a la même distribution, mais ne se trouve pas au Vanuatu ni en Australie. Les larves sont héliophiles et colonisent surtout les eaux temporaires.

#### 6.3.5. RÉGION NÉOTROPICALE

*An. albimanus* est le vecteur des Grandes Antilles (Cuba, Haïti, St. Domingue, Jamaïque) et d'Amérique centrale ; les larves vivent dans des mares ou des marais. En Haïti, les femelles piquent surtout en début de nuit, à l'extérieur, créant des difficultés aux services de lutte anti-paludique. En Amérique centrale, les problèmes ont surtout résulté de sa multirésistance aux insecticides, provoquée par l'usage intensif de ces produits pour la protection des cultures de coton.

*An. darlingi* occupe toute l'Amérique du Sud, au Nord de Rio de la Plata et à l'Est des Andes. Les larves ont une très grande variété de gîtes, dans des marais comme dans la végétation flottante des rivières. Les adultes sont très anthropophiles.

*An. pseudopunctipennis* est répandu des États-Unis à l'Argentine sur les pentes des Andes et de diverses Cordillères. Les larves héliophiles affectionnent les eaux claires des mares et des bords de cours d'eau.

#### 6.3.6. RÉGION NÉARCTIQUE

Le paludisme a été éliminé de l'Amérique au Nord du Mexique. Les anophèles mentionnés au Tableau 4 sont des espèces qui étaient des vecteurs avant la Deuxième Guerre Mondiale.

### 7. L'IDENTIFICATION DES ANOPHÈLES

Les examens morphologiques permettent d'identifier les larves et les adultes de la plupart des espèces d'après les clefs de détermination qui figurent dans Practical Malariology (21) et dans d'autres ouvrages spécialisés cités en bibliographie (9, 17).

La séparation des espèces jumelles nécessite des examens cytogénétiques ou biochimiques. On a ainsi produit des clefs basées sur l'étude des chromosomes pour le complexe *An. gambiae* en Afrique (7).

Une liste exhaustive des différentes espèces de culicidés du globe a été dressée en 1977 par K.L. Knight et A. Stone. Des suppléments ont été édités en 1978 et en 1984.

#### BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIONNÉE

1. AMBROISE-THOMAS P., CARNEVALE P., FELIX H. ET MOUCHET J., « Le paludisme. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris). », *Maladies infectieuses*, 1984, 8083 A10 et A20.
2. BATÈS M., « The natural history of mosquitoes. », *Gloucester Mass. Peter Smith éd.*, 1970, 38p.
3. BRÉNGUES J. ET COZ J., « Quelques aspects fondamentaux de la biologie d'*Anopheles gambiae*, Giles (Sp. A) et d'*Anopheles funestus* Giles, en zone de savane humide d'Afrique de l'Ouest. », *Cah. ORSTOM, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, 1973, 11, 107-126.

4. BRUCE - CHWATT L.J., « Essential malariaology. », 2ème édition London, *W. Heinemann Med. Books*, 1985, 452p.
5. CARNEVALE P., BOSSENO M.F., MOULINIER M., « Étude du cycle gonothropique d'*Anopheles gambiae*, en zone de forêt dégradée d'Afrique centrale. », *Cah. ORSTOM, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, 1979, 17, 55-75.
6. CLEMENTS B.N., « The physiology of mosquitoes. », Pergamon Press, 1963, 620p.
7. COLUZZI M., SABATINI A., PETRARCA V. ET COLL., « Chromosomal differentiation and adaptation to human environments in the *Anopheles gambiae* complex. », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1979, 7, 483-97.
8. COZ J., « Contribution à l'étude du complexe *An. gambiae*. », *Cah. ORSTOM, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, 1973, 11, 3-6.
9. GILLIES M.T. ET DE MEILLON, B., « The *Anophelinae* of Africa South of the Sahara. », *Pub. Sth. Afr. Inst. Med. Res.*, 1968, 54, 343p.
10. HAMON J. ET COZ J., « Epidémiologie générale du paludisme en Afrique occidentale. », *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1966, 59, 466-483.
11. HAMON J. ET MOUCHET J., « Les vecteurs secondaires du paludisme humain en Afrique. », *Med. Trop. (Marseille) I*, 1961, 21, n, sp. : 643-660.
12. KNIGHT K.L. AND STONE A., « A catalog of the mosquitoes of the world. », *Thomas Say Found ed.*, 1977, 611 p.
13. MACDONALD G., « The epidemiology and control of malaria. », *London. Oxf. Univ. Press. ed.*, 1957, 201 p.
14. MOUCHET J., « Influence des fleuves sur la biologie d'*An. gambiae* pendant la saison sèche au Sud Cameroun. », *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, 50, 1163-71.
15. MOUCHET J. ET GARIOU J., « Exophilie et exophagie d'*Anopheles gambiae* dans le Sud Cameroun. », *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1957, 50, 446-460.
16. MOUCHET J. ET GARIOU J., « *Anopheles moucheti* au Cameroun. », *Cah. ORSTOM, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, 1966, 4, 278-301.
17. RAMACHANDRA RAO T., « The anophelines of India. », *Delhi. Med. R. Council. éd.*, 1966, 518p.
18. ROBERT V. ET CARNEVALE P., « Les vecteurs du paludisme en Afrique Sud-Saharienne. », *Études médicales*, juin 1984, 2.
20. ROBERT V., GAZIN P., OUEDRAOGO V. ET CARNEVALE P., « Le paludisme urbain à Bobo Dioulasso, Burkina Faso. », *Cah. ORSTOM, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, 1986, 24, 121-128.
21. RUSSEL P., WEST L.S., MANWELL R.D. AND MACDONALD G., « Practical Malariaology. », *London, Oxf. Univ. Press.*, 2nd éd, 1963, 750p.
22. TRAPE J.F. ET ZOULANI A., « Malaria and urbanization in Central Africa : the example of Brazzaville. », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1987, 81, suppl 2 : 16-17.
23. WHITE G.B., « *Anopheles gambiae* complex and disease transmission in Africa. », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1974, 68, 278-301.

# PHYSIOPATHOLOGIE. RÉCEPTIVITÉ, RÉSISTANCE INNÉE

P. AMBROISE-THOMAS

## 1. PHYSIOPATHOLOGIE

D'une façon paradoxale, la physiopathologie du paludisme est très mal reconnue, bien que cette affection atteigne plusieurs dizaines de millions de malades et que, notamment grâce aux cultures *in vitro*, nous disposions de modèles expérimentaux largement améliorés. La symptomatologie dépend de plusieurs facteurs liés soit au malade (niveau d'immunité acquise en particulier) soit, surtout, au parasite (espèce plasmodiale, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase de développement parasitaire). Pour toutes les espèces plasmodiales, le cycle exo-érythrocytaire, hépatique, est strictement asymptomatique et les seules manifestations cliniques s'observent au cours de la multiplication endo-érythrocytaire.

### 1.1. ACCÈS PALUSTRE SIMPLE

Pour la fièvre, le facteur déclenchant est la libération, au moment de l'éclatement des hématies parasitées, du pigment malarique (hémozoïne) qui se comporte comme une véritable substance pyrogène agissant sur les centres bulbaires de la thermorégulation. Au niveau de chaque hématie parasitée, la quantité d'hémozoïne libérée est évidemment négligeable mais lorsque la parasitémie atteint un certain seuil le nombre d'hématies parasitées qui éclatent en libérant du pigment pyrogène est suffisant pour entraîner des crises fébriles. Pendant la phase de début, le cycle endo-érythrocytaire de plasmodium est encore mal synchronisé. La fièvre a alors une allure continue et elle est modérée ou élevée selon la parasitémie. En revanche, lorsque le cycle endo-érythrocytaire des plasmodiums présents chez le malade se synchronise progressivement, la libération du pigment malarique est régulièrement répétée, ce qui confère à l'accès palustre l'une de ses principales caractéristiques cliniques : la périodicité.

L'anémie résulte pour une part de facteurs mécaniques (éclatement des hématies parasitées) et aussi d'autres mécanismes : *a/* fixation sur les membranes érythrocytaires d'antigènes plasmodiaux solubles responsables d'immuno-hémolyse sous l'action des anticorps correspondants ou d'auto-anticorps, *b/* action de facteurs plasmatiques libérés par les plasmodiums et fragilisant les parois érythrocytaires, *c/* activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire, favorisant le phagocytose des hématies par les cellules monocytaires. La thrombopénie est également due à une séquestration des plaquettes : des antigènes plasmodiaux solubles induiraient la fixation d'immunoglobulines G antiplaquettaires.

L'hépatomégalie et surtout la splénomégalie sont la conséquence de l'hyperactivité du système monocyte-macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires.

### 1.2. NEUROPALUDISME

Il ne s'observe que chez des sujets non immuns (jeunes enfants, expatriés, sujets vivant en zone hypo-endémique, etc...). Par ailleurs, une seule des 4 espèces plasmodiales, *P. falciparum*, peut provoquer des neuropaludismes. Dans cette espèce, les schizontes endo-érythrocytaires sont normalement absents du sang périphérique et ne se retrouvent que dans les capillaires viscéraux, cérébraux en particulier. On a

longtemps considéré que la présence d'hématies parasitées par ces formes parasitaires volumineuses suffisait à expliquer les phénomènes de microthrombose ou en tout cas de ralentissement circulatoire déclenchant la suite des troubles observés lors de neuropaludismes. En fait, l'un des mécanismes principaux pourrait être la présence, à la surface des hématies parasitées, de protubérances particulières (« knobs » en anglais) qui provoquent un phénomène d'adhérence des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire, entraînant une séquestration puis la formation de thrombi vasculaires avec, très probablement, l'intervention supplémentaire de phénomènes immunologiques. Malgré de nombreux travaux récents, le détail des phénomènes physiopathologiques du neuropaludisme demeurent largement mystérieux et 4 principales hypothèses ont été formulées : *a/* augmentation de la perméabilité de la barrière méningée entraînant une fuite du liquide céphalo-rachidien et un œdème cérébral, *b/* coagulation intravasculaire disséminée, *c/* phénomènes immunopathologiques avec dépôt d'immun-complexes, *d/* mécanismes toxiques dans lesquelles des cytokines telles que le T.N.F. (Tumor Necrosis Factor) seraient impliquées.

En fait, seul le phénomène de cyto-adhérence lié à la présence de protubérances a pu jusqu'à présent être retenu. Ces protubérances contiennent des antigènes spécifiques, évidemment neutralisés par les anticorps correspondants. C'est à ce niveau que se situerait le mécanisme d'action observé il y a une vingtaine d'années dans les premiers essais de sérothérapie du neuropaludisme. Cependant, de nombreuses inconnues persistent avec notamment l'existence de souches *P. falciparum* ne produisant jamais de protubérance et dont le potentiel physiopathologique exact est encore inconnu. A l'inverse, diverses souches de *P. vivax* et de *P. falciparum* peuvent, elles, provoquer des protubérances à la surface des hématies parasitées sans pour autant entraîner de neuropaludisme.

Quel qu'en soit le mécanisme, le ralentissement du flux capillaire intracérébral provoque de l'anoxie, voire tardivement une véritable ischémie responsable d'une hémorragie péri-vasculaire et de lésions de la substance blanche.

### 1.3. COMPLICATIONS RÉNALES

Leur physiopathologie a elle aussi donné lieu à de nombreux travaux récents. Schématiquement deux types d'atteinte rénale que tout oppose doivent être distingués : il peut s'agir d'abord d'atteintes aiguës, transitoires, réversibles après traitement, que l'on peut rapprocher des troubles observés dans le neuropaludisme, et qui peuvent survenir dans les premiers jours d'évolution d'un paludisme à *P. falciparum* ou, plus rarement, à *P. vivax*. Ces formes aiguës sont caractérisées par le dépôt d'immunoglobulines (principalement d'IgM) et de compléments sur la membrane basale des glomérules et dans les zones mésangiales. Le deuxième type d'atteintes rénales sont, au contraire, des lésions progressives, chroniques, caractéristiques du paludisme à *P. malariae* et qui se développent très tardivement à un stade chronique de l'affection. Elles ne sont pas réversibles sous l'action du traitement et résultent de dépôt granuleux d'immuns-complexes. On ignore encore comment les lésions commencent et pourquoi seul le paludisme à *P. malariae* est susceptible d'aboutir à des atteintes chroniques. Par ailleurs, il est possible que les dépôts d'immuns complexes ne soient pas le seul mécanisme physiopathologique mais qu'interviennent également des phénomènes auto-immuns, liés notamment à des communautés antigéniques entre les constituants plasmodiaux et certains épitopes de l'ADN humain (il faut d'ailleurs souligner que des titres élevés d'anticorps anti-ADN ou anti-nucléaires sont fréquemment observés chez les sujets vivant en zone d'endémie palustre).

### 1.4. SPLÉNOMÉGALIE TROPICALE

Elle est caractérisée par une importante augmentation du volume de la rate associée à un taux très élevé d'IgM. On pense qu'elle serait provoquée par des immuns-

complexes macro-moléculaires (agglutinines froides, facteurs rhumatoïdes, anticorps hétérophiles, anticorps anti-plasmodiums) qui sont ensuite captés par le système monocyte-macrophage et provoquent la splénomégalie. L'existence dans certaines familles d'une fréquence particulière de splénomégalie tropicale suggère que le point de départ est un désordre génétique de la synthèse des IgM.

### 1.5. IMMUNOSUPPRESSION D'ORIGINE PALUSTRE

L'effet immunosuppresseur du paludisme est bien démontré mais on ne sait pas encore s'il s'agit d'un phénomène transitoire et partiel ou bien d'une modification plus complète de la réponse immune des paludéens. L'immunodépression proviendrait, au moins en partie, d'une altération des fonctions macrophagiques. En zone d'endémie, elle entraîne des conséquences évidemment considérables sur la fréquence et la gravité des autres maladies transmissibles et elle pourrait expliquer, au moins en partie, la gravité de la rougeole chez les enfants africains, à moins que n'intervienne chez ces enfants, une substance mitogène qui modifierait les caractéristiques du virus de la rougeole (comme pour l'action du paludisme sur le virus d'EPSTEIN-BARR et la survenue des lymphomes de BURKITT).

### 1.6. PALUDISME ET GROSSESSE

La grossesse est un des principaux facteurs accroissant la gravité d'un paludisme évolutif, surtout à *P. falciparum*. Le mécanisme physiopathologique exact est mal connu, bien que le point de départ semble lié à la séquestration extrêmement importante dans les capillaires placentaires d'hématies parasitées par les schizontes âgés. La transmission materno-fœtale d'hématies parasitées semble très fréquente.

Elle doit être opposée au paludisme congénital qui, au contraire, est d'observation très rare, probablement en raison des mécanismes de résistance naturelle à l'infection palustre présentée par le nouveau-né.

## BIBLIOGRAPHIE

1. AIKAWA M., « Human cerebral malaria. », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1988, 39, 3-10.
2. AMBROISE-THOMAS P., CARNEVALE P., FÉLIX H. ET MOUCHET J., « Le paludisme. », *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 1984, 8089 A10, p. 17.
3. GRAU G.E., TAYLOR T.E., MOLYNEUX M.E., WIRIMA J.J., VASSALI P., HOMMEL M. AND LAMBERT P.H., « Tumor necrosis factor and disease severity in children with *falciparum* malaria. », *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 1586-1591.
4. PHILIPS R.E. AND WARRELL D.A., « The physiopathology of severe *falciparum* malaria. », *Parasitology today*, 1986, 2, 271-282.
5. ROUE R. ET DEBORD F., « L'accès pernicieux palustre. », *La revue du Praticien*, 1988, 18, 1168-1172.

## 2. RÉCEPTIVITÉ DE L'HOMME AU PALUDISME — RÉSISTANCE INNÉE

Il s'agit d'un état réfractaire d'origine héréditaire et non immunologique, lié à une propriété inhérente à l'homme.

L'exemple le plus démonstratif en est fourni par la résistance spontanée de l'homme aux infestations par les plasmodiums parasites de différents animaux. Cette résistance innée est, dans certains cas, spécifique d'une espèce plasmodiale donnée. Elle peut être liée à l'exigence du parasite (par exemple en raison d'un besoin nutritionnel précis) ou bien résulter de la présence dans l'organisme humain d'une substance néfaste pour le plasmodium (hémoglobine anormale par exemple). D'une façon générale, on sait très peu de choses des facteurs de résistance innée qui influencent le cycle pré-érythrocytaire des plasmodiums. La plupart des travaux actuels sont centrés sur la résistance face aux stades endo-érythrocytaires. Cette résistance résulte de facteurs situés à la surface des hématies ou à l'intérieur du globule rouge.



## 2.1. FACTEURS DE RÉSISTANCE LIÉS À LA MEMBRANE ÉRYTHROCYTAIRE

L'absence d'antigènes érythrocytaire du groupe DUFFY est un facteur de résistance innée contre le paludisme à *P. vivax*. En effet, ces antigènes qui sont situés à la surface des érythrocytes sont associés à des déterminants constituant des récepteurs spécifiques pour l'adhésion puis pour la pénétration des mérozoïtes de *P. vivax*. Ceci explique l'extrême rareté du paludisme correspondant chez les Noirs africains et américains qui appartiennent presque toujours au groupe sanguin DUFFY négatif.

Par ailleurs, une certaine relation a été observée entre la susceptibilité des globules rouges à l'infestation et l'âge métabolique des érythrocytes. Par exemple *P. vivax* et *P. ovale* ont une prédilection marquée pour les érythrocytes jeunes tandis que *P. malariae* envahit préférentiellement les hématies matures alors que *P. falciparum* peut parasiter deux types de globules rouges, avec cependant une préférence pour les érythrocytes jeunes. En outre, comme le globule rouge a un rôle actif au cours de la pénétration des mérozoïtes, sa déformabilité peut être considérée comme un important facteur de résistance innée. Par exemple, les ovalocytes ont un cytosquelette altéré et résistent à l'invasion par *P. falciparum*. C'est également ce qui semble se passer lorsque les érythrocytes contenant l'hémoglobine S sont exposés à des taux d'oxygène réduits, ce qui entraîne une falciformation de l'hématie et une diminution de la parasitémie. Les études de biologie moléculaire ont mis en évidence un polymorphisme du gène de l'hémoglobine S, de sorte que les relations Paludisme-Drépanocytose paraissent, en fonction de ces données, beaucoup moins simples qu'on ne l'imaginait précédemment.

## 2.2. FACTEURS INTRA-ÉRYTHROCYTAIRES

Parmi les facteurs nutritionnels, le rôle préventif du déficit en vitamine E et de l'hypoprotidémie a été suspecté à la suite de plusieurs enquêtes épidémiologiques. Il en est de même pour les effets du régime lacté strict qui entraîne une carence en acide para-amino-benzoïque qui constitue un facteur de croissance pour *P. falciparum*. Cependant, si ce dernier effet a pu être classiquement montré pour certains paludismes expérimentaux (paludismes des rongeurs à *P. berghei*, par exemple), les résultats sont beaucoup moins nets pour les paludismes humains à *P. falciparum*. Ceci s'explique en grande partie par le fait que, contrairement aux facteurs intra-érythrocytaires, ils ont sur le développement des plasmodiums un effet relatif plutôt qu'une action de « tout ou rien ».

Chez l'homme, les principaux facteurs intra-érythrocytaires de résistance innée sont d'origine génétique et concernent les modifications structurales de l'hémoglobine (hémoglobines S, C, E et F), des changements quantitatifs dans la synthèse des chaînes de l'hémoglobine (thalassémie) ou des déficits en certaines enzymes, en particulier en Glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD). Depuis plus de 30 ans, les relations entre le paludisme à *P. falciparum* et les hémoglobinopathies qualitatives ou quantitatives ont fait l'objet de multiples études et de très nombreuses controverses. Ceci est tout particulièrement vrai dans le cas de la drépanocytose qui est liée à un changement d'un acide aminé (la valine qui remplace l'acide glutamique en position 6 de la chaîne de l'hémoglobine), entraînant la falciformation des hématies, elles-mêmes responsables de l'anémie et de différents troubles en cas d'hypoxie. Pour que cette tare génétique létale à l'état homozygote se maintienne dans de nombreuses populations, il faut qu'elle présente chez des sujets hétérozygotes un certain « avantage sélectif ». Ceci a été suggéré par les similitudes dans la répartition géographique de la drépanocytose et du paludisme holo-endémique à *P. falciparum*. L'hémoglobine S constituerait un élément de résistance face à ce paludisme, d'après des hypothèses avancées notamment par ALLISON. C'est la théorie, classique en génétique des populations, du « polymorphisme balancé ». En fait, les observations initiales ont été largement discutées, notamment parce qu'elles reposaient sur des calculs statistiques

erronés. Des études ultérieures réalisées par de nombreuses équipes ont donné, notamment en fonction du contexte épidémiologique des populations étudiées, des résultats contradictoires et les avis diffèrent sur le degré de protection innée des patients hétérozygotes (parasitémie plus faible ou non, protection contre les formes graves de paludisme). Dans une certaine mesure, des études *in vitro* ont précisé les limites et les mécanismes de l'avantage sélectif conférés par l'hémoglobine S vis-à-vis du paludisme à *P. falciparum*. En culture, la croissance des parasites dans les globules rouges AS est normale dans des conditions d'aérobiose habituelle mais elle est inhibée si le taux d'oxygène descend au dessous de 5 %. De toute façon, la falciformation ne survient que pour des hématies parasitées par des formes plasmodiales jeunes. Comme les formes matures de *P. falciparum* sont séquestrées dans les tissus où la tension en oxygène est basse, ce sont probablement ces stades évolutifs du parasite qui sont altérés *in vivo*. La falciformation est alors incomplète ou impossible puisque le plasmodium mature occupe la plus grande partie de l'hématie et il est probable que d'autres mécanismes que la falciformation interviennent. Dans tous les cas, la proportion d'HbS dans les hématies est importante et l'altération des parasites diminue si la drépanocytose est associée à une  $\beta$ -thalassémie qui réduit la proportion d'HbS dans chaque érythrocyte.

Par ailleurs, l'hémoglobine fœtale exerce un effet inhibiteur contre *P. falciparum*. Ceci a été démontré aussi bien dans des hématies provenant des nouveaux-nés que dans des érythrocytes recueillis chez des adultes présentant une persistance héréditaire d'hémoglobine F. Ce facteur de résistance innée a plusieurs conséquences. Il fournit une première explication sur la protection antipalustre observée chez les enfants de moins de 6 mois, nés en zone d'endémie et qui présentent fréquemment une parasitémie néonatale provoquée par une transfusion materno-fœtale mais qui n'est pas suivie de paludisme congénital. Par ailleurs, l'HbF pourrait protéger les hétérozygotes de plusieurs hémoglobinopathies, particulièrement la thalassémie dans laquelle il existe un retard indiscutable dans la chute des taux d'HbF durant les deux premières années de la vie.

L'hémoglobine C a seulement des effets inhibiteurs mineurs sur la multiplication de *P. falciparum*. *In vitro*, cette action est difficile à prouver. Il en est de même pour l'hémoglobine E, présente en Extrême-Orient et absente en Afrique. La protection conférée par un déficit en Glucose-6-phosphate-déshydrogénase est également discutée et difficile à apprécier expérimentalement. Cette difficulté résulte largement du fait que les érythrocytes jeunes contiennent des taux normaux de G6PD et permettent par conséquent, de toute façon, un développement parasitaire normal. Enfin, à la suite d'enquêtes épidémiologiques, la Bêta-thalassémie a été d'abord considérée comme un facteur de résistance. Cette conclusion n'a pas été retrouvée dans d'autres études *in vivo* mais elle apparaît avoir été confirmée, *in vitro*, par les résultats de travaux récents.

En ce qui concerne le mécanisme par lequel un caractère génétique de l'érythrocyte peut augmenter la résistance face au paludisme, trois possibilités au moins peuvent être discutées :

- inhibition de la pénétration des parasites ;
- obstacle au développement intra-érythrocytaire du plasmodium ;
- destruction et élimination plus faciles des hématies parasitées par le système monocyte-macrophage.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BROCKELMAN C.R., WONGSATTAYANONT B., TAN-ARIY P. AND FUCHAROEN S., « Thalassaemic erythrocytes inhibit *in vitro* growth of *Plasmodium falciparum*. », *J. Clin. Microbiol.*, 1987, 25, 56-60.
2. MICHEL R., CARNEVALE P., BOSSENO M.F., MOLEZ J.F., BRANDICOURT P. ZOULANI A. ET MICHEL Y., « Le paludisme à *Plasmodium falciparum* et le gène de la Drépanocytose en République Populaire du Congo. I. Prévalence du paludisme et du trait drépanocytaire. », *Méd. Trop.*, 1981, 41, 403-412.
3. MILLER L.H., MASON L.J., CLYDE D.F. AND MC GINNIS M.H., « The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The DUFFY-blood group genotype FyFy. », *New England J. Med.*, 1976, 296, 302-304.

# LA RÉPONSE IMMUNE DE L'HÔTE ET L'ADAPTATION DU PARASITE

D. CAMUS

La première manche de la course au vaccin anti-palustre que se livrent plusieurs équipes vient de se terminer et les résultats les plus prometteurs sont venus d'une équipe dont la stratégie d'approche a heureusement combiné méthode et empirisme (1). A l'inverse, ceux qui avaient adopté une approche apparemment plus rationnelle n'ont obtenu que de médiocres résultats (2). Est-ce à dire que les tentatives tous azimuts doivent prévaloir sur le raisonnement scientifique? Non, mais une stratégie vaccinale cohérente devrait tenir compte :

- a) du type de protection conférée par une infection naturelle comparativement à celle déclenchée par une immunisation expérimentale,*
- b) des mécanismes immuns détectés **in vitro** et de leur efficacité **in vivo**,*
- c) des moyens utilisés par les parasites pour échapper à la réponse immune de l'hôte,*
- d) du degré d'adaptation des parasites à l'homme, étant entendu que plus ils sont adaptés moins ils sont immunogènes.*

## 1. IMMUNITÉ CHEZ L'HOMME VIVANT EN ZONE D'ENDÉMIE

Il est fréquent d'observer, chez les sujets soumis à des infections plasmodiales fréquentes et répétées, des parasitémies persistant à des taux très faibles et une absence de manifestations cliniques majeures. Cet état d'immunité relative ou « prémunition » est non seulement d'acquisition progressive dans le temps (2 à 5 ans) mais, de plus, est labile puisqu'elle disparaît quelques mois (12 à 24 mois) après que le sujet ait quitté la zone d'endémie. Il est également connu que des sujets « immuns » dans une zone d'endémie donnée, se comportent comme des primo-infectés lorsqu'ils font un voyage dans une autre zone d'endémie. Ces observations cliniques soulignent que l'induction artificielle d'une immunité chez l'homme ne pourra être obtenue avec facilité. Il faut en effet se souvenir que la mise au point des vaccins anti-viraux ou anti-bactériens a, en règle générale, été d'autant plus efficace que la maladie correspondante crée un état d'immunité totale et durable.

Ces observations épidémiologiques et cliniques, témoignant de l'acquisition de la prémunition, s'accompagnent de modifications biologiques dont la signification n'est pas univoque. On constate, au fil des réinfections, l'apparition d'immunoglobulines en quantité de plus en plus importante, de classe IgM, puis IgG dont la spécificité anti-plasmodiale est variable : certaines non spécifiques témoignent de la stimulation polyclonale induite par le parasite, d'autres sont dirigées spécifiquement contre les différents stades plasmodiaux (anti-sporozoïtes, anti stades érythrocytaires, ...). Simultanément des mécanismes immunitaires cellulaires dépendant d'anticorps se mettent en place, aboutissant, entre autres à la phagocytose des mérozoïtes libres par les cellules monocytaires et en plus faible part par les polynucléaires. Ces divers mécanismes immunitaires, qui ne sont pas tous élucidés, concourent à limiter progressivement les réinfections et/ou la parasitémie, sans jamais parvenir à être totalement stérilisant.

## 2. IMMUNITÉ INDUITE EXPÉRIMENTALEMENT

### 2.1. IMMUNITÉ INDUITE PAR UNE INFECTION ÉVOLUTIVE

Une infection évolutive induite expérimentalement aboutit à des degrés variables d'immunité à la réinfection, selon l'hôte considéré et l'espèce plasmodiale utilisée. Il existe plusieurs exemples tel celui de la souris Swiss qui, guérie d'une infection par *P. chabaudi* AJ, devient résistante à une nouvelle infection.

### 2.2. IMMUNITÉ INDUITE PAR DES PARASITES INACTIVÉS

Des sporozoïtes de plasmodium aviaires inactivés par les U.V. ou le formol sont capables d'induire une immunité chez leurs hôtes naturels. De même des résultats tout à fait convainquants ont été obtenus chez la souris avec des sporozoïtes irradiés de *P. berghei*. Une approche comparable s'est révélée moins efficace chez le singe et l'homme. Cependant, les résultats obtenus ont mis en évidence que l'immunité induite chez l'homme est supérieure à celle conférée par l'infection naturelle ce qui est somme toute encourageant pour la mise au point d'un vaccin.

### 2.3. IMMUNITÉ INDUITE PAR DES FRACTIONS PARASITAIRES.

La mise au point des cultures *in vitro* du stade érythrocytaire de *P. falciparum* a permis la purification d'antigènes de ce stade et leur utilisation à des fins de vaccination. La quasi-totalité d'entre eux, associés à de l'Adjuvant Complet de Freund (ACF), ont induit une immunité chez le singe. Cette méthodologie utilisant de l'ACF n'est évidemment pas transposable à l'homme mais elle implique une réflexion sur :

- l'éventualité de mécanismes immunologiques différents de ceux obtenus lors d'une infection par parasite vivant et
- les chances d'obtention d'une immunité équivalente avec des adjuvants conventionnels. Le seul exemple connu concerne un antigène de *P. falciparum* avec lequel une immunité a été induite chez le singe en utilisant aussi bien l'ACF (3) que l'hydroxyde d'alumine (4).

Les techniques de biologie moléculaire ont permis de déterminer la séquence des acides aminés constitutifs de protéines plasmodiales et en corollaire de produire : les peptides synthétiques copiant des fragments de ces structures et des protéines recombinantes. Les immunisations tentées chez le singe ou l'homme avec ces différentes constructions vaccinales ont donné des résultats mitigés, voire décevants. Les résultats les plus encourageants ont en fait été obtenus avec un peptide synthétique constitué de la juxtaposition de fragments provenant de plusieurs protéines du mérozoïte et du sporozoïte (1).

L'ensemble de ces travaux révèle qu'une immunité induite avec des fractions antigéniques purifiées peut avoir une efficacité supérieure à celle qui s'installe naturellement chez les sujets vivant en zone d'endémie. Il faudrait maintenant pouvoir apprécier si les mécanismes mis en jeu sont différents de ceux sollicités par l'infection naturelle et si certains fragments des protéines plasmodiales n'auraient pas un effet néfaste sur l'induction ou l'expression de la réponse immune effectrice.

### 2.4. LES NOUVELLES CONSTRUCTIONS VACCINALES

La difficulté à produire une immunité de haut niveau avec des protéines recombinantes ou des peptides synthétiques, justifie les travaux actuels menés sur de nouvelles constructions vaccinales.

Des fragments de gènes codant pour la protéine plasmodiale Pfl55-RESA ont été insérés dans le virus de la vaccine qui, exprimant les protéines à sa surface, a ainsi pu être utilisée comme agent d'immunisation. Les singes immunisés ont éliminé spontanément leurs parasites après une phase de parasitémie relativement importante.

Des protéosomes réalisés à partir de la membrane externe de méningocoques ont été combinés à des peptides synthétiques correspondant à la CSP et utilisés dans des protocoles d'immunisation. Les hauts titres en anticorps obtenus chez la souris et l'innocuité des protéosomes chez l'homme ouvrent une nouvelle voie d'approche (5). *Salmonella typhimurium* transformée par l'introduction du gène codant pour une protéine de surface des sporozoïtes de *P. berghei*, est capable d'induire une résistance à l'infection chez la souris (6).

Un fragment synthétique de la CSP, sans structure répétée et reconnu par les cellules T, a été couplé à l'épitope B dominant de la molécule. Cette construction a induit la production de titres élevés d'anticorps chez la souris (7).

## 2.5. IMMUNITÉ HÉTÉROLOGUE.

Une immunité aux infections plasmodiales a pu être obtenue expérimentalement après infection par *Babesia* ou en utilisant des immunostimulants tels le BCG ou *Corynebacterium parvum*. De nombreux arguments suggèrent que l'activation macrophagique, par la production de TNF, serait un élément prépondérant de la cytotoxicité antiparasitaire observée.

## 3. BASES CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES DE L'IMMUNITÉ

### 3.1. LA RÉPONSE IMMUNE DIRIGÉE CONTRE LES FORMES PRÉ-ÉRYTHROCYTAIRES

Des anticorps dirigés contre les sporozoïtes sont capables soit d'altérer leur revêtement de surface, soit d'inhiber leur pénétration dans les hépatocytes, soit même de retentir sur leur développement intra-hépatocytaire.

L'utilisation d'inducteurs d'interférons, d'interféron, ou d'anticorps neutralisant celui-ci a démontré, dans différents modèles, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, le rôle effecteur de cette lymphokine lors de la phase pré-érythrocytaire. Toujours lors de cette phase, l'interleukine-2 (IL-2) est sans effet, le rôle du TNF est discuté mais, à l'inverse, l'IL-1 jouerait un rôle de défense par l'intermédiaire de la Protéine Réactive-C.

Les cellules T de phénotype CD8 interviennent dans l'immunité dirigée contre les sporozoïtes. Cependant, l'activité cytotoxique de ces cellules ne pouvant s'exprimer que sur une cible portant à la fois les antigènes CMH de classe I et les antigènes parasitaires, il est évident que cette activité ne peut concerner les sporozoïtes libres. La cytotoxicité pourrait par contre s'exercer sur les cellules hépatiques infectées porteuses à leur surface d'antigènes CMH-I d'autant qu'elles exprimeraient également en surface des antigènes parasitaires.

### 3.2. LA RÉPONSE IMMUNE DIRIGÉE CONTRE LES FORMES ÉRYTHROCYTAIRES

Les anticorps capables d'interférer avec le déroulement normal du cycle érythrocytaire peuvent agir de différentes manières :

- des anticorps dirigés contre les constituants de surface peuvent aboutir à la formation d'agglomérats de mérozoïtes,
- certains anticorps dirigés contre les structures impliquées lors de la pénétration des mérozoïtes dans les érythrocytes bloquent le processus d'invasion,
- enfin, d'autres anticorps, reconnaissant des antigènes à la surface des érythrocytes infectés, conduisent à leur destruction.

Les cellules T, autres que les cellules T auxiliaires, jouent également un rôle important dans l'immunité déclenchée lors de la phase érythrocytaire. Toutefois, les mécanismes immunologiques cellulaires qui régissent l'élimination des parasites lors d'une infection expérimentale sont différents de ceux qui assurent l'immunité à la réinfection.

D'autres mécanismes de défenses ont été révélés tels : la sécrétion de lymphokines, l'activation des cellules mononucléées de la rate, l'induction d'un stress oxydant ou des

facteurs non-anticorps. Leur rôle *in vivo* reste cependant à préciser.

### 3.3. L'IMMUNITÉ BLOQUANT LA TRANSMISSION

Il est apparu que les anticorps produits contre les gamètes ou le zygote, chez l'hôte mammifère, bloquent le développement du parasite chez l'anophèle. Par ailleurs des cellules T reconnaissant spécifiquement les gamètes ont été mises en évidence chez l'homme. Il semble toutefois que le maintien de ce type d'immunité nécessite de fréquentes réinfections.

## 4. LES MOYENS DE DÉFENSE DU PARASITE

L'adaptation du parasite à un environnement immunologique aussi hostile où peuvent potentiellement s'exercer de très nombreux mécanismes effecteurs, humoraux ou cellulaires, révèle l'extraordinaire capacité de ces protozoaires à éviter ou à contrarier les phénomènes immuns. Pour ce faire, le parasite utilise plusieurs moyens.

### 4.1. DYSRÉGULATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

La gravité de certaines infections (virales, bactériennes ou parasitaires) lorsqu'elles surviennent au cours d'une infection palustre, de même que la difficulté à vacciner des sujets impaludés vis-à-vis d'antigènes hétérologues, ont fait soupçonner que les plasmodium étaient capables de dysréguler le système immunitaire de leur hôte. Il a été démontré que des facteurs parasitaires et les produits de la dégradation de l'hémoglobine stimulent non spécifiquement les cellules B, ce qui aboutit à la production anarchique d'immunoglobulines avec pour certaines d'entre elles une spécificité d'auto-anticorps (sans que s'exprime pour autant une pathologie auto-immune). A l'inverse, les cellules déjà intéressées dans une production d'anticorps au moment où survient l'infection palustre, sont inhibées. Un autre aspect de la dysrégulation est représenté par les analogies de structure et de fonction d'un antigène de *P. falciparum* avec la thymosine dont le rôle normal est de réguler la réponse immune.

Par ailleurs, un rôle immunorégulateur des séquences répétées d'acides aminés caractéristiques des antigènes plasmodiaux a été avancé, mais aucune preuve n'a été apportée.

### 4.2. LA RESTRICTION GÉNÉTIQUE DE LA RÉPONSE IMMUNE

La difficulté à immuniser des humains vis-à-vis de fragments synthétiques ou de protéines recombinantes correspondant à la CMH, a conduit à une expérimentation d'immunisation chez différents types de souris qui a révélé que seules les souris porteuses du gène I-A<sup>b</sup> répondaient.

### 4.3. LES ANTICORPS FACILITANTS

Des phénomènes de facilitation dépendant d'anticorps ont été décrits lors de la phase érythrocytaire d'infections expérimentales. Plus récemment il a été démontré chez l'homme que des anticorps induits lors d'une infection naturelle par *P. vivax* sont capables d'accentuer l'infection des moustiques. Un autre effet de facilitation est représenté par les anticorps anti-sporozoïtes, qui ingérés par le moustique, augmentent la production et l'infectivité des sporozoïtes de *P. falciparum*.

### 4.4. LA MIMICRIE

Les techniques de génie génétique ont révélé des séquences communes d'acides aminés entre des protéines parasitaires et des protéines ubiquistes ou spécifiques de l'hôte. Il n'est cependant pas déterminé si ces analogies de structure, qui n'intéressent

que quelques acides aminés, peuvent diminuer l'immunogénicité du parasite ou jouer un effet de masquage vis-à-vis de la réponse immune.

#### 4.5. LÈ POLYMORPHISME ANTIGÉNIQUE

De nombreuses structures de *P. falciparum* et de *P. vivax* sont l'objet d'un polymorphisme antigénique important, lequel pourrait représenter un écran efficace à la réponse immune.

#### 4.6. VARIATION ET COMMUTATION ANTIGÉNIQUE

Un phénomène de variation antigénique a été décrit chez *P. knowlesi*, où les antigènes parasitaires présents à la surface des érythrocytes infectés varient sous l'influence conjointe d'anticorps agglutinants et de la rate de l'hôte. Cette variation antigénique diffère de celle qui survient chez les trypanosomes où les anticorps ne font que sélectionner une population parasitaire chez laquelle la variation antigénique a déjà eu lieu.

Pour *P. falciparum*, l'on parle de commutation antigénique car la modification des épitopes détectés à la surface des érythrocytes se faisant indépendamment de la présence de la rate, elle pourrait dépendre de molécules différentes et non de formes antigéniquement différentes d'un composé donné.

#### 4.7. LA SÉQUESTRATION

Les antigènes parasitaires présents à la surface des érythrocytes infectés permettent à ceux-ci d'adhérer aux cellules endothéliales. Ce phénomène de cyto-adhérence, en dehors de son retentissement physiopathologique sur l'oxygénation des tissus environnants et donc sur le déclenchement des accès pernicieux, évite aux hématies parasitées de circuler dans la rate où elles seraient inexorablement éliminées.

#### 4.8. LES ANTIGÈNES LIBÉRÉS

De nombreux antigènes parasitaires sont libérés en abondance dans la circulation. Il est évident que ces antigènes circulants représentent pour le parasite un excellent moyen d'absorber des anticorps doués d'activité létale.

Les antigènes circulants peuvent avoir d'autres avantages ainsi que nous l'avons observé pour l'antigène de 175 Kd de *P. falciparum* dont le rôle est de permettre aux mérozoïtes de reconnaître les hématies. Cet antigène sous forme soluble se fixe à la surface des hématies, mais si un complexe antigène-anticorps se forme, il s'élimine de la surface de l'hématie laissant alors le ligand érythrocytaire libre pour la fixation d'une nouvelle molécule.

#### 4.9. LA DOUBLE PORTE D'ENTRÉE

L'observation de certaines souches de *P. falciparum* capables d'envahir un même érythrocyte par deux voies différentes, laisse supposer que si des anticorps viennent bloquer une des interactions ligand-récepteur, le parasite pourra utiliser la seconde voie.

### RÉFÉRENCES

1. PATTAROYO M.E., AMADOR R., CLAVIJO P., ET COLL., « A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria. », *Nature*, 1988, 332, 158-161.
2. — HERRINGTON D.A., CLYDE D.F., LOSONSKY G. ET COLL., « Safety and immunogenicity in man of a synthetic peptide malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* merozoites. », *Nature*, 1987, 328, 257-259 ;  
— BALLOU W.R., HOFFMAN S.R., SHERWOOD J.A., ET COLL., « Safety and efficacy of a recombinant DNA *Plasmodium falciparum* sporozoite vaccine. », *Lancet*, 1987, 1, 1277-1281.



3. PERRIN L.H., MERKLI B., LOCHE M., ET COLL., « Antimalarial immunity in *Saimiri* monkeys immunization with surface components of asexual blood stages. », *J. Exp. Med.*, 1984, 160, 441-451.
4. DELPLACE P., BHATIA A., GAGNARD M., ET COLL., « Protein p126 : a parasitophorous vacuole antigen associated with the release of *Plasmodium falciparum* merozoites. », *Biol. Cell.*, 1988, 64, 215-221.
5. LOWELL G.H., BALLOU W.R., SMITH L.F., ET COLL., « Proteosome-lipopeptide vaccines : Enhancement of Immunogenicity for Malaria CS Peptides. », *Science*, 1988, 240, 800-802.
6. SADOFF J.C., BALLOU W.R., BARON L.S., ET COLL., « Oral *Salmonella thyphimurium* vaccine expressing Circumsporozoite Protein Protects Against Malaria. », *Science*, 1988, 1988, 240, 336-340.
7. GOOD M.F., MALOY W.L., LUNDE M.N., ET COLL., « Construction of synthetic immunogen : use of a new T-helper epitope on malaria circumsporozoite protein. », *Science*, 1987, 235, 1059-1062.

#### PUBLICATIONS GÉNÉRALES

- COHEN S., « Progress in malaria vaccine development. », *Br. Med. Bull.*, 1982, 38, 161-165.
- DEAN J.A. ET COHEN S., « Immunology of Malaria. », *Ann. Rev. Microbiol.*, 1983, 37, 25-49.
- Tenth Meeting of the Scientific Working Group on the Immunology of Malaria, 13-15 Avril 1988, OMS, Genève.
- MAZIER D., MILTGEN F., NUDELMAN S., ET COLL., « Pre-erythrocytic stages of plasmodia. Role of specific and nonspecific factors. », *Biol. Cell.*, 1988, 64, 165-172.
- MILLER L.H., HOWARD R.J., CARTER R., ET COLL., « Research toward malaria vaccines. », *Science*, 1986, 234, 1349-1356.
- GOOD M.F., BERZOFSKY J.A., MILLER L.H., ET COLL., « The T cell response to the malaria circumsporozoite protein : an immunological approach to vaccine development. », *Ann. Rev. Immunol.*, 1988, 6, 663-688.

#### ABRÉVIATIONS

- ACF : Adjuvant Complet de Freund.  
CSP : Circumsporozoite Protein.  
TNF : Tumor Necrosis Factor.  
IL-1 : Interleukine-1.  
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

# ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU PALUDISME

E. DEI-CAS

Les troubles tissulaires observés essentiellement au cours du paludisme à *P. falciparum*, seraient en grande partie dus à l'anoxie, conséquence de l'anémie et des perturbations micro-circulatoires, et à des phénomènes cytotoxiques (4).

La nature de ces désordres et leurs conséquences histopathologiques ont été abondamment décrites chez plusieurs hôtes et ont fait l'objet de révisions récentes (1, 2, 4).

## 1. CERVEAU

Les complications cérébrales (Fig. 14) du paludisme *P. falciparum* s'observent dans 0,25 à 2,3 %, selon les séries rapportées, avec une mortalité pouvant atteindre 50 % (2). Le cerveau post-mortem est œdémateux et les circonvolutions se trouvent aplaties. Un grand nombre de pétéchies peuvent être observés dans les méninges et la surface de coupe du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral. Les vaisseaux arachnoïdiens sont congestifs. Au sein du tissu nerveux, les capillaires sont souvent obstrués par les hématies parasitées qui adhèrent à l'endothélium et provoquent des microthromboses. Les « knobs » ou excroissances, localisées sur le plasmalemme des hématies parasitées par *P. falciparum*, seraient responsables de leur adhésion aux endothéliums capillaires (1). Les microthrombi donnent lieu à des hémorragies en anneau assez typiques, centrées par un capillaire. Dans la substance blanche il est fréquent d'observer des granulomes de Durck (Fig. 14), constitués, autour d'un capillaire thrombosé, par une zone de tissu cérébral nécrosé, quelques érythrocytes extravasés et un conglomérat de cellules gliales associé à quelques leucocytes mononucléaires (2). Des foyers de démyélinisation et de dégénérescence axonale peuvent aussi exister (3). Le « tumor necrosis factor » (TNF), libéré par les macrophages activés, jouerait un rôle important dans la pathogénie du neuropaludisme (6).

## 2. FOIE

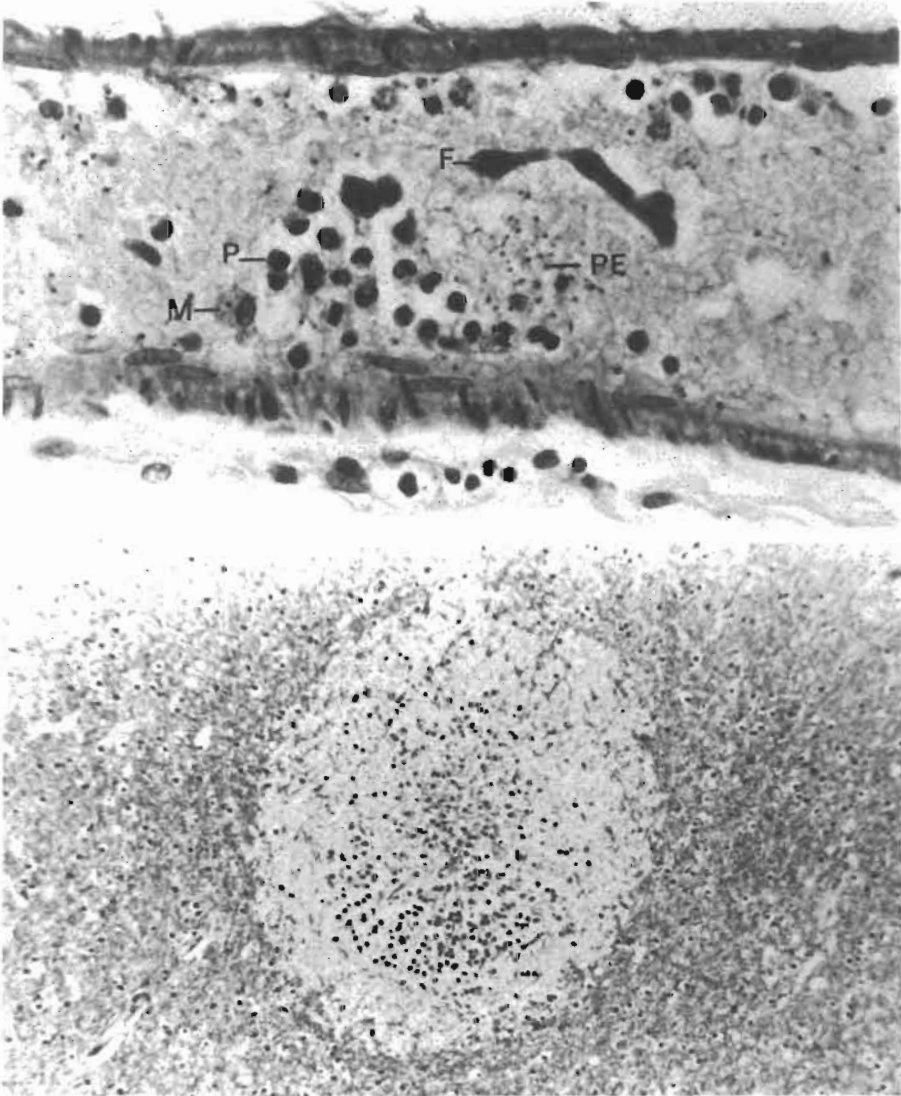
L'hépatomégalie est d'importance variable. Le foie devient gris-ardoise (3). Il existe une congestion vasculaire importante avec diapédèse leucocytaire. Les canalicules biliaires et les voies biliaires intra-hépatiques présentent parfois une dilatation modérée de leur lumière (5). Le pigment (Fig. 15a) s'accumule sous la forme de conglomérats brunâtres. Biréfringent à la lumière polarisée (3), le pigment est retrouvé au sein des lysosomes des cellules de Kupffer mais pas à l'intérieur des hépatocytes (5). Il s'organise souvent en réseau cristallin et demeure longtemps visible. Les macrophages hépatiques, dont le système lysosomal est hypertrophié, contiennent aussi des hématies parasitées.

Des foyers de nécrose, à prédominance sous-capsulaire, entourés par des infiltrats lymphocytaires, sont souvent observés (5).

L'hépatocyte (5) montre une réduction du nombre et un net élargissement des microvillosités bordant les canalicules biliaires et l'espace de Disse (Fig. 15b) qui apparaît nettement élargi. Les mitochondries hépatocytaires (Fig. 15c) subissent un doublement de leur taille, une diminution de la densité de leur matrice et une désorganisation des crêtes. Le réticulum endoplasmique granulaire et lisse est dilaté

(Fig. 15c). Ce dernier, ainsi que le complexe de Golgi et le système lysosomal sont hypertrophiés. Une déplétion glycogénique a souvent été rapportée. De plus, il existe une accumulation de gouttelettes lipidiques (Fig. 15d) dans le cytosol qui correspond dans le temps, tout au moins chez le rongeur impaludé (7), à un excès de triglycérides hépatiques.

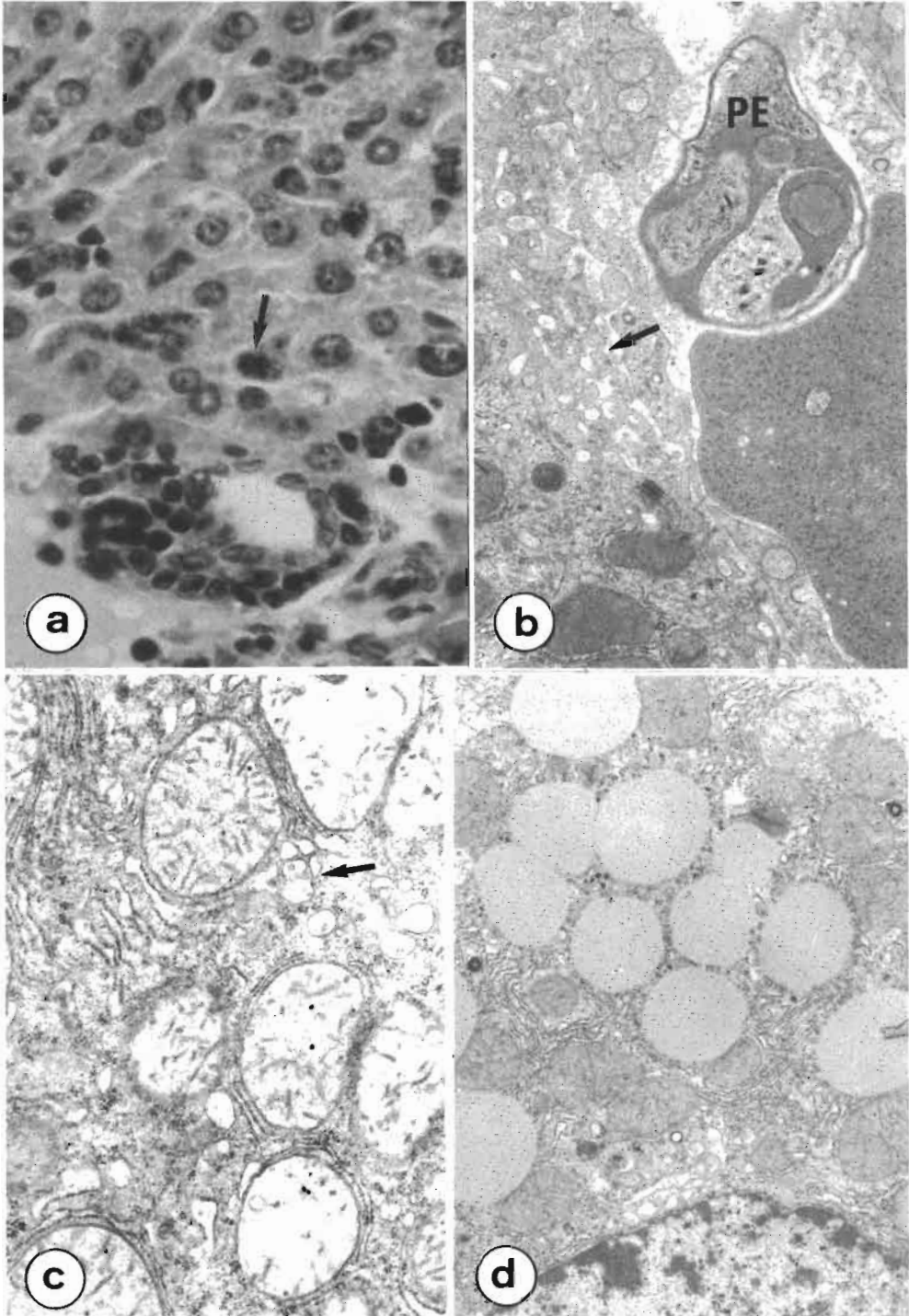
FIGURE 14  
NEUROPALUDISME CHEZ L'HOMME  
(BOONPUCKNAVIG ET AL., 1984)



*En haut* : Thrombi de fibrine (F), plasmocytes (P) macrophage (M) contenant du pigment et hématies parasitées (PE) dans une artère du cerveau. HE, 1 000x.

*En bas* : Granulome palustre cérébral. HE, 500x.

FIGURE 15  
 LE FOIE AU COURS DU PALUDISME À *PLASMODIUM CHABAUDI* CHEZ LE RONGEUR  
 (DOCUMENTS ORIGINAUX)



a : présence de pigment (flèche) dans les cellules de Kupffer. HE, 100x ; b. hématie parasitée (PE) dans un capillaire. Quelques cristaux de pigment palustre sont visibles dans le cytoplasme du parasite. La flèche signale l'espace de Disse. 14280X ; c : gonflement des mitochondries hépatocytaires et désorganisation de leurs crêtes. Hypertrophie du réticulum endoplasmique (flèche). 19920x ; d : accumulation de gouttelettes lipidiques à l'intérieur d'un hépatocyte. 11704x.

### 3. RATE

La rate, qui pèse 500 g environ lors de la phase aiguë, est molle, présente une pigmentation diffuse et ses bords sont arrondis. Avec la répétition des accès sa taille augmente et son poids peut dépasser 1 000 g (3). La congestion et l'hyperplasie réticulo-endothéliale sont les principales modifications. Les sinus veineux sont gorgés d'hématies parasitées. De nombreux macrophages contiennent du pigment malarique et des parasites libres ou intra-érythrocytaires. Les hématies non parasitées mais perturbées sur le plan morphologique, biochimique ou immunologique sont capturées et détruites par les macrophages (2, 4).

Lors du paludisme chronique l'organe développe une fibrose importante et peut montrer des foyers de calcification. Les grains de pigment palustre coalescent le long des artérioles (3).

### 4. REINS ET SURRÉNALES

Les reins sont un peu grisâtres et légèrement augmentés de taille (3). Des altérations dégénératives pouvant aller jusqu'à la nécrose ont été observées dans la plupart des tubules contournés distaux et collecteurs et dans quelques tubules contournés proximaux chez des patients infectés avec *P. falciparum* et décédés au cours de leur insuffisance rénale.

Les patients infectés avec *P. falciparum* peuvent aussi développer une néphrite aiguë, réversible sous traitement antimalarique. Dans les glomérules on observe une hypercellularité discrète et un épaississement irrégulier des parois capillaires. Des dépôts granulaires d'immunoglobulines, du complément et parfois d'antigènes palustre ont été mis en évidence dans ces glomérules (2).

Au cours du paludisme à *P. malariae* peut se développer une néphropathie glomérulaire chronique et progressive caractérisée par un épaississement fibrillaire précoce de la membrane basale du capillaire suivi d'une réduction de la lumière de ces vaisseaux. Antigènes et anticorps spécifiques ont été détectés dans les glomérules qui subissent un processus de hyalinose et de sclérose associé à une importante atrophie tubulaire et à des infiltrats à cellules mononucléées. Ces perturbations ne répondent pas au traitement antimalarique (2).

Les surrénales montrent : déplétion lipidique, œdème, thrombose, hémorragie, nécrose et infiltration cellulaire (2).

### 5. CŒUR

Cet organe peut être dilaté, hypotonique et montrer des pétéchies endo- et péricardiques. Les capillaires sont congestifs et parfois occlus par des hématies parasitées, non parasitées, phagocytes mononucléées, lymphocytes et plasmocytes (2). Habituellement il existe aussi un œdème interstitiel, des infiltrats lymphohistiocytaires et des hématies parasitées et non parasitées extravasées (2, 3).

Sur le plan ultrastructural (1) des gouttelettes lipidiques ont été observées dans les myofibres. Les mitochondries sont gonflées et leurs crêtes sont plus ou moins effacées. Les fibres musculaires cardiaques sont désorganisées : le sarcomère et les bandes A et I apparaissent fragmentées dans les régions de la myofibre voisines des stries scalariformes.

### 6. POUMONS

Deux sortes de complications pulmonaires peuvent être observées : l'œdème aigu pulmonaire et l'insuffisance respiratoire aiguë (2). Dans le premier cas, l'histopathologie évoque celle de l'œdème pulmonaire d'origine cardiaque. le deuxième cas, plus grave, correspond au « poumon lésionnel palustre » qui est

véritablement un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (adult acute respiratory distress syndrome, AARDS). Les poumons sont alors fréquemment congestifs, hémorragiques et œdémateux. les capillaires alvéolaires sont dilatés par l'accumulation de macrophages chargés de pigment, de plasmocytes, de lymphocytes et d'hématies parasitées (2, 3).

#### 7. APPAREIL DIGESTIF

L'estomac, le grêle, surtout le jéjunum (2), et le colon peuvent être congestifs et œdémateux et présenter des foyers hémorragiques. Le tube digestif est massivement impliqué lors des formes cliniques algides (3).

#### BIBLIOGRAPHIE

1. AIKAWA M., SUZUKI M., GUTIERREZ Y., « Pathology of malaria. », In : KREIER J.P. ed, Malaria Vol. 2, *Academic Press*, New-York, 1980, 1-46.
2. BOONPUCKNAVIG V., SRICHAIKUL T., PUNYGUPTA S., « Clinical pathology. », In : PETERS W., RICHARDS W.H.G. ed, Antimalarial drugs, vol. 1, *Springer Verlag*, Berlin, 1984, 127-176.
3. CONNOR D.H., NEAFIE R.C., HOCKMEYER W.T., « Malaria. », In : BINFORD C.H., CONNOR D.H. ED, Pathology of Tropical Extraordinary Diseases, vol. 2, *Armed Forces Institute of Pathology*, Washington, 1976.
4. DEI-CAS E., MAUROIS P., VERNES A., « Physiopathologie du paludisme. », *Médecine/Sciences*, 1986, 2, 322-330.
5. DUMONT M.E., DEI-CAS E., MAUROIS P., SLOMIANNY C., PRENSIER G., HOUCKE-LECOMTE M., VERNES A., CAMUS D., « Histopathologie du foie et du rein au cours du paludisme : rapports avec la dyslipoprotéïnémie palustre. », *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1988, 63, 171-183.
6. GRAU G.E., FAJARDO L.F., ALLET B., LAMBERT P.H., VASALLI P., « Tumor Necrosis Factor (Cachectin) as an essential mediator in murine cerebral malaria. », *Science*, 237, 1210-1212.
7. MAUROIS P., CHARET P., FOURNET B., FRUCHART J.C., « Metabolism of lipoproteins in rodent malaria. », *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1981, 56, 9-19.

# RÉPARTITION ET CLASSIFICATION ÉCOLOGIQUE

J. MOUCHET ET P. CARNEVALE

## 1. LE PALUDISME DANS LE MONDE

### 1.1. NOMBRE DE CAS DANS LE MONDE

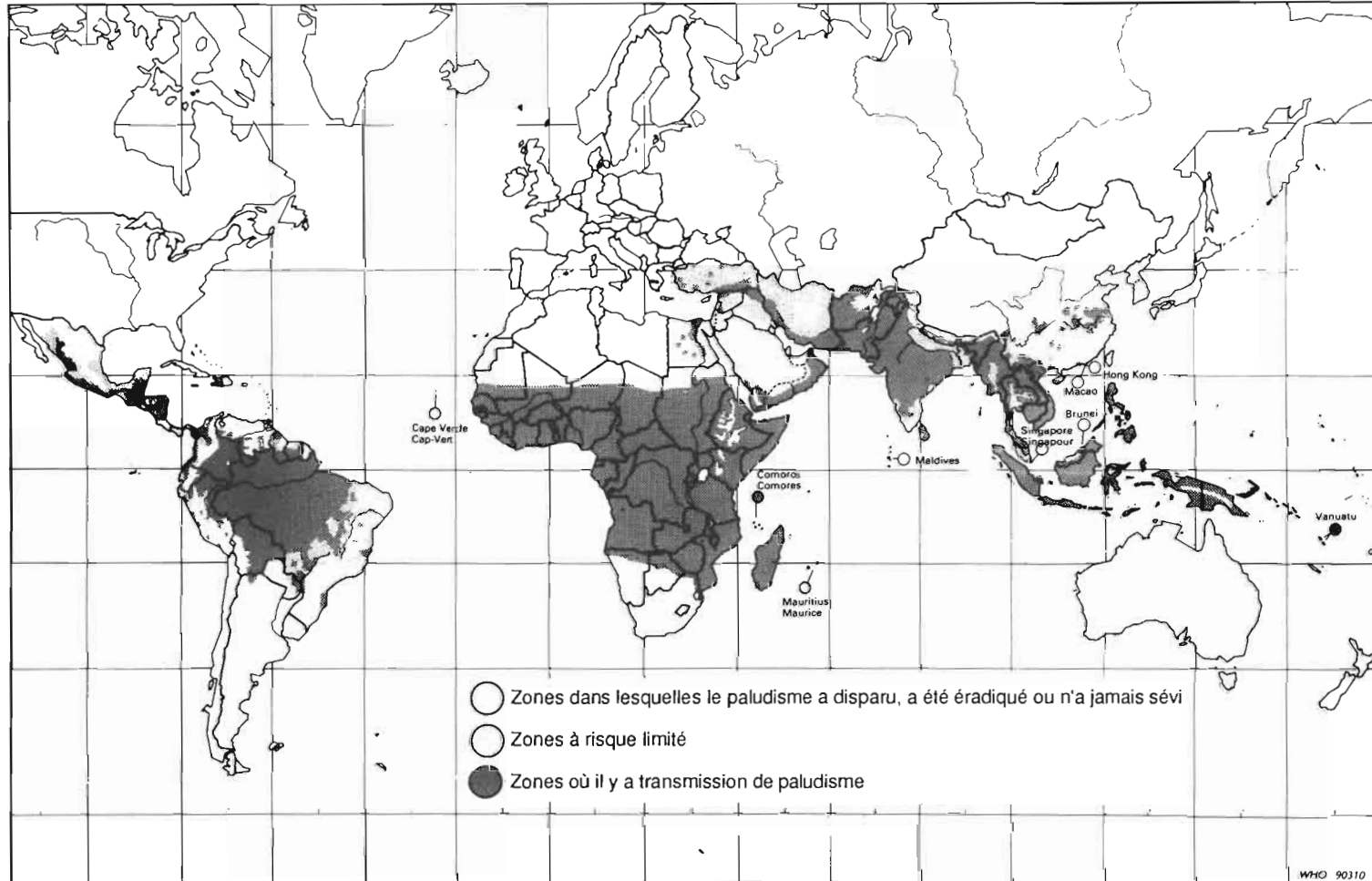
Dans son « état de la situation du paludisme dans le monde en 1988 », publié en 1990, l'OMS estime que 41 % de la population du globe, soit 2 055 millions de personnes, vit dans des zones exposées à sa transmission (Fig. 16).

Le nombre annuel des cas reste imprécis car de nombreux postes de santé périphériques ne disposent pas des moyens de laboratoire nécessaires à un diagnostic de certitude. L'OMS fait état, cette même année 1988, de 5 059 000 cas déclarés. Mais l'Afrique n'est pas incluse dans cette statistique. Or, l'OMS estime le nombre des cas, dans ce continent, à 90 millions, chiffre qui pêche par faiblesse plutôt que par excès. De même, plusieurs pays, dont l'Iran, l'Afghanistan, la Papouasie-Nouvelle-Guinée, ne figurent pas sur ce document. Au total, on peut estimer que le nombre annuel de cas de paludisme dans le monde est supérieur à 110 millions (Tableau 7).

TABLEAU 7  
SITUATION DU PALUDISME PAR GRANDES RÉGIONS ÉPIDÉMIologiques, 1988.

	Population totale (millions)	Population vivant en zone d'endémie (millions)	Nombre de cas autochtones déclarés ou estimés
AFRIQUE			
Au Nord du Sahara	113	15	1 061
Au Sud du Sahara	483	440	80 000 000 à 95 000 000
AMÉRIQUES			
Nord	310	0	0
Centrale	125	20	260 000
Sud	272	60	840 000
ASIE + OCÉANIE			
Proche Orient (à l'ouest de l'Inde)	246	70	331 000
Moyen-Orient (Péninsule Indienne)	919	630	2 520 000
Extrême Orient (Asie de l'Est et Océanie)	1 715	800	1 100 000
EUROPE	828	20	8 000
TOTAL AU MONDE	5 011	2 055 (41 %)	90 000 000 à 110 000 000

FIGURE 16  
RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DU PALUDISME  
(D'APRÈS L'OMS, 1990)





## 1.2. MORTALITÉ

Aucune statistique n'a été publiée sur la mortalité due au paludisme. On lui attribue un à deux millions de morts annuelles, mais ces affirmations sont toujours vagues et les bases d'estimation sont introuvables. Dans les régions holo-endémiques d'Afrique, le chiffre d'un million de morts par an chez les enfants a été avancé il y a plus de 20 ans et est toujours mentionné, bien que la population du continent ait doublé.

La létalité du paludisme est très difficile à établir ; elle varie considérablement non seulement suivant les caractéristiques épidémiologiques locales mais aussi en fonction des facilités d'accès aux traitements, y compris les auto-traitements. Les épidémies comme celles qui sévissent sur les Hauts Plateaux de Madagascar et au Swaziland depuis 1985 sont souvent dues à la reprise de la transmission dans des régions où la maladie avait été éliminée et où la population avait perdu son immunité ou ne l'avait pas acquise. Ce phénomène seul n'entraîne une mortalité élevée que dans la mesure où la population n'a pas un accès suffisant aux traitements curatifs, ce qui était le cas à Madagascar. Par contre, en Guyane française, malgré une incidence voisine de 900 pour mille, dans des populations peu immunes du foyer de l'Oyapock, un seul décès a été notifié en 1987 sur plus de 1 500 cas, car la densité et l'équipement des centres de santé permet le traitement rapide de tous les malades. La présence d'une équipe médicale chargée d'évaluer la mortalité suffit à la diminuer car, pour des raisons d'éthique, le personnel est amené à soigner les malades qui, de ce fait, ne meurent plus.

## 1.3. RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DU PALUDISME : SES FLUCTUATIONS DANS LE TEMPS

La répartition du paludisme dans le monde n'a cessé de se modifier au cours des siècles. Bruce-Chwatt et de Zulueta (1980) ont décrit les fluctuations de la maladie en Europe au cours de l'ère chrétienne ; les modifications du milieu par les activités humaines, notamment l'agriculture et la pisciculture, sont à l'origine des poussées et des décroissances du paludisme ; l'amélioration de l'habitat humain et sa séparation des locaux de stabulation du bétail ont entraîné la disparition de la maladie de plusieurs pays dont la France continentale au XIX<sup>e</sup> siècle.

A partir de 1940 apparaît un élément nouveau, l'action volontariste de l'homme pour éliminer le paludisme par la lutte contre ses vecteurs, rendue possible à grande échelle grâce à la découverte du DDT et des autres insecticides de synthèse. De 1940 à 1970, son aire de répartition n'a cessé de se réduire, alors que se développaient les programmes d'éradication (Fig. 17). En 1970, l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Australie avaient été libérées de la maladie qui se limitait aux zones tropicales et subtropicales ; encore faut-il noter que, dans celles-ci, le risque avait été éliminé de très nombreuses régions. Seule l'Afrique, tenue à l'écart des opérations d'éradication pour des raisons techniques, n'avait pas enregistré de changements notables, sauf dans le Sud du continent et dans les îles voisines (Ile Maurice, La Réunion, Madagascar,...).

A partir de 1970, le changement des politiques internationales en matière de santé s'est traduit par la réduction, voire l'abandon, de la lutte contre les vecteurs, fer de lance de la prévention. Le paludisme a reconquis une partie des pays d'où il avait été éliminé.

Depuis cinq ans, la situation semble se stabiliser, mais les pronostics sur son évolution sont très hasardeux.

## 2. CLASSIFICATION ÉCOLOGIQUE : STRATIFICATION

L'hétérogénéité du paludisme a très tôt imposé la nécessité d'une classification des zones où sévit la maladie en fonction du climat et de la végétation (Macdonald, 1957), ou suivant la prévalence des splénomégalies chez les enfants de moins de 9 ans ; quatre niveaux d'endémicité furent ainsi déterminés : hypo-endémicité, moins de

25 % de splénomégalies, méso-endémicité de 25 à 50 %, hyperendémicité de 50 à 75 %, holo-endémicité plus de 75 % avec disparition des splénomégalies chez les adultes. Cette classification fut adoptée par la Conférence du Paludisme de l'OMS en Afrique Équatoriale (1951) pour caractériser les diverses situations en Afrique tropicale (Cf : « Évaluation de l'endémie », 2.1.3.). Bien qu'encore largement utilisée, elle ne rend pas compte de l'impact du paludisme en termes de santé publique ni de ses caractéristiques épidémiologiques, même lorsque la prévalence des splénomégalies est complétée par celle de la parasitémie.

## 2.1. FACIÈS ET STRATES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

### 2.1.1. DÉFINITION

Une classification idéale devrait rendre compte de la morbidité palustre au sein de la communauté. Celle-ci résulte d'une rupture de l'équilibre entre l'intensité de la transmission et la prémunition qu'elle provoque. Or, la transmission est déterminée par l'efficacité, l'abondance et le rythme saisonnier des vecteurs qui dépendent des facteurs biogéographiques (présence de « bons » vecteurs) (Cf : « Les vecteurs et la Transmission », 6.2.) et environnementaux (climat, végétation, activités humaines).

La sensibilité de l'homme à l'infection, pour un niveau de transmission donné, dépend probablement de caractères génétiques, mais bien peu ont été identifiées avec certitude (résistance à l'infection *P. vivax* des sujets du groupe sanguin Duffy négatif, moindre mortalité due à *P. falciparum* chez les drépanocytaires hétérozygotes).

La prise en compte de l'ensemble des facteurs impliqués permet de définir en un lieu donné un faciès épidémiologique caractérisé par le nombre, la gravité et la saisonnalité des manifestations pathologiques, l'intensité et la saisonnalité de la transmission, le statut immunitaire des diverses classes d'âge. Le même faciès, ou des faciès étroitement apparentés, occupent une aire géographique caractérisée par son climat et sa végétation, qui constitue une strate épidémiologique.

A l'intérieur de chaque strate, des particularités géographiques (reliefs, lacs et fleuves, mésoclimats) ou des interventions de l'homme (barrages et irrigation, urbanisation), créent des conditions particulières, où l'expression de la maladie présente des caractéristiques différentes de celles du milieu « dominant ». On peut caractériser ces situations comme des strates à part entière (Kouznetsov et al, 1986) ou comme des modifications locales de la strate principale (Carnevale *et al*, 1989). Les traitements insecticides exécutés, souvent à l'échelle nationale, depuis 1950, ont bouleversé les données épidémiologiques dans la plupart des pays. Cependant, ils ont un peu touché l'Afrique au sud du Sahara, où les conditions de transmission dans leurs grandes lignes ont peu varié au cours des 30 dernières années.

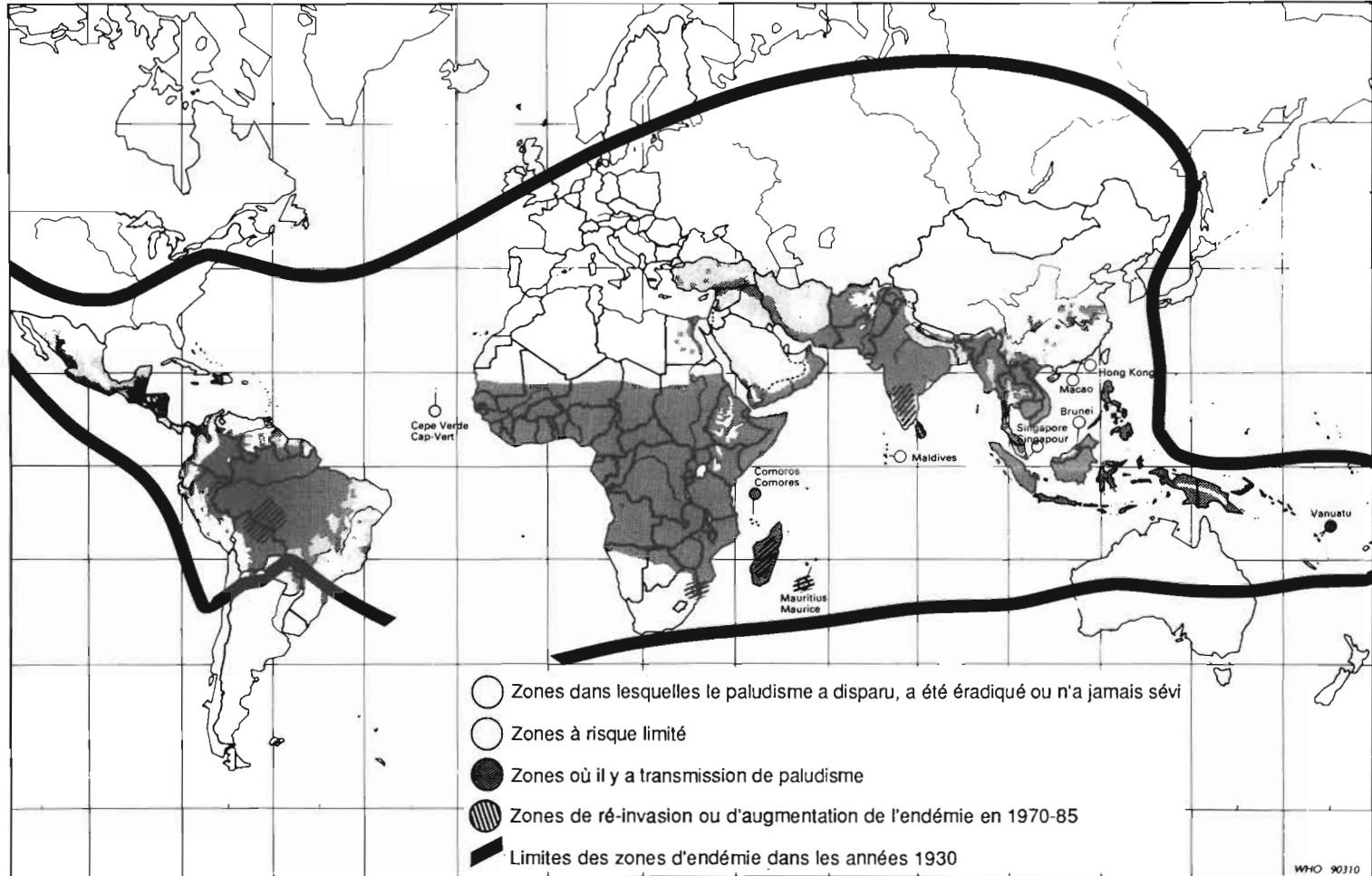
### 2.1.2. LE CAS DE L'AFRIQUE

Dans l'immense foyer, quasi-ininterrompu, de paludisme que constitue l'Afrique au sud du Sahara, un certain nombre de strates épidémiologiques se dégagent. Dans l'Ouest et le Centre du continent, Carnevale *et al* (1990), ont reconnu cinq strates :

a) *La strate équatoriale* recouvre les régions forestières et les savanes humides post-forestières. Le volume et la répartition des précipitations permettent une transmission pérenne qui ne s'abaisse que pendant les courtes saisons sèches. Les vecteurs (*An. gambiae*, *An. funestus*, *An. nili*, *An. moucheti*) ont un indice sporozoïtique de 2 à 5 % et le taux d'inoculation (Cf : « Les vecteurs et la Transmission », 5.2.2.) varie de 100 à 1 000 par adulte et par an. La prémunition se développe très rapidement et la morbidité palustre, qui constitue 30 à 40 % de l'ensemble de la pathologie fébrile, concerne surtout les enfants de moins de 5 ans et est répartie tout au long de l'année ; les adultes sont peu touchés.

b) *La strate tropicale* intéresse les savanes humides et semi-humides où les précipitations de 800 à 1500 mm (et plus) sont réparties en une seule saison de 4 à 8

FIGURE 17  
 FLUCTUATIONS DE L'ENDÉMIE PALUSTRE AU COURS DU XX<sup>e</sup> SIÈCLE



mois pendant laquelle se produit l'essentiel de la transmission, de 100 à 350 piqûres infectées par homme et par an. L'indice sporozoïtique des vecteurs *An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus* et *An. nili* est du même ordre que dans la strate précédente. La prémunition devient très solide au-dessus de 10 ans et les adultes sont également peu touchés. Le paludisme entre pour 30 à 35 % de l'ensemble de la pathologie fébrile, mais ce pourcentage dépasse 80 % en saisons des pluies et tombe au-dessous de 10 % en saison sèche.

c) *La strate sahélienne et sahélo-saharienne* recouvre, entre le 12<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> parallèle, un gradient de savanes et de steppes de plus en plus sèches à mesure que l'on s'approche du Sahara. La pluviométrie de 700 à moins de 100 mm du sud au nord est très inconstante d'une année à l'autre, entraînant de grandes variations spatiales et temporelles de la production de vecteurs. La transmission due à *An. arabiensis* et, à degré moindre, *An. funestus*, est concentrée pendant la courte saison des pluies. Le taux d'inoculation, très fluctuant d'une année à l'autre, atteint 15 à 20 piqûres infectées par homme/an au Nord du Burkina Faso, descend à 1 ou 2 en bordure du Sahara, où il est même nul certaines années. La prémunition diminue à mesure que l'on remonte vers le nord en même temps que le caractère instable du paludisme s'accroît ; ceci se traduit par des épisodes épidémiques les années de forte pluviosité comme 1988, au cours desquelles les enfants de tranches d'âge plus larges (6 mois à 12 ans) restent les plus touchés, mais les adultes sont également atteints.

d) *La strate lagunaire* se limite au voisinage des lagunes saumâtres qui bordent l'Atlantique. L'anophèle dominant, *An. melas*, espèce d'eau saumâtre du complexe *An. gambiae* (Cf : « Les vecteurs et la Transmission », 6.1.) est un très mauvais vecteur, rarement infecté, qui représente des densités très élevées toute l'année. Néanmoins, la grande majorité des cas apparaissent en saison des pluies, à la période de pullulation d'*An. gambiae*, qui est également présent, en nombre beaucoup moins important, dans ces régions ; on serait donc tenté de lui imputer la responsabilité de ces cas. L'intrication de cette strate avec les zones voisines rend difficile l'identification de ses caractéristiques propres.

e) *Les strates montagnardes*, en Afrique de l'Ouest, intéressent surtout le Cameroun. La structure des reliefs joue un rôle important. Les fortes pentes limitent la présence des eaux stagnantes qui s'accumulent au fond des vallées où peuvent alors se développer les vecteurs, en particulier *An. funestus* dans les montagnes Bamiléké du Cameroun ; le paludisme sévit dans les vallées alors que les hautes terres, à 1 500 m et au-dessus, sont indemnes ou peu infectées. Sur le plateau Bamoun, voisin, d'altitude similaire, l'adoucissement du relief permet l'installation de gîtes à *An. gambiae*, sur les hauteurs, associés à un paludisme d'altitude beaucoup plus sévère.

f) *Les modifications locales des strates sont en général dues à :*

- la présence de rivières ou de lacs à l'origine de la formation de gîtes d'étiage, allongeant ainsi la période de transmission pendant la saison sèche ;
- l'édification de barrages et de périmètres irrigués qui ont le même effet que les rivières et lacs naturels, mais en outre peuvent amener l'installation de vecteurs dans des zones où ils étaient absents ;
- l'urbanisation qui diminue la superficie des aires propices aux gîtes d'anophèles et pollue les eaux de surface, les rendant impropres au développement de ces moustiques ; l'intensité de la transmission décroît de la périphérie au centre des villes.

Dans les montagnes d'Afrique de l'Est, le paludisme présente une très grande hétérogénéité due à l'altitude, aux reliefs et à la pluviométrie. A côté des foyers stables, comme les bords du lac Nyanza, il présente souvent un caractère instable se traduisant par des épidémies à la suite de conditions climatiques excessives (pluies) ou de modifications anthropiques du milieu ; l'irrigation de la vallée de la Ruzizi, au

Burundi, par exemple, a entraîné une flambée de paludisme grave sur des populations non immunes ; la plupart des terres au-dessus de 2000 m d'altitude sont indemnes de l'affection.

Les savanes au sud du 15<sup>ème</sup> parallèle Sud ne sont pas homologues de celles d'Afrique de l'Ouest, car l'altitude, généralement supérieure à 1000 m, entraîne des températures hivernales basses qui empêchent tout développement du parasite, même là où se trouvent des gîtes potentiels pour les vecteurs ; le caractère saisonnier et souvent instable du paludisme s'accroît ; les années pluvieuses se traduisent par des épidémies.

Les régions côtières de Kenya, de Tanzanie et du Mozambique, sont en de nombreux points comparables aux bords du golfe de Guinée, avec également la présence d'un anophèle halophile dominant, *An. merus* du complexe *An. gambiae* (Cf : « Les vecteurs et la Transmission », 6.1.), vecteur médiocre associé aux autres espèces dulcaquicoles du complexe, *An. gambiae* et *An. arabiensis*.

Madagascar réunit sur son territoire la plupart des faciès épidémiologiques de l'Afrique : équatorial sur la côté est, tropicale sur la côte Ouest, quasiment sahélien dans le Sud, et montagnard sur les plateaux.

Les îles de l'océan Indien, Maurice, la Réunion (où le paludisme a été éliminé), Comores, colonisées relativement récemment par les anophèles, présentent chacune une situation originale.

### 2.1.3. LES AUTRES PARTIES DU MONDE

Des campagnes d'éradication ont été exécutées dans la majorité des pays hors du continent africain. Suite à ces activités, les faciès épidémiologiques actuels diffèrent des situations initiales ; ils ont été en quelque sorte « secondarisés », pour utiliser le vocabulaires des botanistes.

La cessation des opérations de lutte entraîne un retour au faciès primaire, à moins que des modifications écologiques n'aient altéré les capacités de développement des vecteurs (bassin Amazonien, plaines des deltas des grands fleuves en Asie du Sud-Est, ...).

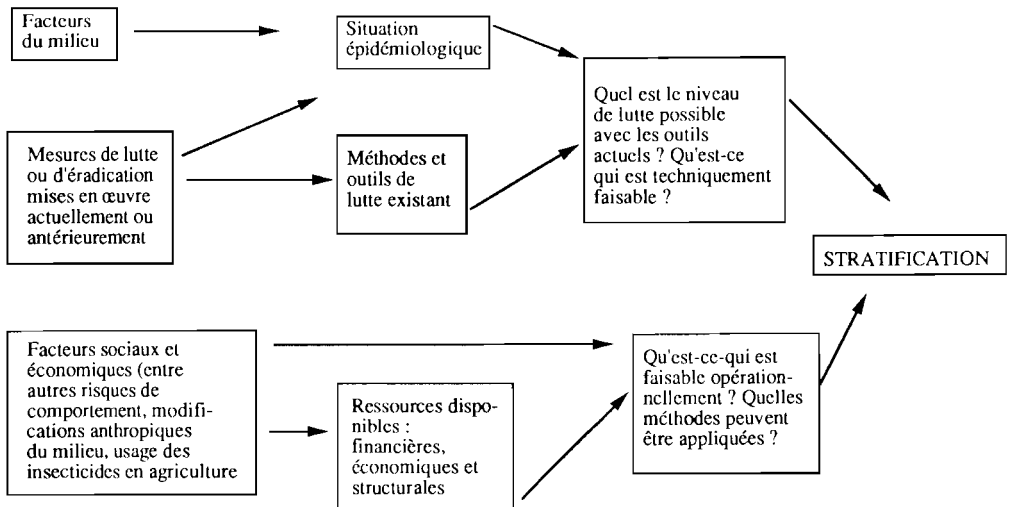
Dans ces contextes épidémiologiques aux assises fragiles, on ne peut plus se limiter à une prise en compte de la situation actuelle et il faut garder une vue prospective sur l'évolution possible de l'endémie palustre. C'est une tâche ardue à mener au niveau national, voire provincial, qui exclut toute généralisation.

### 2.2. STRATIFICATION ET LUTTE ANTIPALUDIQUE

La stratification, au sens donné par l'OMS à ce terme, prend en compte non seulement les caractéristiques épidémiologiques, mais également les possibilités d'exécution des opérations de lutte antipaludique. Elle est considérée comme le préalable à leur mise en œuvre.

Kouznetsov et al (1986) ont résumé l'ensemble des déterminants de la stratification dans le schéma suivant (Fig. 18).

FIGURE 18  
SCHÉMA DE STRATIFICATION PROPOSÉ PAR L'OMS



#### BIBLIOGRAPHIE

- BRUCE-CHWATT J.L. ET DE ZULUETA J., « The Rise and Fall of malaria in Europe », *Oxford Univ. Press.*, London, 1980, 240p.
- CARNEVALE P., ROBERT V., GAZIN V., BOUDIN C., RICHARD A., MOLEZ J.F., AGOKBETO M., CHIPPAUX J.P. ET MOUCHET J., « Principaux faciès épidémiologiques du paludisme en Afrique au Sud du Sahara. », *Bull Ifan*, Dakar, 1990, 48.
- KOUZNETSOV R.L., MOLINEAUX L. ET BEALES P.F., « Stratification of malaria situations in tropical Africa for the development of malaria control within Primary Care Strategy. », *WHO/MAL/86*, 1986, 10, 28, 17p.
- MACDONALD G., « The epidemiology and control of malaria. », *Oxford University Press*, London, 1957, p. 201.
- OMS, « Conférence sur le paludisme en Afrique équatoriale. », Kampala, Ouganda, 1950, *Rapport. Techn. OMS Éd.*, Genève, 1951, 38.
- OMS, « Situation sur le paludisme dans le monde 1988. », *Rapp. Trim. Statis. Mond.*, 1990, 43.

TROISIÈME PARTIE

# CLINIQUE





# SYMPTOMATOLOGIE

M. DANIS

## GÉNÉRALITÉS

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et leur gravité et dépendent à la fois du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire). Elles vont de l'accès fébrile aigu, avec ou sans défaillance viscérale grave, au parasitisme sanguin prolongé quasi asymptomatique, en passant par un paludisme sub-aigu et chronique avec anémie et cachexie.

## 1. SYMPTOMATOLOGIE COMMUNE

Certains tableaux cliniques sont communs à toutes les espèces plasmodiales, même si l'on observe des nuances ou des degrés dans l'intensité des signes selon le parasite : ce sont les *accès simples* qui comprennent la *primo-invasion* et les *accès de reviviscence schizogonique à fièvre périodique*. De même le *paludisme viscéral évolutif* (parfois appelé cachexie palustre) peut en principe être déterminé par toutes les plasmodies. Ils seront décrit ci-dessous. En revanche d'autres tableaux sont spécifiques ou compliquent une infection par une espèce précise : l'*accès pernicieux* (neuropaludisme), la fièvre tierce maligne et la fièvre bilieuse hémoglobinurique pour *P. falciparum*, la néphrite quartane pour *P. malariae*. Enfin l'âge de l'hôte (enfant) ou son état (femme enceinte) impriment des particularités cliniques. Ces tableaux spécifiques seront abordés dans les chapitres particuliers à chaque plasmodium ou selon le terrain.

### 1.1. ACCÈS DE PRIMO-INVASION

Par définition, il apparaît chez un sujet neuf, non immun, c'est-à-dire chez l'enfant de 4 mois à 4 ans autochtone d'une zone d'endémie, mais aussi à tout âge, y compris chez l'adulte, pour les sujets récemment transplantés d'une région exempte de paludisme vers une zone d'endémie, pour peu qu'ils ne se soumettent pas à une prévention efficace.

*L'incubation*, encore appelée phase prépatente dure habituellement 7 à 21 jours, mais parfois plusieurs mois. Elle est cliniquement muette.

*L'invasion* est marquée par une fièvre progressivement croissante qui devient continue, en plateau ou à grandes oscillations irrégulières avec plusieurs pics par jour, atteignant 39° à 40°C. Cette fièvre n'est jamais, à ce stade initial, à périodicité régulière. Elle s'accompagne d'un malaise général avec myalgies, céphalées et douleurs abdominales souvent au premier plan. Des nausées ou vomissements et parfois une diarrhée s'y ajoutent. Ce tableau de gastro-entérite fébrile chez un céphalalgique est d'autant moins évocateur qu'à l'examen la rate n'est pas palpable au début, bien que l'hypochondre gauche puisse être sensible. Le foie est parfois augmenté de volume et douloureux. Un bouquet d'herpès labial est souvent noté, ainsi qu'une diminution de la diurèse avec urines foncées contenant des traces de protéines.

*Le diagnostic* est difficile et l'on cherche à écarter une entéro-virose, une arbo-virose (dengue), une salmonellose, une méningite lymphocytaire aiguë si les céphalées sont intenses (mais il n'existe pas de vraie raideur méningée et le liquide céphalo-rachidien est normal). Le paludisme est systématiquement évoqué en zone d'endémie,

parfois avec excès. Il ne l'est pas toujours ailleurs si l'on ne recueille pas à l'interrogatoire la notion d'un séjour récent, même bref, en région impaludée. La certitude diagnostique sera apportée par le frottis sanguin ou la goutte épaisse qui montre le plasmodium et en précise l'espèce.

*L'évolution* d'une primo-infection correctement traitée est favorable en quelques jours. En revanche, spontanément, la fièvre va persister avec des rémissions et de recrudescences pendant 8 à 15 jours. Elle peut devenir intermittente, survenant tous les 2 ou 3 jours et une splénomégalie apparaît alors. Le risque de passage à l'accès pernicieux, s'il s'agit de *P. falciparum* est permanent. Pour les autres espèces, la guérison spontanée est possible, mais des accès de reviviscence ultérieurs, des mois plus tard, ne sont pas exclus.

*Les formes cliniques* de la primo-invasion ne sont que des variantes symptomatiques : la fièvre rémittente est caractérisée par l'importance des pics fébriles, l'existence de brèves rémissions de quelques heures, un syndrome infectieux sévère et une hépatomégalie. On parle de « rémittente bilieuse » lorsque s'y ajoute un ictère ou un sub-ictère conjonctival. Ces fièvres rémittentes, bilieuses ou non, surviennent chez des sujets non immuns qui ont subi une infection massive. A l'inverse, les formes invasives frustrées, pauci symptomatiques, rares avec *P. falciparum*, sont fréquentes avec les autres espèces. L'invasion apyrétique relèverait de souches à incubation prolongée.

## 1.2. ACCÈS PALUSTRES À FIÈVRE PÉRIODIQUE

Encore appelée accès intermittent, il correspond à un accès de reviviscence schizogonique, par « réveil » d'un hypnozoïte intra-hépatique, pour *P. vivax* et *P. ovale*, ou par exacerbation d'une schizogonie sanguine latente pour *P. malariae*. Il peut suivre immédiatement une primo-invasion pour *P. falciparum*, mais fréquemment, pour les autres espèces, il apparaît plusieurs mois ou années après, alors que l'accès initial a été oublié, est passé inaperçu, ou ne s'était pas déclaré. En zone d'endémie, il peut s'observer à tout moment dans l'année, même en dehors de la saison de transmission, et chez le voyageur, longtemps après le dernier séjour en zone tropicale.

Chaque accès se déroule d'une manière stéréotypée, beaucoup plus aisément identifiable que l'accès de primo-invasion, et se caractérise par la succession de 3 stades — frissons, chaleurs, sueurs — et leur répétition selon un rythme régulier. Parfois précédé de quelques prodromes, toujours identiques chez un même malade (céphalées, nausées, herpès labial), il débute brutalement, en fin de journée ou la nuit et dure une dizaine d'heures :

— stade de frissons : agité de violents frissons, le malade se plaint d'une sensation de froid intense, quelque soit la température extérieure ; la température s'élève à 39°C ; la rate s'hypertrophie, la pression artérielle baisse ; ce stade dure une heure environ ;

— stade de chaleur : les frissons cessent, la peau est sèche et brûlante ; la température atteint 40° - 41°C. La rate, toujours palpable, diminue de volume ; ce stade dure 3 - 4 heures ;

— stade des sueurs : des sueurs abondantes baignent le malade ; la température s'effondre brusquement, avec une phase d'hypo-thermie ; la pression artérielle remonte ; ce stade dure 2 à 4 heures. Il est parfois suivi d'une singulière sensation d'euphorie ou de bien-être.

*Le rythme des accès* est variable selon l'espèce plasmodiale. Ils surviennent tous les 2 jours lorsque la schizogonie est de 48 heures et réalise alors une fièvre tierce (*P. vivax*, *P. ovale* et parfois *P. falciparum*) avec accès de frissons-chaleurs-sueurs le 1er, 2ème, 3ème, le 5ème jour, ..., ou bien tous les 3 jours pour une schizogonie de 72 heures et détermine une fièvre quarte (*P. malariae*), avec accès le 1er, 4ème, le 7ème jour, ... Des accès moins régulièrement rythmés sont parfois observés : la fièvre

quotidienne ou double tierce alternée releverait de deux cycles schizogoniques décalés de 24 heures.

Le diagnostic est rapidement évoqué sur la succession de ces trois stades au cours de chaque accès et leur répétition régulière sur un rythme tierce ou quarte, avec palpation d'une splénomégalie. Il est confirmé par la découverte des hématozoaires dans le sang. On élimine ainsi les fièvres pseudopalustres, dues en particulier à l'infection des canaux biliaires ou des voies urinaires : angiocholite, urétéro-pyélonéphrite.

L'évolution est rapidement favorable sous traitement. Spontanément la fièvre disparaît également après 8 à 12 accès, chez un malade qui devient anémique et asthénique. Des rechutes à distance sont possibles selon l'espèce plasmodiales en cause et la souche.

### 1.3. PALUDISME VISCÉRAL ÉVOLUTIF (PVE)

Il survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations palustres massives et répétées, ne se soumettant pas à une prophylaxie ou à un traitement efficaces et qui se situent au début de la période d'acquisition de l'immunité.

Ce sont donc des enfants des régions rurales d'endémie, entre 2 et 5 ans, parfois plus âgés dans les zones de savane à transmission saisonnière. Depuis 1985-1986 en Afrique sub-saharienne, on observe également des équivalents de PVE chez des adultes originaires des pays du Nord, expatriés depuis des années et se soumettant à une prophylaxie ou à des traitements par la chloroquine : alors qu'ils étaient auparavant indemnes ou rapidement guéris de tout paludisme, infectés par des souches de *P. falciparum* semi-résistantes qui apparaissent alors, ils développent un tableau inhabituel. Le médicament devenu peu efficace remplace dans leur cas, la prémunition en cours de constitution des enfants autochtones.

La symptomatologie du PVE est sub-aiguë ou chronique : elle associe une anémie avec pâleur, asthénie, anorexie, parfois dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, souffle systolique anorganique. La splénomégalie, constante chez l'enfant, est volumineuse et sensible. La température est variable : souvent, sur un fond sub-fébrile à 37°5 surviennent des poussées intermittentes à 38°-38°5 ; parfois le décalage thermique, trop discret, n'est même pas noté. Ce tableau d'évolution prolongée entraîne chez l'enfant un retard staturo-pondéral parfois considérable (« cachexie palustre » des anglo-saxons). Chez l'adulte l'anorexie très marquée avec nausées, diarrhées, détermine un amaigrissement rapide ; la splénomégalie est souvent moins importante que chez l'enfant ou peut manquer.

Le diagnostic, hors du contexte de l'enfant en zone tropicale, peut être difficile et s'égarer vers une maladie hématologique. L'hémogramme confirme l'importance de l'anémie et révèle une leuconéutropénie, une thrombopénie et une VS augmentée. Il existe une hypergammaglobulinémie avec élévation des IgM et surtout des IgG. De rares hématozoaires sont mis en évidence de façon intermittente à la goutte épaisse, alors que le séro-diagnostic décèle un taux élevé d'anticorps antipalustres.

L'évolution non traitée est variable selon l'espèce plasmodiale : survenue de complications, poussées aiguës, ou lente disparition des troubles lorsque l'immunité devient efficace, laissant persister chez certains sujets une splénomégalie modérée séquelle. Sous traitement antipaludique, la guérison est lente mais spectaculaire.

## 2. PARTICULARITÉS SYMPTOMATIQUES LIÉES AUX ESPÈCES

### 2.1. PALUDISME À *PLASMODIUM FALCIPARUM*

L'aptitude de *P. falciparum* à déterminer des parasitémies élevées et à encombrer la circulation sanguine dans les capillaires viscéraux, confère au paludisme dû à cette espèce une gravité particulière : il est le seul à pouvoir être la cause directe de la mort par accès pernicieux. En revanche, sa longévité ne dépassant guère deux mois, il

n'existe pas de véritables rechutes, seulement des recrudescences en cas de traitement insuffisant. Mais en zone d'endémie, les réinfections sont fréquentes.

### 2.1.1. ACCÈS « SIMPLES » DE PRIMO-INVASION OU DE RÉINVASION

Par définition, les accès « simples » ne comportent pas de signes de malignité, mais ils peuvent à tout moment évoluer vers l'accès pernicieux. Leur symptomatologie diffère peu de celle décrite précédemment (Cf : 1.1.) sauf par le caractère plus intense des manifestations observées. Globalement, ces accès simples à *P. falciparum* représente 90 % des cas dus à cette espèce.

L'incubation est la plus courte que l'on puisse observer dans le paludisme : 7 jours au minimum, 10 à 15 jours en moyenne, moins de 2 mois dans 90 % des cas.

Lors de l'invasion, la fièvre est toujours élevée, les céphalées frontales ou occipitales, les courbatures et les troubles digestifs sont particulièrement intenses. Lors des recrudescences ou des réinvasions, la fièvre peut prendre un caractère périodique avec un rythme tierce (48 h), en fait souvent irrégulier, ou plus bref (36 h). La séquence frissons-chaleur-sueurs n'est jamais nettement réalisée.

L'évolution spontanée est parfois favorable après une quinzaine de jour de fièvre et une anémie plus marquée que dans les autres espèces, mais à tout moment, plane le risque d'évolution maligne vers l'accès pernicieux, surtout lorsque l'invasion a revêtu la forme clinique d'une fièvre rémittente.

### 2.1.2. ACCÈS PERNICIEUX ET ACCÈS GRAVES OU COMPLIQUÉS

Il constitue le grand drame du paludisme et reste responsable, en dépit des traitements d'un grand nombre de mort. Pour les spécialistes francophones l'accès pernicieux au sens strict est défini par l'existence de signes neurologiques aigus au cours d'un paludisme à *P. falciparum* : c'est une neuropaludisme réalisant une encéphalopathie aiguë fébrile (« cerebral malaria » des anglo-saxons). Pour les experts internationaux de l'O.M.S., l'élargissement de cette définition à d'autres manifestations de défaillance viscérale paraît utile pour mieux cerner la gravité du pronostic et poser l'indication d'un traitement d'urgence par voie intraveineuse (Cf : tableau 8).

Ces accès graves surviennent préférentiellement chez des sujets non immuns, enfants ou adultes récemment soumis à l'infection palustre, mais ne représentent heureusement que 6 à 10 % des accès à *P. falciparum*, sans que l'on comprenne pourquoi, à même niveau d'infection et d'immunité apparent, certains individus échappent à cette forme maligne.

*Début* : L'accès pernicieux débute soit progressivement, soit brutalement. A début progressif, il est marqué par l'installation d'une fièvre accompagnée des symptômes décrits lors de l'accès de primo-invasion (Cf : 1.1. et 2.1.1.), mais l'examen clinique attentif peut révéler une note neurologique (intensité des céphalées, ou prostration) qui augure mal de l'évolution.

A début brutal il foudroie un sujet en pleine santé, souvent un jeune enfant, qui en quelques heures sombre dans un coma fébrile.

*Phase d'état* : Elle associe fièvre, troubles neurologiques et d'autres manifestations de défaillance viscérale grave. Le tableau 8 précise les manifestations qui définissent un accès grave ou compliqué.

— La fièvre, quasi constante (elle est exceptionnellement absente le premier jour), atteint 39° - 40°C. Elle peut dépasser 41°C dans 1/3 des cas et est alors de mauvais pronostic. Le pouls est accéléré, souvent plus que ne le voudrait la fièvre, mais la pression artérielle est peu modifiée.

TABLEAU 8

**DÉFINITION D'UN PALUDISME À PLASMODIUM FALCIPARUM GRAVE  
OU COMPLIQUÉE**

*(accès pernicleux pro parte)*

**A. PRÉSENCE DE FORMES ASEXUÉES DE P. FALCIPARUM A L'EXAMEN SANGUIN ET D'UNE OU PLUSIEURS DES 10 MANIFESTATIONS MAJEURES SUIVANTES :**

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. NEURO-PALUDISME : Coma stade II ou plus</li> <li>2. CRISES CONVULSIVES GÉNÉRALISÉES RÉPÉTÉES<br/>(plus de 2 par 24 h ; plus de 15 mn de phase post-critique)</li> </ol>  | } | Accès pernicleux<br><i>stricto sensu</i> |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>3. ANÉMIE GRAVE (normocytaire, Ht &lt; 15-20 %, Hb &lt; 5-6 g/dl)</li> <li>4. INSUFFISANCE RÉNALE<br/>(diurèse &lt; 400 ml ou &lt; 12 ml/kg/24 h ; créatinine &gt; 265 µmol/l).</li> <li>5. ŒDEME PULMONAIRE<br/>(ou syndrome de détresse respiratoire aiguë)</li> <li>6. HYPOGLYCÉMIE (&lt; 2,2 mmol/l ou 0,4 g/l)</li> <li>7. COLLAPSUS CIRCULATOIRE</li> <li>8. HÉMORRAGIE DIFFUSE (ou CIVD)</li> <li>9. HÉMOGLOBINURIE MASSIVE</li> <li>10. ACIDOSE SANGUINE (pH. Art &lt; 7,25 ; ou Bicar. &lt; 15 mmol/l).</li> </ol> |   |  |

**B. AUTRES MANIFESTATIONS CONTINGENTES, NE SUFFISANT PAS À ELLES SEULES À DÉFINIR L'ACCÈS GRAVE :**

1. Obnubilation ou prostration moins marquée que le coma stade II
2. Parasitémie élevée (> 5 % chez un sujet non-immun)
3. Ictère (clinique, ou bilirubine > 50 µmol/l ou > 30 mg/l)
4. Hyperthermie (≥41 °C) ou hypothermie (≤ 36 °C)

*D'après : O.M.S., Division of control of tropical diseases, « Severe and complicated malaria. », Trans. Roy. Soc. Med. Hyg., 1990, 84, Suppl. 2. 1-65.*

— Les signes neurologiques : les troubles de la conscience sont les plus fréquents, de l'obnubilation au coma profond. Mais pour différencier ce qui relève de l'hyperpyrexie, du neuropaludisme vrai, il est souhaitable de ne poser le diagnostic d'encéphalite palustre que devant un coma de stade II ou plus (pas de réaction d'éveil, réponses motrices inadaptées). L'évaluation de la profondeur du coma est rapidement réalisée grâce à une échelle de Glasgow (Tableau 9). Un score de 6 à 7 ou moins est obtenu. Chez l'enfant trop jeune pour parler une échelle simplifiée doit être utilisée (Tableau 9). En général il s'agit d'un coma calme, avec hypotonie, mais il peut être entrecoupé de crises d'hypertonie paroxystique avec rigidité de décérébration ou de

décortication, ou attitude en opisthotonos et plafonnement du regard, pouvant faire discuter un tétanos. Bien qu'il existe habituellement pas de raideur méningée, ni d'autres signes méningés au cours de l'accès pernicieux, l'hypertonie peut laisser un doute. Cliniquement un diagnostic de méningite aiguë bactérienne ou virale se discute. Mais à la ponction lombaire, le liquide céphalo-rachidien est limpide, n'est pas hypertendu et ne contient pas ou peu d'éléments cellulaires. La protéinorachie est nulle ou à peine modifiée ( $\leq 0,5$  g/l).

TABLEAU 9  
ÉVALUATION DE LA PROFONDEUR DU COMA AU COURS DE L'ACCÈS PERNICIEUX  
Utilisation d'une échelle du type « Score de Glasgow » et adaptation aux enfants trop jeunes pour parler d'après M. Molyneux

ADULTES	ENFANTS
<p><i>Ouverture des yeux</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– spontanée, volontaire ..... 4</li> <li>– aux ordres ..... 3</li> <li>– à la douleur..... 2</li> <li>– pas de réponse..... 1</li> </ul> <p><i>Réponse verbale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– malade orienté..... 5</li> <li>– malade confus..... 4</li> <li>– propos délirants..... 3</li> <li>– inintelligibles..... 2</li> <li>– pas de réponse..... 1</li> </ul> <p><i>Réponse motrice (membres)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– aux ordres..... 6</li> <li>– à la douleur..... 5</li> <li>– adaptée avec retrait..... 4</li> <li>– inadaptée en flexion..... 3</li> <li>– inadaptée en extension..... 2</li> <li>– pas de réponse..... 1</li> </ul>	<p><i>Mouvements oculaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bien adaptés ..... 1 (par Ex. : suit le visage maternel)</li> <li>– inadaptés..... 0</li> </ul> <p><i>Réponse verbale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– cri adapté..... 2</li> <li>– gémissement ou cri inadapté..... 1</li> <li>– pas de réponse..... 0</li> </ul> <p><i>Réponse motrice</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– localise un stimulus douloureux*..... 2</li> <li>– écarte le membre pour échapper à la douleur**..... 1</li> <li>– inadaptée ou pas de réponse ... 0</li> </ul> <p>* frottement d'une jointure du doigt sur le sternum du malade. ** pression ferme sur l'ongle du pouce avec un crayon, placé horizontalement.</p>
<p><i>Score total : minimum 3, maximum 15</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal ou presque = ..... 13-15</li> <li>Obnubilation stade I = ..... 8-12</li> <li>Coma Stade II = ..... 6-7</li> <li>Coma Stade III = ..... 4-5</li> <li>Coma Stade IV = ..... 3</li> </ul>	<p><i>Score total : minimum 0, maximum 5</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal = ..... 5</li> <li>Obnubilation = ..... 4</li> <li>Coma stade II = ..... 3-2</li> <li>Coma Stade III = ..... 1</li> <li>Coma Stade IV = ..... 0</li> </ul>

— Les convulsions constituent le deuxième signe neurologique fréquent : elles sont plus souvent généralisées que localisées et relèvent de l'encéphalite palustre lorsqu'elles sont répétées (plus de deux crises par 24 heures), déterminant parfois un état de mal convulsif, et qu'elles sont suivies d'une phase de troubles de la conscience post-critique durent plus de 15 minutes. Distinguer une simple convulsion hyperpyrétique chez l'enfant d'un accès pernicieux peut être difficile si l'on ne prend pas en compte ces critères.

— Les autres signes neurologiques sont variables dans le temps et dans leur localisation, témoignant de la souffrance cérébrale diffuse et jamais d'un déficit focalisé : paralysies fugaces, signes d'atteinte pyramidale variable, abolition de

réflexes ostéo-tendineux. Chez un sujet sans trouble de la conscience des manifestations psychiatriques (bouffée délirante) sont parfois observées au début. Des troubles cérébelleux (ataxie avec hypotonie et nystagmus) ont été observés dans 2 circonstances : parfois en pleine phase aiguë de l'accès, plus souvent au décours du coma. Ils sont transitoires.

— L'anémie, toujours présente au cours de l'accès pernicieux, est plus ou moins marquée au début. Elle est particulièrement fréquente et profonde chez l'enfant en Afrique. Elle se traduit alors par dyspnée, tachycardie, bruit de galop et suffit à caractériser un accès grave lorsque l'hématocrite est inférieure à 15 % ou l'hémoglobine inférieure à 5 g/dl.

— Les signes de défaillance hépatique sont parfois présents mais leur interprétation n'est pas univoque. L'ictère ou le sub-ictère conjonctival, fréquemment observé chez l'adulte relève à la fois de l'hémolyse, et d'un trouble des fonctions hépatiques (élévation de la bilirubine libre et conjuguée). On palpe souvent une hépatomégalie sensible chez les adultes non immuns et les enfants. Le taux d'albumine sérique peut s'abaisser, mais la cytolyse est discrète ou absente (transaminases modérément élevées).

— La splénomégalie est rarement présente au début d'un accès pernicieux. Elle apparaît secondairement dans un tiers des cas seulement, et constitue alors un signe de bon pronostic.

— L'insuffisance rénale prend deux aspects :

Le plus souvent elle est fonctionnelle avec oligurie mais persistance d'une concentration uréique urinaire correcte et cédera sous réhydratation. Plus rarement il s'agit d'une défaillance rénale aiguë organique, avec oligo-anurie (diurèse inférieure à 400 ml par 24 h chez l'adulte ou à 12 ml/kg et par 24 h chez l'enfant) et élévation de la créatinine (supérieure à 265  $\mu\text{mol/l}$ ). La défaillance rénale s'accompagne parfois d'une polyurie trompeuse. Cette insuffisance rénale organique, plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant, est de mauvais pronostic, mais si l'on parvient à passer la phase aiguë grâce aux mesures d'épuration extra rénale, elle guérit sans séquelle.

— L'œdème pulmonaire est une complication rare mais grave de l'accès pernicieux. On l'observe plutôt chez l'adulte que chez l'enfant. Devant une dyspnée aiguë avec signes auscultatoires d'œdème deux situations doivent être distingués. Soit la réhydratation a été trop généreuse et il s'agit d'une surcharge liquidienne, avec élévation de la pression veineuse centrale, que l'on pourra corriger. Soit il s'agit d'un poumon lésionnel palustre, ressemblant au « syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte », avec une pression veineuse centrale normale ou basse. Cette deuxième situation apparaît plus volontiers au 2ème ou 3ème jour de traitement d'un accès pernicieux, chez une malade ayant souvent simultanément une forte parasitémie, une insuffisance rénale et qui peut être une femme enceinte. Elle est, en dépit des mesures thérapeutiques, de très mauvais pronostic.

— Le collapsus circulatoire est également rarement observé au cours de l'accès pernicieux : le système cardiovasculaire résiste remarquablement habituellement même si les pressions artérielles mesurées sont à la limite inférieure à la normale. Cependant dans quelques cas on observe un véritable tableau de choc, qui fait partie de la forme algide de l'accès pernicieux. La température est basse ( $< 36^\circ\text{C}$ ), la peau cyanosée, une douleur thoraco-abdominale intense est parfois notée. Ce tableau s'observe plus volontiers chez des patients ayant un œdème pulmonaire, une acidose métabolique ou chez des sujets gravement déshydratés avant leur prise en charge (enfants diarrhéiques et fébriles). Il faut toujours suspecter devant un choc au cours d'un accès à *P. falciparum*, une surinfection bactérienne, en particulier une septicémie à germe gram négatif.

— Des signes d'hémorragie diffuse ou une hémoglobinurie massive sont parfois observés. Saignement gingival, épistaxis, pétéchie, hémorragie sous conjonctivale, associés à des signes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) sont notés chez

moins de 10 % des adultes en Asie du Sud-Est, exceptionnellement en Afrique. la thrombopénie, quasi constante au cours de tout accès à *P. falciparum*, ne relève pas habituellement d'une CIVD.

Certains patients présentent une hémolyse aiguë, plus importante que ne le voudrait la parasitémie, pourtant élevée, mesurée dans le sang périphérique. Elle s'accompagne d'un ictère, d'une insuffisance rénale avec urines foncées voire rougeâtres. Parasitémie élevée, absence de prise préalable de quinine, la distingue de la fièvre bilieuse hémoglobininurique (Cf : Infra 2.1.3.). L'administration d'un médicament capable de déclencher une hémolyse chez un sujet déficitaire en enzyme érythrocytaire (G-6-PD) doit être recherchée.

— L'hypoglycémie est beaucoup plus fréquente au cours de l'accès pernicieux qu'il n'était classique de le dire. Chez l'enfant, en Afrique, elle est présente dans 15 à 30 % des cas, avant tout traitement et constitue un signe de fâcheux pronostic lorsqu'elle est inférieure à 2,2 mmol/l (< 0,4 g/l). Chez l'adulte elle est plus rare, mais s'observe cependant, en particulier chez la femme enceinte. Elle est alors souvent déclenchées par la quinine, dont l'effet hyperinsulinémiant est alors particulièrement net.

Au total, qu'ils s'agissent d'un coma fébrile, inauguré ou suivi de crises convulsives (neuropaludisme) ou d'une anémie aiguë, l'accès pernicieux, grave ou compliqué est une urgence diagnostique et thérapeutique. Il suffit d'avoir recueilli l'une des 10 manifestations majeures indiquées dans le tableau 8 pour juger du mauvais pronostic et imposer le traitement immédiat. Cependant rien n'est plus rapidement évolutif qu'un accès à *P. falciparum* et l'observation d'une ou plusieurs des 4 manifestations dites contingentes du tableau 8, requiert une grande vigilance et l'attitude pratique ne diffère guère. La présence de *P. falciparum* sur le frottis sanguin ou sur la goutte épaisse doit toujours être confirmée mais l'intensité de la parasitémie n'est pas constamment corrélée à la gravité des signes. Cependant une parasitémie supérieure à 5 % (250 000 parasites par  $\mu$ l de sang) chez un sujet non immun est de mauvais pronostic. Les jeunes enfants des zones d'endémie tolèrent parfois des parasitémies plus élevées sans signe de gravité.

*Évolution* : elle dépend de la rapidité et de la qualité du traitement. En plus des 10 manifestations majeures (tableau 8) qui définissent l'accès pernicieux, grave ou compliqué et qui constituent tous des signes de mauvais pronostic, le retard à la mise en route d'un traitement antiparasitaire par voie veineuse est également déterminant dans le survenue d'une issue fatale. Non traité un accès pernicieux est mortel en 2 à 3 jours. Mais même traité sans trop de retard, la mortalité reste de 10 à 30 % selon les études et les pays. En revanche, lorsque l'évolution est favorable, parfois après une phase de coma et/ou d'insuffisance rénale prolongés, surtout chez l'adulte, la guérison se fait sans séquelles. Malheureusement chez l'enfant des séquelles neurologiques sont possibles (Cf : « Paludisme et l'enfant »).

### 2.1.3. FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE

Il s'agit d'un syndrome lié au paludisme à *P. falciparum* plus que d'une forme clinique de l'affection, observé entre 1910 et 1940 par les malariologues français et anglais (et appelé « blackwater fever » par ces derniers). Il survient chez des européens expatriés, depuis plusieurs mois ou années en zone tropicale, ayant des antécédents d'accès à *P. falciparum*, et prenant irrégulièrement une prophylaxie et/ou des traitements par la quinine. Le rôle déclenchant d'une prise de quinine (allergie ?) ou d'une infection intercurrente virale ou bactérienne est fréquemment retrouvé. Le début est brutal avec lombalgies, pâleur, fièvre. Rapidement apparaissent un ictère, une chute tensionnelle, une oligurie avec urines rouge-Porto, témoignant de l'hémolyse intravasculaire massive et confirmée par l'anémie, l'insuffisance rénale et l'hémoglobininurie. En revanche la parasitémie est nulle ou modérée ce qui distingue ce syndrome d'un accès pernicieux. On discute un accident d'hémolyse médicamenteuse chez un déficitaire en enzyme érythrocytaire. Le pronostic, mauvais, dépend de la



capacité à pouvoir instituer rapidement une réanimation avec exanguinotransfusion et épuration extra-rénale.

Le fièvre bilieuse hémoglobinurique n'a pratiquement plus été observée pendant la période où les amino-4-quinoléines ont remplacé la quinine en prophylaxie et traitement des accès simples. On craint de voir réapparaître ce syndrome, si la chloroquino-résistance de *P. falciparum* oblige à utiliser de nouveau la quinine ou des médicaments chimiquement proches comme la méfloquine, en cures répétées.

TABLEAU 10  
DIFFÉRENCES ENTRE ACCÈS GRAVES À *P. FALCIPARUM* CHEZ L'ENFANT  
ET CHEZ L'ADULTE

	ENFANTS	ADULTES
DÉBUT AVEC TOUX	FRÉQUENTS	RARE
DURÉE DE LA PHASE PRÉ-PERNICIEUSE	COURTE (1-2 jours)	MOYENNE (< 2 jours)
CONVULSIONS (signification)	FRÉQUENTES (hyperthermie ou hypoglycémie ?)	MOINS FRÉQUENTES (encéphalite ou hypoglycémie ?)
ICTÈRE	RARE	FRÉQUENT
PARASITÉMIE INITIALE	ÉLEVÉE > 500 000/mm <sup>3</sup>	VARIABLE 5 000 à 100 000/mm <sup>3</sup>
HYPOGLYCÉMIE	FRÉQUENTE (précède le Tt.)	RARE (ou induite par quinine spécialement chez la femme enceinte)
INSUFFISANCE RÉNALE ORGANIQUE	RARE	FRÉQUENTE
ŒDÈME PULMONAIRE	RARE	MOINS RARE
DURÉE DU COMA SOUS TRAITEMENT	BRÈVE (1-2 jours)	LONGUE (2-4 jours)
SÉQUELLES NEUROLOGIQUES	POSSIBLES (= 10 % des cas)	RARES

*D'après Molyneux, Liverpool School of Tropical Medicine, In : Severe and complicated malaria., O.M.S., 1990.*

## 2.2. PALUDISME À *PLASMODIUM VIVAX*

*P. vivax* détermine habituellement des accès fébriles sans gravité. L'accès de primo-invasion survient après une incubation silencieuse de 12 à 21 jours, parfois de 6 à 9 mois pour certaines souches. La symptomatologie est typique (Cf : 1.1.), souvent moins intense que celle déterminée par *P. falciparum*, avec rarement des tableaux de fièvre rémittente. On n'observe jamais d'accès pernicleux ; les manifestations neurologiques attribuées en Chine du Sud à un *P. vivax multinucleatum* ne relèvent peut-être pas uniquement du parasite.

Les accès de reviviscence à fièvre périodique sont fréquents, typiques dans leur expression de fièvre tierce bénigne (Cf : 1.2.) et surviennent en l'absence de traitement radical, à un rythme variable selon les souches : tous les mois et demi, tous les 6 mois, ou tous les 9-10 mois. On peut les observer 2 à 4 ans après la dernière infection.

Le paludisme viscéral évolutif à *P. vivax* n'a pas de particularité (Cf : 1.3.) sauf de ne survenir qu'en l'absence de tout traitement par les quinoléines auxquelles le parasite est toujours sensible.

### 2.3. PALUDISME À *PLASMODIUM OVALE*

Proche du paludisme à *P. vivax*, il en partage la bénignité. L'incubation varie de 15 jours à plusieurs mois. L'accès de primo-invasion est souvent frustré et ignoré, voire absent. Les accès de reviviscence évoluent sur un rythme de tierce. Ils se répètent rarement en l'absence de ré-infection, mais parfois jusqu'à 5 à 7 ans après le dernier séjour en zone d'endémie.

### 2.4. PALUDISME À *PLASMODIUM MALARIAE*

Il est surtout remarquable par le rythme quarte des accès de fièvre périodique (Cf : 1.2.). La primo-invasion, frustrée, passe souvent inaperçue. En l'absence de traitement une parasitémie érythrocytaire extrêmement basse, infraclinique et indétectable par les méthodes classiques, peut persister des années, jusqu'à 20 ou 30 ans, et déterminer brusquement une fièvre quarte.

La néphrite quartane est une néphropathie glomérulaire sévère, révélée, après des années d'infection chronique, par un syndrome néphrotique chez l'enfant (Cf : « Paludisme chez l'enfant »), de pronostic réservé malgré un traitement du paludisme et de la néphropathie. C'est la seule complication grave de ce plasmodium, mais son incidence diminue lorsque les opérations de lutte antipaludique font baisser la prévalence des porteurs de *P. malariae*.

## 3. PARTICULARITÉS SYMPTOMATIQUES LIÉES AU TERRAIN

### 3.1. SPLÉNOMÉGALIE ET PALUDISME

La rate, organe essentiel de défense contre le paludisme, intervient par la séquestration d'hématies parasitées et sans doute d'hématies saines sensibilisées par des antigènes plasmodiaux solubles. Elle participe également au déclenchement précoce des mécanismes immunitaires cellulaires et humoraux. En témoigne la gravité des accès palustres chez les sujets splénectomisés et chez ceux dont la rate n'est plus fonctionnelle (drépanocytaire homozygote). L'hypertrophie de la rate a été signalée dans les paragraphes précédents pour chacun des tableaux cliniques : splénomégalie tardive et modérée des accès de primo-invasion, rare (1/3 des cas) mais de bon pronostic dans l'accès pernicieux, fréquente mais de taille rapidement variable au cours des accès de reviviscence à fièvre périodique, volumineuse et chronique au cours du paludisme viscéral évolutif (PVE). Chez l'enfant entre 4 mois et 10 ans la fréquence des splénomégalies est considérée comme un bon indice de l'intensité de la morbidité palustre (Cf : « Évaluation de l'endémie palustre », 3.1.3. ). Dans les zones d'endémie palustre stable elle disparaît progressivement entre 10 et 15 ans, témoignant de l'acquisition de l'immunité. Quelques adolescents gardent cependant une splénomégalie modérée, dure, sans retentissement, qui persistera indéfiniment.

Bien différent est le tableau de la « splénomégalie tropicale idiopathique » (STI) : son diagnostic repose sur quatre critères : splénomégalie volumineuse, environnement tropical, âge adulte, absence d'étiologie démontrée. Le tableau s'observe dans les régions de paludisme hyper- ou holo-endémique chez environ 2 % des adultes. Le signe essentiel est une grosse rate, atteignant ou dépassant l'ombilic, ferme, indolore. Les patients, femmes plus qu'hommes, se plaignent parfois d'une

pesanteur de l'hypochondre gauche, et d'asthénie. Ils sont souvent pâles, amaigris mais apyrétiques. L'évolution, lente, est parfois défavorable du fait d'une rupture traumatique de la rate d'une infection bactérienne, ou d'une transformation lymphomateuse. Biologiquement il existe une pancytopenie, mais surtout une élévation considérable d'immunoglobulines M polyclonales (7 à 15 g/l d'IgM). Simultanément, alors que la recherche d'hématozoaire est presque toujours négative dans le sang, on mesure un taux très élevé d'anticorps palustres, dirigés contre les stades érythrocytaires, en partie de classe IgM. Un traitement antipaludique prolongé (plusieurs mois) entraîne une diminution lente, dans les trois quarts des cas, de la splénomégalie et des anomalies biologiques.

La STI apparaît comme la conséquence d'une réaction hyper-immune inappropriée au paludisme et devrait être appelée « splénomégalie palustre avec hyper IgM » (G. Charmot). Elle est différente de la splénomégalie du PVE, encore qu'il existe des formes de passages entre les deux (tableau 11).

TABLEAU 11

CARACTÉRISTIQUES COMPARÉES DU PALUDISME VISCÉRAL ÉVOLUTIF (PVE) ET DE LA SPLÉNOMÉGALIE TROPICALE IDIOPATHIQUE (STI) D'APRÈS G. CHARMOT.

	AGE (ans)	PARASITÉMIE	TAUX SÉRIQUE DE			RÉPONSE AUX ANTIPALUDIQUES
			IgG	IgM	Anticorps palustres	
PVE	< 15	+	Élevé	Peu élevé	Élevé	Assez rapide
STI	> 15	0	peu élevé	Très élevé	Très élevé	Très lente

### 3.2. PALUDISME ET GROSSESSE

La gravité du paludisme de la femme enceinte dépend de l'espèce plasmodiale en cause et de l'état immunitaire de la mère.

*L'influence de la gestation sur la paludisme* est particulièrement nette chez les femmes prémunies des zones d'endémie (en Afrique sub-saharienne) : par des mécanismes non encore élucidés, elle entraîne une diminution des défenses immunitaires, qui se traduit par une augmentation de la fréquence et de la gravité des accès. Leur fréquence est maximale au cours du second trimestre de gestation et surtout chez les primigestes ; leur gravité, plus marquée au cours du troisième trimestre, au cours du travail et dans les suites de couches. Le risque d'accès pernicieux croît lorsqu'il s'agit d'un accès à *P. falciparum*. Par ailleurs, il semble que la grossesse favorise les accès de reviviscence à *P. ovale* ou *P. vivax* et de résurgence à *P. malariae* plusieurs années après le départ de la zone d'endémie.

*L'influence du paludisme sur la grossesse* est plus difficile à apprécier en zone d'endémie du fait de la coexistence d'autres affections et de carences nutritionnelles (fer, acide folinique). Chez les femmes peu ou non prémunies, en cas d'accès à *P. falciparum*, le pronostic est réservé avec 10 à 15 % d'évolution vers la perniciosité et une mortalité qui atteint alors 50 %. L'hypoglycémie est particulièrement à craindre sous perfusion de quinine. Avortements et mortinatalité compliquent près de la moitié des accès à *P. falciparum*. Quelque soit l'espèce plasmodiale en cause et l'état immunitaire, le paludisme aggrave l'anémie gravidique, particulièrement chez les primigestes à la fin du deuxième trimestre. L'hyperthermie de l'accès palustre peut déclencher prématurément le travail. La séquestration des hématies parasitées dans le placenta est responsable d'une placentite qui pourrait être à l'origine du faible poids de naissance des enfants nés de mères impaludées : ils pèsent en moyenne 200 g de

moins que la norme locale, soit souvent moins de 2 500 g, par hypotrophie et non prématurité. Enfin le passage transplacentaire du plasmodium est possible mais le paludisme congénital-maladie est rare (Cf : « le paludisme et l'enfant »).

#### 4. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS (TABLEAU 12)

Les diagnostics différentiels du paludisme aigu ou chronique sous les tropiques sont nombreux et souvent difficiles à préciser dans un centre de santé rural d'une zone d'endémie, faute de disposer d'examen paracliniques, biologiques en particulier. Se pose en particulier le problème de la part des fièvres d'origine palustre par rapport aux autres causes infectieuses bactériennes et virales. La présence de plasmodium sur un frottis sanguin ne résout pas toujours la question, lorsque 50 à 70 % de la population est porteur permanent d'hématozoaire dans les zones de transmission stable (Cf : la lutte antipaludique : 4. Évaluation de la morbidité et de la mortalité).

Les principaux diagnostics différentiels ont été évoqués précédemment lors de la description de chacun des tableaux cliniques. Ils sont rappelées dans le tableau 12.

TABLEAU 12  
DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DES FORMES CLINIQUES DU PALUDISME

<p><i>1. ACCÈS DE PRIMO-INVASION :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Gastroentérite bactérienne ou virale, intoxication alimentaire</li> <li>— Viroses (grippes, arbo-viroses type dengue)</li> <li>— Hépatite virale débutante</li> <li>— Salmonellose majeure ou mineure</li> <li>— Amibiase hépatique</li> <li>— Méningite aiguë</li> <li>— Infection urinaire</li> <li>— Infection pulmonaire et O.R.L.</li> </ul> <p><i>2. ACCÈS À FIÈVRE PÉRIODIQUE (REVIVISCENCE) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Infections canalaire :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• angiocholite, .....</li> <li>• pyélonéphrite, .....</li> </ul> </li> <li>— Borrelioses</li> </ul> <p><i>3. ACCÈS PERNICIEUX :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Méningites aiguës purulentes ou lymphocytaires</li> <li>— Typhoïde à forme encéphalitique</li> <li>— Encéphalite virale (arboviroses, rougeole, infection à VIH, ...)</li> <li>— Tétanos</li> <li>— Hépatite virale fulminante</li> <li>— Fièvres hémorragiques virales (Lassa, Marburg, ...)</li> <li>— Néof ormation ou accident vasculaire cérébraux</li> <li>— Coma métabolique ou par intoxication (hypoglycémie, alcool, ...)</li> </ul> <p><i>4. PALUDISME VISCÉRAL ÉVOLUTIF :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Syndrome myéloprolifératif :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• splénomégalie myéloïde</li> <li>• myélofibrose avec dysérythropoïèse</li> </ul> </li> <li>— Leishmaniose viscérale</li> <li>— Bilharziose hépato-splénique</li> <li>— Tuberculose hépato-splénique</li> <li>— Hémoglobinopathies (<math>\beta</math>-thalassémie, ...).</li> </ul>
---

## BIBLIOGRAPHIE

1. BAUDON D., GAZIN P., SANOU J.M., OUERDRAOGO L., OUERDRAOGO I., GUIGUEMDE T.R., CARNEVALE P., « Morbidité palustre en milieu rural au Burkina Faso. Étude de 526 accès fébriles. », *Médecine Afr. Noire*, 1986, 33, 767-776.
2. BRABIN B.J., « An analysis of malaria in pregnancy in Africa. », *Bull. W.H.O.*, 1983, 1005-1016.
3. CHARMOT G., DEMARCHI J., ORIO J., REYNAUD R., VARGUES R., « Le syndrome splénomégalie avec macroglobulinémie. », *Presse Méd.*, 1959, 67, 11-12.
4. GENTILINI M., DUFLO B., DANIS M., LAGARDERE B., RICHARD-LENOBLE D., « Le paludisme. », In : Médecine tropicale, 4ème édition, *Flammarion*, Paris, 1986, 81-108.
5. HARINASUTA T., BUNNAG D., « The clinical features of malaria. », In : WERNSDORFER W.H., MC GREGOR I., éd. « Malaria. Principles and Practise of Malariology. », *Churchill Livingstone éd.*, Edimburgh, 1988, 709-734.
6. MC GREGOR I.A., « Epidemiology, malaria and pregnancy. », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1984, 33, 517 - 525.
7. RICHARD A., LALLEMANT M., TRAPE J.P., CARNEVALE P., MOUCHET J., « Le paludisme dans la région forestière du Mayombe. R.P. du Congo. III. Place du paludisme dans la morbidité générale. », *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1988, 68, 317-329.
8. WARRELL D.A., « Cerebral malaria. », *Quarterly J. Med.*, 1989, 71, 369-371.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. DIVISION OF CONTROL OF TROPICAL DISEASES., « Severe and complicated malaria. », 2nd edit. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1990, 84, sup. 2, 1-65.

# LE PALUDISME ET L'ENFANT

D. RICHARD-LENOBLE  
B. LAGARDÈRE

En zone d'endémie, l'enfant non encore immun, est la principale cible du paludisme. L'accès pernicieux est une cause fréquente de mortalité, difficile à apprécier exactement mais qui serait d'un million d'enfants par an.

En dehors des zones de transmission, les cas de paludisme concernent aussi bien l'adulte que l'enfant amené à voyager.

## 1. L'ENFANT FACE AU PALUDISME

Différents facteurs génétiques ou acquis peuvent modifier l'équilibre précaire entre la multiplication parasitaire et les défenses de l'enfant (Cf : « Physiopathologie : Réceptivité — Résistance »).

### 1.1. LES FACTEURS INNÉS

L'enfant peut naître naturellement pourvu de caractères biologiques entravant le développement de l'hématozoaire. La qualité de l'hémoglobine, l'équipement enzymatique intra-érythrocytaire ou encore la nature de récepteurs membranaires au niveau du globule rouge peuvent modifier les rapports entre le parasite et son hôte :

— L'hémoglobine S entrave les intenses multiplications parasitaires, d'où une moindre mortalité par *P. falciparum* des enfants drépanocytaires hétérozygotes. A un moindre degré cette sélection aurait porté sur les porteurs d'hémoglobines C en Afrique, E en Asie et sur les thalassémiques.

La plus lente croissance de *P. falciparum* dans les hématies fortement chargées d'Hb.F, expliquent en partie la moindre fréquence des accès graves au cours des premiers mois de la vie de l'enfant en zone d'endémie (ceci conjointement à la protection maternelle immunologique transmise passivement).

— Certains déficits enzymatiques surtout en Glucose-6-phosphate-déhydrogénase mais aussi en pyridoxal kinases et oxydases (métabolisme de la riboflavine) auraient un rôle protecteur.

— Des récepteurs membranaires ou déterminants de surface du globule rouge interviennent dans la protection par inhibition de la pénétration des mérozoïtes. Il est démontré *in vivo* et en culture d'hématozoaires que les sujets au groupe sanguin Duffy (-) sont réfractaires à *P. vivax*. En Afrique noire la répartition de *P. ovale* suit celle des porteurs de groupe Duffy (-). Pour *P. falciparum*, seule l'absence des déterminants de surface du groupe En (a-) correspondant à une déficience en Glycophorine A (protéine de surface membranaire) est reconnue partiellement protectrice.

— Les parasitémies à *P. falciparum* et *P. vivax* apparaissent réduites dans les cas d'ovalocytose décrites au Sud-Est asiatique et en Mélanésie (sans doute par augmentation de la rigidité membranaire).

### 1.2. L'IMMUNITÉ ACQUISE

L'immunité acquise par l'enfant vivant en région d'endémie, est éphémère, incomplète, fonction du niveau de transmission et des espèces plasmodiales concernées. Son installation est progressive, d'autant plus intense et précoce que la transmission est intense et continue.

L'immunité acquise passivement par le transfert partiel transplacentaire des anticorps de la mère va être progressivement remplacée par une immunité acquise en partie stérilisante, déclenchée et entretenue par les parasites inoculés.

Entre cette protection de courte durée (quelques mois), transférée passivement par la mère, et l'installation active d'une prémunition fragile, se situe une période de faiblesse (4 mois à 4 ans), pendant laquelle l'enfant non immun peut mourir d'accès graves avec le même risque que l'enfant, à tout âge, contaminé lors d'un court séjour en zone d'endémie (sujet « neuf » face au paludisme). La prémunition acquise au fur et à mesure des années va entraîner une diminution des prévalances des accès graves ou simples et une baisse sensible des densités parasitaires en fonction de l'âge. En même temps augmente le nombre des porteurs asymptomatiques de formes plasmodiales sanguines.

## 2. ORIGINE DES CONTAMINATIONS

### 2.1. L'ANOPHÈLE

Pour l'enfant vivant en zone d'endémie comme pour le voyageur occasionnel, le mode de contamination est avant tout la piqûre de l'anophèle femelle hématophage contaminée par un malade et bavant le sporozoïte infectant. Le paludisme anophélien autochtone hors des zones d'endémie est exceptionnel et toujours discutable (anophèles transportées par des avions en provenance de régions impaludées ou anophèles des pays tempérés contaminées par un malade de retour de zone d'endémie à proximité de ports maritimes ou d'aéroports).

### 2.2. LE PALUDISME CONGÉNITAL

Bien que décrit il est extrêmement rare (< 3/1 000 en zone d'hyperendémie). La grossesse et les modifications immunes qu'elle entraîne favorisent la multiplication des parasites. Le placenta est alors fréquemment infesté (50 %) en région d'hyperendémie, mais il garde un rôle de filtre, parfois débordé ou altéré et qui peut alors laisser passer des globules rouges parasités. Les parasites sont retrouvés dans près de 20 à 30 % des cordons ombilicaux de mères contaminées. Cependant le passage conjoint des parasites et des anticorps transmis par la mère et la présence d'hémoglobine fœtale à taux élevé, apparaissent suffisants pour entraver la multiplication parasitaire, et rendre le paludisme congénital-maladie tout à fait exceptionnel.

### 2.3. LE PALUDISME TRANSFUSIONNEL

Il a encore une prévalance faible, mais l'augmentation des cas de paludismes transfusionnels en Europe est indéniable. L'enfant n'est pas épargné et un risque majeur intervient en période néonatale où transfusions, exsanguinotransfusions sont plus fréquentes. La multiplication des échanges entre les régions d'endémie palustre et augmente le potentiel de donneurs dangereux. Les produits incriminés peuvent être des culots globulaires, du sang total, des concentrés leucoplaquettaires ou des cryoprécipités antihémophiliques. Les hématozoaires peuvent survivre, infestants potentiels, au moins pendant les 21 jours de conservation légale des flacons de sang dans les armoires frigorifiques à +4°C des Centres de transfusions.

## 3. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Aiguës ou chroniques, simples ou graves les manifestations cliniques du paludisme de l'enfant dépendent, dans leur intensité comme dans leur évolution, des défenses de l'enfant prémuni ou non, de son état nutritionnel, du degré de l'éventuelle anémie ou des affections associées, bactériologiques ou virales, de l'espèce plasmodiale en cause et de l'intensité des transferts de sporozoïtes.

L'espèce la plus grave et malheureusement la plus représentée dans le monde est *P. falciparum*, seule responsable du neuropaludisme mortel de l'enfant.

### 3.1. LES MANIFESTATIONS AIGÜES COMMUNES

En dehors de l'argument diagnostique suggéré par une notion de voyage récent en zone d'endémie, les manifestations aiguës communes sont d'orientation trompeuse que ce soit chez l'enfant présentant un premier accès ou chez celui qui est partiellement prémuni et atteint d'un accès de reviviscence.

« L'embarras gastrique » fébrile, décrit chez l'adulte en accès de primo invasion, est plus trompeur encore chez l'enfant. La période prépatente est fonction de l'espèce plasmodiale, du degré d'immunité de l'hôte et sans doute de la quantité de sporozoïtes infectés.

Après une période d'incubation silencieuse d'une huitaine de jours, s'installe progressivement un état nauséux céphalalgique peu évocateur. Les prodromes variables comprenant lassitude, anorexie, asthénie, bâillements, chair de poule, céphalées, toux sèche, sont autant de signes précurseurs d'un accès mais ils restent dénués de toute spécificité.

— La fièvre, signe d'appel le plus constant, est très rarement intermittente et rythmée (avec des périodes de type tierce ou quarte selon les espèces). Elle est, beaucoup plus souvent, élevée et non rythmée. Les typiques et classiques triades « Frissons-Chaleurs-Sueurs » sont tardives et rares chez les jeunes enfants.

— Le syndrome digestif est habituel chez le nourrisson et l'enfant jeune avec des vomissements (susceptibles de compliquer la thérapeutique per os) et des diarrhées parfois, peu déshydratantes. Il peut orienter à tort le diagnostic vers une infection intestinale.

— Le syndrome douloureux est fréquent. Les céphalées sont difficiles à reconnaître chez le nourrisson qui pleure et s'agite. Les douleurs abdominales sur un ventre ballonné simulent parfois un ventre chirurgical sans contracture.

— Le syndrome neurologique peut, lui aussi, être trompeur. En pays d'endémie, tout signe neurologique chez un enfant fébrile fait craindre un paludisme et, plus précisément, une forme grave. Ailleurs, un syndrome méningé, un état confusionnel, peuvent laisser porter un diagnostic d'encéphalite aussi difficile à prouver qu'à récuser, mais qui peut aboutir à ne pas traiter un paludisme qui a pris ce tableau. Un problème plus difficile est, devant des signes neurologiques survenant au cours d'un paludisme certain ou probable, de déterminer s'il s'agit ou non d'un accès pernicieux. Une fièvre élevée peut expliquer un délire passager disparaissant lorsque la température baisse. Avant 4 - 5 ans, une convulsion peut être expliquée par la seule fièvre si elle n'est pas suivie de trouble prolongé de la conscience (15 à 30 mn) et si elle reste unique. En cas de doute, le traitement de type accès pernicieux s'impose sans attendre.

— La splénomégalie est inconstante et reste modérée chez le jeune enfant. Elle est souvent remplacée par une hépatomégalie discrète.

— Des signes d'atteinte trachéo-bronchique particulièrement fréquents chez l'enfant, accompagnés de bouquets d'herpès peuvent égarer la démarche diagnostique.

Ces différents signes associés ou non au cours des accès simples sont sensiblement les mêmes quel que soit l'hématozoaire en cause. Le diagnostic parasitologique et le traitement devront être entrepris sans attendre, un accès simple à *P. falciparum* risquant rapidement d'évoluer vers un tableau pernicieux mortel.

Le DIAGNOSTIC DIRECT à la recherche de l'hématozoaire est rapidement indispensable pour affirmer le paludisme et, en dehors des cas d'urgence, pour engager la thérapeutique spécifique : Frottis sanguins et Gouttes épaisses aux éléments monomorphes et à l'aspect général monotone seront en faveur d'un accès à *P. falciparum* (pour lequel seules les formes jeunes annulaires sont reconnues dans le sang périphérique). Pour les autres espèces les morphologies particulières décrites chez l'adulte sont les mêmes chez l'enfant.



L'intérêt diagnostique de l'EXAMEN SÉROLOGIQUE à la recherche d'anticorps plasmodiaux est limité à quelques cas particuliers d'enfants ne vivant pas habituellement en zone d'endémie (sans anticorps témoins d'infestations anciennes) et pauciparasités (diagnostic direct difficile).

Les examens HÉMATOLOGIQUES montrent rapidement une anémie normochrome ou légèrement hypochrome accompagnant une hyperleucocytose plus fréquente que la classique leucopénie des formes cliniques prolongées. La thrombocytopénie est modérée. L'hypohaptoglobulinémie est constamment observée en cours d'accès.

### 3.2. LES FORMES GRAVES

L'accès pernicieux palustre à *P. falciparum* est une des causes majeures de mortalité infantile en zone d'hyperendémie.

Chez l'enfant l'accès pernicieux (Cf. « Symptomatologie », Tableau 10, page 95) est monomorphe de type neurologique, mortel en l'absence de traitement. Ce neuropaludisme touche en Afrique les enfants jeunes et sans défense immune (4 mois à 4 ans) des régions de transmission. En Asie orientale, il s'agit plus souvent du grand enfant et de l'adulte jeune. Le voyageur occasionnel de retour de régions tropicales est concerné à tout âge.

— Le début rarement progressif ( $\leq 48$  heures) est le plus souvent brutal : la triade FIÈVRE-CONVULSIONS-COMA atteignant l'enfant en pleine santé.

— Sur un fond fébrile élevé, dépassant 40°C (qui peut exceptionnellement manquer), les signes neurologiques sont au premier plan :

- l'importance des troubles de la conscience, depuis la simple torpeur jusqu'au coma carus, reflètent la gravité de la morbidité. L'évaluation de la profondeur du coma chez le jeune enfant qui ne parle pas encore pose quelques problèmes qui peuvent être résolus par l'utilisation d'une échelle adaptée (Cf. : « Symptomatologie », Tableau 9, page 92);

- les convulsions observées dans 2/3 des cas, sont souvent répétées, parfois subintrantes, réalisant un état de mal ajoutant sa gravité propre. Elles peuvent être précoces ou tardives par rapport à l'accès fébrile et poser des problèmes diagnostiques avec les tableaux de malaise fébrile, d'hyperthermie maligne, de convulsions hyperthermiques ;

- les réflexes ostéo-tendineux peuvent être abolis, le cutané plantaire parfois en extension, sans valeur localisatrice ;

- les troubles du tonus sont plus habituels : hypotonie globale, ou plus souvent hypertonie de décortication ou de décérébration intermittente ou durable, sans signe objectif d'œdème cérébral. Il s'agit parfois d'un véritable opisthotonos évocateur de tétanos ou de méningite purulente ;

- un syndrome méningé clinique peut égarer et retarder la mise au traitement antipalustre. La ponction lombaire est souvent normale mais peut montrer une hyperprotéinorachie discrète plus souvent qu'une hypercytose lymphocytaire.

— Les examens complémentaires, lorsqu'ils sont possibles, montrent une leucocytose sanguine habituellement normale, rarement une polynucléose, souvent une thrombopénie modérée. Une hypoglycémie est fréquente chez l'enfant de moins de trois ans surtout si existent une grande densité parasitaire, un coma profond et des convulsions. Sa correction ne paraît pas améliorer l'état de conscience.

— La mortalité des cas traités est de 10 à 40 %, les décès survenant surtout dans les 24 premières heures. Chez les survivants la reprise de la conscience se fait en 24 - 36 heures en général, mais peut être plus tardive et s'accompagner d'un syndrome cérébelleux transitoire, ou d'une cécité corticale, surtout après un état de mal convulsif.

Contrairement à une notion classique, l'enfant qui survit peut garder des séquelles graves dans près de 10 % des cas : hémiplégie, hypertonie pyramidale généralisée, retard mental, dont certaines s'atténuent très lentement.

### 3.3. ASPECTS CLINIQUES PARTICULIERS

— SELON LES ESPÈCES : les formes à *P. vivax* et *P. ovale* sont d'importance clinique moindre. La succession classique Frissons-Chaleurs-Sueurs est exceptionnelle, les accès de reviviscence peuvent être tardifs (quelques mois à quelques années). *P. malariae* peut entraîner des néphropathies graves.

— LES PORTEURS SAINS de formes sanguines de plasmodies : en zone d'endémie, la prévalence d'enfants d'âge scolaire porteurs de formes plasmodiales érythrocytaires sans aucun signe clinique peut atteindre 50 à 80 %. Ce pourcentage est fonction du niveau d'endémicité, du caractère continu ou discontinu de la transmission, et des tranches d'âges étudiées. Ces enfants présentent un danger pour eux mêmes, leur parasitémie pouvant se majorer avec accès fébriles simples ou graves, mais aussi pour la collectivité en tant que réservoir de virus. Eventuellement ils sont donneurs dangereux en cas de transfusions d'urgence dans une même fratrie.

— LE PALUDISME ÉVOLUTIF VISCÉRAL : décrit dans le cas de *P. vivax* et celui plus grave à *P. falciparum*, le paludisme viscéral évolutif survient chez les enfants insuffisamment ou non prémunis, fréquemment exposés à des infestations répétées. C'est l'association d'une anémie avec neutropénie, hypoplaquettose et hypergammaglobulinémie chez un enfant amaigri sub-ictérique présentant une hépatosplénomégalie sur fond sub-fébrile à 37°5 - 38°C entrecoupé d'épisodes fébriles francs. Cachexie ou retard staturo-pondéral sont fréquents chez ces enfants dont la rate hypertrophiée et fragile peut se rompre. Les hématozoaires sont rares sur les frottis sanguins. Les antipaludiques apportent une guérison spectaculaire s'ils sont prescrits longtemps.

Ce tableau, parfois réduit à une anémie majeure, devient plus fréquent chez l'enfant soumis à une prophylaxie par la chloroquine en cas de souches semi-résistantes. Il peut orienter à tort vers une affection hématologique.

— LE PALUDISME CONGÉNITAL, nous l'avons vu, est exceptionnel. Si le parasite est souvent trouvé au niveau du cordon ombilical, il est plus rare dans le sang périphérique du nouveau-né. La contamination néo-natale ou paludisme congénital « infection » se traduit exceptionnellement par un paludisme congénital « maladie » dont la symptomatologie n'a rien de particulier sauf de s'exprimer dans les 7 à 10 premiers jours de la vie. Le poids moyen, à la naissance, des enfants nés de mère à placenta parasité (et plus encore de celles parasitées elles-mêmes au niveau de leur sang périphérique), est inférieur significativement à celui d'enfants nés de mères non infectées.

— LE PALUDISME TRANSFUSIONNEL : Cliniquement la période prépatente est souvent plus courte bien que l'immunité du sujet, l'espèce en cause et la quantité d'hématies parasitées injectées en modifie le déroulement. L'ensemble du tableau clinique reste le même avec un risque équivalent de voir évoluer un accès simple vers la perniciosité. En revanche l'absence de cycle intra-hépatique empêche tout développement ultérieur d'accès de reviviscence en particulier pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

— LE PALUDISME D'IMPORTATION : En France le paludisme d'importation touchant adultes comme enfants est surtout en provenance d'Afrique noire et en relation avec *P. falciparum*. Un accès fébrile 7 à 10 jours après un retour de zone d'endémie doit systématiquement orienter vers le paludisme.

— ASPECT CLINIQUE ET CHIMIO-RÉSISTANCE : Depuis l'extension de la chloroquino-résistance, il est fréquent d'observer un allongement de la période préclinique et clinique. L'aspect pseudo grippal se prolonge sur fond fébrile modéré, irrégulier, asthéniant chez un enfant anémique sub-ictérique et amaigri. La parasitémie est souvent difficile à mettre en évidence. Ces accès atypiques et traînants se prolongeant plusieurs jours, apparaissent chez des enfants mal prophylactisés ou insuffisamment traités.

### 3.4. ASSOCIATIONS ET COMPLICATIONS

— **MALNUTRITION ET PALUDISME DE L'ENFANT** : Le paludisme est classiquement moins bruyant au cours des malnutritions surtout chroniques protéino-caloriques. Ce fait est moins démonstratif dans les malnutritions sévères et aiguës ou l'interaction avec l'immunité est différente. Les régimes pauvres en protéines dépriment les parasitémies et des déficiences nutritionnelles comme une carence en acide para-amino-benzoïque, vitamines (acide ascorbique, biotine, riboflavine...), fer, peuvent modifier le développement parasitaire. Il est cependant difficile de classer, dans l'ordre d'importance et de priorité, les différents paramètres imbriqués que sont la modification de l'état immunitaire, la malnutrition, l'anémie, et le développement bactérien, viral ou parasitaire. En fait, s'il existe quelques arguments démontrant l'influence du paludisme sur l'état nutritionnel de l'enfant, il en est peu en faveur d'un effet indirect bénéfique de la malnutrition en général, sur la morbidité et la mortalité du paludisme.

— **PLASMODIUM MALARIAE ET SYNDROME NÉPHROTIQUE** : *P. malariae* est responsable de syndrome néphrotique en zone d'hyperendémie. Les premiers signes cliniques apparaîtraient avant l'âge de 15 ans associant protéinurie, hypoalbuminémie, œdèmes rétentionnels. Histologiquement, la néphropathie quartane de l'enfant est caractérisée par un épaissement irrégulier, torsadé, en double contour, de la paroi des capillaires glomérulaires, sans dépôt extra-membraneux ni prolifération capillaire.

— **LYMPHOME DE BURKITT ET PALUDISME** : Le lymphome de BURKITT, tumeur à B lymphocytes est mis en évidence chez 1/10 000 enfants par an examinés dans les régions d'endémie palustre d'Afrique inter tropicale et de Nouvelle Guinée. Le pic d'incidence se situe entre 4 et 9 ans. La séquence précise des événements aboutissant à l'oncogenèse est mal connue. Pour une part le lymphome de Burkitt serait l'aboutissement d'interactions complexes où le paludisme à *P. falciparum* agirait par son aptitude à déprimer les défenses de cellules contrôlant la réplication du virus d'Epstein Barr dans la cellule B.

— **SPLÉNOMÉGALIE TROPICALE IDIOPATHIQUE** : La splénomégalie tropicale ou Maladie de Charmot associe une grosse rate isolée cliniquement, à une hypergammaglobulinémie à IgM, à un fort taux d'anticorps palustres et peut être considéré comme un syndrome para-palustre correspondant à une réaction de défense anormale, inadaptée (à différencier du paludisme viscéral évolutif où les défenses immunes sont en cours d'élaboration). Elle est souvent sensible à un traitement antipaludique prolongé. Ce syndrome est surtout décrit chez l'enfant âgé et l'adolescent.

— **PALUDISME IMMUNODÉPRESSEUR** : L'immunodépression secondaire au paludisme peut expliquer chez l'enfant la gravité relative d'associations comme paludisme et rougeole ou encore la plus grande fréquence des salmonelloses graves, des méningites compliquées, ou plus fréquemment encore l'association à des affections respiratoires ou gastro entéritiques.

## 4. LE TRAITEMENT CURATIF

C'est une urgence, chez l'enfant plus que chez l'adulte, quel que soit le tableau clinique.

### 4.1. TRAITEMENTS DES MANIFESTATIONS AIGUËS COMMUNES

Il est fondé sur l'emploi de molécules peu onéreuses et bien tolérées. Les amino-4-quinoléines à la dose de 10 mg/kg/jour pendant 5 jours si l'enfant n'a pas de troubles digestifs pouvant contre-indiquer la voie orale. Dans les cas de vomissements les sels de quinine sont indiqués en injections intraveineuse ou intramusculaires à la dose de 25 mg/kg/jour pendant 3 jours avant le relais par os pendant 2 à 3 jours.

En zone de résistance aux amino-4-quinoléines, les sels de quinine sont indiqués. Si ces derniers sont les plus anciennement connus et encore parmi les plus efficaces, il faut remarquer qu'ils sont aussi les plus mal prescrits, et les moins bien suivis par les malades en zone d'endémie (hors services spécialisés). La nécessité de maintenir la pression médicamenteuse par des injections multiples et pas toujours bien tolérées aux points d'injection explique sans doute ces constatations. Le réflexe d'une seule injection libératrice pour le malade comme pour le médecin est trop largement répandu. Actuellement, on conseille la posologie de 10 mg/kg de quinine base toutes les huit heures (30 mg/kg/jour); or, si le formiate basique (Quinoforme®) renferme près de 85 % de quinine, le complexe quinine-résorcine (Quinimax®) n'en contient que 60 %.

L'association pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®) n'est à utiliser qu'avec prudence, compte tenu des risques de complications cutanées parfois graves (1 cas/16 000).

Des molécules plus récentes, produits de synthèse, sont rapidement actives et de prescriptions orales plus courtes que la quinine : la méfloquine (Lariam®) déconseillée, faute d'expérience, chez l'enfant de moins de 15 kg est efficace à raison de 20 à 25 mg/kg sur 12 heures avec des effets secondaires dans 5 à 10 % des cas (vomissements, vertiges, nausées). Sa longue demi-vie lui conserve une action de plus de 15 jours après une seule cure. Le chlorhydrate d'halofantrine (Halfan®), dernier né, prescrit uniquement par voie orale à raison de 24 mg/kg en trois prises réparties sur 12 heures, est rapidement efficace, y compris chez le jeune enfant, avec des effets secondaires peu décrits à ce jour (nausées, diarrhées, douleurs abdominales). Sa demi-vie courte n'exercerait qu'une faible pression sélective sur d'éventuelles souches résistantes. Une deuxième cure, 8 jours plus tard, est conseillée chez l'enfant non immun (hors zone d'endémie).

#### 4.2. TRAITEMENT DE L'ACCÈS PERNICIEUX

C'est une urgence réclamant l'action rapide d'un antipaludique majeur à prescrire par voie veineuse. La quinine reste la seule à pouvoir répondre rapidement, injectée par voie intraveineuse, diluée en sérum glucosé isotonique à raison de 25 à 35 mg/kg/jour. Au réveil de l'enfant on la remplace par un antipaludique per os. Plus fréquemment encore que chez l'adulte, les traitements symptomatiques sont nécessaires : oxygénothérapie, rééquilibration hydro-électrolytique, contrôle des crises convulsives (diazépam 0,5 à 1 mg/kg, phénobarbital 3 à 5 mg/kg) réanimation respiratoire et rénale. Des transfusions lentes chez les enfants les plus anémiés sont à envisager sous surveillance hémodynamique afin d'éviter tout œdème pulmonaire.

Exceptionnelle chez l'adulte plus fréquente chez l'enfant, l'hypoglycémie est à contrôler dans les formes sévères : elle peut entraîner des troubles de la conscience, confondus avec ceux de l'accès palustre. La quinine aurait un rôle stimulant de la sécrétion d'insuline.

La gravité et la fréquence accrue des accès graves de l'enfant tendraient à faire augmenter les doses de quinine dont les premiers signes de moindre sensibilité apparaissent en plusieurs zones d'endémie. Certains réanimateurs préconisent chez l'enfant en accès grave, une dose de charge de 20 mg/kg, (en sel de quinine) en 4 heures suivie d'une dose d'entretien de 10 mg/kg passée en 4 heures, ceci toutes les 8 heures. Il semblerait que les souches chloroquino-résistantes, entraînant des accès pernicieux graves avec atteintes viscérales (type paludisme viscéral évolutif), aient une sensibilité diminuée à la quinine. Ce phénomène de polychimio-résistance connu en Asie du Sud Est paraît s'étendre à l'Afrique et pourrait expliquer partiellement l'augmentation de la mortalité palustre observée dans les services de réanimation.

Parmi les antibiotiques, les cyclines et la clindamycine sont lentement efficaces en association avec la quinine. Leurs prescriptions, fonction de l'âge (enfant de plus de 8 ans) n'est à préconiser qu'au cours d'accès graves et en cas de suspicion de diminution de sensibilité à la quinine.

## 5. LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Devant les aléas de la mise au point d'un vaccin efficace contre le paludisme et les difficultés à assurer une protection individuelle (moustiquaire, répulsif) ou collective contre le vecteur (campagne de désinsectisation, larvicides ou anti-adultes), la prophylaxie médicamenteuse garde tout son intérêt.

5.1. POUR UN ENFANT NÉ OU ARRIVANT EN RÉGION D'ENDÉMIE mais en dehors des zones reconnues de chimio-résistances aux amino-4-quinoléines, on doit conseiller la prise de chloroquine à raison de 1,5 mg/kg/jour, du jour de l'arrivée jusqu'à 1 mois au moins après le départ des zones de transmission. Pour les enfants autochtones une prise hebdomadaire de 5 à 10 mg/kg était préconisée jusqu'à l'âge de 5 ans. L'enfant dans ce cas est protégé des accès cliniques de paludisme à *P. falciparum*, mais les cycles intra-hépatiques persistent et un accès tardif à *P. vivax* ou *P. ovale* est possible.

L'amodiaquine et l'association sulfadoxine-pyriméthamine sont contre-indiquées en prophylaxie devant les risques trop importants d'effets secondaires toxiques parfois graves.

5.2. EN RÉGION DE CHLOROQUINO-RÉSISTANCE, les avis sont partagés et confrontés aux choix d'une molécule qui devrait être peu onéreuse, sans effet secondaire grave, de prise facile, et si possible, sans engendrer de nouvelles chimio-résistances, ce médicament n'existant pas, deux attitudes s'opposent actuellement :

L'une prônant le traitement présomptif rapide des accès fébriles, sans chimio-prophylaxie régulière. Cette attitude évite ainsi les évolutions vers les accès pernicieux, tout en préservant l'acquisition d'une immunité aux enfants amenés à vivre en zone d'endémie. Cette méthode limite par ailleurs la trop forte pression médicamenteuse génératrice de chimio-résistance. Par contre elle nécessite des campagnes d'information bien conduites et l'accès facile aux thérapeutiques en région d'endémie.

L'autre encourageant le maintien d'une chimioprophylaxie classique régulière, en essayant de choisir une molécule active sans effets secondaires toxiques. Différentes associations et des molécules nouvelles sont proposées :

— l'association d'une amino-4-quinoléine au proguanil ;

— le proguanil utilisé seul, d'élimination rapide, nécessite des prises quotidiennes contraignantes ; le chlorproguanil, proche dérivé, a une cinétique d'élimination plus lente ;

— la méfloquine, en prise hebdomadaire, est efficace, et commence à être prescrite. L'apparition des premières résistances en Asie et sans doute en Afrique est inquiétante ;

— l'association méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine très active, ne saurait être conseillée en prophylaxie, compte tenu des accidents cutanés graves décrits dans l'utilisation des sulfamides retard ;

— le chlorhydrate d'halofantrine a une demi-vie courte rendant difficile son utilisation en chimioprophylaxie.

## 6. CONCLUSION

Dans les zones d'endémies intertropicales le paludisme de l'enfant reste, seul ou associé aux viroses ou bactérioses, la principale cause de mortalité. Les signes de début sont trompeurs et l'évolution vers la perniciosité toujours à craindre. Le diagnostic comme le traitement sont des urgences. Le traitement curatif peut être assuré par la quinine toujours active et l'apport récent de nouvelles molécules. Par contre l'apparition de souches résistantes à la chloroquine complique les schémas à visée prophylactique. Le traitement présomptif rapide des accès en zone d'endémie est une méthode actuellement prônée en attendant la mise au point d'un vaccin.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BADOUAL J., PONS G., « Traitement du paludisme chez l'enfant. », *Pédiatrie*, 1990, 45, Suppl. 293s-298s.
2. BAUDON D., ROUX J., CARNEVALE P., GUIGUEMDE T.R., « La chimiothérapie systématique des accès fébriles : une stratégie de relais dans la lutte contre le paludisme en milieu rural. », *Médecine Tropicale*, 1983, 43 (4), 341-345.
3. BREMAN J.G., CAMBELL C.C., « Combating severe malaria in African children. », *Bull WHO*, 1988, 66 (5), 611-620.
4. GENDREL D., LAGARDERE B., « Prophylaxie du paludisme chez l'enfant. », *Pédiatrie*, 1990, 45, Suppl. : 299s-303s.
5. LAGARDERE B., CHAVALLIER B., BIDAT E., « Paludisme et l'enfant. », *Médecine Infantile*, 1988, 95 (1), 45-71.
6. MOLYNEUX M.E., TAYLOR T.E., WIRUMA J.J., BORGSTEIN J., « Clinical features and pronostic indices in paediatric cerebral malaria : a study of 131 comatose Malawian children. », *Quarterly J. Med.*, 1989, 71, (265).
7. TAYLOR T.E., MOLYNEUX M.E., WIRIMA J.J., FLETCHER K.A., MORRIS K., « Blood glucose levels in malawian children before and during the administration of intravenous quinine for severe falciparum malaria. », *New. Engl. J. Med.*, 1988, 319 (16), 1040-1047.
8. WHITE N.J., « The treatment of falciparum malaria. », *Parasitology Today*, 1988, 4 (1), 10-14.

QUATRIÈME PARTIE

DIAGNOSTIC  
BIOLOGIQUE





# DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

M. WÉRY

## 1. INTRODUCTION

Le diagnostic d'un accès palustre clinique sans recherche de la présence du parasite dans le sang du patient s'appelle le diagnostic de présomption. Les circonstances dans lesquelles se font ces diagnostics dans les pays tropicaux, dans les dispensaires ou centres de santé périphériques, obligent bien souvent en cas de fièvre, l'infirmier ou la famille du malade à commencer un traitement anti-paludique sans recourir à l'examen de laboratoire, sous peine de délais qui risqueraient de mettre en danger la vie du patient. C'est un expédient qui hélas est trop souvent employé aussi dans les pays non endémiques. En effet, le patient qui a séjourné dans des pays à transmission active, fait le diagnostic intuitivement, sans autre preuve que la température élevée, les douleurs musculaires et les céphalées et commence le traitement sans consulter de médecin. Il est certes possible de se baser sur les signes précurseurs qui apparaissent à la fin de la période d'incubation (1) mais ce n'est que du laboratoire que peut provenir le diagnostic de certitude.

D'autre part, le diagnostic d'une situation épidémiologique fera intervenir les mêmes critères, mais sur un échantillon de personnes. Les résultats seront regroupés sous formes de moyennes et de tendances. Ici, également on pourra analyser les statistiques des dispensaires prenant en compte la fréquence d'un symptôme (splénomégalie) ou d'un groupe de signes cliniques (fièvre, céphalées, courbatures), ou examiner des prélèvements (goutte épaisse, sérum), en mettant en œuvre des techniques classiques ou modernes.

## 2. DIAGNOSTIC PRÉSOMPTIF : EXAMENS BIOLOGIQUES NON SPÉCIFIQUES

### 2.1. INCUBATION

La période d'incubation sépare le moment de la piqûre infectante du moustique de l'apparition des premiers symptômes. Dans la plupart des cas, cette période est de l'ordre de 10 à 15 jours pour *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*. Elle est plus longue (25 à 30 jours) dans les cas d'infection par *P. malariae*.

Cette période comprend la durée du cycle exo-érythrocytaire (hépatique) d'évolution silencieuse (6 jours pour *P. falciparum*, 9 jours pour *P. vivax* ou *P. ovale*, 15 jours pour *P. malariae*) plus deux ou trois cycles schizogoniques érythrocytaires qui élèvent la parasitémie à un niveau suffisant pour être biologiquement décelable, puis pour provoquer des symptômes.

De plus, dans les cas de *P. vivax* et *P. ovale*, la population de sporozoïtes inoculés au patient par le moustique n'est pas homogène : certains ont une durée d'évolution courte (les 9 jours évoqués plus haut), mais d'autres mûrissent extrêmement lentement (« hypnozoïtes ») et n'arrivent au terme de leur évolution qu'après plusieurs semaines et jusqu'à 18 mois, provoquant ainsi des accès de paludisme bien longtemps après la piqûre infectante (2). Il faut noter que l'accès survenu tardivement peut être le premier présenté par le patient, aucun épisode fébrile n'étant survenu auparavant.

La notion d'une exposition au risque d'infection est essentielle : le clinicien doit avoir le réflexe d'envisager cette éventualité, car à la phase d'incubation le biologiste est actuellement démuné de moyen diagnostique.

## 2.2. PALUDISME SYMPTOMATIQUE ET PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

Les signes de paludisme aigu sont banals : fièvre continue ou intermittente, malaise digestif, splénomégalie retardée par rapport à la fièvre,... Ils surviennent le plus fréquemment chez les sujets qui n'ont pas d'immunité parce qu'ils n'ont jamais été en contact avec les parasites. Les individus qui ont une expérience préalable récente ou qui vivent en contact permanent avec une transmission de la malaria peuvent pendant de très longues périodes héberger des parasites dans leur sang sans présenter de symptômes : c'est la prémunition ou immunité relative.

### 2.2.1. L'HÉMOGRAMME

#### 2.2.1.1. L'anémie hémolytique

L'hémolyse est présente dans tous les cas de paludisme. Non seulement les globules rouges parasités sont voués à la destruction mais aussi de nombreux érythrocytes sains, recouverts de fractions antigéniques solubles en circulation dans le plasma, sont reconnus comme « corps étrangers » par les macrophages et phagocytés. L'intensité de l'hémolyse est proportionnelle à la quantité de parasites circulants ou à la durée de leur présence dans le sang. Elle est souvent absente dans les premiers jours de fièvre d'un accès de primo-invasion et ne commence à être mesurable dans les accès simples, qu'au 5<sup>e</sup>-7<sup>e</sup>me jour d'évolution.

L'anémie, normocytaire, d'abord normochrome, puis parfois hypochrome est mise en évidence par la mesure de l'hématocrite, la numération des hématies ou le dosage de l'hémoglobine. Il peut exister une concentration sanguine qui fausse les valeurs. Le dosage du sodium plasmatique peut la mettre en évidence.

La parasitémie est toujours nettement plus importante et l'anémie plus intense dans les cas d'infection à *P. falciparum* que dans les infections à *P. vivax* et à *P. ovale*. Quant à *P. malariae*, il est responsable d'infections chroniques, au long cours. Le paludisme viscéral évolutif détermine une hémolyse chronique avec une anémie grave, d'installation progressive.

Le dosage d'uribilinogène et la recherche d'albumine dans l'urine seront utiles. Dans le plasma, on recherchera la diminution de l'haptoglobine (utilisée pour fixer l'hémoglobine libre et former avec elle de grosses molécules métaloblisées par la rate et le foie) et l'augmentation de la bilirubine (produit de la dégradation exagérée de l'hémoglobine par les cellules du système monocytaire).

Rattacher une anémie au seul paludisme peut être difficile, en zone tropicale compte-tenu des multiples causes de perturbations hématologiques qui peuvent s'intriquer.

#### 2.2.1.2. Les leucocytes

Les modifications des globules blancs au cours de l'accès aigu sont inconstantes et sans spécificité : dans la plupart des cas la leucocytose reste normale. Chez l'enfant et dans l'accès grave à *P. falciparum*, on peut observer une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile. Une monocytose peut survenir au 7<sup>e</sup>-8<sup>e</sup>me jour d'un accès de primo-invasion.

Une leucopénie est plus souvent noté dans les accès de reviviscence et au cours du paludisme viscéral évolutif. Des leucocytes mélanifères (monocytes ou polynucléaires ayant phagocyté du pigment malarique noirâtre) sont parfois repérés dans le sang circulant après quelques semaines d'évolution.

#### 2.2.1.3. Les plaquettes

Une thrombopénie inférieure ou égale à 100 000/ $\mu$ l, d'apparition précoce dès le 2<sup>e</sup>me-3<sup>e</sup>me jour de fièvre est presque toujours observée, lorsque la numération des plaquettes est disponible, au cours des paludismes aigus, quelque soit l'espèce en cause. Elle est souvent marquée ( $\leq$  50 000/ $\mu$ l) dans les accès à *P. falciparum*, sans pour autant constituer un signe de gravité. Cette thrombopénie est un bon signe d'orientation au

cours d'une fièvre tropicale et elle se répare rapidement sous traitement antipaludique. Dans le paludisme viscéral évolutif, la thrombopénie est également fréquente.

### 2.2.2. LE SYNDROME HÉPATIQUE

Les altérations de la fonction hépatique sont courantes dans le paludisme aigu mais généralement modérées, et sans extériorisation clinique. Elles peuvent être recherchées par le dosage des enzymes habituels : élévation de la lactate déshydrogénase (LDH) et de la glutamate pyruvate transaminase (SGPT). Le rapport albumine/globuline est fortement abaissé du fait du déficit de la synthèse de l'albumine combinée à une hyperproduction d'immunoglobulines. Le cholestérol est presque constamment diminué et les triglycérides élevés dans les premiers jours d'un accès aigu, le retour à la normal se faisant en quelques semaines après le traitement.

### 2.2.3. LE SYNDROME RÉNAL

La formation de complexes antigènes-anticorps circulant détermine une surcharge du rein et une diminution de la capacité d'épuration de cet organe déjà anormalement sollicité en cas d'hémolyse. La fonction rénale devra donc être surveillée et l'urée ou la créatinine plasmatique dosée. C'est dans le paludisme au long cours ou chronique que ces phénomènes sont les plus marquées : *P. malariae* est parfois responsable d'un syndrome néphrotique particulier : la néphrite quartane.

## 3. DIAGNOSTIC SPÉCIFIQUE

Les techniques de diagnostic actuellement en usage comprennent la mise en évidence de parasites ou de matériel parasitaire dans les prélèvements et la titration des anticorps anti-plasmodiums dans le sérum.

L'examen microscopique du frottis du sang ou de la goutte épaisse et la titration des anticorps sont classiques.

Actuellement à l'étude, la détection d'antigène plasmodial dans le sang total à l'aide d'anticorps soigneusement définis, si possible monoclonaux ou le repérage d'ADN plasmodial par hybridation avec des sondes marquées détrôneront peut-être les méthodes traditionnelles, éprouvées mais imparfaites et exigeant, pour être effectuées correctement, un personnel suffisamment expérimenté.

### 3.1. RECHERCHE DE MATÉRIEL PARASITAIRE DANS LE SANG

#### 3.1.1. MICROSCOPIE

Pour les parasites sanguicoles, la mise en évidence du parasite se fait habituellement par l'examen au microscope d'un frottis mince de sang ou d'une « goutte épaisse » coloré(e) au Giemsa. Dans cette dernière, les éléments du sang sont concentrés sur une surface beaucoup plus petite que dans le frottis, ce qui accélère la recherche. La destruction des érythrocytes rendra la reconnaissance des parasites plus difficile, mais le gain de sensibilité par rapport au frottis est d'environ 20 fois. On peut estimer que l'examen de 100 champs microscopiques (grossissement 10 x 100) correspond à un volume examiné de 0,25 µl.

## 3.1.1.1. Confection de la goutte épaisse

Prélever par piqûre au doigt, sur une lame porte-objet, une goutte de sang (3 à 5 µl) et défibriner immédiatement par un mouvement en spirale à l'aide d'un coin d'une autre lame. Ce mouvement aura aussi pour effet d'étaler le sang sur une surface d'environ 1 cm de diamètre. Laisser sécher à fond le prélèvement puis colorer, sans fixation préalable, à l'aide d'une solution aqueuse de Giemsa qui aura une double action : coloration et hémolyse (dés-hémoglobinisation). Après un lavage à l'eau, laisser sécher en position verticale avant d'examiner. Seuls seront restés sur la lame les leucocytes et les parasites éventuels.

*Points importants pour l'obtention d'une bonne préparation :*

- défibrination plutôt qu'utilisation d'anticoagulants (l'EDTA étant le moins mauvais) ;
- séchage à fond, plusieurs heures, toutefois sans chauffage, pour éviter la fixation des hématies qui empêcherait leur destruction (éviter l'exposition des lames au soleil, même en boîtes fermées) ;
- coloration au Giemsa dilué (5 à 10 %) dans de l'eau tamponnée (tampons phosphate) ou neutralisée à pH 7,2, pendant 20 à 40 minutes ; la neutralisation (alcalinisation) de l'eau, souvent trop acide, s'effectue le plus simplement par l'addition de quelques gouttes d'une solution saturée de carbonate de lithium ; l'évolution du pH sera suivie par le virage d'un *indicateur* ajouté à l'eau à neutraliser (bleu de bromothymol) ;
- lors du rinçage à l'eau du robinet, éviter le jet brutal qui peut décoller le prélèvement.

## Préparation d'un tampon phosphate

Solution stock :			
	(1) Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> anhydre		9,5 g/litre (1)
	(2) KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>		9,07 g/litre (2)
Quantités pour obtenir :			
	un pH de 7,0		un pH de 7,2
	(1) 7,3 ml	(1)	6,3 ml
	(2) 2,7 ml	(2)	3,7 ml
	Eau distill. 990 ml		Eau distill. 990 ml

Les indicateurs sont des colorants qui changent de couleur en fonction du pH et qui permettent donc d'apprécier celui-ci.

## Préparation d'une solution prête à l'emploi de bleu de bromothymol :

Solution à 0,02 % de bleu de bromothymol :

- 0,1 g de poudre de bleu de bromothymol
- 15 ml d'eau distillée
- 3,2 ml d'une solution de Na OH N/20

Chauffer au bain marie pour assurer la dissolution  
Porter à 500 ml avec de l'eau distillée

*Sensibilité et numération parasitaire :*

L'examen de la goutte épaisse peut détecter des parasitémies de 10-20 parasites par  $\mu\text{l}$  (Tableau 13)

TABLEAU 13  
LIMITES DE L'EXAMEN DE 100 CHAMPS MICROSCOPIQUES  
(10 MINUTES ENVIRON)

	G.R. dans 100 ch.	G.B1. dans 100 ch.	Volume examiné	Sensibilité en 10 min. d'examen
FROTTIS	80 000	125	0,010-0,016 $\mu\text{l}$	100-300 paras./ $\mu\text{l}$
GOUTTE ÉPAISSE	détruits	2500	0,25-0,31 $\mu\text{l}$	10-20 paras./ $\mu\text{l}$

## LÉGENDE :

G.R. : globules rouges ; G.B1. : globules blancs ;  $\mu\text{l}$  : microlitre ou millimètre cube.

Dans la goutte épaisse, la numération parasitaire se fait en comptant le nombre de parasites par 200 leucocytes. On admet que la leucocytémie moyenne est de 6 000 par  $\mu\text{l}$ . En multipliant le nombre de parasites comptés par 30, on obtient une approximation du nombre de parasites par  $\mu\text{l}$ .

Une méthode plus rapide consiste à compter, dans 100 champs microscopiques, le nombre de champs contenant un ou des parasites. Le résultat est exprimé en pourcentage de champs positifs. L'approximation est plus grossière mais l'information est suffisante pour les parasitémies basses (l'épidémiologiste voit rarement les fortes densités parasitaires). Il a été calculé qu'à partir de 500 parasites par  $\mu\text{l}$ , tous les champs contiennent au moins 1 parasite (3).

## 3.1.1.2. Confection du frottis

La goutte de sang prélevé au doigt est placée à l'extrémité d'une lame porte-objet. Sans attendre, placer le petit à côté d'une autre lame (rodée de préférence) au contact de la goutte. Les deux lames forment un angle de 45°. Attendre que le sang se répande le long de l'angle dièdre ainsi formé. Pousser la lame inclinée vers l'autre extrémité du porte-objet en entraînant derrière elle le sang qui s'étale en une couche d'épaisseur minimale. Le mouvement doit être régulier, ininterrompu, jusqu'à épuisement de la goutte de sang. Dans un frottis correctement fait, les globules rouges ne sont pas superposés, ils sont les uns à côté des autres. Le frottis s'arrête avant l'extrémité du porte-objet (queue de frottis) si la goutte de sang déposée sur la lame n'était pas trop grosse.

La coloration au Giemsa se fera dans les mêmes conditions que celles décrites pour la goutte épaisse, mais elle sera consécutive à une fixation de trois minutes par le méthanol absolu. Dans ce cas, les érythrocytes seront conservés avec les parasites qu'ils contiennent éventuellement. La coloration panoptique de Pappenheim (May-Grünwald Giemsa), qui sert à colorer les frottis pour formule leucocytaire, ou les colorants rapides (éosine aqueuse, bleu de méthylène aqueux) peuvent aussi être employés.

### *Sensibilité et numération parasitaire*

L'examen des frottis permet de détecter des parasitémies de l'ordre de 200 parasites par  $\mu\text{l}$ .

Dans le frottis, l'utilisation d'un oculaire quadrillé, permettra la numération des globules rouges parasités par champ. Le rapport de ce nombre sur le nombre total d'hématies par champ donne le pourcentage d'hématies parasitées et donc le nombre de parasites par  $\mu\text{l}$ , en admettant que le nombre normal de globules rouges par  $\mu\text{l}$  soit de 4 à 5 millions. Si le sujet est très anémié, il faudra ajuster les valeurs, mais l'approximation reste acceptable entre 3 et 5 millions de globules rouges par  $\mu\text{l}$ .

#### 3.1.1.3. Détermination des espèces de plasmodium

Il est utile de faire le diagnostic de l'espèce de parasite en cause. En effet, dans le cas de *P. falciparum*, le caractère de gravité et la possibilité d'une résistance aux traitements habituels doivent être considérés. Dans le cas de *P. vivax* et de *P. ovale*, il faut tenir compte de l'existence de rechutes à long terme (jusqu'à 18 mois après la piqûre infectante) à cause des hypnozoïtes insensibles aux traitements usuels de l'accès et évoluant de manière asymptomatique dans le foie. Dans le cas de *P. malariae*, il faudra surveiller les reins.

Le microscopiste peut reconnaître morphologiquement les quatre espèces, soit à l'examen du frottis ou, plus difficilement, à l'examen de la goutte épaisse.

#### *Morphologie de P. vivax dans le sang (Planche couleur Fig. 17, 18, 19) :*

Jeune trophozoïte (anneau) : vacuole centrale incolore, entourée d'une mince bande de cytoplasme bleu ; noyau rouge, également en périphérie.

Trophozoïte âgé (forme amiboïde) : cytoplasme plus abondant ; noyau unique ; petite(s) vacuole(s) ; forme tourmentée.

Schizonte jeune : forme arrondie ou irrégulière ; les vacuoles ont disparu ; le cytoplasme comporte quelques grains de pigment ; 2 ou 4 noyaux ; ne remplit pas complètement l'hématie.

Schizonte mûr : forme arrondie qui remplit l'hématie ; pigment rassemblé au centre du cytoplasme ; 16 à 24 noyaux disposés au hasard dans le parasite.

Gamétocyte femelle mûr : forme arrondie qui remplit l'hématie ; cytoplasme intensément coloré en bleu ; petit noyau rouge vif, unique ; pigment disséminé à travers tout le cytoplasme.

Gamétocyte mâle mûr : forme arrondie qui remplit l'hématie ; cytoplasme délavé, gris pâle, avec pigment disséminé ; noyau assez grand, rose pâle ; contraste entre noyau et cytoplasme peu marqué.

Globule rouge parasité : augmentation de volume (diamètre 10  $\mu$ ) ; couleur pâle ; granulations de Schüffner colorables par le Giemsa pourvu que le pH de l'eau de coloration ne soit pas en dessous de 7,2 ; ces modifications apparaissent très tôt après l'entrée du mérozoïte (4 ou 5 heures).

#### *Morphologie de P. ovale dans le sang (Planche couleur Fig. 20, 21) :*

Assez semblable de *P. vivax* avec noyaux moins nombreux.

Jeune trophozoïte : anneau semblable à celui de *P. vivax*, parfois 2 dans une hématie.

Trophozoïte âgé : amiboïde ou ovale.

Jeune schizonte : pigment bien marqué, très foncé, reflets verdâtres.

Schizonte mûr : gros amas de pigment au centre du parasite ; 4 à 16 gros noyaux font saillie à l'extérieur, d'où l'aspect bosselé (mûriforme).

Gamétocytes : arrondis, pigment plus marqué que chez *P. vivax*.

Hématie parasitée : agrandie, parfois déformée en ovale à pôles flous ou déchiquetés, granulations de Schüffner bien marquées.

*Morphologie de P. malariae dans le sang (Planche couleur Fig. 22, 23, 24) :*

Jeune trophozoïte : anneau semblable à celui de *P. vivax*.

Trophozoïte âgé : peu amiboïde, forme à contours réguliers, ovale ou allongée, traversant parfois le globule d'un côté à l'autre occupant tout le diamètre (formes en bande ou en drapeau) ; pigment brun foncé.

Schizonte mûr : 6 à 10 noyaux disposés en périphérie du parasite ; cytoplasme bleu avec pigment rassemblé au centre du parasite (forme en marguerite).

Gamétocyte : rond, remplissant le globule ; pigment noir disséminé dans le cytoplasme.

Globule rouge parasité : taille normale ou diminuée ; coloration normale ; granulations de Ziemann difficiles à mettre en évidence, fines et peu nombreuses (les colorations habituelles ne les montrent pas).

*Morphologie de P. falciparum dans le sang périphérique (Planche couleur Fig. 25, 26, 27) :*

Jeune trophozoïte : anneau souvent très petit (1-2  $\mu$  de diamètre) ; couronne de cytoplasme extrêmement fine ; noyau proéminent parfois scindé en deux petits fragments. Infection multiple du globule rouge fréquente (2 ou 3 parasites dans le même globule). Le trophozoïte est parfois collé à l'intérieur de la paroi du globule rouge, la vacuole étant alors difficilement visible : ce sont des formes aplaties, avec le noyau situé entre deux petits traits cytoplasmiques.

Gamétocytes : falciformes, allongés, extrémités arrondies, légèrement incurvés avec une face concave et une face convexe (formes en banane, formes en croissant) ; pigment rassemblé autour du noyau central.

Globule rouge parasité : taille peu modifiée ; coloration plus pâle que normalement, rougissement de la paroi globulaire ; taches de Maurer dans le cytoplasme, apparaissant comme des petites billes décolorées entourées d'une fine membrane, colorables par le Giemsa moyennant les conditions suivantes :

- 1) frottis frais (pas plus de quelques heures) ;
- 2) frottis fin,
- 3) surcoloration (temps allongé)
- 4) pH de l'eau entre 7,2 et 7,4

Les taches de Maurer sont spécifiques de l'espèce *falciparum*.

Les trophozoïtes âgés, de même que les schizontes ne se retrouvent pas à l'examen du sang périphérique, les globules parasités étant retenus dans les capillaires des organes internes.

### 3.1.2. DÉTECTION D'ANTIGÈNES DE PLASMODIUM

Les réactions immunologiques ont pour but de provoquer *in vitro* la formation de complexes antigènes-anticorps et de les rendre visibles. Dans les tests sérologiques classiques, l'antigène produit au laboratoire est mis au contact de sérums de patients pour détecter chez eux la présence d'anticorps. Mais si, au laboratoire, on dispose d'anticorps de spécificité connue, ceux-ci pourront à leur tour servir à détecter des antigènes circulants, éventuellement présents dans le plasma et contre lesquels ils sont dirigés.

C'est une méthode qui a pris un essor récent grâce à l'avènement d'anticorps monospécifiques appelés monoclonaux. Son évaluation n'en est qu'à ses débuts.

#### 3.1.2.1. Signification et utilité

Grâce aux anticorps monoclonaux, l'outil immunologique, peut se mettre au service de la détection et de l'identification des agents pathogènes. La détection d'un antigène parasitaire témoigne d'une infection actuelle de façon plus rapide et plus sensible que la microscopie. Elle peut identifier le parasite avec précision, distinguer non seulement l'espèce plasmodiale mais aussi des sous-populations à l'intérieur d'une même espèce. Dans les tests immuno-radiométrique (RIA : Radio-Immuno-Assay) ou immuno-enzymatique (ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), qui sont

classiquement utilisés pour rechercher les anticorps sériques anti-plasmodiums (voir description de la technique ELISA au paragraphe 3.2.4.3.), on peut inverser les rôles. En lieu et place d'un antigène, la paroi des godets peut être sensibilisée par un anticorps spécifique.

### 3.1.2.2. Antigènes de sporozoïtes

Une première et très élégante application de ce principe est le repérage du stade sporozoïte, infectant pour l'homme, dans les glandes salivaires des anophèles qui permettra aux épidémiologistes de déterminer le taux d'infectivité d'une population de vecteurs, tout en abandonnant la fastidieuse dissection individuelle des glandes salivaires (4). Des anticorps monoclonaux anti-sporozoïtes (dirigés contre un épitope de la protéine localisée à la surface de ce stade parasitaire) servent de détecteur spécifique de cette protéine appartenant au sporozoïte.

Le stade sporozoïte se prête très bien à la détection antigénique puisque la protéine de surface (protéine circum-sporozoïtique : CSP) est la seule présente en quantité suffisante. Elle représente réellement le stade parasitaire en question.

Il y a deux manières de réaliser la détection d'antigène :

**RIA SIMPLE (extemporané) :** les lots de moustiques à examiner sont placés dans les godets et sont broyés in situ. L'extraction de la CSP se fait par congélation-décongélation. Après un temps de contact de quelques heures, les protéines présentes dans les moustiques (et entre autres la CSP s'il y a des sporozoïtes) se sont fixées à la paroi de plastique du godet.

On peut alors ajouter l'anticorps monoclonal anti-CSP conjugué à un isotope radioactif (Iode) qui ne sera fixé sur la paroi que si la CSP (donc les sporozoïtes) était présente dans les broyats de moustiques. Il reste alors à mesurer la radioactivité de chaque godet par comparaison à des témoins négatifs (moustiques non infectés) et des témoins positifs (moustiques contenant des sporozoïtes) (5).

### ELISA « SANDWICH »

La paroi des godets est au préalable sensibilisée par un anticorps monoclonal anti-CSP. Les broyats de moustiques sont introduits dans les godets de ces plaques préparées, pour permettre la réaction avec les monoclonaux et la fixation de la CSP éventuelle.

Après lavage, un monoclonal anti-CSP conjugué à un enzyme (peroxydase) est introduit dans les godets. Il reconnaîtra la CSP si celle-ci a été retenue sur leur paroi et se fixera à une des nombreuses terminaisons antigéniques de cette protéine, non saturées lors du premier temps de la réaction. Le test se termine par l'addition du substrat correspondant à l'enzyme, ce qui produit un changement de couleur du godet en question (6).

### 3.1.2.3. Antigènes de formes asexuées sanguines

Pour les stades schizogoniques, jusqu'à présent, les travaux sont réalisés à l'aide de sérums polyclonaux (de patients ou d'animaux immunisés expérimentalement). La détection d'antigènes de formes sanguines a été tentée à l'aide d'immunsérums de patients en cours d'accès aigu à *P. vivax* (7). Dans un test ELISA, les densités optiques (coloration de la paroi des godets) obtenues avec un lysat d'érythrocytes de patients infectés par *P. vivax* étaient significativement plus élevées qu'avec un lysat d'érythrocytes de personnes non infectées. Depuis 2 ou 3 ans, les antigènes purifiés de stades schizogoniques et les anticorps monoclonaux correspondants s'accumulent. Cette complexité contraste avec la simplicité du sporozoïte.

Une série de protéines ont été isolées de *P. falciparum* au cours de son cycle schizogoniques érythrocytaire et définies biochimiquement. Les principales, par ordre de poids moléculaire croissant, sont :

— un complexe glycoprotéique de 43 à 53 kilodaltons (Kd) à la surface du mérozoïte ;



- un complexe protéique de 45 à 80 Kd dans les rhoptries du mérozoïte ;
- une protéine de 83 Kd à la surface du schizonte mûr et des mérozoïtes ;
- une protéine de 126 Kd dans la vacuole parasitophore de l'érythrocyte ;
- un complexe protéique de 105 à 140 Kd dans les rhoptries du mérozoïte ;
- une protéine de 155 Kd présente dans les rhoptries et retrouvée à la surface de l'érythrocyte parasité immédiatement après son invasion ;
- une protéine de 195 Kd constituant l'antigène majeur de la surface du mérozoïte ;
- une protéine de 225 Kd des rhoptries du mérozoïte.

La situation se complique du fait que certains auteurs isolent et décrivent des peptides issus de la scission des protéines natives du parasite, dénaturées au cours des manipulations d'extraction.

On se trouve soudain devant une telle quantité de réactifs monospécifiques différents, qu'il faudra attendre pour qu'une hiérarchie apparaisse dans leur valeur respective pour le diagnostic du paludisme aigu ou des infections inapparentes.

### 3.1.3. LES SONDÉS NUCLÉIQUES

L'ADN du génome des organismes vivants (et les plasmodiums ne font pas exception) est composé d'une longue séquence d'unités appelées « nucléotides ». Chacun d'entre eux est composé d'une base purique ou pyrimidique, d'un sucre (le pentose) et d'un groupement phosphate. Ils sont attachés les uns aux autres en une longue chaîne pour former la moitié de la double hélice bien connue. Les bases s'apparient deux à deux, réunissant les deux moitiés de la molécule d'ADN. L'appariement est spécifique : ce sont toujours les mêmes couples de bases qui se forment. Les caractères génétiques reposent sur l'originalité de la séquence des bases. Certaines séquences de nucléotides sont répétées un grand nombre de fois dans la molécule d'ADN. Ces séquences répétitives vont être choisies et servir de cible pour la reconnaissance dans un prélèvement de sang de l'ADN spécifique du plasmodium recherché.

Le but est de reconnaître dans un prélèvement de sang, à l'aide de « sondes » marquées au phosphore radioactif  $^{32}\text{P}$  ou par des enzymes, des fragments du génome du parasite dont on soupçonne la présence chez le patient. La sonde est constituée d'un fragment d'ADN parasitaire dénaturé (coupé en deux dans le sens de la longueur) de manière à produire une chaîne simple (ADN monocaténaire, séquence de nucléotides). Celle-ci sera capable de reconnaître son « brin » complémentaire, composé de nucléotides disposés dans le même ordre dans l'ADN, également dénaturé, des parasites du prélèvement. La renaturation a donc lieu par appariement des bases qui le composent. C'est l'« hybridation moléculaire ».

On peut donc, avec ces réactifs, aller à la pêche au parasite dans un échantillon. Le choix judicieux des séquences de nucléotides permettra en théorie dans l'avenir le repérage dans un prélèvement (sang parasité) des différentes espèces de plasmodium ou même d'une lignée possédant des caractères particuliers, par exemple la résistance à un antipaludique. Ces séquences constituent des réactifs spécifiques, à condition d'avoir une longueur suffisante pour n'appartenir qu'au parasite que l'on recherche.

Une fois déterminée la séquence de nucléotides intéressante (et donc les paires de bases qui en font partie), deux séries de manipulations seront nécessaires pour en arriver à l'hybridation moléculaire.

A) *La fabrication de la sonde* : choix de la séquence ; son isolement à partir du génome ; sa dénaturation de manière à produire deux demi-séquences ; son marquage par un isotope radioactif ou un enzyme.

B) *La dénaturation de l'ADN parasitaire dans le prélèvement* où l'on recherche le parasite, afin de pouvoir fournir à la sonde le complément dont elle a besoin pour l'hybridation.

La sensibilité des sondes dépend de deux facteurs essentiels : la fréquence de la répétition de la séquence cible dans l'ADN recherché et l'intensité du marquage par l'isotope ou l'enzyme. Une sonde à *P. falciparum* décèle régulièrement des parasitémies de 500/ $\mu$ l et la limite inférieure de sensibilité est de 5 parasites par  $\mu$ l, soit une hématie infectée par million. Dans une étude comparative par rapport à la microscopie, la sensibilité d'une sonde a été de 65 % (8).

Cependant, les manipulations ne sont pas simples car il faut, dans chaque prélèvement à examiner, dénaturer l'ADN, assurer le contact avec la sonde et révéler le marquage. Les principales manipulations sont : l'hémolyse du culot globulaire, l'extraction et la dénaturation de l'ADN, l'absorption sur une membrane de nitrocellulose, le contact de 6 heures avec la sonde, et enfin l'autoradiographie (en cas de sonde isotopique, les plus sensibles actuellement). Tout cela pour arriver à une sensibilité comparable aux performances d'un bon microscopiste. L'avenir nous dira si des simplifications techniques et une augmentation de la sensibilité sont possibles.

### 3.2. RECHERCHE ET TITRATION DES ANTICORPS ANTI-PLASMODIUMS (SÉROLOGIE)

#### 3.2.1. LES UTILISATIONS

La présence de plasmodiums dans l'organisme d'un sujet est à l'origine de la synthèse d'anticorps dirigés contre les antigènes de ce parasite. Le nombre et la diversité, déjà mentionnés, des antigènes dans les stades de la schizogonie érythrocytaire, compliquent l'interprétation de la réponse immune.

La quantité d'anticorps, dosée par les méthodes sérologiques sera proportionnelle à l'intensité et à la durée de l'infection. La sérologie est plus sensible que la mise en évidence du parasite, car elle est indépendante des fluctuations à court terme de la parasitémie et reste positive en cas de parasitémie subpatente. De ce fait, l'existence, dans les pays endémiques de très nombreux porteurs asymptomatiques de parasites, jouissant à l'âge adulte d'une immunité protectrice induite par le contact prolongé et contemporain avec le parasite, y diminue grandement la valeur diagnostique des tests sérologiques.

Dans l'accès de paludisme clinique, l'abondance de parasite facilite l'examen microscopique, toujours péremptoire, et produit, après un délai variable, une élévation du titre d'anticorps anti-stades asexués du sang. Lors d'une primo-infection, les anticorps ne deviennent en effet décelables que lorsque la parasitémie a atteint depuis plusieurs jours des niveaux cliniques. Ce délai n'est pas observé lors d'une réinfection.

La sérologie possède cependant trois indications précises.

Dans le cas de *fièvre d'origine indéterminée*. Lorsque le patient a suivi une chimioprophylaxie irrégulière d'efficacité douteuse, ou que le traitement curatif a été commencé sans attendre le prélèvement, la parasitémie peut être masquée ou les parasites méconnaissables. La constatation d'un titre élevé précisera souvent la cause de la fièvre, tandis que l'absence d'anticorps permettra d'exclure l'étiologie malarienne.

Dans les *Centres de Transfusion Sanguine* des zones non endémiques qui sont régulièrement confrontés avec des donneurs de sang ayant voyagé récemment. Dans ce cas aussi, il s'agira d'exclure la présence d'une parasitémie asymptomatique et souvent subpatente.

Dans les *études épidémiologiques*, où le titre moyen d'anticorps anti-formes asexuées sanguines dans un échantillon de population permet d'évaluer l'intensité du contact avec les parasites, qui lui-même est tributaire de la transmission locale. Une diminution de la transmission, résultant par exemple d'une action de contrôle (insecticide, drainage) ou d'une variation des conditions climatiques (longue saison sèche) se reflétera après un délai de 2 ou 3 mois par une baisse de titre sérologique.

### 3.2.2. LES ANTIGÈNES DE PLASMODIUMS UTILISÉS DANS LES RÉACTIONS SÉROLOGIQUES

Protéines constitutives du parasite ou produits excrétés de son métabolisme, chacun de ces quelques 30 antigènes a une localisation qui lui est propre : cytoplasme ou membrane du parasite et de l'érythrocyte parasité, plasma sanguin (9).

Communs à tous les stades du cycle évolutif, ou spécifiques d'un stade particulier (sporozoïte, formes sanguines asexuées, gamétocytes), communs à plusieurs espèces de plasmodiums de mammifères, ou spécifiques d'une seule espèce ou même d'un isolat particulier (variations géographiques de *P. vivax* ou de *P. falciparum*), tous induisent une réponse immune à des degrés divers. Ces antigènes peuvent actuellement être séparés et purifiés chimiquement, après destruction du parasite.

L'avenir nous dira si le choix d'un antigène unique ou d'un groupe restreint de ceux-ci apportera une amélioration de la spécificité et de la sensibilité des réactions dans lesquelles ils interviendraient.

#### 3.2.2.1. Antigènes de sporozoïtes

Actuellement, une fraction antigénique purifiée de sporozoïte est disponible. C'est un épitope de la protéine « circumsporozoïte » (CSP, déjà citée au paragraphe traitant de la détection des antigènes), quantitativement très importante et majoritaire de ce stade parasitaire. Cet épitope est utilisé avec succès par les épidémiologistes, dans une réaction immuno-enzymatique pour titrer chez les sujets exposés aux piqûres infectantes, les anticorps spécifiques dirigés contre les sporozoïtes.

#### 3.2.2.2. Antigènes de la schizogonie érythrocytaire

Cependant ce sont les antigènes des formes asexuées du sang qui sont utilisées en routine clinique ou épidémiologique puisque c'est ce stade qui provoque les symptômes par sa prolifération et celui qui persiste chez le sujet asymptomatique immun.

Parmi les protéines déjà connues des formes sanguines, il n'en existe aucune qui puisse à elle seule, jusqu'à présent, jouer le rôle d'antigène de diagnostic précoce d'une infection plasmodiale. Aucune n'est quantitativement plus importante que les autres. On continue donc à utiliser en sérologie de routine des parasites entiers, sous forme d'antigène figuré (intacts morphologiquement) ou de solutions de protéines parasitaires (parasites détruits et repris en solution dans un tampon).

Pour un diagnostic sensible et spécifique du paludisme clinique, on se borne donc à choisir le stade parasitaire qui en est responsable (schizogonie érythrocytaire) et l'espèce qui a le plus de chance d'être en cause (réaction homologue). D'où la nécessité de doser les anticorps vis-à-vis de plusieurs espèces parasitaires (idéalement, les quatre espèces de parasites de l'homme) s'il s'agit, comme dans les centres de transfusion Sanguine, d'exclure la présence de plasmodiums humains dans le sang des donneurs.

Dans la pratique, les schizontes endo-érythrocytaires de *P. falciparum* (Planche couleur Fig. 28) peuvent être obtenus par maturation synchrone *in vitro* (cultures continues) tandis que les parasites de la schizogonie érythrocytaire de *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*, qui ne sont pas cultivables, doivent être récoltés chez des patients atteints de paludisme aigu. A défaut de patients ou de cultures, il est également possible de recourir à des infections expérimentales de singes (*Aotus* pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*; chimpanzé pour *P. ovale*). Il est utile de splénectomiser les animaux avant de les inoculer, afin d'obtenir une parasitémie suffisamment élevée.

### 3.2.3. LES PRÉLÈVEMENTS UTILISABLES

Les sérums obtenus par décantation, après coagulation du sang et rétraction du caillot, peuvent bien entendu être dilués pour réaliser une titration des anticorps qu'ils contiennent.

Le prélèvement au doigt de sang séché sur papier buvard est très pratique, et bien accepté par les sujets. C'est le seul utilisable pour examiner des échantillons importants de population. La quantité de sang prélevée sera calibrée par remplissage d'un capillaire de contenance connue (entre 25 et 75  $\mu$ l). Ce capillaire sera immédiatement vidé par absorption dans l'épaisseur d'un papier filtre (Whatman N°1). Le séchage sera complet. Plusieurs prélèvements peuvent prendre place sur un disque de 9 ou 11 cm de diamètre. Les disques chargés de sang seront, même après séchage, séparés par une feuille de papier quelconque (papier hygiénique par ex.) pour éviter le contact direct entre plusieurs échantillons sur les disques empilés.

La dessiccation sera complétée et maintenue par la présence de cristaux de silicagel bleu dans des sachets de polyéthylène scellés où seront enfermés les échantillons. A l'état sec, la conservation au frigo ou même à température ambiante est assurée pour plusieurs semaines. Il faut cependant éviter l'exposition des échantillons à une chaleur forte (soleil direct, effet de serre dans une voiture), car le sang cuit ne peut plus être élué.

Au laboratoire, les taches de sang seront découpées et placées pendant 12 à 24 h dans un tube contenant une quantité mesurée de solution saline tamponnée. L'éluion du sang est contrôlée par la décoloration complète de la tache et par la coloration rosée du tampon. la dilution ainsi obtenue est calculée en fonction de la quantité de sang prélevé (dont la moitié est du plasma) et de la quantité de tampon placée dans le tube.

#### 3.2.4. LES TECHNIQUES UTILISÉES

L'immunofluorescence indirecte (IFI), l'hémagglutination passive ou indirecte (HAI) et les tests immuno-enzymatiques du type ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) sont actuellement les plus utilisés.

Ces trois techniques, dans l'état actuel des préparations antigéniques, sont grossières et décèlent un contact global, passé ou présent, de l'organisme avec les parasites. La mosaïque antigénique est présentée en vrac soit sous forme d'un antigène soluble (mélange de protéines parasitaires en solution aqueuse) soit sous forme d'antigène figuré (plasmodiums en frottis ou étalement plus épais, sur une lame).

##### 3.2.4.1. L'immunofluorescence indirecte (IFI)

Ce test permet la visualisation au microscope des complexes antigène-anticorps localisés sur les parasites (Planche couleur Fig. 29, 30). C'est une garantie de spécificité, pour laquelle deux niveaux doivent être considérés : contact antérieur avec le parasite (à partir du titre de 1/20) et infection aiguë contemporaine ou récente (titre de 1/160 au moins). Le manque de standardisation des réactifs et des manipulations intervenant dans la réalisation du test empêche l'uniformisation des renseignements fournis par différents laboratoire (les titres considérés comme spécifique peuvent être différents).

Elle utilise un antigène figuré (sous forme de frottis de sang parasité de patients ou de suspensions de globules rouges parasités provenant de culture) étalé sur des lames porte-objet.

La réaction se fait en deux temps :

a) Une goutte de sérum du patient est placée sur la lame d'antigène en des endroits délimités par des cercles dessinés à sa surface avec un vernis. Il peut s'agir de sang séché (confetti) élué dans de l'eau physiologique ou bien une quelconque dilution de sérum. Après un temps de contact de 30 minutes (1 heure dans le cas de sang séché), on lave la lame d'antigène en eau physiologique.

b) Après le lavage, on recouvre toute la lame d'une dilution convenable de conjugué fluorescent anti-humain que l'on peut se procurer dans le commerce. C'est un sérum de Coombs (sérum d'animal immunisé contre les globulines du sérum humain) chimiquement combiné avec un colorant, la fluorescéine. A ce conjugué est ajouté une dilution de colorant Bleu Evans pour assurer une contre-coloration de toutes les structures qui n'ont pas fixé la fluorescéine, ce qui augmente la spécificité de la fluorescence. Après un temps de contact de 30 minutes, on lave de nouveau en eau physiologique, on recouvre la préparation de glycérine tamponnée et d'une grande lamelle, et on examine au microscope équipé d'une lampe à U.V.

Interprétation :

Si la réaction est positive (présence d'anticorps antiparasitaires dans le sérum du patient), on verra les parasites du frottis colorés en vert brillant sous l'éclairage ultraviolet.

Si la réaction est négative, les parasites dans le champ microscopiques seront à peine visibles, et apparaissent en rouge foncé au microscope à U.V., résultat de l'action du Bleu Evans.

Les réactions croisées entre *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* donnent des titres peu élevés. Seule les réactions homologues ont une sensibilité satisfaisante. Une différence de plus de deux dilutions entre deux antigènes différents équivaut avec notre système à un diagnostic d'espèce (Tableau 14). L'IFI peut donc être spécifique de l'espèce de plasmodium utilisée comme antigène (10).

Des variations entre isolats de même espèce sont également observées. L'antigène *P. vivax* d'origine asiatique nous a donné, pour des sérums d'un foyer résiduel à *P. vivax* d'Afrique du Nord, des titres plus faibles que *P. falciparum* tandis que l'antigène *P. vivax* d'origine africaine donnait, plus classiquement, pour la même série de sérums, des titres plus élevés que l'antigène hétérologue *P. falciparum* (11).

### 3.2.4.2. L'hémagglutination indirecte (HAI) :

Elle utilise un antigène soluble, provenant d'un broyat de parasites.

La technique nécessite deux manipulations :

1) La préparation des globules rouges sensibilisés :

- Globules rouges de moutons lavés, en suspension dans l'eau physiologique.
- Fixation par l'acide tannique ou le glutaraldéhyde.
- Mise en présence de la suspension de globules rouges fixés et de l'antigène soluble (sensibilisation).
- Lavage pour éliminer l'antigène en excès, non fixé sur les globules.
- Lyophilisation des globules rouges sensibilisés.

2) La réaction proprement dite (en tube ou en godet à fond rond) :

- Suspension de globules rouges sensibilisés.
- Addition du sérum du patient.
- Incubation à 37°C.
- Lecture

Dans cette réaction, les globules rouges servent de support inerte à un antigène soluble. Ils subissent passivement l'agglutination. Si les globules rouges ne sont agglutinés, ils sédimentent au fond du godet sous forme d'un culot arrondi et compact. En cas d'agglutination, la sédimentation se fait par paquets, sous forme d'un précipité granuleux à bords réguliers ayant l'aspect d'une membrane friable.

### 3.2.4.3. L'ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) :

L'antigène obtenu par destruction des parasites est fixé sur un support rigide (surface de plastique) qui peut être la paroi interne d'un tube à essai ou d'un godet de plaque à microtitration. Le sérum en dilution unique, placé dans le tube ou le godet permet, après un contact de 30 minutes, aux anticorps du patient de se fixer directement à l'antigène. Après un lavage intermédiaire, un conjugué enzymatique antiglobulines humaines est introduit (sérum de Coombs lié à un enzyme). La quantité d'enzymes (peroxydase) qui sera retenue sur la paroi sensibilisée après 30 minutes de contact est proportionnelle à la qualité d'anticorps présents dans le sérum du malade. Après un second lavage pour éliminer le conjugué non fixé, le substrat (orthophénylène-diamine) spécifique de l'enzyme est à son tour introduit dans le tube ou godet. La réaction enzymatique produit un changement de couleur du substrat proportionnel à la quantité d'anticorps présent dans le sérum. La lecture peut se faire au spectrophotomètre et est donc quantitative (malgré l'emploi d'une dilution unique) et objective.

Pour la lecture automatisée, il est nécessaire d'utiliser des godets à fond plat, car le rayon lumineux du photomètre est vertical et la cellule de mesure se trouve sous la plaque. On mesure l'absorption de la lumière après passage à travers la paroi colorée du godet et on l'exprime en valeur d'absorbance.

TABLEAU 14  
 PATIENTS PARASITOLOGIQUEMENT POSITIFS  
 ET RÉSULTAT SÉROLOGIQUE CORRESPONDANT

	Examen du frottis (diagnostic d'espèce)							
	<i>P. falciparum</i>		<i>P. vivax</i>		<i>P. ovale</i>		<i>P. malariae</i>	
Espèce d'antigène donnant le titre le plus élevé	Titre	Nb	Titre	Nb	Titre	Nb	Titre	Nb
<i>P. falciparum</i>	1/160	3	—	—	—	—	—	—
	1/320	4	—	—	—	—	1/320	1
	≥1/640	22	—	—	—	—	—	—
<i>P. vivax</i>	—	—	1/160	2	—	—	—	—
	—	—	≥ 1/640	1	—	—	—	—
<i>P. ovale</i>	—	—	1/160	2	1/160	1	—	—
<i>P. vivax-P. ovale</i> (titres similaires)	—	—	≥ 1/640	1	≥ 1/640	1	—	—
<i>P. falciparum-P. vivax</i> <i>P. falciparum-P. ovale</i> (titres similaires)	≥ 1/640	4	—	—	—	—	—	—
Titres similaires pour les trois antigènes			1/120	1	—	—	—	—
Nombre de séro-négatifs		2		—		—		—
Nombre total		35		7		2		1

Réactions d'immunofluorescence indirecte utilisant des gouttes séchées de sang parasité par les quatre espèces de plasmodium et des dilutions des sérums de patients. Diagnostics parasitologiques posés à l'institut de Médecine tropicale d'Anvers.

Le test ELISA et l'hémagglutination passive (indirecte) utilisent des antigènes solubles obtenus par destruction des parasites (ultrasons ou broyeur de cellules) qui peuvent être conservés à l'état congelé ou lyophilisé pendant de longues périodes.

Ces réactions doivent être réalisées en présence de témoins assurant la spécificité de la réaction : il ne faut pas avoir une confiance aveugle dans la quantité des réactifs et des manipulations. Ces témoins doivent contrôler la qualité de l'antigène, des liquides de dilution et éventuellement du conjugué. Un exemple concret est donné pour le test ELISA (Fig. 19).

Comme mentionné plus haut, les techniques de séparation des antigènes se sont récemment affinées et de nombreux déterminants antigéniques de la taille de polypeptides ont été purifiées, biochimiquement caractérisés et produits par synthèse chimique ou par des micro-organismes génétiquement manipulés. Les réactifs sont donc disponibles, en quantité théoriquement illimitée.

Le choix d'un antigène spécifique d'un stade et d'une espèce parasitaire pourrait devenir possible et la réponse immune pourrait alors être explorée vis-à-vis de chacune des phases du cycle plasmodium.

Pourtant, toutes les études basées sur les antigènes solubles utilisent jusqu'à présent le mélange total de protéines parasitaires, obtenu par destruction aux ultrasons des parasites préalablement débarrassés de leur cellule hôte par hémolyse et de l'hémoglobine résiduelle par lavages répétés. Un dosage final de protéines permet de

déterminer le facteur de dilution de la solution d'antigène prête à l'emploi. Il est souhaitable dans ce cas, pour s'assurer de la spécificité du test, de faire réagir chaque sérum examiné vis-à-vis de deux antigènes respectivement préparés à partir de globules rouges parasités et de globules rouges sains traités de la même manière. La différence de densité optique obtenue entre les réactions sur les deux antigènes (Fig. 19) aura toutes les chances d'être spécifique (12).

Il est encore impossible de prévoir quelle information fournira l'utilisation de l'un ou l'autre des antigènes purifiés. Des études épidémiologiques et cliniques sont en cours dans les pays endémiques (13).

FIGURE 19  
SCHÉMA D'UN TEST ELISA POUR PLASMODIUM

	B	L	A	H	TEM. DIL.	TEM. POS.	SÉRUMS À EXAMINER											
	C						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>P. falcip</b>	<b>A</b>	○	○	○	○	○	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫
<b>G.R.</b>	<b>B</b>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>P. falcip</b>	<b>C</b>	○	○	○	○	○	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫
<b>G.R.</b>	<b>D</b>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>P. falcip</b>	<b>E</b>	○	○	○	○	○	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	⑰	⑱	⑲	⑳	㉑
<b>G.R.</b>	<b>F</b>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>P. falcip</b>	<b>G</b>	○	○	○	○	○	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	⑰	⑱	⑲	⑳	㉑
<b>G.R.</b>	<b>H</b>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

**P. falciparum** : antigène *P. falciparum* de culture.

**G.R.** : antigène de globules rouges non parasités.

Tous les godets sont sensibilisés avec les antigènes sauf ceux de la colonne 1 qui n'ont eu le contact qu'avec le diluant de l'antigène.

Les godets des rangées A, C, E, G, (colonnes 2 à 12) sont sensibilisés avec l'antigène de culture *P. falciparum*.

Les godets des rangées B, D, F, H, (colonnes 2 à 12) sont sensibilisés avec l'antigène de globule rouge non parasités.

La colonne 1 sert de « blanc » : c'est le repère d'absorbance sans réactifs ; cette valeur d'absorbance aspécifique est retranchée de tous les résultats obtenus dans cette plaque.

La colonne 2 constitue le témoin de réaction avec les antigènes pour les liquides de dilution et le système conjugué-substrat : la valeur obtenue est également retranchée des résultats de la plaque.

La colonne 3 constitue le témoin positif : c'est la réaction produite par un pool de sérums positifs (dont le titre en anticorps est connu) ; les résultats doivent correspondre à une valeur attendue, pour que les résultats des sérums inconnus de cette plaque puissent être reconnus valables.

A partir de la colonne 4, chaque godet contient une dilution fixe des sérums à analyser, chaque fois vis-à-vis de l'antigène plasmodium et de l'antigène de contrôle : c'est la différence entre les deux absorbances qui est prise en compte, car elle représente la part de la réaction qui est due aux anticorps spécifiques de plasmodium.

Dans le présent schéma, les réactions sont faites en double exemplaire (le sérum n°1 par exemple, est placé dans les godets A, B, C et D de la quatrième rangée de manière à pouvoir traiter statistiquement les absorbances différentielles.

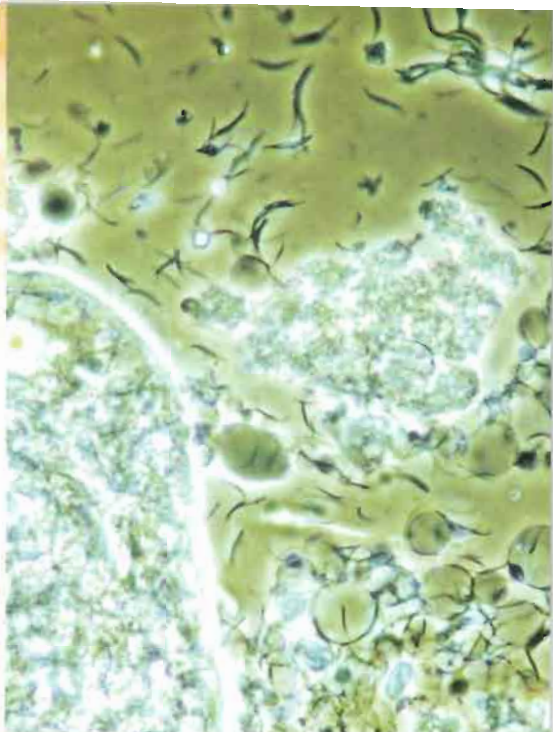


## BIBLIOGRAPHIE

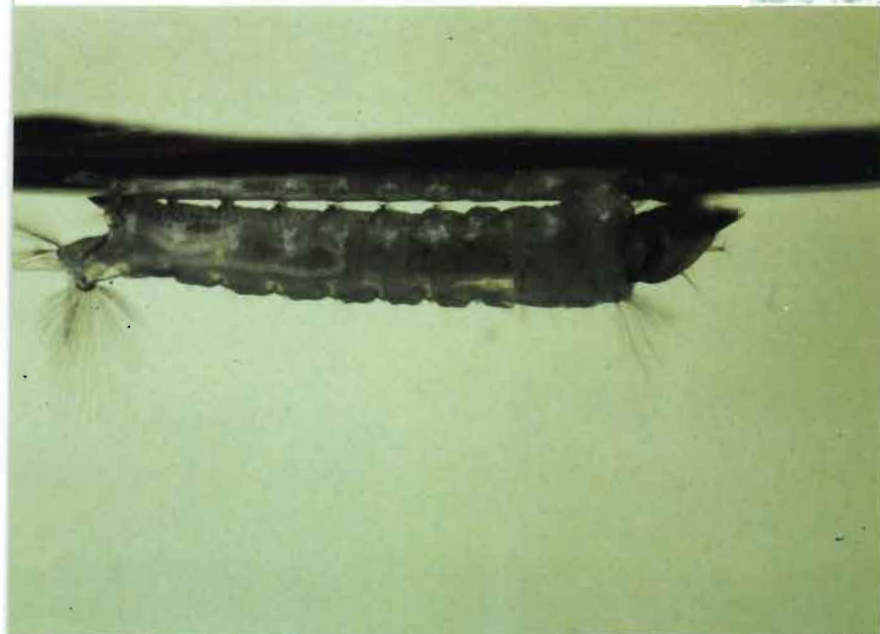
1. SCHNEIDER P., « Le paludisme. », *Les feuillets du Praticien*, 1960, 198.
2. GARNHAM P.C.C., « Rechutes dans la malaria : revue des travaux récents. », *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1985, 65, 233-242.
3. TRAPE J.F., « Rapid evaluation of malaria parasite density and standardization of thick smear examination for epidemiological investigations. », *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1985, 79, 181-184.
4. BURKOT T.R. AND WIRTZ R.A., « Immunoassays of malaria sporozoites in Mosquitoes. », *Parasitology today*, 1986, 2, 155-157.
5. ZAVALA F., GWADZ R.W., COLLINS F.H., NUSSENZWEIG R.S. AND NUSSENZWEIG V., « Monoclonal antibodies to circumsporozoite proteins identify the species of malaria parasite in infected mosquitoes. », *Nature*, 1982, 299, 737-738.
6. WIRTZ R.A., BURKOT T.R., ANDRÉ R.G., ROSENBERG R., COLLINS W.E. AND ROBERTS D.R., « Identification of *Plasmodium vivax* sporozoites in mosquitoes using an enzyme-linked immunosorbent assay. », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1985, 34, 1048-1054.
7. WANG MIN, DEN QI-JIE, LIU RANG-ZHEN, TAO PING, LU CHUAN AND DENG ZHI-NING, « Diagnosis of tertian malaria by enzyme-linked immunosorbent assay. », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1987, 81, 888-890.
8. HOLMBERG M., SHENTON F.C., FRANZEN L., JANNEH K., SNOW R.W., PETTERSON U., WIGZELL H. AND GREENWOOD B.M., « Use of dna hybridization assay for the detection of *Plasmodium falciparum* field trials. », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1987, 37, 230-234.
9. DAYAL R., DECRIND C. AND LAMBERT P.H., « Comparison of asexual blood-stage antigens of *Plasmodium falciparum* recognized by antibody reagents from nine laboratories. », *Bull. OMS*, 1986, 64, 403-414.
10. DEMEDTS P. AND WÉRY M., « Indirect immunofluorescence using differentiating antigens in detection of imported malaria. », *Ann. Soc. belge Med. Trop.*, 1985, 65, suppl. 2, 89-96.
11. BENZERROUG E.H., DEMEDTS P. AND WÉRY M., « Detection of antibodies to *Plasmodium vivax* by indirect immunofluorescence : influence of the geographic origin of antigens and serum samples. », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1986, 35, 255-258.
12. DEMEDTS P., VERMEULEN-VAN OVERMEIR C. AND WÉRY M., « Simultaneous use of *Plasmodium falciparum* crude antigen and red blood cell control antigen in the enzyme-linked immunosorbent assay for malaria. », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1987, 37, 257-263.
13. GABRA M.S., GROSSIORD D., PERRIN L.H., SHAW A., CHEUNG A. AND MC GREGOR I.A., « Defined *Plasmodium falciparum* antigens in malaria serology. », *Bull. OMS*, 1986, 64, 889-896.



1



2 →



←  
3

1. *Anopheles gambiae* en train de piquer. Abdomen gonflé de sang. (Cliché J.P. Hervy).

2. Sporozoïtes de *Plasmodium* dans les glandes salivaires d'un moustique. (Cliché OMS).

3. Larves d'*Anopheles gambiae* respirant à l'interface eau-air. (Cliché J.P. Hervy).



4. Fosse d'emprunt de terre argileuse utilisée pour les constructions traditionnelles : gîtes à *Anopheles gambiae*. Burkina Faso. (Cliché J.P. Hervy).

4





5



6

7

5. Ornière sur une piste en forêt : gîte à *Anopheles gambiae*. Cameroun. (Cliché J. Mouchet).

6. Rizière : gîte à *Anopheles gambiae* s.l. Plateaux de Madagascar. (Cliché J. Mouchet).

7. Mare temporaire : gîte à *Anopheles arabiensis*. Sahel, Mauritanie. (Cliché J. Hamon).

8. Marais : gîte à *Anopheles albimanus*. Haïti. (Cliché Ph. Desenfant).



8







9

9. Jacinthes d'eau au bord du fleuve Oyapock : gîte à *Anopheles darlingi*. Guyane Française. (Cliché J. Mouchet).

10 . Arroyo de Guajaramerin : gîte à *Anopheles darlingi*. Amazonie bolivienne. (Cliché J. Mouchet).

11. Sporozoïte de *Plasmodium falciparum* attaché à la surface d'un hépatocyte humain. Mise en évidence par un anticorps monoclonal dirigé contre la partie répétée (NANP) de la protéine circumsporozoïte de *Plasmodium falciparum*. (D. Mazier).

12. Sporozoïte au moment de sa pénétration dans un hépatocyte. La partie externe est marquée à la peroxydase (A), la partie interne est fluorescente (B) (D. Mazier et L.Rénia).



10

12

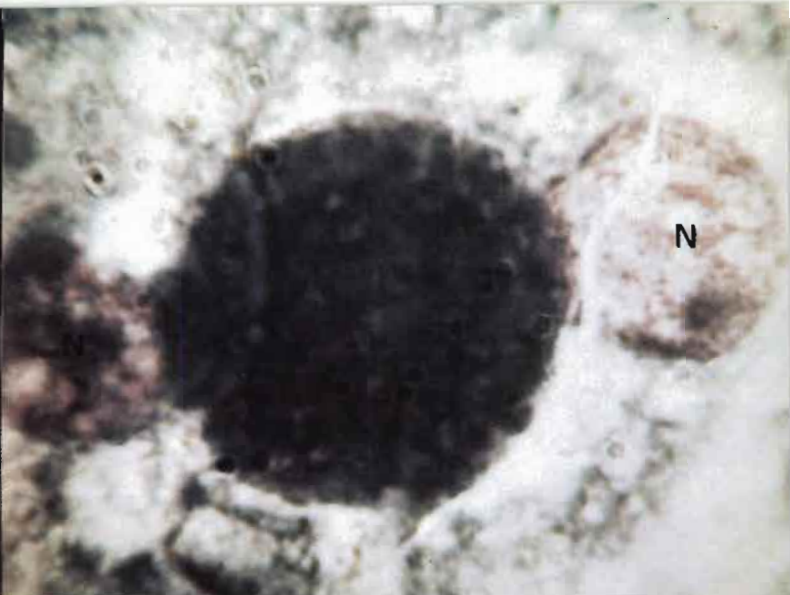


11  
←



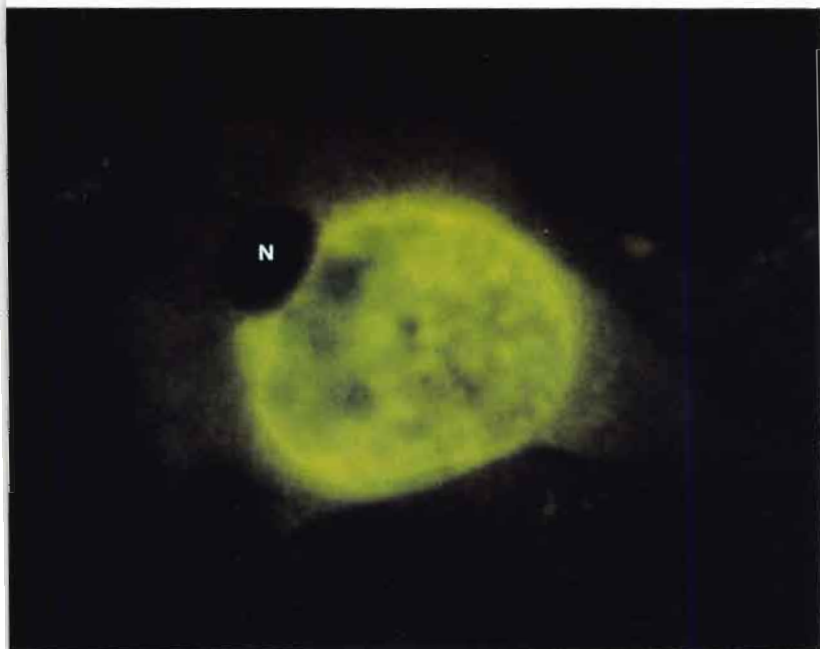


13



14

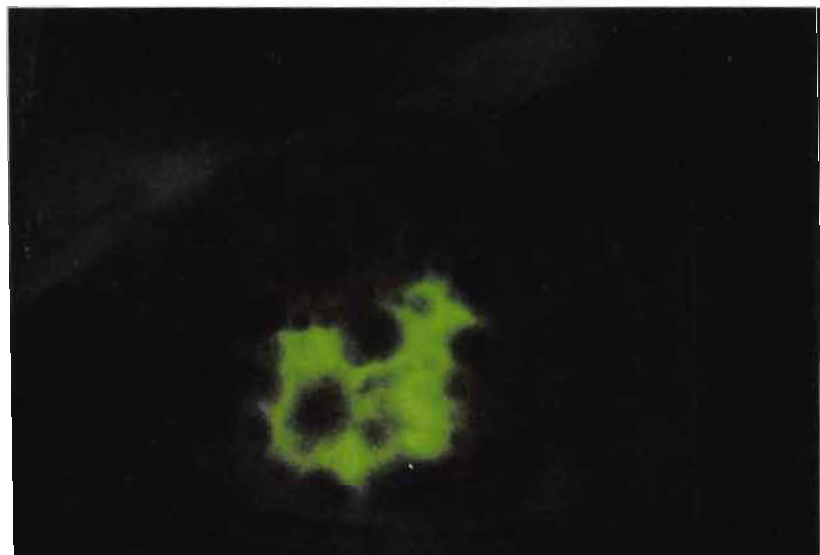
15 ↓



13. Trophozoïte de *Plasmodium falciparum* dans une primoculture d'hépatocytes humains 48 heures après l'infestation. Révélation par un anticorps monoclonal anti-NANP. (D. Mazier).

14. Schizonte de *Plasmodium falciparum* âgé de 7 jours : Coloration Giemsa. N : Noyau de l'hépatocyte humain infecté. (D. Mazier).

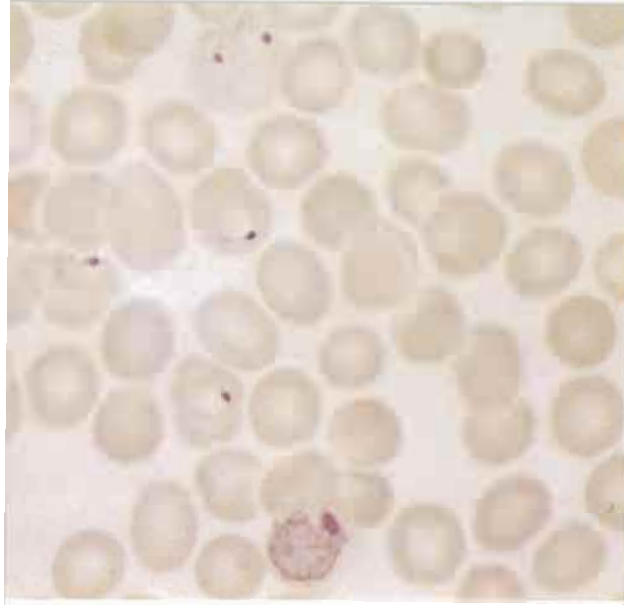
15. Schizonte de *Plasmodium falciparum* âgé de 7 jours. Révélation par un immun sérum humain. N : Noyau de l'hépatocyte human infecté. (D. Mazier).



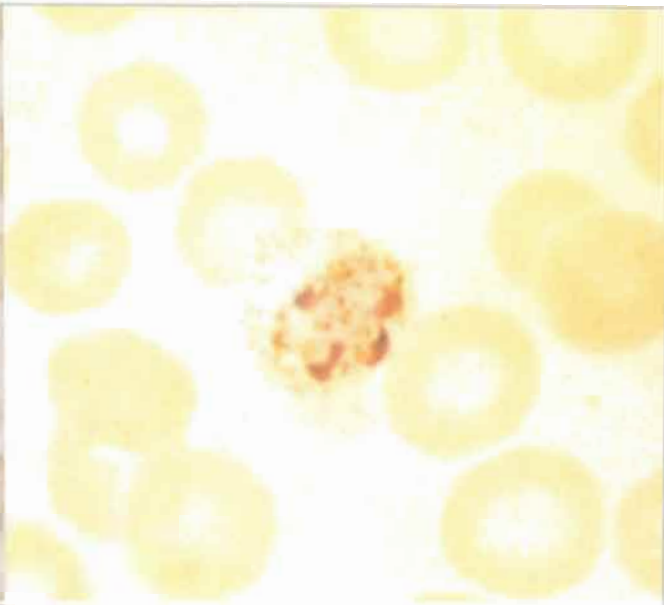
16 . Schizonte intrahépatique. Certains antigènes, exprimés à la surface des hépatocytes infestés, peuvent être la cible de mécanismes de cytotoxicité. L'épitope détecté ici par un anticorps monoclonal correspondant à la partie terminale de la protéine heat shock like HSP72 de *Plasmodium falciparum* est la cible de mécanismes d'ADCC. (D. Mazier et L. Rénia).

16



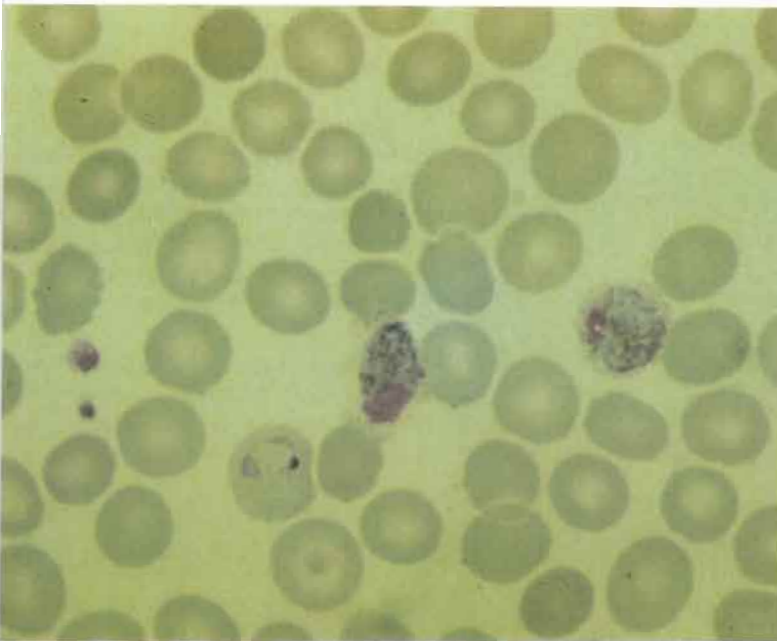


17



18 ↑

19 ↓



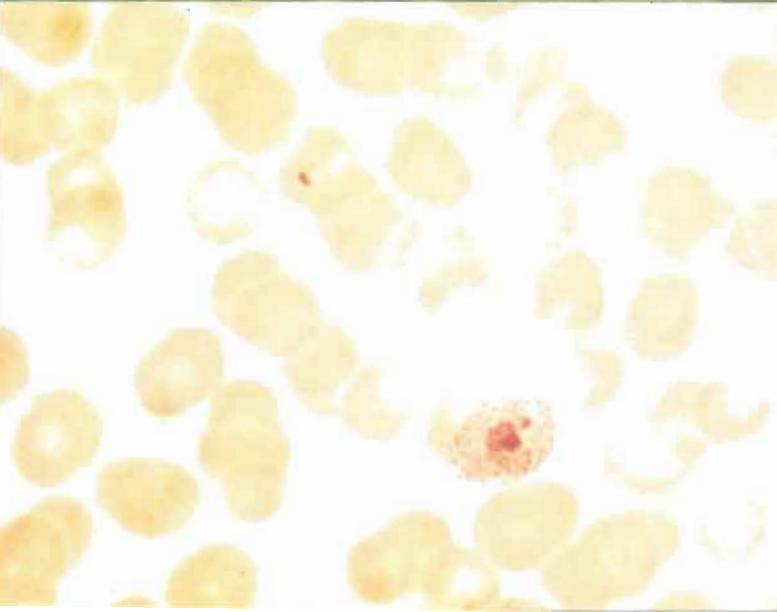
17. Sang parasité par *Plasmodium vivax* (frottis) : Stades : trophozoïtes d'âge différents, gamétoocyte femelle presque mûr. Caractéristiques : les trophozoïtes jeunes apparaissent comme des anneaux de cytoplasme entourant une vacuole centrale; le trophozoïte plus âgé de forme irrégulière (forme amiboïde) possède un noyau et deux vacuoles ; les globules parasités sont agrandis et leur cytoplasme chargé de fines granulations de Schüffner.

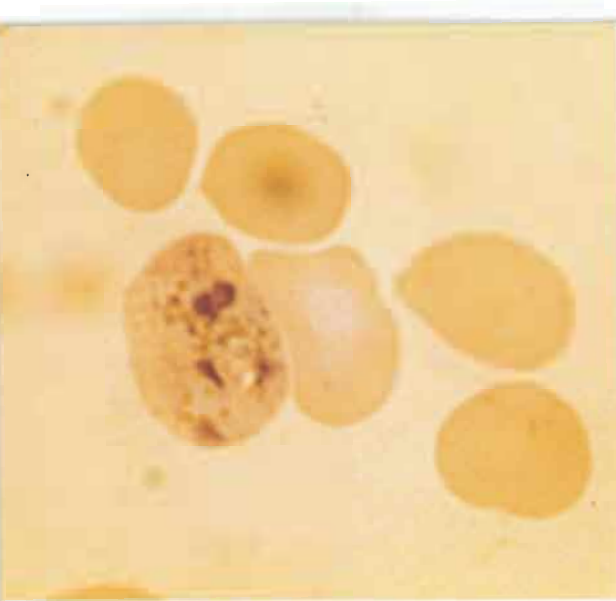
18. Sang parasité par *Plasmodium vivax* (frottis) : Stades : jeunes schizonte. Caractéristiques : quatre noyaux irréguliers ; cytoplasme rosé avec grains de pigment disséminés, globule rouge parasité agrandi et chargé de fines granulations de Schüffner.

19. Sang parasité par *Plasmodium vivax* (frottis) : Stades : 2 gamétoocytes femelles, un trophozoïte. Caractéristiques : les gamétoocytes ont un cytoplasme bleu compact et un noyau rouge ; le trophozoïte est reconnaissable à sa vacuole centrale entourée du cytoplasme ; les globules parasités sont agrandis et portent des granulations de Schüffner.

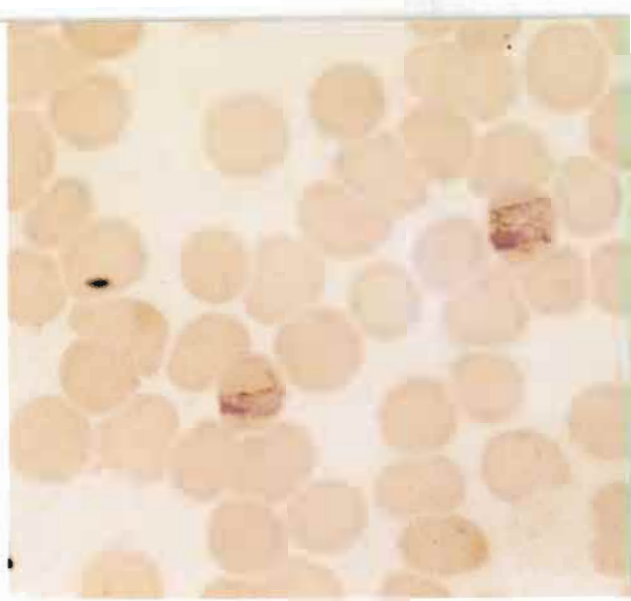
20. Sang parasité par *Plasmodium ovale* (frottis) : Stade : trophozoïte. Caractéristiques : noyau « lie de vin » arrondi ; cytoplasme compact, bleu violacé ; globule rouge parasité agrandi, déformé et rempli de granulations de Schüffner.

20



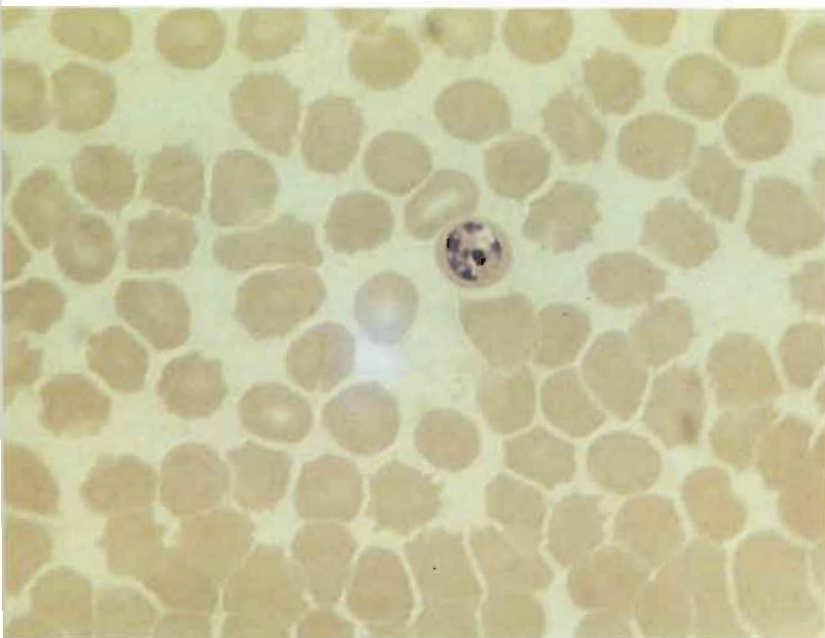


21↑

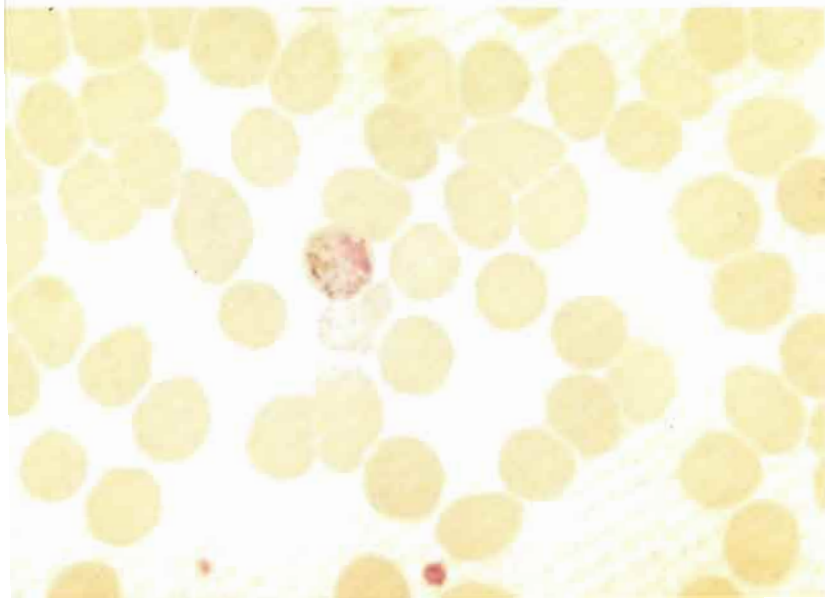


22↑

23↓



24↓

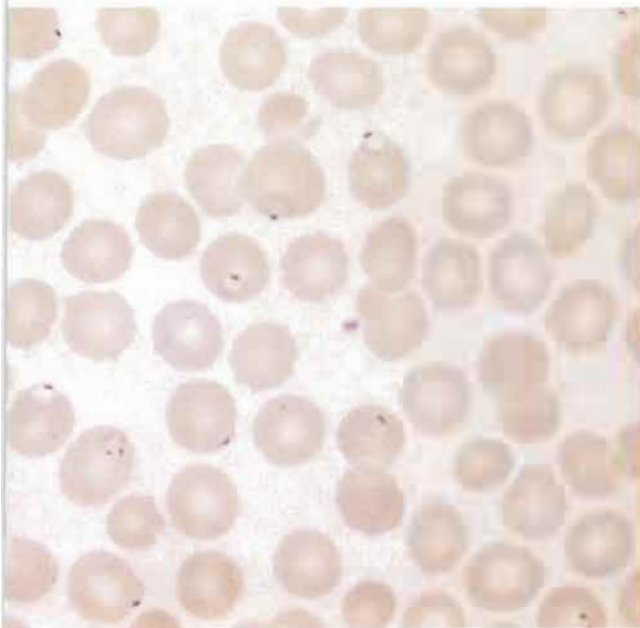


21. Sang parasité par *Plasmodium ovale* (frottis) : Stade : schizonte immature. Caractéristiques : quatre noyaux de forme irrégulière ; cytoplasme bleu-clair de forme irrégulière, aux frontières mal définies ; pigment en grains bruns encore disséminés dans le cytoplasme. Globule rouge agrandi et déformé en ovale, porteur de granulations de Schüffner.

22. Sang parasité par *Plasmodium malariae* (frottis) : Stade : trophozoïte. Caractéristiques : forme allongée (en bandeau) ; un noyau, pigment disséminé dans le cytoplasme bleu ; globule rouge parasité non altéré.

23. Sang parasité par *Plasmodium malariae* (frottis) : Stade : schizonte presque mûr. Caractéristiques : 5 noyaux disposés en périphérie ; un cytoplasme bleu ; vacuole incolore ; pigment rassemblé au centre en une masse noire ; globule rouge, parasité non altéré.

24. Sang parasité par *Plasmodium malariae* (frottis) : Stade : gamétocyte en cours de maturation. Caractéristiques : cytoplasme bleu clair ; pigment disséminé ; vacuole incolore encore présente, un noyau allongé.



25



26

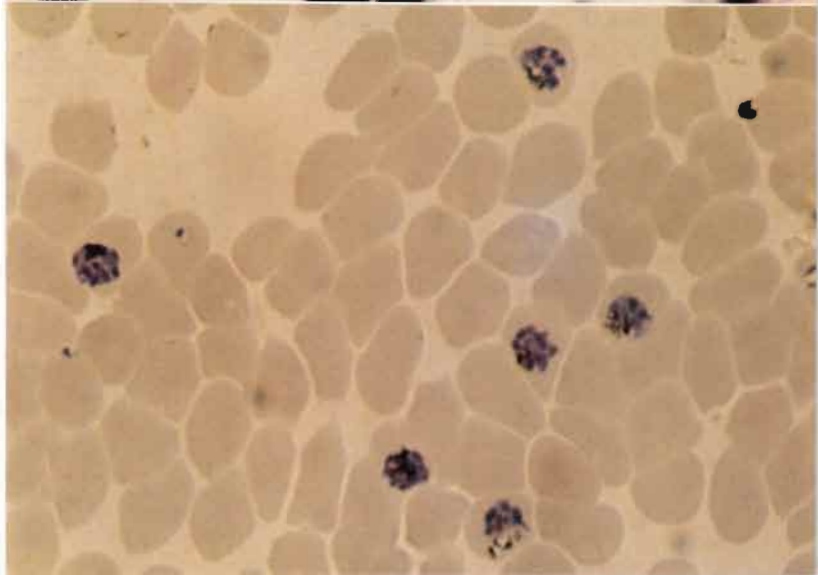
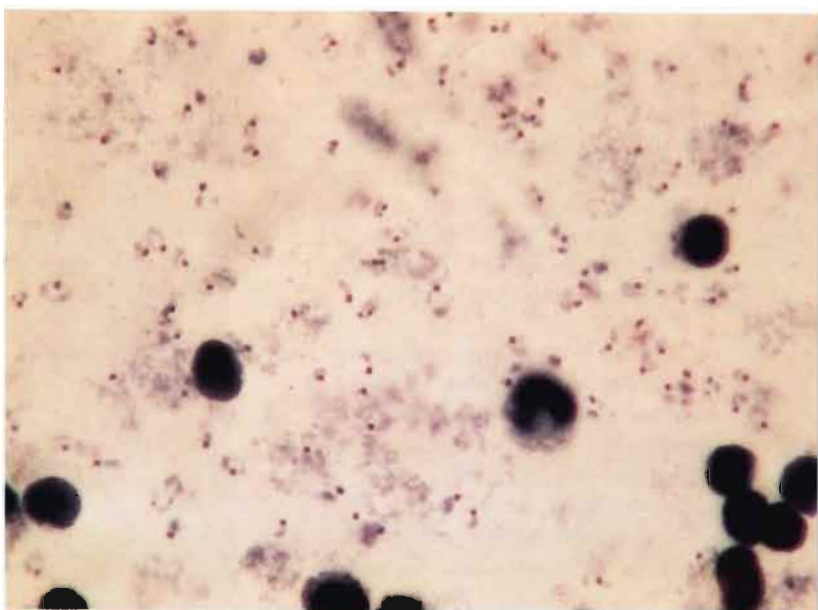
27↓

25. Sang parasité par *Plasmodium falciparum* (frottis) : Stade : anneaux (jeunes trophozoïtes). Caractéristiques : taille uniforme des anneaux ; situation variable dans le globule, dédoublement de la chromatine nucléaire.

26. Sang parasité par *Plasmodium falciparum* (frottis) : Stade : gamétocyte mâle. Caractéristiques : cytoplasme rosé, noyau assez diffus entouré de grains de pigment ; forme de banane (falciforme).

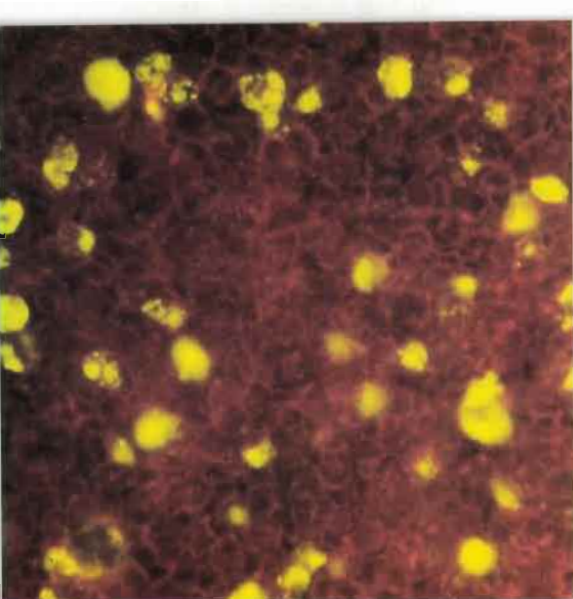
27. Sang parasité par *Plasmodium falciparum* (Goutte épaisse) : Stade : anneaux (jeunes trophozoïtes). Caractéristiques : parasitémie élevée ; distinction claire du noyau rouge, du cytoplasme bleu clair, de la vacuole incolore de taille très variable séparant le noyau de la petite masse cytoplasmique.

28. Schizontes de *Plasmodium falciparum* : Culture in vitro, synchronisée par centrifugation sur gradient de densité (urografine).



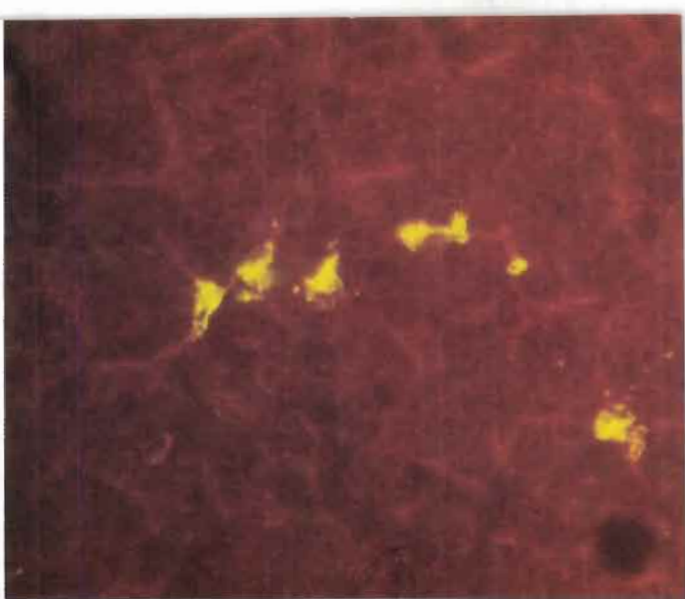
28





29

29. Test d'immunofluorescence indirecte : Antigène : *Plasmodium falciparum* en étalement épais (sang de culture non synchrone) ; remarquer les parasites à différents stades de la schizogonie, tous colorés par la fluorescéine (test positif).



30

30. Test d'immunofluorescence indirecte : Antigène : *Plasmodium vivax* en étalement épais (sang du patient). Trophozoïtes amiboïdes colorés par la fluorescéine (réaction positive) ; remarquer les granulations de Schüffner (aussi colorées) répandues autour des parasites après la lyse des globules rouges qui les contenaient.

31

31. Traitement insecticide intra-domiciliaire. Burkina Faso. (Cliché J.P. Hervy).



32. Sujet sous moustiquaire imprégnée d'insecticide. Guajaramerin, Bolivie. (Cliché J. Mouchet).



32

## CINQUIÈME PARTIE

# TRAITEMENTS

Seuls les traitements curatifs sont analysés dans cette partie. Les traitements préventifs, chimioprophylactiques seront traités dans la VIe partie du livre intitulé « la lutte antipaludique ».

Ici seront abordés successivement les *médicaments actuellement disponibles* et ceux qui sont en cours de développement, puis la *chimio-résistance des plasmodiums*, enfin les *protocoles thérapeutiques*.

# MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

M. DANIS

Depuis les découvertes toutes empiriques, il y a plusieurs siècles, de l'activité sur les « fièvres des marais » de l'écorce de quinquina en Amérique du Sud, ou d'une armoise en Chine, jusqu'à nos jours, plusieurs centaines de milliers de médicaments antipaludiques ont été étudiés et pour certains utilisés. Actuellement moins d'une dizaine de produits sont disponibles, témoignant de la difficulté (ou des carences) d'une recherche peu productive et du génie évolutif des plasmodies qui résistent de plus en plus souvent aux antimalariques. Dans cette situation de pénurie, il convient de bien connaître les caractéristiques des quelques produits encore utilisables afin de tirer le meilleur parti de leur qualité et de préserver leur avenir.

On peut classer les antipaludiques en fonction de divers critères (Tableau 15) : selon l'origine naturelle ou de synthèse de produit : seule la quinine et les dérivés du qinghaosu (encore à l'étude) sont extraits de plantes, tous les autres, en premier lieu les amino-4-quinoléines, sont des produits de synthèse. Selon le point d'impact du médicament sur l'un des stades du parasite chez l'homme on distingue des *schizontocides* actifs sur les formes asexuées intra-érythrocytaire, les plus nombreux, et les *gamétocytocides*, actifs sur les gamétocytes sanguins, mais aussi les formes intra-hépatiques, dont il n'existe en pratique qu'un seul représentant : la primaquine.

On distingue souvent parmi les schizontocides deux groupes d'antipaludiques : le groupe I serait caractérisé par des produits d'action rapide et pour lesquels les chimio-résistances seraient longues et difficile à apparaître : il comprend classiquement la quinine et les amino-4-quinoléines. Le groupe II comprendrait des médicaments d'action lente et dont l'usage génère rapidement et aisément des résistances, c'est-à-dire les antifoliques et les antifoliniques (anti-métabolites). L'arrivée de nouveaux médicaments difficiles à classer et l'évolution récente des chimio-résistances fait perdre de son intérêt à cette distinction.

Le mode d'action des schizontocides est encore un sujet de débats et sa compréhension étant liée à celle des chimio-résistances, l'état des connaissances sur ce point sera abordé dans le chapitre suivant (Cf : « Chimio-résistance des plasmodiums »).

## 1. SCHIZONTOCIDES

### 1.1. ALCALOÏDES DU QUINQUINA

Parmi les quatre principaux alcaloïdes extraits du quinquina — quinine, quinidine, cinchonine et cinchonidine — seule la première (Pelletier et Caventou, 1820) demeure un antipaludique majeur. Cependant la quinidine, diastéréo-isomère de la quinine, est active et parfois utilisée.

#### 1.1.1. QUININE

— *Structure chimique* : elle comporte un cycle quinoléine (Fig. 20) et un radical méthanol (carbinol) en position 4, que l'on retrouve dans d'autres antipaludiques de synthèse. Toute modification de la formule diminue l'activité antiparasitaire. La quinine est une base bivalente faible. On emploie en thérapeutique des sels basiques sous forme de sulfate, disulfate, chlorhydrate, dichlorhydrate, formiate dont la correspondance sel-base est indiquée dans le tableau 16.

TABLEAU 15  
PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES

SCHIZONTOCIDES	<p><b>ANTIPALUDIQUES NATURELS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcaloïdes du quinquina Quinine, Quinidine, Cinchonine, Cinchonidine</li> <li>• Dérivés du Qinghaosu (Armoise) Artémisinine, Artémether, Artésunate</li> </ul>
	<p><b>ANTIPALUDIQUES DE SYNTHÈSES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amino-4-quinoléines Chloroquine, Amodiaquine, Amopyroquine</li> <li>• Aryl-Amino-Alcools Méfloquine, Halofantrine</li> <li>• Antifoliques, antifoliniques Sulfamides, Sulfones, Pyriméthamine, Proguanil</li> <li>• Antibiotiques et divers Cyclines, Macrolides, Fluoroquinolones, Hydroxynaphtoquinones</li> </ul>
GAMÉTO-CYTOCIDES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amino-8-quinoléines Primaquine</li> </ul>

— *Présentation* : la quinine est présentée en comprimé, d'un goût amer, et en ampoule injectable par voie intraveineuse (c'est le seul antipaludique utilisable en pratique courante par cette voie) ou intramusculaire. Pour la voie orale les composés les plus fréquemment utilisés sont des comprimés de sulfate dosés à 300 mg de base, de chlorhydrate dosé à 250 et 500 mg de sel (Quinine Lafran®) et de dichlorhydrate de quinine-résorcine associé à 3,9 % de sels de quinidine, cinchonine et cinchonidine dosés à 100 mg de sel (62 % de quinine base), (Quinimax®). Pour l'administration parentérale on dispose de dichlorhydrate de quinine en ampoules de 10 ml dosées à 100 et 300 mg (Pharmacie Centrale des Hôpitaux®, en France), de formiate basique en ampoules de 2 ml dosées à 500 mg (Quinoforme®) et enfin de dichlorhydrate de quinine-résorcine associé à la même proportion des autres alcaloïdes du quinquina que les comprimés de Quinimax®, en ampoules de 1, 2 et 4 ml dosées respectivement à 100, 200 et 400 mg de sels (Quinimax® injectable).

— *Pharmacologie* : par voie orale la quinine est rapidement et presque complètement (95 %) absorbée. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues 1 à 3 heures après l'administration d'une dose unique. Elle pénètre bien dans les hématies mais s'y concentre peu. La demi-vie d'élimination plasmatique est variable : elle est de 11 heures chez un sujet apyrétique, de 16 heures au cours d'un accès palustre simple et de 18 heures dans l'accès pernicieux. 80 % de la quinine est métabolisée par le foie et éliminée par la bile dans les fèces. 20 % est éliminée dans les urines sous forme inchangée (Tableau 17).

— *Efficacité* : c'est un schizontocide sanguin hautement actif sur toutes les espèces plasmodiales, à dose plus faible pour *P. vivax* que pour *P. falciparum*. Elle a de plus une faible action sur les gamétocytes immatures, sauf dans le cas de *P. falciparum*, mais n'a aucune activité sur les formes intra-hépatiques. La vitesse de disparition de la fièvre et des parasites du sang sous quinine est variable : pour *P. falciparum* elle est de 2 à 4 jours selon la souche et le degré de prémunition du patient. Les doses généralement préconisées sont de 1,50 à 2 g par 24 h, soit 24 à 25 mg/kg/jour de

quinine base, réparties en 3 administrations de 8 mg/kg. Mais compte tenu de sa courte demi-vie d'élimination il convient de l'administrer les 8 heures et de maintenir le traitement 5 à 7 jours au minimum.

— *Tolérance* : par voie intraveineuse, la quinine doit être diluée dans un soluté physiologique et perfusée lentement, en 3 à 4 heures sinon on peut observer une chute tensionnelle, des troubles du rythme cardiaque dose dépendant, allant du simple allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme, à l'arythmie complète, voire à l'arrêt cardiaque. Un scotome ou une cécité complète lié à un spasme de l'artère centrale de la rétine a également été observé lors de surdosage. De façon plus courante, la quinine détermine bourdonnements d'oreilles, vertiges, tremblements, vasodilatation périphérique, nausées, connus sous le nom de « cinchonisme », qui régressent à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement. En injection intramusculaire, du fait de leur causticité les sels de quinine peuvent provoquer une nécrose suppurative, une algodystrophie sciatique, des indurations fibreuses et des infections si le matériel d'injection n'est pas parfaitement stérile. La quinine est hyperinsulinémiante et elle peut déclencher ou aggraver une hypoglycémie, en particulier chez la femme enceinte. En revanche, elle n'est ni tératogène ni abortive et n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse. Tout au plus peut-elle accélérer un travail en cours du fait d'une faible activité ocytotique. La quinine n'est contre-indiquée que chez les sujets allergiques qui présentent des éruptions généralisées avec fièvre et malaise à la moindre prise, et chez les patients ayant un risque de survenue d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique.

TABLEAU 16  
CORRESPONDANCE SEL/BASE DES ANTIPALUDIQUES

	SEL	BASE
<b>QUININE</b>		
Sulfate de quinine cp.	362 mg	300 mg
disulfate de quinine cp.	508 mg	300 mg
chlorhydrate de quinine cp. (Quinine Lafran®...)	500 mg	408,5 mg (81,7 %)
dichlorhydrate de quinine cp.	405 mg	300 mg (74 %)
formiate de quinine, amp. (Quinoforme®)	500 mg	417 mg (83,5 %)
dichlorhydrate de quinine-résorcine, cp. (Quinimax®)	100 mg	59 mg (61,7 %)
<b>AMINO-4-QUINOLÉINES</b>		
Sulfate de chloroquine cp. (Nivaquine®)	136 mg	100 mg
Diphosphate de chloroquine cp. (Résochin®, Aralen®,...)	250 mg	150 mg
Dichlorhydrate d'amodiaquine cp. Camoquin®	261 mg	200 mg
Flavoquine®	200 mg	152 mg
<b>AMINO-ALCOOLS</b>		
Chlorhydrate de méfloquine cp. (Lariam®)	274 mg	250 mg
Chlorhydrate d'halofantrine cp. (Halfan®)	268 mg	250 mg

### 1.1.2. QUINIDINE ET AUTRES ALCALOÏDES DU QUINQUINA

La quinidine, habituellement utilisée en cardiologie dans les arythmies, s'est avérée être un schizontocide aussi efficace que la quinine et conservant en Thaïlande une activité supérieure sur les souches de *P. falciparum* de sensibilité diminuée à la quinine. Dans certains pays développés, il est parfois plus aisé de se procurer de la quinidine que de la quinine. Sous forme de gluconate de quinidine, elle peut être employée par voie IV à la dose de 30 à 35 mg/kg/24 heures de sel, en perfusion continue après une dose initiale de charge 10 mg/kg en 2 heures. Dans ces conditions les effets secondaires cardiaques sont minimes et peuvent être détectés par une surveillance électrocardiographique (intervalle QT s'allongeant, complexe QRS s'élargissant).

Un mélange à parts égales de quinine, quinidine et cinchonine (1/3 de chaque) a été testé dans l'espoir d'augmenter l'efficacité sur les souches de *P. falciparum* chimio-résistantes. Cette association active, mais sans supériorité manifeste sur la quinine ou la quinidine isolée, ne paraît pas devoir être développée.

## 1.2. AMINO-4-QUINOLÉINES

Les amino-4-quinoléines font partie des premiers antipaludiques de synthèse isolés entre 1938 et 1941. Ils ont en commun un noyau quinoléine, une chaîne latérale aminée en 4, et un radical chlore en 7 (Fig. 20). On utilise actuellement surtout la chloroquine et l'amodiaquine ; l'amopyroquine est en cours de ré-évaluation.

### 1.2.1. CHLOROQUINE

— *Structure chimique* : la formule de la chloroquine est précisée dans la figure 1. Ses propriétés de base faible entrent sans doute pour une part dans son activité antipaludique (Cf : « Chimio-résistance des plasmodiums »). On l'emploie en thérapeutique sous forme de sulfate, diphosphate, sulfate d'hydroxyde (tableau 16).

— *Présentation* : la chloroquine est disponible en comprimé d'un goût amer et en ampoule injectable par voie intramusculaire. Le sulfate de chloroquine (Nivaquine®) est présenté en comprimés à 100 mg et 300 mg de base, en sirop dosé à 5 mg par ml (25 mg de base par cuillerée-mesure) et en ampoules injectables de 2 ml contenant 100 mg de base. Le diphosphate de chloroquine est disponible sous forme de générique et de nombreuses marques, à divers dosages. Les plus courants sont la Resochin®, l'Aralen®, l'Avlochlor® en comprimés à 150 mg de base.

— *Pharmacologie* : par voie orale sulfate et diphosphate de chloroquine sont bien absorbés ( $\geq 70\%$ ). Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues 2 à 4 heures après une prise unique. La chloroquine a un volume de distribution considérable dans l'organisme témoignant d'une pénétration intra-cellulaire importante. Elle pénètre activement dans les hématies saines (concentration 3 à 10 fois plus élevées que dans le plasma et surtout dans les hématies parasitées par une souche sensible (600 fois plus) (Cf : chimio-résistance des plasmodiums). La chloroquine est éliminée par le rein sous forme inchangée pour plus de 50 % de la dose administrée. Le reste est transformé dans le foie en déséthylchloroquine qui garde une certaine activité antipaludique. Une faible part de la chloroquine reste fixée dans les tissus, en particulier ceux qui sont riches en mélanine, et ne s'élimine pas ou très lentement. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est longue, mais variable d'un individu à l'autre, selon l'âge (plus courte chez l'enfant) et selon qu'il s'agit d'un sujet sain (plus longue) ou d'un sujet ayant un accès palustre. Les méthodes de dosage extrêmement sensibles disponibles depuis 1980 (Chromatographie liquide à haute performance) ont permis de mesurer des concentrations sanguines infimes persistant pendant des mois et donc de calculer des demi-vies d'élimination « théoriques » de 1 à 2 mois. Cependant si l'on ne tient compte que des concentrations significatives en terme d'activité antipaludique la demi-vie « réelle » est de 6 à 8 jours (Tableau 17).

Au total compte tenu de ces caractéristiques pharmacocinétiques la chloroquine permet d'obtenir rapidement, aux doses curatives, des concentrations efficaces (voire des pics sanguins trop élevés lorsqu'on utilise la voie parentérale) et de les maintenir une semaine environ. En revanche aux doses prophylactiques répétées, une semaine au moins d'administration est nécessaire pour parvenir aux concentrations sanguines protectrices, avec de grandes variations inter-individuelles.

— *Efficacité* : l'efficacité de la chloroquine est remise en cause ces dernières années par la progression du nombre de souches de *P. falciparum* résistantes. Sur les souches sensibles l'efficacité sur les schizontes sanguins de toutes les espèces est excellente avec des clairances de la fièvre et de la parasitémie de 2 à 3 jours. La chloroquine n'a aucune action sur les sporozoïtes, ni sur les formes intra-hépatiques du parasite. Son activité sur les gamétocytes est faible ou nulle en ce qui concerne *P. falciparum*. Les doses curatives généralement préconisées sont de 10 mg/kg par jour pendant 3 à 5 jours par voie orale ; de 2,5 à 3,5 mg/kg toutes les 6 heures par voie intramusculaire ou sous cutanée, à manier avec précaution. En prophylaxie, on administre soit 1,5 mg/kg par jour, soit 5 mg/kg par semaine.

— *Tolérance* : aux doses utilisées dans le paludisme la chloroquine est habituellement bien tolérée. On observe des nausées, sensations de gêne abdominale et des troubles transitoires de l'accommodation visuelle aux doses curatives. Dans 10 à 15 % des cas les sujets mélanodermes en Afrique se plaignent d'un prurit gênant, sans autre signe de malaise de la série allergique. En prophylaxie prolongée des troubles pigmentaires à type de teinte ardoisée de la matrice des ongles, du palais, de la peau du visage ou du cou ont été rapportés. Lors d'utilisation à dose forte au long cours, dans les connectivites, il a été noté des troubles neuromusculaires polynévritiques et des lésions oculaires : dépôts cornéens qui régressent lentement à l'arrêt du traitement, et rétinite pigmentaire définitive. Les troubles oculaires ne sont observés que pour des doses cumulées supérieures à 100 g et même dans la majorité des cas, supérieures à 200 g. Exceptionnellement la chloroquine a été accusée de déclencher des poussées évolutives chez des patients atteints de psoriasis et de pouvoir déterminer des accidents graves chez des sujets porteurs d'une porphyrie cutanée tardive. La toxicité aiguë de la chloroquine est préoccupante à partir de doses de 2,5 à 3 g en 1 prise chez l'adulte : hypotension, arythmie, coma et convulsions aboutissent rapidement à la mort faute d'une réanimation intensive. C'est un des médicaments les plus employés dans les tentatives de suicide. Des morts subites par surdosage ont été observées chez l'enfant de moins de 3 ans lors d'injections IM à dose supérieure à 5 mg/kg en 1 fois.

La chloroquine n'est ni tératogène ni embryotoxique et peut être administrée sans crainte, aux doses antipaludiques, chez la femme enceinte.

### 1.2.2. AMODIAQUINE

— *Structure chimique* : la chaîne latérale de l'amodiaquine diffère de celle de la chloroquine par la présence d'un cycle benzène (Fig. 20). On l'emploie sous forme de bichlorhydrate dont la correspondance base-sel doit être bien noté car selon les produits commercialisés le dosage indiqué est donné en sel ou en base.

— *Présentation* : l'amodiaquine est disponible en comprimés dosés à 152 mg de base (Flavoquine®) ou 200 mg de base (Camoquin®) et en poudre aromatisée dosée à 50 mg pour 5 ml (Flavoquine® poudre) ou suspension buvable dosée également à 50 mg pour 5 ml (Camoquin® suspension).

— *Pharmacologie* : elle est bien absorbée, au moins dans les mêmes proportions que la chloroquine, mais est rapidement (demi-vie : 10 h) et complètement métabolisée dans le foie en monodéséthyl-amodiaquine qui est le produit réellement actif. L'élimination est biliaire et rénale. La demi-vie d'élimination du métabolite actif est du même ordre que celle de la chloroquine, plutôt plus brève.

— *Efficacité* : le spectre d'activité et les doses préconisées sont comparables à celui ou celles de la chloroquine. Cependant l'amodiaquine garde une efficacité supérieure



sur les souches de *P. falciparum* modérément chloroquino-résistantes (Cf : « Chimio-résistance des plasmodiums »).

— *Tolérance* : les effets secondaires de l'amodiaquine sont comparables à ceux signalés pour la chloroquine. S'y ajoutent une toxicité hématologique et hépatique dont la fréquence lors d'administrations prophylactiques intermittentes s'est révélée préoccupante entre 1984 et 1987 : des neutropénies graves ou des agranulocytoses, parfois mortelles ont été observées simultanément en Europe et aux États-Unis chez des voyageurs prenant une prophylaxie à l'amodiaquine depuis 4 à 11 semaines, avec une fréquence de 1 pour 5 000 à 1 pour 25 000 traitements. De même des hépatites toxiques, certaines mortelles, ont été notées dans les mêmes circonstances avec une fréquence de 1 pour 5 000 à 1 pour 12 500 traitements. Ces constatations contre-indiquent maintenant une administration prophylactique. Les traitements curatifs en revanche restent utilisables, mais une surveillance hématologique et hépatique s'impose en cas d'administrations itératives.

### 1.2.3. AMOPYROQUINE

Proche de l'amodiaquine sur le plan chimique (Fig. 20), cette amino-4-quinoléine connue depuis les années 60, est actuellement ré-évaluée (Propoquin®). Elle présente l'originalité d'être administrable par voie IM en cure brève. Il semble que l'injection de 6 mg/kg, 2 fois à 24 heures d'intervalle, soit efficace dans une zone d'Afrique où 29 % des souches sont chloroquino-résistantes. La tolérance paraît bonne en dehors d'une sensation de brûlure au point d'injection qui disparaît 24 heures après.

## 1.3. ARYL-AMINO-ALCOOLS

Cette famille d'antipaludiques schizontocides sanguins regroupent des composés identifiés à partir des années 1970, de structure chimique fort diverse, ayant en commun un radical « carbinol » ou méthanol (CHOH). Elle comprend des médicaments déjà disponibles comme la méfloquine ou l'halofantrine, et d'autres encore à l'étude comme l'enpiroline, peu développé et dont nous ne parlerons pas. Leur intérêt est d'être actif sur les souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes.

### 1.3.1. MÉFLOQUINE

— *Structure chimique* : il s'agit d'une 4-quinoléine méthanol (D. L-érythro- $\alpha$ -2-pipéridyl-2, 8-bis (trifluorométhyl)-4-quinoléine-méthanol) dont la formule développée présente des parentés évidentes avec celle de la quinine (Fig. 20). Le sel utilisé est un chlorhydrate peu hydrosoluble et utilisable uniquement per os.

— *Présentation* : la méfloquine est disponible en comprimés dosés à 250 et 50 mg de base (Lariam®, Mephaquin®). Elle n'est commercialisée que depuis 1986.

— *Pharmacologie* : l'absorption de la méfloquine est correcte mais la biodisponibilité absolue ne peut être déterminée faute de disposer d'une forme utilisable par voie IV. Le pic plasmatique est obtenu à des temps variables selon les individus après administration d'une dose unique (T max : 4 à 12 h). Mais des concentrations probablement schizontocides sont habituellement obtenues avant la 6ème heure. La méfloquine a un volume de distribution important et dans le plasma elle est liée à 98 % aux protéines. Sa concentration dans l'hématie est probablement deux fois plus élevée que dans le plasma. Métabolisée par le foie et subissant un cycle entéro-hépatique, elle est éliminée à 90 % par la bile et pour 10 % par le rein. Son métabolite principal apparaît très rapidement dans le plasma et persiste longtemps à des concentrations plus élevées que le produit d'origine. La demi-vie d'élimination plasmatique de la méfloquine est longue, en moyenne de 21 jours, mais variable d'un individu à l'autre (8 à 28 jours). Elle semble diminuer au cours des accès à *P. falciparum* (Tableau 17).

— *Efficacité* : la méfloquine est active sur les schizontes érythrocytaires des 4 espèces plasmodiales, mais n'a aucune efficacité sur les formes intra-hépatiques, ni, semble-t-il sur les gamétocytes. Après administration de dose de 1 à 1,50 g ou de 15 à



25 mg/kg, en 1 à 3 prises, sur 24 heures, l'apyrexie est obtenue en 1 à 3 jours et la parasitémie est négativée en 3 à 4 jours. En chimioprophylaxie la méfloquine est efficace à la dose de 250 mg hebdomadaire ou de 4 mg/kg par semaine.

— *Tolérance* : aux doses curatives, la méfloquine détermine avec une douzaine d'heures de retard par rapport à l'administration, des vertiges ou sensations ébrieuses avec troubles visuels dans 20 à 30 % des cas, des nausées et/ou vomissements dans 10 à 15 % des cas et des bradycardies sinusales, sans traduction clinique, dans 10 à 15 % des cas. Ces troubles persistent 24 à 36 heures. Les mêmes manifestations sont observées aux doses prophylactiques mais moins fréquemment (5 à 6 % des cas) et moins intensément. Depuis 1986 ont été identifiées avec une fréquence très faible (1 cas pour 10 000 ?) des troubles neuropsychiques à type, soit de convulsions généralisées avec troubles de la conscience, surtout après traitement curatif, soit de manifestations psychiatriques (accès maniaque, délires paranoïdes, hallucinations, ...) survenant autant après traitement prophylactique que curatif. Il n'existe pas d'explication claire sur le mécanisme de survenue de ces troubles, au cours desquels on a souvent noté des taux élevés de méfloquine et le LCR. Le rôle favorisant d'une prise trop rapprochée de quinine, avec toxicité cumulative, est signalée dans quelques cas. Chez des sujets épileptiques traités par l'acide valproïque (Dépakine®) une baisse des taux sanguins de ce médicament fait évoquer une interaction médicamenteuse. Chez les jeunes enfants de moins de 15 kg l'absence d'études contrôlées suffisantes fait déconseiller pour le moment son utilisation, mais aucun effet secondaire particulier n'a été identifiée. Chez la femme enceinte la méfloquine est pour le moment contre-indiquée, compte tenu des résultats d'études de tératogenèse chez l'animal. La surveillance des grossesses survenues chez 66 femmes ayant reçu de la méfloquine au début de la grossesse ne permet pas encore de trancher (6 cas d'anomalies à la naissance).

Au total la tolérance de ce médicament est satisfaisante dans la majorité des cas et ne fait pas discuter son utilisation en traitement curatif d'une souche *P. falciparum* chimio-résistante. En revanche en prophylaxie, on doit bien peser les risques respectifs de survenue d'un accès palustre grave ou d'un effet secondaire grave.

### 1.3.2. HALOFANTRINE

— *Structure chimique* : il s'agit d'un 9-phénanthrène-carbinol, qui sous forme de chlorhydrate est liposoluble, mais peu hydrosoluble (Fig. 20).

— *Présentation* : elle est présentée en comprimés dosés à 250 mg et en suspension buvable à 2 p. 100 (5 ml = 100 mg) (Halfan®). Ce produit est commercialisé depuis décembre 1988. Une forme injectable est à l'étude.

— *Pharmacologie* : l'absorption de l'halofantrine est rapide (T max = 6 à 7 heures) mais limitée (elle n'augmente pas avec la dose au-dessus de 500 mg en 1 prise), et variable d'un individu à l'autre. L'administration simultanée d'aliments lipidiques multiplie par 3 les concentrations sanguines par rapport à une prise à jeun. Le métabolisme est rapide et essentiellement hépatique ; le métabolite principal, la N-desbutyl-halofantrine représente 10 à 35 % du produit de base dans le plasma. La demi-vie plasmatique de l'halofantrine est courte (24 à 40 heures), celle de son métabolite plus longue (3 à 5 jours) (Tableau 17).

— *Efficacité* : active uniquement sur les schizontes sanguins de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*, l'halofantrine entraîne, à la dose de 1,50 g en 3 prises de 500 mg à 6 heures d'intervalle (ou de 8 mg/kg à 3 reprises chez l'enfant), l'apyrexie et la disparition de la parasitémie en 3 à 4 jours. Le métabolite principal a également une bonne activité schizontocide in vitro.

— *Tolérance* : les effets secondaires actuellement identifiés, sont rares et peu graves. Des douleurs abdominales, une diarrhée sont notées dans 1 à 2 % des cas. Un prurit, semblable à celui déterminé par la chloroquine a été observé dans 13 % des cas lors d'une étude au Nigéria. Une augmentation modérée et transitoire des

transaminases a été signalée dans 1 à 2 % des cas. L'embryotoxicité de l'halofantrine chez l'animal, impose, temporairement peut-être, de ne pas l'utiliser chez la femme enceinte.

#### 1.4. ANTIFOLIQUES, ANTIFOLINIQUES

Ce groupe d'antipaludiques, connus depuis les années 1950, agit en bloquant la synthèse des acides nucléiques de l'hématozoaire (Cf : « Chimio-résistance des plasmodiums »).

Il comprend des antifoliques (sulfamides et sulfones) et des antifoliques (biguanides et diaminopyrimidines) (Fig. 21).

Leur place dans l'arsenal des antipaludiques, est restée limitée tant que la chloroquine était active, s'est développée, surtout en association, dans les années 1970, pour parer aux chloroquino-résistances, et diminue de nouveau actuellement en raison de l'arrivée des amino-alcools.

##### 1.4.1. SULFAMIDES ET SULFONES

On utilise en paludologie des sulfamides à longue demi-vie comme la sulfadoxine (Fanasil®) ou le sulfalène (Kelfizine®) : ce sont des médicaments ayant une bonne absorption, une demi-vie d'élimination plasmatique de 7 à 8 jours pour la sulfadoxine, de 3 jours pour la sulfalène. Leur activité sur les schizontes érythrocytaires de *P. falciparum* est bonne quoiqu'un peu lente, mais elle est nulle semble-t-il sur *P. vivax* et *P. ovale*. La tolérance des sulfamides est en général bonne. Cependant il peuvent déterminer des allergies cutanées limitées à un simple érythème dans la plupart des cas, mais parfois s'étendant aux toxidermies bulleuses graves (syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell) engageant le pronostic vital. Les manifestations cutanées graves surviennent dans 1 cas pour 5 000 traitements après prises répétées, et on déplore 1 mort pour 20 000 lors d'utilisation prophylactiques de la sulfadoxine. Une toxicité hématologique est parfois signalée lors de traitement prolongé (neutropénie, agranulocytose) et des hémolyses chez des sujets déficitaires en G-6PD. L'immaturation du système enzymatique hépatique capable de métaboliser les sulfamides chez le fœtus et le nouveau-né, risque d'entraîner en cas d'administration un ictère nucléaire. Les sulfamides sont donc contre-indiqués chez la femme enceinte au cours des 2 derniers mois, et chez le nouveau-né, surtout prématuré.

La seule sulfone utilisée est la dapsone (Disulone®) dont l'absorption est bonne et la demi-vie d'élimination de l'ordre de 28 heures. L'activité schizontocide est comparable à celle des sulfamides, peut-être plus lente encore. La tolérance de la dapsone est bonne. A dose forte, elle peut entraîner une méthémoglobinémie.

Actuellement, sulfamides et sulfones sont toujours utilisés, en paludologie, en association avec un autre antimalarique, en particulier avec un antifolique.

##### 1.4.2. ANTIFOLINIQUES (OU INHIBITEURS DE LA DIHYDROFOLATE RÉDUCTASE)

Deux médicaments sont utilisés : un biguanide, le proguanil et une diaminopyrimidine, la pyriméthamine. Ils le sont le plus souvent en association avec les antifoliques, leurs modes d'action respectifs étant synergiques (Cf : « Chimio-résistance des plasmodiums »)

###### 1.4.2.1. Proguanil

Utilisé dès les années 1950 en chimioprophylaxie, le proguanil (Paludrine®, comprimés à 100 mg), ou le chlorproguanil (Lapudrine®, comprimés à 20 mg) sont des produits rapidement absorbés par voie orale. Le pic sanguin du proguanil est obtenu 4 à 5 heures après l'administration d'une dose unique et sa demi-vie d'élimination est d'environ 20 heures. Le chlorproguanil est réputé avoir une demi-vie plus longue. Le proguanil est métabolisé dans le foie très rapidement en cycloguanil (Fig. 21) dont la structure chimique est très proche de celle de la pyriméthamine, et qui est en fait le composé ayant une activité antimalarique. Cette

activité s'exerce assez lentement sur les schizontes érythrocytaires et les chimio-résistances apparaissent rapidement. Une efficacité sur les schizontes intra-hépatiques primaires de *P. falciparum* a été suggérée lors de travaux anciens. En pratique le proguanil, après avoir été presque totalement abandonné de 1965 à 1980, est de nouveau préconisé pour la chimioprophylaxie du paludisme (Cf : « Moyens de lutte et stratégie »), en association avec la chloroquine. La tolérance du proguanil est excellente aux doses préconisées de 200 mg/jour chez l'adulte et de 3 mg/kg/jour chez l'enfant. Parfois on observe une sensation de gêne gastrique, rarement des éruptions cutanées ou perte de cheveux et exceptionnellement des aphtes ou une stomatite ont été signalés. Le proguanil n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte.

#### 1.4.2.2. Pyriméthamine (Fig. 21)

La pyriméthamine est le plus efficace des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase utilisable. Elle est bien absorbée, avec un pic plasmatique obtenu 2 à 3 heures après l'administration, une demi-vie longue de 4 à 5 jours et une élimination par voie rénale. Son efficacité sur les schizontes érythrocytaires des plasmodiums est lente mais bonne. Comme pour le proguanil, son utilisation fait apparaître rapidement des chimio-résistances. Disponible sous forme de comprimés dosés à 50 mg (Malocide®) ou à 25 mg (Daraprim®), la pyriméthamine est habituellement bien tolérée aux doses préconisées en prophylaxie (25 à 50 mg pas semaine chez l'adulte). Cependant lors d'administrations prolongées, chez des enfants malnutris, des anémies mégaloblastiques peuvent être observées. Chez la femme enceinte le risque d'anémie est particulièrement important. De plus, la pyriméthamine s'est avérée tératogène à forte dose chez l'animal et elle est donc déconseillée voire contre-indiquée pendant la grossesse.

### 1.5. ANTIBIOTIQUES

Plusieurs antibiotiques ont une activité anti-plasmodium sur les modèles expérimentaux animaux ou sur cultures *in vitro* de *P. falciparum*. Parmi les nombreux produits testés, 3 classes d'antibiotiques ont été essayées chez l'homme : les cyclines, les macrolides et les nouvelles fluoroquinolones.

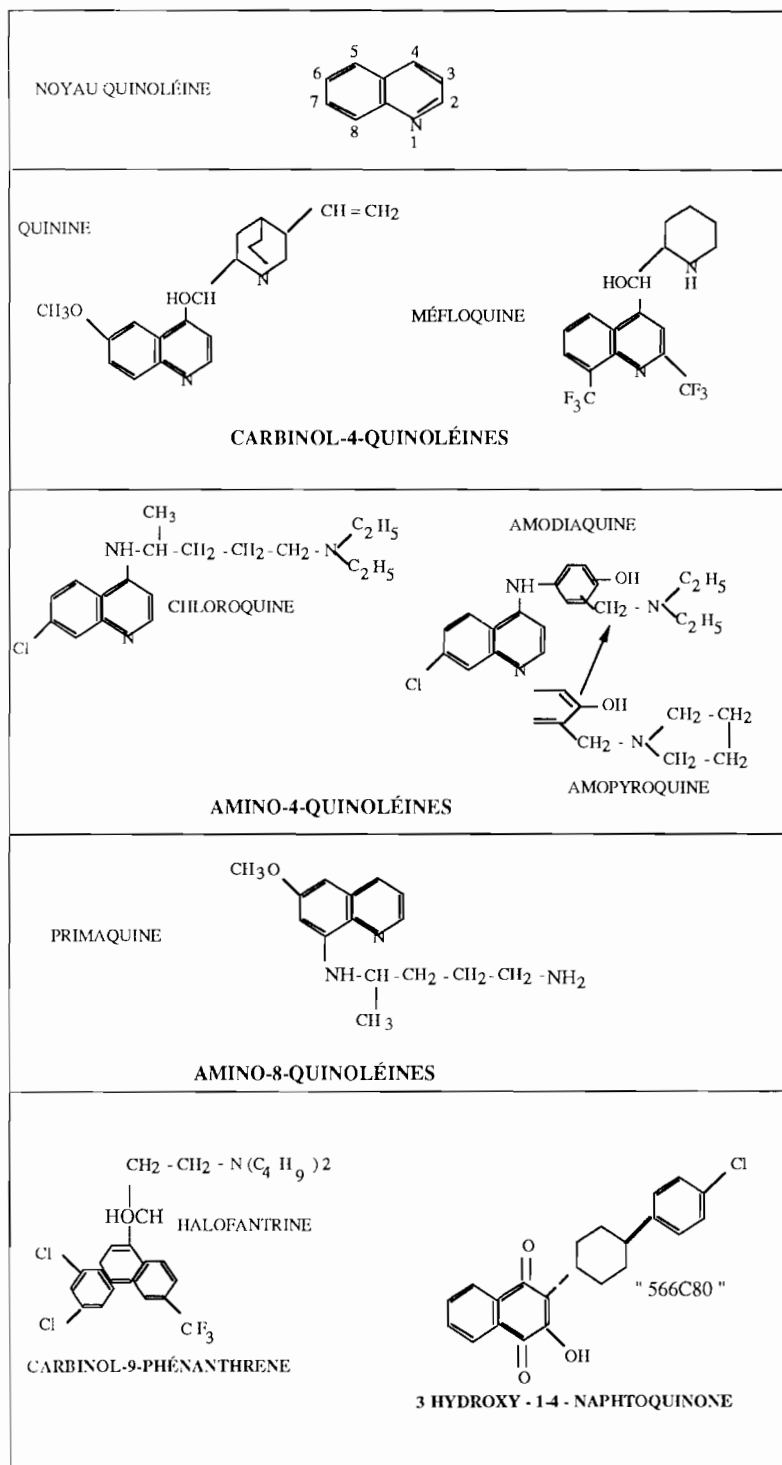
#### 1.5.1. CYCLINES

Les cyclines sont des schizontocides sanguins dont l'activité ne se manifeste qu'à partir du 2ème jour de traitement. Elles sont actives sur les souches de *P. falciparum* résistantes aux quinoléines. La tétracycline est utilisée dans le traitement curatif, en association avec un autre antipaludique, à la dose de 1 g par jour en 3 à 4 prises. La doxycycline (Vibramycine®) est utilisée soit pour le traitement curatif à la dose de 200 à 400 mg par jour en 1 prise, soit en chimioprophylaxie à la dose de 100 mg par jour. Une meilleure absorption, une demi-vie plus longue et une meilleure tolérance font actuellement préférer ce deuxième dérivé.

La tolérance des cyclines n'est pas parfaite : nausées, douleurs abdominales, colite pseudo-membraneuse sont signalées. Les accidents de photosensibilisation ne sont pas rares. Le risque d'induire des dyschromies dentaires ou une hypoplasie de l'émail contre-indique l'administration à la femme enceinte et à l'enfant jusqu'à 8 ans.

#### 1.5.2. MACROLIDES

Ils ont été utilisés en association avec d'autres antipaludiques (érythromycine, spiramycine) ou isolément (clindamycine) en cas de chimio-résistance de *P. falciparum*. Leur activité, du moins avec les produits actuellement disponibles, est modeste.



**FIGURE 20 : FORMULES CHIMIQUES DE QUELQUES ANTIPALUDIQUES**  
(Quinoléines, Phénanthrène, Naphtoquinone)

### 1.5.3. FLUOROQUINOLONES

Les nouvelles fluoroquinolones pourraient se révéler être des antipaludiques intéressants. Depuis 1988 des tests *in vitro* ont montré l'activité de ces composés, ayant un noyau quinoléine (Fig. 21), sur des souches sensibles ou résistantes de *P. falciparum*. La ciprofloxacine (Ciflox®), l'ofloxacine (Ofloct®), la norfloxacine (Noroxine®) et l'énoxacine semblent à retenir compte-tenu de leur caractéristique pharmacocinétique et de leur activité *in vitro*. La norfloxacine a été efficace dans 9 cas d'accès simple à *P. falciparum* à la dose de 800 mg pendant 3 jours. Cependant les risques de photosensibilisation et la toxicité de ces dérivés pour les cartilages de conjugaison doivent être pris en compte, en particulier chez l'enfant.

### 1.6. ASSOCIATIONS

Les administrations simultanées de plusieurs antimalariques ont été étudiées et utilisées dès le début des années 1970 dans un double but : tenter d'améliorer l'efficacité sur des souches chimiorésistantes en utilisant des dérivés à action synergique, ayant des mécanismes d'actions différents ou complémentaires (antifolique + antifolinique) et tenter d'éviter la sélection de souches résistantes de *P. falciparum* à l'un des composés.

#### 1.6.1. ASSOCIATIONS FIXES

##### 1.6.1.1. Sulfadoxine-Pyriméthamine

Cette association synergique agissant à deux niveaux sur la chaîne de synthèse des acides nucléiques du parasite, présentée en comprimés dosés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine, ou en ampoules injectables par voie IM (400 mg de sulfadoxine + 20 mg de pyriméthamine) (Fansidar®) est la plus ancienne. La pharmacocinétique des deux produits est assez homogène, la synergie d'activité est prouvée, entraînant en prise unique, une disparition de la fièvre et de la parasitémie en 2 à 3 jours sur les souches sensibles de *P. falciparum*. Malheureusement une résistance élevée à la pyriméthamine entraîne souvent un échec du traitement. Le problème de la tolérance déjà évoqué pour chacun des 2 composants de l'association (Cf : 1.4.) limite son utilisation, du moins en prophylaxie où le Fansidar® est contre-indiqué.

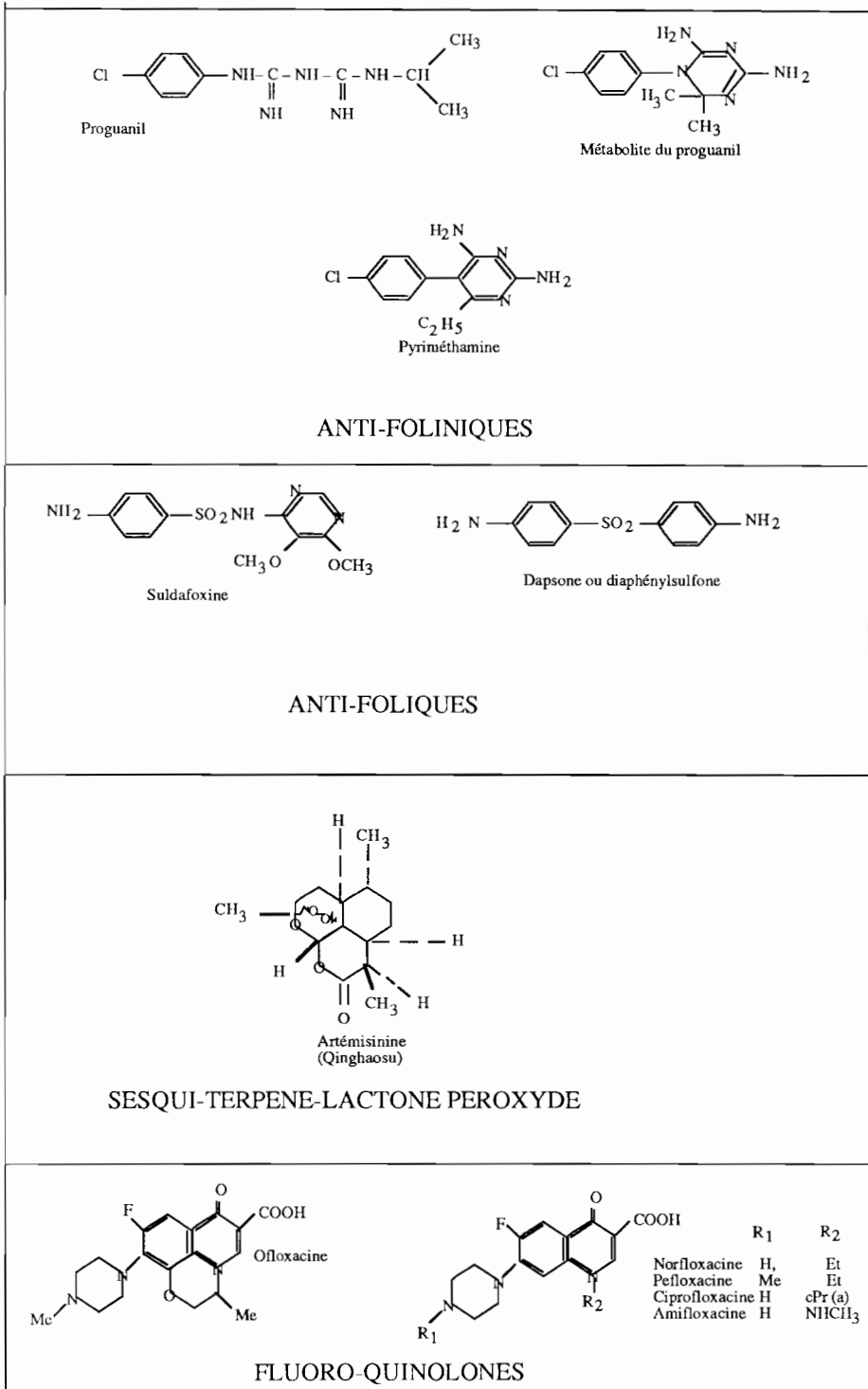
Une autre association bien proche, comprend le sulfalène (500 mg) et la pyriméthamine (25 mg) (Métakelfin®). Elle n'a aucune supériorité sur la précédente.

##### 1.6.1. 2. Dapsone-Pyriméthamine

Cette association présentée en comprimés contenant 100 mg de dapsone et 12,5 mg de pyriméthamine (Maloprim®) a été proposée dans la prophylaxie du paludisme en zone de chloroquino-résistance de *P. falciparum*. Sa tolérance devait être meilleure que celle du Fansidar®. A la dose de 1 à 2 comprimés par semaine, son efficacité préventive semble bonne. Cependant, des agranulocytoses, parfois mortelles ont été signalées et son utilisation n'est plus guère conseillée.

##### 1.6.1.3. Sulfadoxine-Pyriméthamine-Méfloquine

Cette triple association proposée dans les années 1980, sous le nom de Fansimef® associe dans un seul comprimé les composants du Fansidar®, à 250 mg de méfloquine. La pharmacocinétique des deux premiers dérivés est hétérogène avec celle, beaucoup plus longue, de la méfloquine. La synergie d'activité est peu probable. Les risques d'effets secondaires se combinent. Enfin, les doses thérapeutiques proposées conduisent à sous doser l'administration de la méfloquine. Le seul intérêt théorique de cette association, par ailleurs efficace, serait d'éviter la sélection des souches résistantes à l'un des composés.



**FIGURE 21 : FORMULES CHIMIQUES DE QUELQUES ANTIPALUDIQUES**  
(Antimétabolites, Oxydant, Fluoroquinolones)

### 1.6.2. ASSOCIATIONS LIBRES

Parmi les associations libres, la plus standardisée concerne celle de la quinine aux cyclines lors d'accès graves à *P. falciparum* provoqués par des souches de sensibilité diminuée à la quinine, avec une bonne efficacité, à condition de maintenir 10 jours la double prescription. L'association quinine-érythromycine a été essayée avec des résultats incertains.

L'association chloroquine-spiramycine a été testée en Afrique dans une zone de chloroquino-résistance, avec une discrète supériorité sur la chloroquine seule, jugée sur la disparition de la parasitémie au 7ème jour.

### 1.7. SCHIZONTOCIDES À L'ÉTUDE

Peu de médicaments nouveaux sont actuellement en cours d'évaluation : peut-être parmi les nouveaux macrolides, ou les fluoroquinolones trouvera-t-on un dérivé plus intéressant que ceux actuellement testés. Seuls les dérivés du qinghaosu et des naphthoquinones doivent être mentionnés.

#### 1.7.1. QINGHAOSU

Le qinghaosu, préparé à partir des feuilles d'une armoise (*Artemisia annua L*) en Chine était connu dans la pharmacopée traditionnelle comme efficace sur les fièvres. En 1973, des chercheurs chinois isolent, de cette plante un sesquiterpène lactone peroxyde, appelé artémisinine. Ce composé dont la structure chimique n'est apparentée à aucun autre antipaludique (Fig. 21) a permis la préparation de plusieurs sels : l'artémisinine est utilisable par voie orale, avec une absorption moyenne, l'artémether, liposoluble est administré en injection IM, l'artésunate, hydrosoluble, peut être injecté en IV. Tous sont des schizontocides sanguins dont la rapidité d'action est remarquable (24 à 48 heures). Mais la très courte demi-vie d'élimination du qinghaosu (4 heures environ) entraîne, en l'absence de relais thérapeutique, des rechutes à court terme. La tolérance clinique des dérivés du qinghaosu semble bonne mais sa toxicité hématologique (neutropénie) et sa tératogenecité chez l'animal doivent être notées.

Par voie orale, des doses d'artémisinine de 400 mg par jour en 2 prises un jour, suivies de 200 mg par jour en 2 prises pendant 4 jours sont efficaces. De même par voie IM, l'artémether à la dose de 160 mg un jour puis 80 mg par jour pendant 4 jours donne de bons résultats.

#### 1.7.2. NAPHTOQUINONE

La 3-hydroxy-1-4-naphthoquinone (566.C.80, Laboratoires Burroughs-Wellcome) semble le plus prometteur d'une série de dérivés ayant en commun un double cycle naphthoquinone (Fig. 20), que l'on retrouve dans la nature sous forme de pigments et dans les vitamines K. Le 566.C.80 est en cours d'étude comme antimalarique en Asie du Sud-Est, mais il est également actif sur d'autres protozoaires (toxoplasme et pneumocystis).

## 2. GAMÉTOCYTOCIDES

Les gamétocytocides identifiés au début de l'ère des antipaludiques de synthèse sont tous des amino-8-quinoléines : pamaquine, primaquine, rhodoquine, quinocide. Ils possèdent tous une chaîne latérale dont le radical amine est branché sur le carbone 8 du noyau quinoléine et un radical méthoxy en 6 (Fig. 20). Seule la primaquine reste actuellement disponible dans certains pays.

### 2.1. PRIMAQUINE

Présenté en comprimés de diphosphate de primaquine dosés à 7,5 mg de base (Primaquine®), cet antipaludique est rapidement absorbé au niveau du tube digestif

(pic plasmatique en 1 heure) et excrété sous forme de métabolites dans les urines. Sa demi-vie est de l'ordre de 6 heures.

L'activité de la primaquine est bonne sur les schizontes hépatiques primaires de *P. falciparum* et *P. vivax*, ainsi que sur les hypnozoïtes de *P. vivax*. Elle est également très active sur les gamétocytes de toutes les espèces. Son activité sur les schizontes érythrocytaires de *P. falciparum* et *P. vivax* est faible, ou alors à des doses trop élevées. C'est donc le seul produit capable d'obtenir la guérison définitive (en l'absence de ré-infection), par élimination des risques d'accès de reviviscence, d'un paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*, et c'est là sa seule indication. Les doses préconisées dans ce cas, chez l'adulte sont de 15 mg par jour pendant 14 jours, ou de 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines.

La tolérance de la primaquine est moyenne ou mauvaise : nausées, vomissements, douleurs gastriques, malaises, cyanose et surtout anémie hémolytique grave chez des sujets déficitaires en G-6PD ont été observés. Ces effets secondaires limitent sérieusement son usage, sauf sous surveillance médicale.

TABLEAU 17

CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES DES PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES  
(*T max* = temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale ; *T1/2* = durée de demi-vie)

	Après prise unique			Principal métabolite		
	Absorption per os	T max plasmatique	T 1/2 d'élimination plasmatique	Voies d'élimination principales	Nom (proportion dans le plasma)	Activité anti-paludique
Quinine	bonne 95 %	1 à 3 h	15 à 18 h	biliaire 80 % rénale 20 %	quinine hydroxylée	?
Chloroquine	bonne 70 %	2 à 4 h	6 à 8 j	rénale 60 % biliaire 10 %	déséthyl-chloroquine 30 %	moyenne
Proguanil	bonne	4 à 5 h	20 h	rénale et biliaire	cycloguanil	excellente
Pyriméthamine	bonne	2 à 3 h	4 à 5 j	rénale	inchangé ?	inchangé
Sulfadoxine	bonne	2 à 3 h	7 à 8 j	rénale	acétyl-4 (5 %) glycuronide (2 %)	nulle
Méfloquine	moyenne	4 à 12 h	variable 15 à 25 j	biliaire 90 % rénale 10 %	acide trifluorométhyl-4-quinoléine (300 %)	nulle ?
Halofantrine	variable (améliorée par les aliments)	6 à 7 h	24 à 40 h	biliaire	N-desbutyl-halofantrine (10 à 35 %)	bonne
Doxycycline	bonne	2 à 4 h	16 à 22 h	biliaire 32% rénale 40%	—	—



## 2.2. AUTRES GAMÉTOCYTICIDES

Peu de médicaments sont prometteurs dans cette catégorie, ou ont passé le cap des recherches fondamentales. L'un d'eux, le WR-238605 (8 (4-amino-1-méthyl-butyl)amino) 2-6-diméthoxy-4-méthyl-5 (3-trifluorométhylphénoxy) quinoléine), semble 5 à 15 fois plus efficace que la primaquine.

## 3. CONCLUSION

L'étroitesse de la gamme des antipaludiques disponibles, la diminution de l'efficacité du plus utilisé d'entre eux, la chloroquine, en raison de la progression des chimio-résistances de *P. falciparum*, plaident pour un renforcement urgent de la recherche de nouvelles molécules. Mais, parmi les 20 plus grandes firmes pharmaceutiques du monde, 4 ou 5 seulement produisent ou recherchent des antimalariques. Il serait souhaitable que l'on identifie des produits d'une autre famille que les quinoléines, ayant des mécanismes d'action différents et que l'on recherche des produits actifs sur d'autres stades du parasite que les schizontes sanguins. En attendant, les composés capables de rétablir la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine en stoppant la fuite hors du parasite de cet amino-4-quinoléine, seront peut-être utiles.

## BIBLIOGRAPHIE

- BRUCE CHWATT L.J., BLACK R.H., CANFIELD C.J., CLYDE D.F., PETERS W., WERNSDORFER W.H., « Chimiothérapie du paludisme. », 2ème éd., *Série Monographique, O.M.S. éd.*, Genève, 1984, n° 27, 274p.
- O.M.S., « Progrès en chimiothérapie du paludisme. », *Série Rapports Techniques, O.M.S. éd.*, Genève, 1984, n° 711.
- WHITE N.J., « Clinical pharmacokinetics of the antimalarial drugs. », *Clin. Pharmacokinet.*, 1985, 10, 187-215.
- CHARMOT G., « Pharmacologie clinique : antipaludiques. », *Sem. Hôp. Paris*, 1987, 63, 1435-1452.
- PHILLIPS R.E., WARRELL D.A., WHITE N.J., LOOREESUWEN S., KARBWARG J., « Intravenous quinidine for the treatment of severe falciparum malaria : clinical and pharmacokinetic studies. », *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 1273-1278.

# CHIMIO-RÉSISTANCE DES PLASMODIUMS

J. LE BRAS  
L. K. BASCO

## 1. GÉNÉRALITÉS

Parmi les quatre espèces infestant l'homme, seul *P. falciparum* montre une capacité à acquérir la résistance vis-à-vis des schizontocides sanguins. La lenteur d'activité des antifoliques (pyriméthamine) ou l'inefficacité totale des antifoliques (sulfamides) sur *P. vivax* ne semble pas être un caractère de résistance acquis. L'action mixte, tissulaire et sanguine, de certains antifoliques (pyriméthamine et proguanil) sur *P. falciparum* permet difficilement de savoir si ce dernier acquiert une résistance au niveau tissulaire. La chimio-résistance concerne donc exclusivement *P. falciparum* et les schizontocides sanguins.

Si l'on consulte la chronologie d'apparition de la chimio-résistance (Tableau 18), certaines molécules (les antimétabolites) génèrent les premiers cas en 1 à 4 ans tandis que 10 à 15 ans sont nécessaires pour qu'apparaissent les premiers cas de résistance aux amino-4-quinoléines et aux amino-alcools (méfloquine).

L'évolution chronologique de la résistance à la quinine est plus difficile à saisir, d'une part du fait d'une hétérogénéité régionale de sensibilité *P. falciparum* à la quinine reconnue depuis le début du siècle, d'autre part parce que la prolongation du traitement 10 à 14 jours permet également d'éliminer des souches « résistantes » à des traitements plus brefs.

TABLEAU 18  
CHRONOLOGIE DE L'APPARITION DE LA RÉSISTANCE AUX  
SCHIZONTOCIDES SANGUINS DE *P. FALCIPARUM*  
(D'APRÈS PETERS, 1987).

Composé	Année de première utilisation chez l'homme	Année où la résistance a été observé pour la 1ère fois
quinine	vers 1630	1910 (Brésil)
chloroquine	1945	1960 (Colombie)
amodiaquine	1947	1961 (Brésil)
proguanil	1948	1949 (R. Uni)
pyriméthamine	1951	1952 (Gambie)
pyriméthamine + sulfadoxine	1964	1968 (Cambodge)
méfloquine	1972	1982 (Thaïlande)

Depuis l'avènement, à la fin des années 40 des antipaludiques de synthèse, leur consommation mondiale s'est élevée régulièrement pour atteindre de très haut niveaux. La pression médicamenteuse, liée à la prophylaxie de masse par le passé et à l'auto-traitement actuellement, a été et reste très importante. L'année de mise en évidence de la chloroquino-résistance (1961), par exemple, 84 tonnes de chloroquine

furent fournies par l'OMS au Brésil pour être incorporées au sel de cuisine. En 1983 la consommation d' amino-4-quinoléines en Afrique a été de 178 tonnes (Tableau 19).

TABLEAU 19  
CONSUMMATION D'AMINO-4-QUINOLÉINES ET DE QUININE EN  
AFRIQUE, 1979-1985 (OMS, RAPPORT TECHNIQUE 711)

	Quantités utilisées (tonnes de base)						
	1979	1980	1981	1982	1983	1984*	1985*
Amino-4-quinoléines	132	132	145	162	178	195	212
Quinine	?	?	20	20	21	23	26

\* Besoins estimés.

Dans ces conditions, il est remarquable que le premier antipaludique de synthèse ait gardé aussi longtemps son efficacité, la chloroquine restant, en 1990, l'antipaludique de première intention dans la majorité des régions impaludées. A l'inverse, la résistance aux antimétabolites (sulfamides et inhibiteurs de la dihydrofolate réductase, DHFR) apparaît précocement, bien que le niveau de leur consommation soit modeste comparé à la chloroquine (Tableau 20).

TABLEAU 20  
ANTIPALUDIQUES UTILISÉS EN AFRIQUE EN 1984  
(OMS, DOCUMENT WHO/MAL/88.1048)

Médicaments antipaludiques	Quantités utilisées (en kg de base) (% du total)
amino-4-quinoléines	149 000 (97 %)
quinine	4 600 (2,8 %)
sulfonamides	232 (0,14 %)
inhibiteurs de la DHFR	261 (0,16 %)
amino-8-quinoléines	134 (0,08 %)

La position de la quinine reste solide, la pression de sélection de résistance étant limitée par stricte utilisation thérapeutique du fait des effets secondaires rapidement perceptibles (cinchonisme) et par la rapidité de son élimination chez le sujet traité. A l'exclusion de certains foyers de Sud-Est asiatique et d'Amérique forestière, elle garde une efficacité curative satisfaisante en 1990, en particulier en Afrique.

L'importance de la place de la chloroquine dans la lutte contre le paludisme est illustrée par l'ampleur de l'effort de recherche de médicaments de substitution initié dans les années qui ont suivi l'émergence de la résistance. L'événement déclenchant a été l'inefficacité prophylactique rapidement croissante des « CP tablets » (chloroquine + primaquine) sur le terrain des opérations militaires du Sud-Est

asiatique à partir de 1965. En 12 ans, les services de recherche de l'armée américaine (WRAIR) ont systématiquement soumis au criblage d'activité antipalustre 350.000 molécules, soit un rythme de 500 par semaine. De ce criblage ne sont issus que 2 ou 3 composés d'intérêt thérapeutique, dont l'appartenance à la seule famille des amino-alcools souligne la difficulté et les limites de cet inventaire.

L'arsenal thérapeutique est donc actuellement restreint en pratique aux antimétabolites, face auxquels *P. falciparum* oppose rapidement une résistance, et aux amino-4-quinoléines et amino-alcools qui, partageant probablement un même mode d'action, présenteront un certain degré de résistance croisée.

## 2. MÉCANISMES D'ACTION DES SCHIZONTOCIDES SANGUINS

### 2.1. LES AMINO-4-QUINOLÉINES ET LES AMINO-ALCOOLS

La capacité du plasmodium à accumuler ces schizontocides sanguins est le phénomène de base qui explique leur sélectivité d'action. Pour expliquer ce phénomène, on a évoqué l'existence d'un récepteur dans le parasite (ADN, ferriprotoporphyrine (FP) ou phospholipide membranaire) et/ou l'effet d'un gradient de pH.

#### 2.1.1. LES RÉCEPTEURS

— *L'ADN* :

On a longtemps cru que les amino-4-quinoléines interagissaient avec les nucléoprotéines du parasite (1, 2). Cette hypothèse, évoquée dans les années 50 et 60 puis abandonnée jusqu'en fin des années 80, est en train d'être réexaminée par Meshnick par le biais de l'affinité de la liaison entre la chloroquine et l'ADN *in vitro* (1,2).

— *La ferriprotoporphyrine membranaire (FP) le mécanisme de toxicité membranaire* :

Selon Fitch, les interactions entre chloroquine et la FP jouent un rôle capital dans la concentration des amino-4-quinoléines et des amino-alcools dans les hématies parasitées, et dans la destruction du parasite (3). Chou et Fitch ont identifié la FP comme étant le récepteur à forte affinité et spécificité pour la chloroquine (CQ), la quinine et la méfloquine *in vitro* (4).

La FP (constituant à 90 % de l'hémozoïne) est un produit lytique mais éphémère de la digestion de l'hémoglobine pour le plasmodium, qui se lie normalement à une protéine formée par le parasite (« protéine liant l'hème »), pour former le pigment malarique non toxique. En présence de la chloroquine, il y aura une compétition entre l'antipaludique et la protéine pour la FP au bénéfice de la chloroquine, pour produire un complexe lytique qui provoque une perméabilité anormale et la fuite du potassium du parasite et de l'hématie. Cette modification de la perméabilité entraîne la destruction des membranes et la mort du parasite. La chloroquine, par elle seule, n'est pas lytique ; faute de FP, les hématies non parasitées n'accumulent pas les amino-4-quinoléines (5) (Fig. 22).

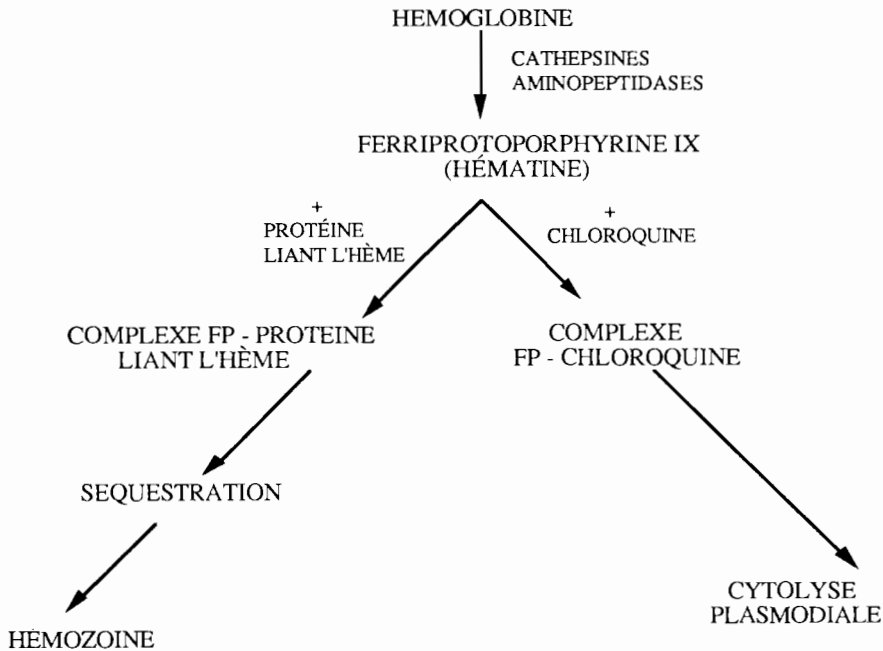
Bien que les propriétés lytiques de la FP et du complexe FP-CQ soient incontestables *in vitro* et que les amino-4-quinoléines et les amino-alcools influent sur la dégradation de l'hémoglobine par les plasmodiums, le mécanisme au niveau moléculaire reste controversé. Jusqu'à maintenant, la présence (même de façon transitoire) de la FP n'a pas été prouvée, ni dans le parasite, ni dans l'hématie. Par ailleurs, l'hypothèse de Fitch n'explique pas l'accumulation de chloroquine dans les lysosomes des cellules des mammifères car ces cellules sont capables de cliver le noyau porphyrine. Le mécanisme de la formation d'hémozoïne à partir de l'hémoglobine reste mal connu et le passage par la FP, n'est pas un fait établi. On ne peut cependant pas rejeter cette hypothèse compte-tenu de la spécificité et de la haute affinité de la FP pour les antipaludiques.

L'inhibition des protéases (Vander Jagt) : cette variante de l'hypothèse précédente concerne la cible du complexe FP-CQ qui serait les protéases acides de dégradation de l'hémoglobine et non les membranes. Cette proposition repose sur l'effet inhibiteur *in vitro* de la FP-CQ sur l'enzyme extraite de la vacuole digestive plasmodiale (6).

— *Le phospholipide membranaire* :

La chloroquine pourrait se lier aux membranes parasitaires et érythrocytaires compte-tenu de son effet stabilisant (labilisant à forte dose) sur les membranes. Mais c'est la méfloquine qui est la mieux connue pour son affinité avec les phospholipides membranaires (aussi élevée que pour la FP) (7). Dans le cadre d'une association de cette hypothèse avec celle de Fitch, un double mode d'action : liaison à la FP et aux phospholipides membranaires, pourrait expliquer l'efficacité supérieure de la méfloquine contre les plasmodiums chloroquino-résistants.

FIGURE 22  
MÉCANISME D'ACTION DES AMINO-4-QUINOLÉINES ET DES AMINO-ALCOOLS  
PROPOSÉS PAR FITCH

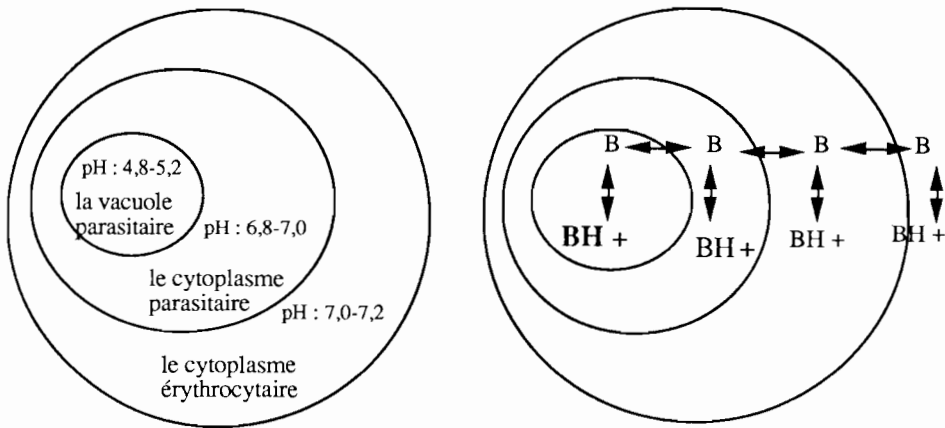


### 2.1.2. LE GRADIENT DE PH

Krogstad propose une double hypothèse, fondée sur les effets des bases faibles, dont font partie les amino-4-quinoléines et les amino-alcools, et sur les effets « non base faible » (8).

Selon la première partie de cette hypothèse, les bases faibles pénètrent par diffusion simple dans les 3 compartiments de l'hématie parasitée (Fig. 23). Une fois à l'intérieur de la vacuole parasitaire, dont le pH acide est maintenu par une pompe à protons dépendant d'ATP, les bases faibles subissent une protonation au niveau de leurs atomes d'azote, qui les rend 100 à 1 000 fois moins diffusibles, expliquant l'accumulation des amino-4-quinoléines et des amino-alcools dans la vacuole. En même temps, le pH vacuolaire augmente, à la suite de la consommation de protons et du dépassement de la capacité de la pompe à protons et du tampon. En conséquence, les fonctions de la vacuole plasmodiale sont arrêtées, en particulier la dégradation de l'hémoglobine. En fait, l'augmentation du pH vacuolaire est moindre que prévue par le modèle, ce qui explique qu'un autre mécanisme soit mis en jeu.

FIGURE 23  
 MODIFICATIONS ULTRASTRUCTURALES DE *P. FALCIPARUM* SOUS L'EFFET DE LA CHLOROQUINE



Les valeurs moyennes du pH dans les quatre compartiments déterminés par plusieurs chercheurs

La forme neutre des bases faibles, représentée par B, diffuse librement à travers les membranes... Leurs concentrations dans tous les compartiments sont égales. Par contre, la forme représentée par BH<sup>+</sup> est peu diffusible. Sa concentration atteint le maximum dans la vacuole, le compartiment le plus acide.

Pour Yayon, qui se fonde sur les études ultra-structurales de la digestion chez *P. falciparum* (Fig. 24), la chloroquine inhiberait directement les peptidases et les phospholipases, sans élévation de pH, expliquant ainsi l'accumulation de vésicules d'endocytose intactes dans la vacuole (9).

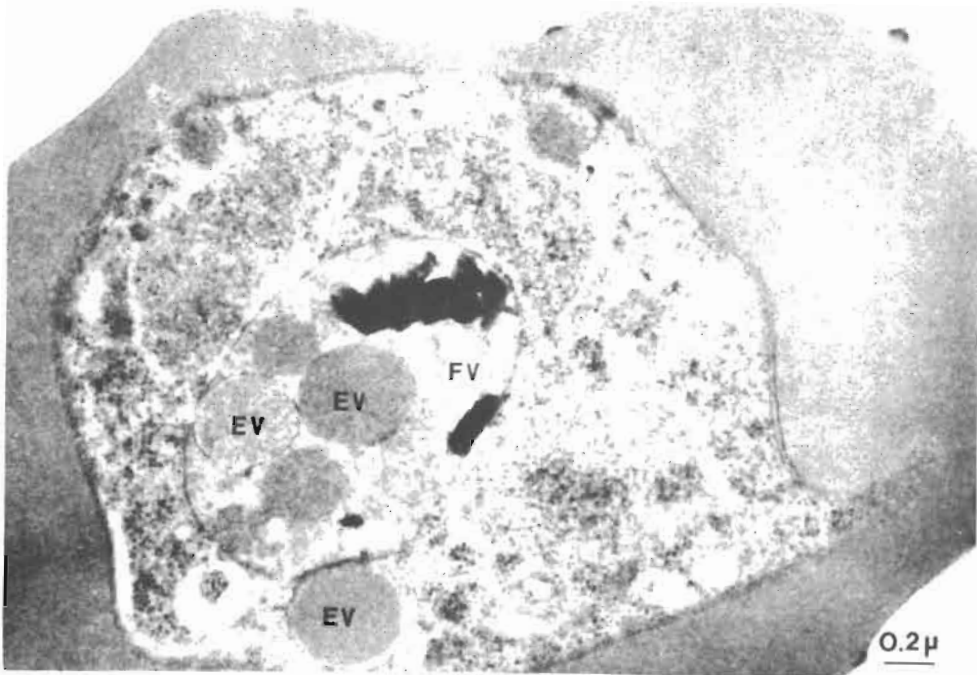
Pour Warhurst, une perméase transporterait la chloroquine diprotonée de l'hématie vers le cytoplasme du parasite où elle perdrait un proton et passerait dans la vacuole suivant le gradient de pH, pour s'y accumuler sous forme non diffusible diprotonée. Des pompes à protons ATP dépendantes maintiendraient le gradient pH et limiteraient l'augmentation du pH vacuolaire (Fig. 25). La mise en évidence d'une perméase reste à prouver pour étayer cette hypothèse.

Pour Krogstad, un effet non base faible compléterait les effets des bases faibles ; ceci pourrait impliquer, soit un transporteur situé dans la membrane érythrocytaire, soit un récepteur qui pourrait être la FP. Les deux mécanismes, complémentaires, assureraient un taux élevé d'amino-4-quinoléines et d'amino-alcools dans la vacuole, l'augmentation du pH vacuolaire restant le phénomène clé qui agirait sur le parasite.

La variante proposée par Ginsburg (10) complète les hypothèses précédentes en considérant les phospholipases plasmodiales comme cible de la chloroquine. L'inhibition de ces enzymes modifierait les phospholipides membranaires et donc la perméabilité. La modification de perméabilité entraînerait l'efflux de chloroquine protonée et de protons hors de la vacuole, cet efflux ne serait pas compensé par les pompes à protons. L'étude des interactions entre les schizontocides sanguins et les phospholipides reste à faire pour préciser cette hypothèse.

La proposition que les amino-4-quinoléines et les amino-alcools se concentrent dans la vacuole suivant le gradient de pH paraît établie définitivement, mais on ne sait pas, en 1990, le rôle que les propriétés des bases faibles jouent dans le mécanisme d'action.

FIGURE 24  
 MODIFICATIONS ULTRASTRUCTURALES DE *P. FALCIPARUM* SOUS L'EFFET DE LA  
 CHLOROQUINE



Arrêt de la dégradation vacuolaire des vésicules d'endocytose chez un parasite mature traité par la chloroquine. les vésicules d'endocytose (EV) dont les granulations sont identiques à celle du cytosol de la cellule hôte et la membrane remplissent la vacuole digestive (FV). A la base de la figure une vésicule d'endocytose est visible en cours de fusion avec la vacuole digestive, indiquant que cette étape de la digestion n'est apparemment pas affectée par le médicament (x 40 000) (d'après Yayon et coll., 1984, *Journal of Protozoology*, 31,367-72).

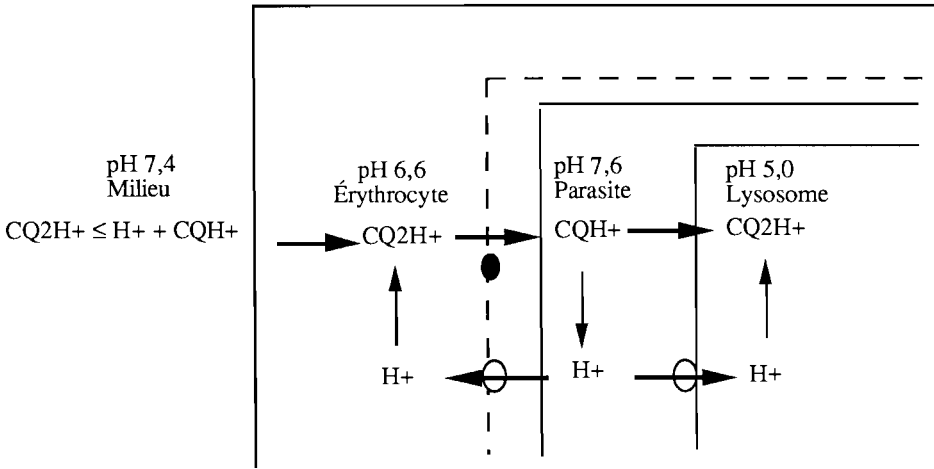
## 2.2. LES ANTIMÉTABOLITES

Il est généralement admis que les antifoliques (sulfamides et sulfones) et les antifoliniques (biguanides, diamino-pyrimidines) agissent sur la voie de biosynthèse de l'acide folique chez le plasmodium, comme dans le cas des bactéries. Les sulfamides et les sulfones sont des analogues de l'acide para-amino-benzoïque et sont donc en concurrence avec l'acide para-amino-benzoïque pour la même enzyme ; ils inhibent la synthétase de l'acide dihydrofolique, l'enzyme de la première étape de synthèse de l'acide folique. Les antifoliniques (pyriméthamine, proguanil) inhibent la réductase de l'acide dihydrofolique, l'enzyme de la deuxième étape de la synthèse. Les deux sous-familles des antimétabolites combinés agissent séquentiellement sur la même voie métabolique du parasite.

Le plasmodium synthétise ses propres pyrimidines *de novo* ; le parasite ne peut pas utiliser l'acide folique de l'hôte. La spécificité d'action des antimétaboliques contre les plasmodies est basée sur la haute affinité de ces antipaludiques pour les enzymes plasmodiales par rapport aux enzymes des cellules hôtes.

Il faut cependant noter que l'on ne dispose pas de données expérimentales qui établissent définitivement le mécanisme d'action des antimétaboliques chez les plasmodium. En fait, la présomption concernant la dépendance totale du plasmodium sur la biosynthèse *de novo* de l'acide folique et l'incapacité du parasite à utiliser l'acide folique de la cellule hôte a été récemment mise en doute car certaines souches de *P. falciparum* peuvent incorporer l'acide folique présent dans le milieu de culture (11).

FIGURE 25  
MÉCANISME DE CONCENTRATION DE LA CHLOROQUINE PROPOSÉ PAR  
WARHURST



LÉGENDE

- = perméase
- ⊖ = pompe à proton
- $CQ2H^+$  = chloroquine diprotonée (non diffusible)
- $CQH^+$  = chloroquine monoprotonée (diffusible)

### 2.3. LES ANTIBIOTIQUES

Les macrolides, les cyclines, la clindamycine et le chloramphénicol inhibent la synthèse protéique au niveau des ribosomes 70s des mitochondries plasmodiales (12).

Les protéines supposées d'origine mitochondriale ne représentent qu'une faible proportion de la totalité des protéines synthétisées par le parasite. Grâce à un stock suffisant de protéines fabriquées dans le cytoplasme parasitaire, l'arrêt de la synthèse sous l'action des antibiotiques n'affecte pas immédiatement le parasite. La première génération du plasmodium exposée aux antibiotiques *in vitro* achève son cycle intra-érythrocytaire et apparaît morphologiquement normale au bout de 48 heures. Par contre, la deuxième génération du parasite ne se développe pas. Cet effet tardif est attribué à l'action lente des antibiotiques sur la mitochondrie plasmodiale (12). Une synthèse spécifique de la mitochondrie plasmodiale n'a cependant pas encore été mise en évidence.

### 2.4. LES SESQUITERPÈNES LACTONES

Étant donné que l'artémisinine et ses dérivés sont actifs grâce à la présence d'un pont endoperoxyde, il est probable que la métabolisation rapide de ces composés s'accompagne de libération de radicaux libres de l'oxygène qui pourraient exercer un effet destructif sur le parasite (13). L'action de l'artémisinine s'accompagne d'agrégations nucléaires, de gonflement et de déformation des membranes parasitaires (14). Au plan biochimique, l'inhibition de synthèse des protéines est très précoce.



### 3. MÉCANISMES DE RÉSISTANCES DES PLASMODIUMS

Si l'efficacité sélective des amino-4-quinoléines et des amino-alcools est due à la concentration très élevée atteinte dans les érythrocytes parasités, par rapport aux érythrocytes non parasités, la résistance aux antipaludiques est étroitement liée à leur moindre accumulation à l'intérieur des érythrocytes parasités par les parasites résistants (15).

3.1. DANS LE CADRE DE L'HYPOTHÈSE FAISANT INTERVENIR LA FP COMME RÉCEPTEUR DES SCHIZONTOCIDES, Fitch explique la chloroquino-résistance de *P. falciparum* par une séquestration plus efficace de la FP, diminuant ainsi la formation du complexe FP-CQ (3). Il propose différents mécanismes possibles pour expliquer ce phénomène, sans avancer de preuves expérimentales : l'augmentation de la quantité ou de l'affinité de la « protéine liant l'hème » et l'accélération de la séquestration de FP.

3.2. DANS LE CADRE DE L'HYPOTHÈSE DU GRADIENT DE pH SELON WARHURST, LES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE ENVISAGEABLES SONT :

- la modification du gradient de pH par l'arrêt de l'activité de la pompe à protons ou par changement de perméabilité des membranes.
- la modification quantitative ou qualitative de la perméase dans les membranes plasmiques et vacuolaires. Il faudrait dans ce cas admettre l'activité de perméase dans la membrane vacuolaire des seules souches résistantes, pour expliquer l'efflux de la chloroquine vers le cytoplasme parasitaire (16).

3.3. HYPOTHÈSE DE L'EFFLUX DES AMINO-4-QUINOLÉINES ET DES AMINO-ALCOOLS (KROGSTAD).

Cette hypothèse est basée sur la cinétique du passage de la chloroquine radiomarquée dans les deux directions, influx et efflux, chez *P. falciparum* sensible et résistant (17). La vitesse initiale de l'accumulation (4 premières mn) est presque identique chez les deux souches ; à l'état d'équilibre (10 mn) la chloroquine s'accumule significativement plus chez le *P. falciparum* sensible que chez le *P. falciparum* résistant. La cinétique de l'efflux met en évidence la sortie rapide de la chloroquine radiomarquée chez *P. falciparum* résistant ( $t_{1/2} = 2,2$  mn) et lente chez le *P. falciparum* sensible ( $t_{1/2} = 85$  mn). Ceci explique la différence du taux de chloroquine à l'état d'équilibre chez les deux souches (Fig. 26).

3.4. HYPOTHÈSES DE LA MODIFICATION DES PHOSPHOLIPIDES MEMBRANAIRES ET DE LA FUITE DES PROTONS.

Selon Ginsburg, la résistance pourrait être acquise par une modification des phospholipides influant sur la perméabilité membranaire aux bases protonées, facilitant la fuite des schizontocides. De façon plus convaincantes, cet auteur suggère que le parasite résistant puisse avoir des pompes à protons déficientes et/ou une fuite accrue de protons aboutissant à un pH vacuolaire relativement élevé. La moindre diminution du pH vacuolaire suffit pour expliquer la rétention de 40 fois plus de chloroquine non protonée dans la vacuole d'une souche sensible et, par conséquence, explique l'efflux 40 fois plus rapide de la souche résistante observée par Krogstad (18).

3.5. HYPOTHÈSE DE LA RÉVERSION DE LA RÉSISTANCE

Cette hypothèse est issue du rapprochement des mécanismes de résistance de cellules cancéreuses et de *P. falciparum*. Certaines cellules humaines cancéreuses exposées *in vitro* à un médicament anticancéreux deviennent résistantes au composé sélectionné, mais également à des agents de mode d'action différent. Une pompe ATP

dépendante située dans la membrane plasmique des cellules résistantes est à l'origine de l'efflux des agents anti-cancéreux. Il s'agit d'une P-glycoprotéine surexprimée dans les membranes sous l'effet de l'amplification d'un gène appelé MDR (19). Un gène similaire partageant 60 % de la séquence nucléotidique a été détecté sur des souches chimio-résistantes de *P. falciparum* par deux équipes (19a, 19b), mais la présence et la surproduction d'une P-glycoprotéine plasmodiale reste encore à établir. Divers composés peuvent supprimer la multi-résistance des cellules cancéreuses et du plasmodium, les bloqueurs calciques et les inhibiteurs de la calmoduline entre autres, en se liant à la P-glycoprotéine.

Martin et al. ont démontré *in vitro* que le vérapamil supprime la chloroquinorésistance de *P. falciparum* à la même concentration qui inhibe l'efflux des agents anti-cancéreux des cellules résistantes (20, 20a, 20b). Outre les bloqueurs calciques, les antidépresseurs tricycliques (20a) potentialisent l'action schizontocide de la chloroquine *in vitro*.

Cette synergie vérapamil-chloroquine n'est pas observée avec des souches chloroquinosensibles. De nombreuses études *in vitro* et chez les singes sont en cours pour évaluer la portée thérapeutique de cette découverte. Les bloqueurs calciques pourraient inhiber indirectement le système d'échange  $Ca^{++}/Mg^{+}$  au niveau de la vacuole plasmodiale et maintenir pH bas et concentration élevée des schizontocides dans la vacuole (Ginsburg) ou empêcher la dégradation lysosomale des perméases supposées plus abondantes chez le plasmodium résistant (Warhurst). Ces hypothèses n'expliquent pas l'action similaire d'autres classes de molécules comme les inhibiteurs de la calmoduline.

A l'heure actuelle, l'inhibition de la résistance aux anti-cancéreux et aux anti-paludiques est essentiellement un phénomène observé *in vitro* et les premières tentatives de confirmation expérimentale sur l'animal ont été décevantes.

### 3.6. EN CONCLUSION

Le mode d'action des amino-4-quinoléines et des amino-alcools et de résistance des plasmodies est cerné de près en 1990.

Si l'on n'en connaît pas encore le support génétique, des analogies avec les anti-cancéreux fournissent des hypothèses séduisantes et permettraient peut-être d'obtenir que la résistance soit annulée. Le mode d'action, plus classique en microbiologie, des antimétabolites, explique que le plasmodium puisse rapidement leur opposer la résistance. La lenteur d'activité des antibiotiques est associée à leur impact limité sur les biosynthèses plasmodiales, ce qui leur confère un simple rôle d'adjuvant dans la thérapeutique du paludisme.

## 4. LES TESTS DE CHIMIO-RÉSISTANCE

### 4.1. DÉFINITION DE LA RÉSISTANCE

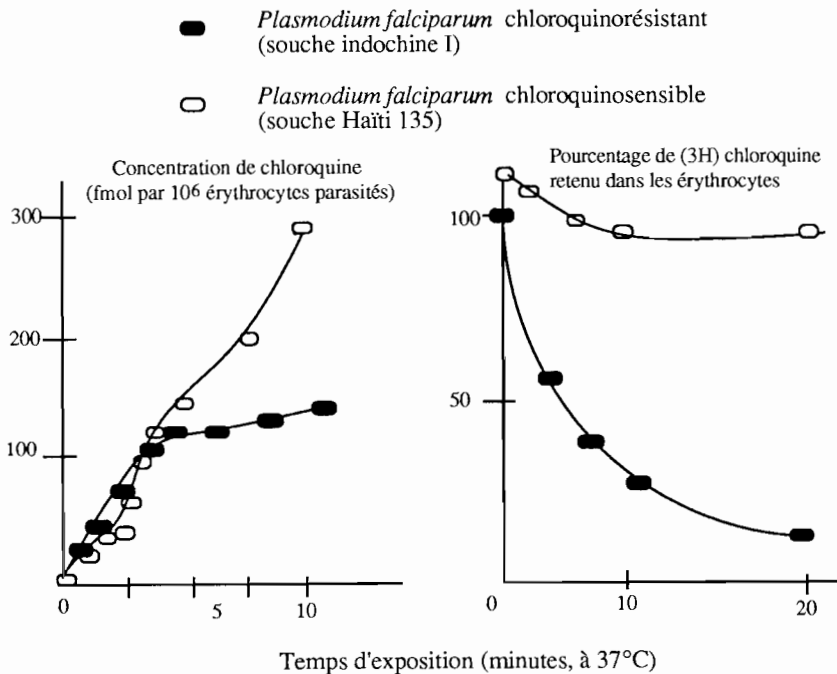
La résistance médicamenteuse est la capacité qu'a un parasite à se multiplier ou à survivre en présence de concentration d'une substance qui, normalement, détruit les parasites de la même espèce ou empêche leur multiplication. La résistance peut être partielle (amenant à augmenter les doses de médicament tolérées par l'hôte) ou complète (dépassant les doses maximum tolérées par l'hôte) (21).

Cette définition exige donc l'isolement du parasite afin que n'interviennent pas des facteurs interférents, comme l'immunité de l'hôte. Elle anticipait la mise au point de tests *in vitro* susceptibles de mesurer la réponse du parasite aux médicaments. Différente est la définition de l'échec thérapeutique qui traduit l'absence ou l'insuffisance d'activité du médicament après l'administration d'une dose normalement efficace. Il est important de faire la part entre diverses causes d'échec thérapeutique comme le défaut d'absorption la dégradation ou l'élimination

anormalement rapide du médicament, la résistance du parasite, ou la mauvaise observance (22).

Si l'isolement d'un parasite hors de l'hôte apparaît nécessaire pour prouver la résistance, les tests *in vitro* ont leurs limites d'interprétation. Ils sont généralement réalisés sur une période courte, inférieure à un cycle de multiplication du parasite (48 heures), ne permettant généralement pas d'obtenir l'inhibition complète. A défaut de concentration minimale inhibitrice de médicament (CMI), on se contente d'approximations comme les Concentrations inhibitrices (CI 99 % ou CI 99,9 %), parfois de valeurs éloignées (CI 50 %), et donc reflets infidèles de la dose inhibitrice. La traduction *in vivo* des limites de l'action inhibitrice des antiparasitaires est évoquée par Peters : « la chimiothérapie est une aide à la nature », et confirmée par la difficulté qu'il y a à éliminer un parasite chez un sujet immuno-déprimé par le seul recours thérapeutique.

FIGURE 26  
OBSERVATION DE L'EFFLUX DE LA CHLOROQUINE PAR KROGSTAD



A gauche :

Influx de la chloroquine

- la vitesse initiale de l'accumulation (au cours des 4 premières minutes)

*P. falciparum* chloroquino-sensible

$28,6 \pm 1,5 \text{ fmol}/10^6 \text{ érythrocytes parasités}$

*P. falciparum* chloroquino-résistant

$29,1 \pm 3,8 \text{ fmol}/10^6 \text{ érythrocytes parasités}$

- à l'état d'équilibre :

*P. falciparum* chloroquino-sensible

$10,027 \text{ fmol}/10^6 \text{ érythrocytes parasités}$

*P. falciparum* chloroquino-résistants

$234 \text{ fmol}/10^6 \text{ érythrocytes parasités}$

A droite :

Efflux de la chloroquine

*P. falciparum* chloroquine-R

$T_{1/2} = 2,2 \pm 0,4 \text{ minutes}$

*P. falciparum* chloroquine-S

$T_{1/2} = 85 \text{ minutes}$

## 4.2. MÉTHODES ACTUELLES D'ÉTUDE DE LA CHIMIO-RÉSISTANCE

### 4.2.1. LA DÉTERMINATION DE L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE : LES TESTS *IN VIVO*

#### 4.2.1.1. Caractéristiques générales

Les tests *in vivo* permettent d'évaluer directement la valeur des différents schémas thérapeutiques dans le traitement de l'accès palustre. Ils ne sont pas conçus pour évaluer des schémas prophylactiques. Ils consistent à mesurer les temps de défervescence et de disparition de la parasitémie par des contrôles journaliers pendant 7 jours, et à rechercher l'éventuelle réapparition de celle-ci par contrôle hebdomadaire pendant 28 jours, après administration d'une dose thérapeutique standard exprimée en mg/kg.

Plusieurs difficultés limitent l'interprétation des tests *in vivo*, en termes de sensibilité/résistance de la souche plasmodiale en cause. Les sujets doivent être dépourvus d'immunité antiplasmodiale, présenter un accès simple à *P. falciparum*, sans vomissement ni troubles de l'absorption digestive, n'avoir pris aucun autre médicament avant ni pendant le test, et ne pas risquer une ré-infection dans le délai admis (4 semaines).

Nous verrons, pour la chloroquine, la difficulté de respecter ces contraintes et les interférences à prévoir par leur non respect. Enfin, il est impossible de conclure à la résistance à partir d'un seul cas étudié *in vivo*, compte-tenu de la très importante variation interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques de la plupart des antipaludiques (sauf peut-être pour la quinine).

#### 4.2.1.2. Test *in vivo* de chloroquino-sensibilité (Fig. 27)

La dose thérapeutique standard recommandée par l'OMS est de 25 mg/kg en 3 jours (10 mg/kg chacune des deux premiers jours, 5 mg/kg le troisième jour).

Le délai habituel de défervescence et de disparition de la parasitémie est de 3 à 5 jours. L'absence de parasites détectables au 7<sup>ème</sup> jour, sans réapparition ultérieure, correspond à la terminologie S (souches sensibles).

La persistance de la parasitémie jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour à une valeur ne diminuant pas de plus de 25 % par rapport à la valeur initiale, correspond à la nomenclature R III ; sa persistance à une valeur inférieure de plus de 25 % à la parasitémie de départ correspond à l'expression R II (efficacité partielle). La « disparition » de la parasitémie avant le 7<sup>ème</sup> jour et sa remontée à un taux détectable (> 8 formes asexuées par µl de sang) entre le 7<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> jour correspond à une forme R I (efficacité complète) qualifiée de recrudescence précoce ou tardive selon le délai de réapparition (23).

La première difficulté concerne le respect de la posologie car 20 mg/kg en 2 jours, voire 5 à 10 mg/kg en une prise, sont les schémas thérapeutiques habituels en zone d'endémie où l'on recherche une simple cure « clinique » chez des sujets souvent partiellement immuns d'une part, et 35 à 40 mg/kg en 5 jours représentant les schémas usuels pour le traitement du paludisme de primo-invasion en France.

La seconde difficulté est liée à la fréquence de médications antipalustres simultanées. Il est possible d'exclure du recrutement pour les tests *in vivo* les sujets représentant un test urinaire positif aux antipaludiques. Il faut savoir cependant que le test de Dill Glasko est peu fiable (24) et que le test au Bleu de Bromothymol (25) ne détecte pas la présence d'amodiaquine. Il est également fréquent d'observer en zone d'endémie une surmédication au cours du test. Hors de la zone endémique, le paludéen se présente souvent en cours de prophylaxie ou en début de traitement et est souvent justifiable d'un traitement par la quinine.

La troisième difficulté concerne le niveau d'immunité, difficile à évaluer chez les sujets résidants en zone de transmission. Or, l'immunité ajoute ses effets à ceux du traitement pour contrôler la parasitémie, et on constate fréquemment une amélioration de l'efficacité thérapeutique avec l'âge, en zone de chloroquino-

résistance. Ceci explique également pourquoi l'émergence de la résistance, dans une même région, a toujours été constatée initialement chez des voyageurs non immuns. Par voie de conséquence, la chloroquine peut parfaitement garder une bonne efficacité thérapeutique chez des enfants partiellement immuns en zone de chloroquino-résistance modérée.

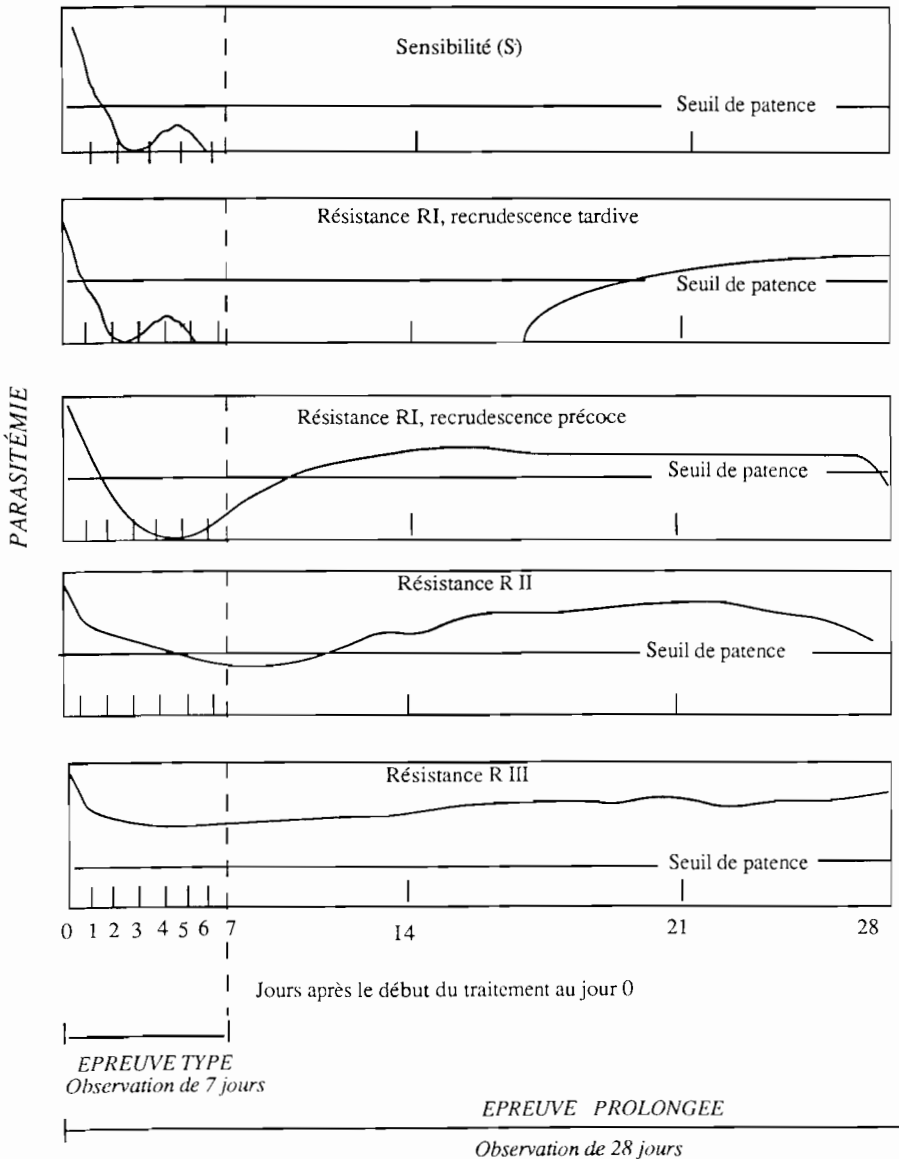
La quatrième difficulté concerne la réinfestation. Il est admis que, si le sujet n'est pas à l'abri d'une réinfestation, une réapparition de la parasitémie au-delà du 7ème jour après un traitement standard par la chloroquine peut être aussi bien liée à une réinfestation qu'à recrudescence de l'infection initiale.

Ces difficultés, parfois cumulées d'erreurs diagnostiques, expliquent le grand nombre d'alarmes injustifiés à propos d'une prétendue apparition de la résistance en Afrique de l'Ouest communiquée entre 1960 et 1980.

FIGURE 27

TEST IN VIVO DE CHIMIO-SENSIBILITÉ

Types de réponses à l'épreuve de sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine  
(D'après : OMS, Série de Rapports techniques, N° 529, 1973).



#### 4.2.1.3. Tests *in vivo* de chimio-sensibilité aux autres antipaludiques

A la différence de la chloroquine, il n'a pas été proposé de test standard *in vivo* avec les autres antipaludiques. Le test standard OMS est cependant appliqué à l'étude de la réponse de *P. falciparum* aux autres antipaludiques administrés aux posologies suivantes (exprimées en base) :

- amodiaquine : 25 mg/kg en 3 jours (35 mg/kg en 5 jours pour certaines études),
- quinine : 8 mg/kg toutes les 8 heures pendant 7 jours (3 à 10 jours dans des études particulières),
- sulfadoxine-pyriméthamine : 25 mg/kg de sulfadoxine plus 1,25 mg/kg de pyriméthamine en dose unique,
- méfloquine : 12,5 mg/kg en dose unique (25 mg/kg en trois prises en 24 heures parfois).

Les problèmes posés par l'application aux autres antipaludiques du test *in vivo* selon les normes définies pour la chloroquine concernent la dose, la durée d'administration et la durée de la surveillance post-thérapeutique. La définition de la dose standard thérapeutique n'est pas unique pour l'amodiaquine et la méfloquine. Pour la quinine, l'hétérogénéité régionale de sensibilité de *P. falciparum* est connue, la cure pouvant être obtenue chez le sujet non immun en 2 à 3 jours en certaines régions d'Afrique sahélienne, cependant que 7 jours sont nécessaires en de nombreuses régions d'Amérique du Sud forestière. Dans le cas d'un test *in vivo* à la quinine, il sera exceptionnel d'observer des résistances RI précoces si le traitement est prolongé 7 jours.

Dans le cas d'un test *in vivo* à la méfloquine, des rechutes tardives pourront être observées au-delà de 28 jours après traitement, compte-tenu de l'élimination très lente de ce médicament. Il faut noter que les rechutes tardives (5 à 8 semaines) peuvent également être observées exceptionnellement avec les autres molécules, y compris la chloroquine.

#### 4.2.1.4. Comparaison de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques

Dans une zone de transmission palustre, il est précieux de comparer l'efficacité thérapeutique de divers antipaludiques, indépendamment de la détection *in vivo* de chimio-résistance.

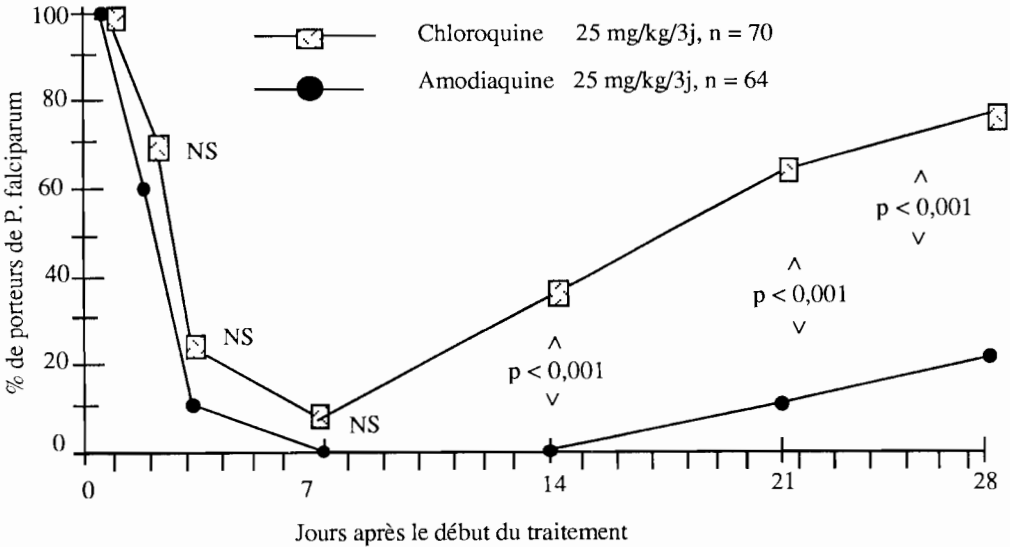
Cette démarche s'adresse à un groupe homogène de sujets, d'une même région de transmission, dans une situation immunitaire similaire (même classe d'âge et présentant un paludisme symptomatique). Deux critères d'efficacité sont à évaluer simultanément : la disparition des symptômes et celle des parasites. En zone de transmission permanente par exemple, on observera la cure clinique tout en notant l'éventuelle persistance de parasites chez des sujets en cours de constitution d'une immunité naturelle. Les posologies des traitements à comparer peuvent être différentes des schémas standards. Par exemple, on pourra étudier l'efficacité de la chloroquine entre 5 mg/kg en prise unique (sujets partiellement immuns en région sans résistance) et 50 mg/kg en 5 à 6 jours (zone de chloroquino-résistance limitée).

La comparaison repose sur l'attribution au hasard d'un des traitements étudiés (randomisation). L'avantage principal de cette démarche est de répartir également entre les groupes les causes d'interférence précédemment citées (immunité, automédication, malabsorption, réinfestation, etc.) susceptibles de perturber les tests.

La figure 28 démontre ainsi la supériorité de l'amodiaquine par rapport à la chloroquine, à des posologies similaires, chez des paludéens symptomatiques dans une zone de paludisme saisonnier à Madagascar, en 1984. Il est à noter cependant que l'efficacité clinique est similaire malgré un taux de recrudescence de la parasitémie divergent à partir du 14<sup>ème</sup> jour, à l'avantage de l'amodiaquine.

FIGURE 28

POURCENTAGE CUMULÉS DE PORTEURS DE *P. FALCIPARUM* APRÈS TRAITEMENT PAR 25 MG/KG DE CHLOROQUINE OU D'AMODIAQUINE EN 3 JOURS (ATTRIBUTION RANDOMISÉE) CHEZ 136 MALADES À ALATSINAINY SUR LES HAUTS PLATEAUX DE MADAGASCAR EN 1984 (ARCH. INST. PASTEUR MADAGASCAR, 1985, 52, 73-84).



#### 4.2.1.5. Réévaluation de la pharmacologie des antipaludiques

La prééminence de la chloroquine sur les autres antipaludiques a duré 35 ans et la consommation massive de ce médicament a confirmé son efficacité et son excellente tolérance dans les cas de paludisme sans complication cérébrale, ni résistance. Cette situation n'a pas encouragé les études pharmacologiques des antipaludiques qui l'ont précédée (quinine) ou suivie (amodiaquine, sulfones, sulfamides, pyriméthamine, proguanil) (26). Le recours à ces dernières molécules s'est accentué à mesure de l'extension de la chloroquino-résistance et a mis à jour notre méconnaissance de leurs effets indésirables et de leur pharmacologie. Rappelons que, depuis 1984, ont été notifiés les risques de manifestations allergiques cutanées liées à l'utilisation de la pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar) (27), d'agranulocytoses ou d'hépatites liées à l'usage de l'amodiaquine (28) et d'hypoglycémie induite par la quinine (29). Des méthodes sensibles et sélectives de dosage, développées depuis 1980 pour les amino-4-quinoléines et les amino-alcools, ont permis de nombreuses révisions de nos connaissances de la pharmacologie de ces composés (30).

#### 4.2.2. LA MESURE DE LA CHIMIO-RÉSISTANCE DU PARASITE : LES TESTS *IN VITRO*

##### 4.2.2.1. La culture *in vitro* de *Plasmodium falciparum*, modèle expérimental du paludisme

Les conditions de maintien en culture érythrocytaire continue de *P. falciparum* ne sont connues que depuis 10 ans (31). Cette méthode a permis d'énormes progrès dans la biologie cellulaire et moléculaire du parasite, mais a également permis une meilleure sélection et l'étude des antipaludiques. Le modèle *in vitro* permet non seulement le criblage systématique de nouveaux antipaludiques, mais également d'analyser des voies métaboliques originales ou plus sensibles aux inhibiteurs que celles des cellules de l'hôte. Ainsi sont ouvertes des perspectives thérapeutiques visant la biosynthèse des phospholipides (32) ou la fragilité des mécanismes antioxydants plasmodiaux (33).

Sur les cultures prolongées de *P. falciparum*, en particulier si elles sont clonées, il est possible d'apprécier les conditions de sélection des caractères de chimio-résistance et leur stabilité. La chloroquino-résistance par exemple, apparaît aisément *in vitro*, même en l'absence de pression médicamenteuse, ce qui n'est pas le cas de la résistance à la quinine ou à la méfloquine (34). Certains résultats récents suggéreraient également la réversion possible du caractère chloroquino-résistant, laissant entrevoir une possibilité d'alternance dans les stratégies médicamenteuses.

Par mesure des pouvoirs parasitocides du sérum, la culture *in vitro* du plasmodium permet une approche complémentaire des méthodes de dosage dans le domaine pharmacologique. De même, il est possible de comparer la capacité des antipaludiques à se concentrer au niveau de la cible, c'est-à-dire l'hématie parasitée (15). C'est cependant la détermination de sensibilité *in vitro* des isollements plasmodiaux aux antipaludiques qui représente actuellement l'application la plus large de la culture *in vitro* en pharmacologie.

#### 4.2.2.2. L'antipaludogramme et ses applications

— *Principes généraux :*

Les antipaludiques schizontocides d'usage courant possèdent en commun la propriété de bloquer la division du noyau chez le jeune parasite intra-érythrocytaire (trophozoïte) en empêchant la formation du stade multinuclé (schizonte). Les tests *in vitro* apprécient donc la capacité de doses croissantes d'un antipaludique à empêcher la formation du schizonte (24 à 48 heures d'incubation) ou des générations asexuées successives (48 à 96 heures).

Les tests en 48 heures et plus ont été peu employés, si ce n'est pour apprécier l'efficacité des antipaludiques « lents » que sont les macrolides et les cyclines (35).

Le premier test a été développé en 1922 (36) sur la base de la découverte par Bass de la formation spontanée des schizontes dans les tubes de prélèvement sanguin lorsque celui-ci était incubé en 24 heures à 37°C. En ajoutant des doses croissantes de quinine, il était possible de mesurer l'efficacité d'un antipaludique *in vitro*. Ce n'est qu'à partir de 1968 que ce test a été largement appliqué pour devenir le microtest OMS. Il a été remplacé depuis 1978 par des tests qui utilisent tous la méthode de culture *in vitro* de *P. falciparum* mise au point par Trager et Jensen (31).

— *Variantes méthodologiques :*

Ces variantes concernent le prélèvement (sang capillaire ou veineux), la séparation des hématies (sang total ou lavé), le volume des cultures (50 à 700 µl), l'hématocrite de la suspension d'hématies (2,5 à 50 %), la répétition des mesures pour une même dose d'antipaludique (1 à 3), la distribution de l'antipaludique (extemporanée ou préalable avec séchage dans la cupule de la plaque de culture), l'atmosphère de l'incubation (cloche à bougie ou proportion définie variable d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub>), la durée de l'incubation (24 à 48 heures), le mode d'interprétation (numération microscopique des schizontes ou mesure de l'incorporation d'hypoxanthine tritiée), et enfin l'expression des résultats (concentration inhibitrice 50 %, (CI50) ou CMI).

Trois méthodes sont actuellement largement utilisées, chacune représentant un compromis différent entre les performances et la facilité de réalisation. Ce sont le microtest de Rieckmann (37), le semi-microtest de Le Bras (38) et le test isotopique de Desjardins (39). Chacune de ces techniques a légèrement évolué depuis leur mise au point en 1978 ; toutes les trois donnent des résultats assez bien corrélés (tableau 21).

— *Limites des tests in vitro :*

La conservation des parasites est limitée à 5-7 jours à 2-8°C dans les meilleures conditions (prélèvement stérile sur ACD ou CPD). Toute rupture dans la chaîne de froid est une cause d'altération de la viabilité parasitaire. La conservation à -196°C, dans l'azote liquide, est possible mais la proportion de parasites viables après décongélation est variable. Or, il a été constaté une certaine relation entre l'aptitude à



la reprise en culture d'une souche après décongélation et sa chimio-sensibilité, cette reprise étant en général plus facile pour les souches chimio-résistantes.

La présence d'antipaludiques dans le sang du malade est une cause d'échec fréquente des tests *in vitro*. Le lavage des hématies ne permet pas d'éliminer en totalité l'antipaludique qui s'y est concentré. Pour les tests utilisant un hémocrite faible, l'interférence du médicament absorbé est limitée (sous-estimation maximale de 50 mmol/l de la CI50 avec la chloroquine ou la quinine dans le semi-microtest).

La présence de leucocytes ou d'anticorps peut ajouter ses effets schizontocides à ceux du médicament étudié *in vitro* dans les tests utilisant le sang total (microtest).

La densité parasitaire minimale permettant d'interpréter correctement un test *in vitro* est de 2 000 par  $\mu$ l.

L'interprétation microscopique est longue et délicate. Avec le microtest, la plupart des auteurs se contentent d'apprécier la première dose de médicament pour laquelle on n'observe plus de schizontes sur une goutte épaisse réalisée en fin de culture. Ce procédé est simple mais imprécis. A l'opposé, l'interprétation isotopique est facile à standardiser mais nécessite un équipement coûteux. Les interprétations microscopiques et isotopiques étant parfaitement corrélées (40), leur choix dépend des possibilités du laboratoire.

Enfin, la CMI est une donnée difficile à évaluer car la relation dose/effet des antipaludiques sur *P. falciparum in vitro* est une courbe sigmoïde de pente variable. La CI50 reste donc le mode d'expression le plus fiable de la chimio-sensibilité.

La détermination du seuil de résistance pour un antipaludique donné s'effectue par confrontation des tests *in vivo* et *in vitro*. Avec le semi-microtests, les CI50 du seuil de résistance pour la chloroquine, la monodéséthylamodiaquine et la quinine sont respectivement : 90-120 nmol/l, 60-90 nmol/l, et 500-550 nmol/l. Peu d'échecs thérapeutiques ayant été observés avec la méfloquine, le seuil est actuellement indéterminé.

#### 4.2.2.3. Application des tests *in vitro* à la surveillance de la chimio-sensibilité

L'émergence de souches résistantes de *P. falciparum* dans une région donnée est le plus souvent détectée lorsque les voyageurs non immuns qui en reviennent sont hospitalisés dans leur pays d'origine, à la suite d'un échec prophylactique ou thérapeutiques, et qu'un test *in vitro* est réalisé.

#### 4.2.2.4. Application des tests *in vitro* à l'ajustement thérapeutique

Les délais de réalisation et d'interprétation des tests *in vitro* (2 à 3 jours) autorisent désormais la prescription de « l'antipaludogramme » dans le but d'un éventuel réajustement thérapeutique. Ceci est vrai en particulier chez la femme en fin de grossesse et le jeune enfant, pour qui le choix thérapeutique est limité à la chloroquine, la quinine ou l'amodiaquine. Dans de nombreux cas, depuis 1984, la connaissance du profil de sensibilité de la souche plasmodiale a permis de relayer précocement la quinine par la chloroquine ou l'amodiaquine, et, dans quelques cas, de suspendre un traitement par la chloroquine pour la remplacer par un antipaludique mieux adapté.

#### 4.2.2.5. Application des tests *in vitro* à l'étude de l'activité des nouveaux antipaludiques

Les tests *in vitro* supplantent ou complètent désormais les modèles animaux pour le criblage préliminaire des nouveaux antipaludiques.

TABLEAU 21  
DÉTAILS MÉTHODOLOGIQUES DES PRINCIPAUX TESTS *IN VITRO*

Méthode	Volume par cupule (ml)	Cupule par dose	Proportion d'hématies	Incubation	Interprétation
Macrotest	1	1	50 %	24h, air	schizontes p 100 parasites (frottis)
Microtest	0,05	1	5 %	26h, jarre à bougie	schizontes p 500 leucocytes (goutte épaisse)
Test isotopique	0,2	2	5 %	42h, jarre à bougie	incorporation de 3H-Hypoxanthine
Semi-microtest	0,7	3	2,5 %	42h, jarre à bougie	schizontes p 100 parasites (frottis) ou incorporation de 3H-Hypoxanthine

## 5. RÉPARTITION DE LA CHIMIO-RÉSISTANCE DE *P. FALCIPARUM*

### 5.1. L'ÉVOLUTION GÉOGRAPHIQUE DE LA RÉSISTANCE

Les tests *in vivo* et surtout *in vitro* n'ont été développés qu'après l'émergence des foyers initiaux de chloroquino-résistance. Leurs techniques sont contraignantes et leur standardisation encore imparfaite. Par voie de conséquence, l'épidémiologie de la chimio-résistance, répartition, molécules, degrés, est très fragmentaire. L'évolution de la chimio-résistance diffère selon les régions car elle est liée à des facteurs écologiques (densités vectorielles et humaines) et sociaux (mouvements de population et consommation médicamenteuse). Ces facteurs étant difficilement mesurables, il est impossible de prévoir l'évolution de la résistance et illusoire de penser disposer d'une cartographie satisfaisante du paludisme chimio-résistant.

Les caractéristiques principales qui régissent la distribution et l'évolution de la chimio-résistance sont les suivantes :

— Dans les régions de transmission du paludisme, la chimio-résistance concerne des foyers délimités, hétérogènes (coexistence de souches sensibles et résistantes) s'étendant de proche en proche ou de façon métastatique à vitesse variable. L'apparition de hauts niveaux de résistance ou de polychimio-résistance peut être tardive ou précoce.

— L'émergence de la chimio-résistance est volontiers brutale avec un regroupement des cas sur une période brève. Les voyageurs et résidents non immuns, en particulier sous chimioprophylaxie, ont un rôle sentinelle évident dans la révélation précoce des foyers de résistance.

— La polychimio-résistance est un corollaire de la résistance à la chloroquine, soit par le fait de résistance croisée (amino-4-quinoléines et amino-alcools), soit parce qu'elle augmente le recours aux antimétabolites et donc la pression sélective de résistance à ces médicaments.

— L'immunité acquise, fonction du niveau de transmission et des habitudes prophylactiques, intervient pour masquer l'expression clinique de la chimio-

résistance. La chloroquine maintient fréquemment son efficacité chez des sujets prémunis, cependant exposés à des rechutes fréquentes.

### 5.1.1. AMÉRIQUE

L'Amérique au nord du canal de Panama apparaît, en 1990, seule encore indemne de chloroquino-résistance parmi les régions d'endémie de *P. falciparum*. C'est pourtant à Panama (Lac Gatún) que les premiers cas ont été suspectés en 1956 et au Sud de cet état que la résistance a été confirmée en 1960 (frontière Colombie-Vénézuéla) et 1961 (Brésil). En 1984, l'OMS signalait la résistance dans toutes les régions d'Amérique du Sud où *P. falciparum* est transmis (41). A partir de 1963, les échecs de la pyriméthamine, puis de la quinine, étaient signalés au Brésil. La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a été décrite en 1981 dans le bassin amazonien. La sensibilité à la méfloquine semble conservée en 1990.

### 5.1.2. ASIE

En 1962-1963 étaient confirmés les premiers cas de résistance à la chloroquine dans le Sud-Est asiatique, simultanément au Vietnam, au Cambodge, en Thaïlande et en Malaisie (états de Perlis et Kedah). La résistance était probablement présente bien avant les premiers rapports la signalant au Laos en 1970, en Birmanie en 1971 et en Chine en 1981. L'extension géographique à partir des foyers initiaux est par contre certainement à l'origine des cas signalés à partir de 1968 aux Philippines, 1970 au Bangladesh, 1973 en Inde (Assam) et aux îles Salomon, 1974 en Indonésie, 1976 en Papouasie-Nouvelle Guinée. En 1981 (Vanuatu) et 1984 (Pakistan), les limites sud et ouest de la zone asiatique de transmission *P. falciparum* étaient atteintes par la résistance. Cependant, à ce jour, la résistance n'est toujours pas confirmée au Sri Lanka et au Népal. Le recouplement entre les zones de prédilection du vecteur *Anopheles dirus* (*An. balabacensis*) et les régions de chloroquino-résistance du Sud-Est asiatique reste une coïncidence inexplicée. La résistance à la pyriméthamine, sans doute du fait de tentative de prophylaxie de masse, a précédé de quelques années la chloroquino-résistance dans le Sud-Est asiatique et la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a atteint une haute prévalence en Thaïlande et dans la péninsule indochinoise vers 1984. L'extension de la résistance à la quinine a été progressive entre 1975 et 1986, amenant à la prolongation des traitements à 10 et 14 jours et à l'association de la tétracycline à la quinine. Quelques cas de résistance à la méfloquine et à l'halofantrine ont été signalés à partir de 1986, avant même l'introduction de ces molécules sur le marché local (Thaïlande).

### 5.1.3. AFRIQUE

Bien que suspectée en 1975 à Madagascar et au Mozambique, la chimio-résistance n'a été confirmée sur le continent africain qu'en 1978, au Kenya et en Tanzanie, et en 1980 à Madagascar. Elle a été signalée en 1982 au Soudan, en 1983 au Malawi, en Zambie et au Mozambique. A partir de 1984, l'extension était notable en Afrique Centrale par le Rwanda, le Burundi, le Zaïre, la Namibie et l'Angola. La côte ouest était atteinte en 1985 (Cameroun, Gabon, Congo, RCA), l'extension se faisant vers le nord-ouest par le Bénin (1986), le Togo, le Nigéria et la Côte d'Ivoire (1987), puis le Burkina Faso et la Mali (1988). Plus qu'en Amérique du Sud et en Asie du Sud-Est, la résistance semble rester locale et hétérogène en Afrique, où coexistent des foyers polychimio-résistants et des zones indemnes. La répartition de la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine observée en Afrique de l'Est, et en cas isolés à l'Ouest, est mal connue et sans doute limitée. La diminution de sensibilité vis-à-vis de la quinine n'a pas encore permis d'observer des résistances au traitement de 7 jours (1990).

## 5.2. LA RÉSISTANCE CROISÉE

Les tests *in vitro* ont montré, par l'analyse conjointe de sensibilité aux amino-4-quinoléines et aux amino-alcools des souches de *P. falciparum* isolées de malades,

TABLEAU 22  
LISTE DES PAYS SELON LE NIVEAU DE CHIMIO-RÉSISTANCE DU PALUDISME  
(D'APRÈS BULL. ÉPIDÉMIOL. HEBDOM., 26/1989).

Pays du groupe I	Pays du groupe II	Pays du groupe III
<b>Pas de <i>P. falciparum</i> ou pas de chloroquino-résistance rapportée</b>	<b>Chloroquino-résistance présente.</b>	<b>Prévalence élevée de chloroquino-résistance et multirésistance.</b>
<i>Amérique</i> : Argentine, Belize, Costa-Rica, Guatemala, Haiti, Honduras, Mexique, Nicaragua, Paraguay, République dominicaine, Salvador, Nord Panama.	<i>Amérique</i> : Bolivie, Équateur, Panama (Sud), Pérou.	<i>Amérique</i> : Brésil, Colombie, Guyana, Guyane française, Surinam, Vénézuéla (Sud).
<i>Asie</i> : Chine (Nord-Est) Maldives.	<i>Asie</i> : Bangladesh, Bhoutan, Inde, Indonésie, Malaisie, Népal, Pakistan, Sri-Lanka	<i>Asie</i> : Birmanie, Cambodge, Chine (États du sud et Hainan), Laos, Philippines, Thaïlande, Vietnam.
<i>Moyen-Orient</i> : Arabie Saoudite, Émirats arabes unis, Iraq, Oman, Syrie, Yemen, Yemen démocratique.	<i>Moyen-Orient</i> : Afghanistan, Iran	
<i>Afrique</i> : Égypte, Guinée, île Maurice, Mauritanie, Sao Tome et Principe.	<i>Afrique</i> : Afrique du Sud (Transvaal, Natal), Angola, Burkina Faso, Botswana, Djibouti, Nord-, Cameroun, Comores, Éthiopie, Gambie, Ghana, Libéria, Madagascar, Mali, Namibie, Niger, Nigéria, Ouganda, République centrafricaine, Sénégal, Sierra Léone, Somalie, Soudan, Swaziland, Tchad, Zambie, Zimbabwe.	<i>Afrique</i> : Bénin, Burundi, Sud-Cameroun, Congo, Gabon, Guinée équatoriale, Kenya, Malawi, Mozambique, Rwanda, Tanzanie, Zaire, Zanzibar, Côte d'Ivoire, Togo.
<i>Note importante</i> : Pas (Amérique-Asie) ou (Afrique) de transmission de paludisme en milieu urbain.		

qu'il existait des degrés divers de résistance croisée entre ces molécules. Les sensibilités à la chloroquine, à l'amodiaquine et à la quinine d'une part, à la méfloquine et à l'halofantrine d'autre part, sont significativement corrélées. 62 % des niveaux de sensibilités à l'amodiaquine (CI50) sont expliqués par le niveau de sensibilité à la chloroquine ; 31 % des CI50 de quinine sont expliquées par celles de chloroquine.

Si les sensibilités à la méfloquine et à l'halofantrine apparaissent liées, il n'est pas observé de liaison — pour les souches africaines, à l'heure actuelle — entre la sensibilité à ces molécules et celle aux précédentes.

La corrélation régionale parfois observée entre la résistance à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine est probablement d'une autre nature, liée à la sélection conjointe de souches résistantes par la pression médicamenteuse.

### 5.3. SITUATION DE LA CHLOROQUINO-RÉSISTANCE EN 1990

La classification des pays en fonction de la chloroquino-résistance et de la poly-chimio-résistance est une commodité pour le conseil prophylactique aux voyageurs. Elle occulte la notion évidente que le niveau de risque de paludisme et la situation des foyers de chimio-résistance ne sont pas dépendants de limites administratives. Il semblerait au contraire que les foyers de chimio-résistance soient volontiers partagés entre états voisins (tableau 22).

### BIBLIOGRAPHIE

1. KWAKYE-BERKO F., MESHNICK S.R., « Blinding of chloroquine to DNA. », *Mol. Biochem. Parasitol.*, 1989, 35, 51-56.
2. MESHNICK S.R., « Chloroquine as intercalator : a hypothesis revived. », *Parasitology Today*, 1990, 6, 3, 77-79.
3. FITCH C.D., « Mode of action of antimalarial drugs. », In : Malaria and the red cell. Ciba Foundation Symposium 94., London, Pitman Ed., 1984, 222-232.
4. CHOU A.C., CHEVLI R., FITCH C.D., « Ferriprotoporphyrin IX fulfills the criteria for identification as the chloroquine receptor of malaria parasites. », *Biochemistry.*, 1980, 19, 1543-1549.
5. FITCH C.D., CHEVLI R., BANAYL H.S., PHILLIPS G., PFALLER M.A., KROGSTAD D.J., « Lysis of *P. falciparum* by ferriprotoporphyrin IX and a chloroquine-ferriprotoporphyrin IX complex. », *Antimicrob. Agents and Chemoter.*, 1982, 21, 5, 819-822.
6. VANDERJAGT D.L., HUNSRAKER L.A., CAMPOS N.M., « Comparison of protease from chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains of *P. falciparum*. », *Biochem.Pharmacol.*, 1987, 36, 19, 3285-3291.
7. CHEVLI D.J., FITCH C.D., « The antimalarial drug mefloquine binds to membrane phospholipids. », *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1982, 21, 4, 581-586.
8. KROGSTAD D.J., SCHLESINGER P.H., « The basis of antimalarial action : non-weak base effects of chloroquine on acid vesicle pH. », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1987, 36, 2, 213-220.
9. YAYON A, TIMBERG R, FRIEDMAN S, GINSBURG H., « Effects of chloroquine on the feeding mechanism of the intraerythrocytic human malarial parasite *P. falciparum*. », *J. Protozool.*, 1984, 31, 3, 367-372.
10. GINSBURG H., GEARY T.G., « Current concepts and new ideas on the mechanism of action of quinoline-containing antimalarials. », *Biochem. Pharmacol.*, 1987, 36, 10, 1567-1576.
11. MILHOUS W.K., WEATHERLY N.F., BOWDRE J.H., DESJARDINS R.E., « *In vitro* activities and mechanisms of resistance to antifol antimalarial drugs. », *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1985, 27, 4, 525-530.
12. DIVO A.A., GEARY T.G., JENSEN J.B., « Oxygen- and time-dependent effects of antibiotics and selected mitochondrial inhibitors on *P. falciparum* in culture. », *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1985, 27, 1, 21-27.
13. ZHAO Y., MANTON W.K., LEE K.H., « Antimalarial agents. 2. Artesunate, an inhibitor of cytochrome-oxidase activity in *P. berghei*. », *J. of Natural Products*, 1986, 49, 139-142.
14. ELLIS D.S., LI Z.L., GU H.M., PETERS W., ROBINSON B.L., TOVEY G., WARHURST D.C., « The chemotherapy of rodent malaria, XXXIX. Ultrastructural changes following treatment with artemisinin of *P. berghei* infection in mice, with observations of the localization of [3H] dihydroartemisinin in *P. falciparum* *in vitro*. », *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1985, 79, 4, 367-374.
15. VERDIER F., LE BRAS J., CLAVIER F., HATIN I., BLAYO M.C., « Chloroquine uptake by *P. falciparum*-infected human erythrocytes during *in vitro* culture and its relationship to chloroquine resistance. », *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1985, 27, 4, 561-564.

16. WARHURST D.C., « Antimalarial schizontocides : why a permease is necessary ? », *Parasitology Today*, 1986, 2, 12, 331-333.
17. KROGSTAD D.J., GLUZMAN I.Y., KYLE D.E., ODUOLA A.M., MARTIN S.K., MILHOUS W.K., SCHLESINGER P.H., « Efflux of chloroquine from *plasmodium falciparum* : mechanism of chloroquine-resistance. », *Science*, 1987, 238, 1283-1285.
18. GINSBURG H., « Effect of calcium antagonists on malaria susceptibility to chloroquine. », *Parasitology Today*, 1988, 4, 8, 209-211.
19. RONINSON I.B., CHIN J.E., CHOI K., GROS P., HOUSMAN D.E., FOJO A., SHEN D.W., GOTTESMAN M.M., PASTAN I., « Isolation of human mdr DNA sequences amplified in multi drug-resistant KB carcinoma cells. », *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1986, 86, 4538-4542.
- 19a. FOOTE S.J., THOMPSON J.K., COWMAN A.F., KEMP D.J., « Amplification of the multidrug resistance gene in some chloroquine-resistant isolates of *P. falciparum*. », *Cell*, 1989, 57, 921-930.
- 19b. WILSON C.M., SERRANO A.E., WASLEY A., BOGENSCHUTZ M.P., SHANKAR A.H., WIRTH D.F., « Amplification of a gene related to mammalian mdr genes in drug-resistant *Plasmodium falciparum*. », *Science*, 1989, 244, 1184-1186.
20. MARTIN S.K., ODUOLA A.M., MILHOUS W.K., « Reversal of chloroquine resistance in *P. falciparum* by verapamil. *Science*, 1987, 235, 899-901.
- 20a. BITONTI A.J., SJOERDSMA A., MCCANN P.P., KYLE D.E., ODUOLA A.M.J., ROSSAN R.N., MILHOUS W.K., DAVIDSON D.E., JR., « Reversal of chloroquine resistance in malaria parasite *Plasmodium falciparum* by desipramine. », *Science*, 1988, 242, 1301-1303.
- 20b. PETERS W., EKONG R., ROBINSON B.L., WARHURST D.C., « Antihistaminic drugs that reverse chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. », *Lancet*, 1989, ii, 334-335.
21. WHO, « Terminology of malaria eradication. », *WHO Technical Report Series*, World Health Organization, Geneva, 1963, 243.
22. PETERS W., « Chemotherapy and drug resistance in malaria. » *Academic Press*, London, 1987, 2 vol, 1100 p.
23. WHO, « Chimiothérapie du paludisme et résistance aux antipaludiques. », *WHO Technical Report Series*, World Health Organization, Geneva, 1973, 529.
24. VERDIER F., RAMANAMIRIJA J.A., PUSSARD E., CLAVIER F., BIAUD J.M., COULANGES P., LE BRAS J., « Unreliability of the Dill-Glaszko eosine colour test in detecting chloroquine in urine of malaria patients in the field. », *Lancet*, 1985, i, 1282-1283.
25. BERGQVIST Y., HED C., FUNDING L., SUTHER A., « Determination of chloroquine in urine, a field method based on ion pair extraction. » *Bull. WHO*, 1986, 63, 893-898.
26. VERDIER F., PUSSARD E., BLAYO M.C., « Pharmacocinétique des antipaludéens. », *Med. Trop.*, 1986, 46, 329-343.
27. ANONYME, « Revised recommendations for preventing malaria in travellers to areas with chloroquine-resistant *P. falciparum*. », *JAMA*, 1985, 253, 2483-2486.
28. LARREY D., CASTOT A., PESSAYRE D., MERIGNOT P., MACHAYEKHY J.P., FELDMAN G., LENOIR A., RUEFF B., BENHAMOU J.P., « Amodiaquine induced hepatitis. A report of seven cases. », *Ann. Int. Med.*, 1986, 104, 801-803.
29. PHILLIPS R.E. ET COLL., « Effectiveness of SMS 201-995, a synthetic, long-acting somatostatin analogue, in treatment of quinine-induced hyperinsulinaemia. », *Lancet*, 1986, 713-715.
30. WARHURST D.C., « Antimalarial drugs. », An update, *Drugs*, 1987, 33, 50-65.
31. TRAGER W., JENSEN J.B., « Human malaria parasites in continuous culture. », *Science*, 1976, 193, 673-675.
32. VIAL H.J., THUET M.J., ANCELIN M.L., PHILIPPOT J.R., CHAVIS C., « Phospholipid metabolism as a new target for malaria chemotherapy-mechanism of action of 2-amino-1 butanol. », *Biochem. Pharmacol.*, 1984, 33, 2761-2770.
33. PFALLER M.A., KROGSTAD D.J., « Oxygen enhances the antimalarial activity of the imidazoles. », *Am. J. Trop. Hyg.*, 1983, 32, 660-665.
34. LE BRAS J., DELORON P., RICOUR A., ANDRIEU B., SAVEL J., COULAUD J.P., « *P. falciparum* : drug sensitivity *in vitro* of isolates before and after adaptation to continuous culture. », *Exp. Parasitol.*, 1983, 56, 9-14.
35. DIVO A.A., GEARY T.G., JENSEN J.B., « Oxygen and time dependent effects of antibiotics and selected mitochondrial inhibitors on *P. falciparum* in culture. », *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1985, 27, 1, 21-27.
36. BASS C.C., « Some observations on the effect of quinine upon the growth of malaria plasmodia *in vitro*. », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1922, 2, 289-292.
37. RIECKMANN K.H., SAX L.J., CAMPBELL G.H., MREMA J.E., « Drug sensibility of *P. falciparum*, an *in vitro* microtechnique. », *Lancet*, 1978, i, 22-23.
38. LE BRAS J., THULLIER D., COULAUD J.P., SAVEL J., « *In vitro* comparaison of patient and *P. falciparum* strain sensitivities to chloroquine. », In : VAN DEN BOSSCHE H., *The Host Invader Interplay*, Ed. Elsevier, North Holland, Bio-Medical Press BV, 1980, 638-641.

39. DESJARDINS R.E., CANFIELDS C.J., HAYNES J.P., CHULAY J.D., « Quantitative assesment of antimalarial activity *in vitro* by a semi-automated microdilution technique. », *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1979, 16, 6, 710-718.
40. LE BRAS J., ANDRIEU B., HATIN I., SAVEL J., COULAUD J.P., « *P. falciparum* : interprétation du semi-microtest de sensibilité *in vitro* par incorporation de 3H-hypoxanthine. », *Path. Biol.*, 1984, 32, 5, 463-466.
41. WHO, « Advance in malaria chemotherapy. », *WHO Technical Report Series*, World Health Organization, Geneva, 1984, 711.

# PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES

G. CHARMOT

## 1. NOTIONS GÉNÉRALES

Le traitement a pour but la guérison radicale, c'est-à-dire la destruction de toutes les formes parasitaires présentes dans l'organisme, encore que chez le sujet exposé à des infections répétées, il se limite parfois à la guérison clinique.

Les difficultés qu'il rencontre sont :

- Pour le *P. falciparum*, les formes pernicieuses et les chimio-résistances.
- Pour *P. vivax* et *P. ovale* la prévention des rechutes tardives.

La vitesse de multiplication des hématozoaires impose le choix d'un schizontocide sanguin d'action rapide. Les antimétabolites et les antibiotiques ne doivent pas être employés isolément, mais seulement en association.

Les doses utilisées sont souvent proches des doses mal tolérées (méfloquine) ou toxiques (quinine, chloroquine). Une résistance de la souche infectante aux posologies usuelles ne pourra donc pas être surmontée par une augmentation de celles-ci ou de la durée du traitement. Une association synergique sera parfois une solution.

Dans certains cas (urgence, manque de laboratoire), le traitement sera présomptif. Le plus souvent, on pourra le faire précéder d'un minimum d'examens de base : recherche d'hématozoaires, détermination d'espèce, densité parasitaire, taux d'hémoglobine. Si possible, et surtout dans les formes sévères, on les complétera par une numération-formule sanguine avec plaquettes, un groupe sanguin avec recherche d'agglutinines irrégulières, un ionogramme sanguin, un dosage de la glycémie, des tests hépatiques et une recherche de protéinurie. Dans certains centres, on demandera en outre, une chimio-sensibilité *in vitro*, si l'on a des raisons de soupçonner une pharmaco-résistance. Éventuellement, d'autres examens viseront à rechercher une cause de la fièvre autre que l'hématozoaire.

Le choix de l'antipaludique à prescrire en première intention repose sur les bases suivantes :

- L'hématozoaire : espèce en cause, densité parasitaire et présomption de chimio-résistance si *P. falciparum* est en cause.
- Le patient : signes de gravité, possibilité ou non de prise orale, échec d'un traitement actuel ou récent, immunité partielle, d'ailleurs bien difficile à apprécier.
- Les possibilités locales de traitement enfin.

Dans les manifestations aiguës, la fièvre et la parasitémie doivent céder en moins de 6 jours sous l'effet du traitement ; leur persistance évoquera une chimio-résistance en l'absence de vomissements ou de posologie incorrecte et fera changer d'antimalarique. Une fièvre sans parasitémie fera rechercher une infection associée.

Les principales difficultés dans la prise en charge d'un paludisme peuvent être le fait :

- d'un retard au diagnostic,
- d'une présentation clinique trompeuse,
- d'une parasitémie non décelée,
- d'une chimio-résistance,
- d'un état pathologique antérieur ou d'une infection associée.



## 2. PALUDISME AIGU À *P. FALCIPARUM*

La possibilité d'une aggravation brutale impose l'urgence du traitement. Le choix de l'anti-paludique, limité entre la quinine et la chloroquine jusqu'à une époque récente, est parfois délicat en cas de pharmaco-résistance. Par contre, du fait de l'absence de rechutes tardives, un schizontocide sanguin assurera la cure radicale. Toutefois, pour un patient soigné en dehors des zones de transmission, un traitement prophylactique complémentaire est parfois prescrit pour couvrir les 4 semaines qui suivent le départ de la zone d'endémie.

### 2.1. FORMES SÉVÈRES ET FORMES PERNICIEUSES (chapitre rédigé en collaboration avec le Dr. Michel Wolf, Service de Réanimation Médicale, Hôpital Bichat, Paris)

Le malade sera si possible hospitalisé dans une unité de soins intensifs. Après avoir ménagé un abord veineux, le traitement sera commencé sans attendre les résultats des prélèvements.

#### 2.1.1. TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

Il est basé sur l'administration intraveineuse d'un sel de quinine. La posologie est de 8 mg/kg de base (environ 10 mg de sel) à passer en 4 heures dans du soluté glucosé à 5 % (250 ml pour un adulte), et à renouveler chaque 8 heures, soit 25 mg/kg par 24 heures. Une dose de charge (16 mg/kg pour la première perfusion) aurait pour les uns l'avantage d'une action plus rapide, et pour les autres l'inconvénient d'accroître les risques d'hypoglycémie et d'effet cardiovasculaire. En pratique, on pourra la discuter devant un paludisme contracté en zone de résistance à la quinine, ou devant une forte parasitémie (> 10 %).

En cas d'ictère franc, la dose sera réduite de moitié dès la deuxième perfusion. Par contre, une insuffisance rénale permet le maintien des doses ci-dessus pendant au moins les premières 48 heures. Pour cet ajustement des doses, le mieux sera, si cela est possible, de se baser sur la quinémie dont le dosage permet de surveiller l'activité thérapeutique et d'éviter la toxicité ; il doit être de  $10 \pm 3$  mg/l en fin de perfusion. En l'absence de quinine, la quinidine IV peut être prescrite : 15 mg/kg de base pour la 1ère perfusion et 7,5 pour les suivantes.

Dans les régions de résistance à la quinine, on adjoint un antibiotique, de préférence la doxycycline IV (400 mg/jour pour un adulte), ou en cas de contre indication, la clindamycine (1 g/jour) ou l'érythromycine (2 g/jour), tout en sachant que la synergie ne se manifeste *in vitro* que vers la 40ème heure. Pour certains auteurs, cette association est systématique, quelque soit le lieu de la contamination. En cas de forte quinino-résistance, on pourra comme en Thaïlande, administrer de la méfloquine par sonde gastrique.

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie veineuse (malade traité loin d'un centre hospitalier, ou en attendant l'évacuation), la même dose de quinine sera injectée par voie IM, chaque huit heures. L'action sur la parasitémie est pratiquement la même. La surveillance, clinique et para-clinique portera sur les fonctions neurologiques, respiratoires, hépatiques et rénales. Taux d'hémoglobine et densité parasitaire seront évalués chaque jour. La surveillance propre aux effets de la quinine portera sur la glycémie et l'appareil cardiovasculaire. Le cinchonisme fréquent à partir du 3ème jour, régressera après l'arrêt du traitement.

La quinine IV est poursuivie jusqu'à ce que la voie orale soit possible, soit 2 à 4 jours en moyenne, et on prendra le relais selon un des protocoles ci-dessous (Cf. 2.2.). Dans les cas favorables, la parasitémie puis la fièvre auront cédé entre le 3ème et le 5ème jour. En cas de retard au traitement, des complications peuvent ne se manifester qu'après réduction de la parasitémie, comme une insuffisance rénale ou une anémie hyporégénérative.

## 2.1.2. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

### *L'équilibre hydro-électrolytique*

L'hypovolémie conséquence de la déshydratation et de l'hyponatrémie aggrave les souffrances viscérales. Il faut donc la corriger pour maintenir la tension artérielle et la diurèse, tout en évitant une hyperhydratation qui peut causer un œdème pulmonaire chez ces malades. La balance hydrique sera appréciée d'après les données de la clinique et de l'ionogramme ; la pression veineuse centrale (P.V.C.) sera prise en cas d'hypotension ou d'insuffisance rénale aiguë, c'est-à-dire d'état circulatoire déficient. La réhydratation sera assurée par le soluté glucosé à 5 % véhiculant la quinine, complété par du chlorure de sodium, et, si besoin, du potassium et un soluté bicarbonaté. En cas d'insuffisance rénale, on dépistera une surcharge liquidienne par l'auscultation pulmonaire, la radiographie thoracique et éventuellement la P.V.C. qui doit rester inférieure à 5 cm d'eau. L'E.C.G. aidera à reconnaître une hypokaliémie, et aussi un surdosage en quinine (allongement de Q-T).

### *L'anémie*

Elle sera corrigée par des transfusions, indiquées par un abaissement de l'hémoglobine au dessous de 7 g/dl ou de l'hématocrite au dessous de 20 %. Si les sérologies HIV ne peuvent être pratiquées, elles ne seront faites que si l'anémie pose un pronostic vital.

### *L'exanguino-transfusion*

Récemment proposée, possible seulement dans certains centres, elle permet de réduire rapidement une hyperparasitémie entraînant un risque immédiat. Les indications encore mal précisées, seront basées sur la clinique plutôt que sur la densité parasitaire. On peut retenir provisoirement : soit un coma de stade III, soit un coma de stade II avec atteinte hépatique sévère et acidose métabolique, soit une parasitémie de l'ordre de 20 % avec notion de résistance à la quinine (Thaïlande), soit une aggravation sous quinine sans diminution franche de la parasitémie. Le volume de l'échange est de 2 à 3 masses sanguines, sous contrôle de la P.V.C. Cependant, en Thaïlande de bons résultats ont été obtenus avec une technique moins lourde d'échanges partiels, portant seulement sur 4 culots globulaires.

### *Les convulsions*

Le meilleur traitement est le diazepam (Valium®) en IV lente, à la dose de 10 mg pour un adulte et de 0,15 mg/kg pour un enfant. On ne pourra répéter ces doses que si l'on a la possibilité de mettre en route une ventilation artificielle. Le phénobarbital (Gardenal®), moins actif mais plus maniable s'administre par voie IM à la dose de 100 à 150 mg chez l'adulte ou 1 mg/kg chez l'enfant. Chez ce dernier, le diazepam peut être donné dans un but préventif à demi-dose en cas d'hyperthermie.

### *Le coma*

Outre la P.L. systématique, il impose le maintien de la liberté des voies aériennes par une intubation, et la mise en place d'une sonde urinaire. Les indications de l'assistance respiratoire seront larges, en raison du risque d'arrêt cardiaque anoxique.

### *L'œdème aigu du poumon*

On le traite par le furosémide IV (Lasilix®), à la dose de 20 mg chez l'adulte et de 0,3 mg/kg chez l'enfant, à renouveler 3 ou 4 fois en fonction de la réponse. Un saignée de 250 ml, qui aggravera l'anémie, ne sera faite qu'en cas d'échec ou que chez un malade totalement anurique, la réponse au diurétique étant alors pratiquement nulle. En cas d'hypoxémie importante, il peut être nécessaire de recourir transitoirement à la ventilation artificielle en pression positive permanente.

*L'hypoglycémie*

L'hémoglucotest sera fait chaque 4 heures pendant les deux premiers jours, et éventuellement complété par un dosage au laboratoire. Une hypoglycémie modérée sera corrigée par l'emploi de soluté glucosé à 10 % pour véhiculer la quinine. Sévère, elle indiquera l'emploi de soluté à 30 % (250 à 500 ml par 24 heures).

*L'insuffisance rénale*

Si elle persiste malgré la réhydratation et qu'une certaine diurèse est conservée, le furosémide sera donné à la dose de 250 mg en 1/2 heure (3 à 4 mg/kg chez l'enfant). En cas d'échec, une épuration extra-rénale sera mise en train selon les indications habituelles, telles que créatininémie, acidose métabolique, hyperkaliémie, surcharge liquidienne. La dialyse péritonéale est souvent préférée à l'hémodialyse en raison du risque hémorragique de cette dernière chez ces patients.

*Le collapsus*

Le remplissage sera assuré par des solutés de macromolécules (Plasmion, Plasmagel). Si la pression artérielle reste basse, ou si la P.V.C. s'élève, la dopamine IV sera donnée à la dose de 5 µg/kg/minute. Les hémocultures seront répétées.

*Les complications infectieuses*

En dehors des infections urinaires sur sonde, les plus fréquentes sont les pneumopathies aiguës, de déglutition en particulier, et les septicémies à entérobactéries intestinales. En première intention, on pourra traiter les premières par l'amoxicilline ou l'association amoxicilline-acide clavulanique, et les secondes par une céphalosporine de type cefotaxime. Ce dernier traitement sera mis en train devant des frissons avec instabilité circulatoire, sans attendre le résultat des hémocultures. Enfin, une antibiothérapie prophylactique ne paraît pas être utile.

*Autres points*

L'oxygénothérapie, le paracétamol (15 mg/kg/jour) sont volontiers utilisés. Ni la corticothérapie, même à doses massives, ni l'héparinothérapie, ne doivent être prescrites.

Le taux de mortalité des accès pernicieux traités est de l'ordre de 30 %. Après guérison, des séquelles neurologiques peuvent s'observer chez le nourrisson ou le sujet âgé ; elles sont rares dans l'ensemble.

2.2. FORMES NON GRAVES

Il peut s'agir d'une fièvre de primo-invasion ou d'accès tierce.

TABLEAU 23  
TRAITEMENT DU PALUDISME À *P. FALCIPARUM*.

	PAS DE PRÉSOMPTION DE CHLOROQUINO-RÉSISTANCE	PRÉSOMPTION DE CHLOROQUINO-RÉSISTANCE
FORMES GRAVES	QUININE IV puis CHLOROQUINE	QUININE IV puis traitement ci-dessous
FORMES NON GRAVES	CHLOROQUINE	MEFLOQUINE-HALOFANTRINE FANSIDAR® FANSIMEF® QUININE CHLOROQUINE OU AMODIAQUINE chez semi immuns

### 2.2.1. ABSENCE DE CHLOROQUINO-RÉSISTANCE

La chloroquine orale est alors le traitement de choix. Plusieurs schémas peuvent être suivis, la dose du premier jour devant être donnée en une seule prise.

*1er schéma :*

— 1er jour : 10 mg/kg d'emblée (0,600 g pour un adulte) puis 5 mg/kg (0,300 g pour un adulte) six heures plus tard.

— 2ème, 3ème, 4ème et 5ème jour : 5 mg/kg.

La dose totale est donc de 35 mg/kg en 5 jours, soit 2 g en pratique pour un adulte.

*2ème schéma :*

— 8 mg/kg (0,500 g pour un adulte) par jour pendant 5 jours.

*3ème schéma :*

On ne donnera que les 3 premiers jours du 1er schéma, soit 25 mg/kg, ou 1,5 g pour un adulte, schéma préconisé par l'o.m.s. Il sera préféré chez les patients partiellement immuns.

Fièvre et parasitémie cèdent rapidement, en 3 jours en moyenne. La tolérance est bonne à part des troubles de l'accommodation rares et passagers, du prurit chez certains patients, ou des nausées.

En cas de vomissements, et au dessus de l'âge de 1 an, les auteurs anglophones utilisent la chloroquine en perfusion veineuse, ou par voie sous-cutanée, à la dose de 2,5 mg/kg chaque six heures. Dans les pays francophones, on préfère généralement un autre anti-malarique injectable :

— quinine-iv, ou à défaut im, comme ci-dessus, puis chloroquine orale.

— Fansidar® im, en l'absence de résistance : une injection de 2 ampoules chez l'adulte, et de 1/4 à 1 1/2 chez l'enfant, à éviter chez le nouveau-né et en fin de grossesse. Cette dose sera, en principe, curative.

### 2.2.2. CHLOROQUINO-RÉSISTANCE PRÉSUMÉE OU PROUVÉE

Plusieurs protocoles peuvent être proposés, chacun avec ses avantages et ses inconvénients. Certains ne peuvent être utilisés que par voie orale. En cas d'intolérance gastrique, on ne pourra utiliser que la quinine ou le Fansidar® comme ci-dessus (Tableau 26).

*La méfloquine*

Elle est, du moins en France, le traitement de choix. La dose pour un adulte est de 1,5 g étalée sur 24 heures pour améliorer la tolérance : 0,750 g (3 comprimés) d'emblée, puis 0,500 g huit heures plus tard et enfin 0,250 g le lendemain si le poids est supérieur à 60 kg. Chez l'enfant de plus de 15 kg, elle est de 25 mg/kg en 2 prises. Certains l'utilisent chez la femme enceinte et le jeune enfant, malgré les contre-indications de principe. Les autres contre-indications sont exceptionnelles (épilepsie).

La méfloquine a une action parfois lente, surtout si le patient a pris antérieurement de la chloroquine. Par ailleurs, si elle succède à la quinine, un intervalle de 8 heures au moins sera respecté. Elle ne connaît pratiquement pas d'échecs, puisque la résistance est encore très limitée. Outre son coût, son principal inconvénient est la fréquence (25 %) des effets secondaires, surtout si le malade ne respecte pas le repos au lit. Des vomissements précoces imposent la quinine ou le Fansidar® injectables plutôt que la reprise du traitement ; s'ils sont tardifs, on surveillera l'évolution clinique et parasitologique qui sera le plus souvent favorable.

En zone de transmission, l'utilisation de la méfloquine pour les traitements curatifs devrait être aussi restreinte que possible pour limiter le risque d'apparition de résistance.

**TABLEAU 24**  
*AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES ANTIMALARIAIQUES DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME À P. FALCIPARUM*

	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS ET LIMITES
QUININE	Efficacité rapide, sauf dans certaines régions.	Traitement de plusieurs jours. Effets secondaires fréquents.
MEFLOQUINE	Très efficace – Résistance rare Traitement de 24 heures.	Coût – Tolérance médiocre Pas de présentation injectable.
HALOFANTRINE	Résistance rare — Traitement en 24 heures.	Coût – Absorption irrégulière – Pas de forme injectable.
CHLOROQUINE	Faible coût – très active sur les souches sensibles. Bien tolérée.	Extension des résistances
AMODIAQUINE	Active sur les souches modérément résistantes à la chloroquine	Extension des résistances
FANSIDAR	Prise unique. Pas de résistance croisée avec la chloroquine	Apparition de résistances
FANSIMEF	Actif sur les souches chloroquino-résistantes. Restriction dans la sélection de souches résistantes.	Coût – Tolérance moyenne

**TABLEAU 25**  
*POSOLOGIE MOYENNE DES SCHIZONTOCIDES (EXPRIMÉE EN BASE)*

	ADULTES	ENFANTS
QUININE	1,5 g par jour x 5 à 7 jours	25 mg/kg x 5 à 7 jours
MEFLOQUINE	1,5 g par 24 heures en 3 prises	25 mg/ kg en 3 prises
HALOFANTRINE	Idem	Idem
CHLOROQUINE et AMODIAQUINE	1,5 à 2,5 g en 3 à 5 jours	25 à 35 mg en 3 à 5 jours
FANSIDAR	3 comprimés en 1 prise	1/2 comprimés / 10 kg de poids
FANSIMEF	Idem	Idem

*L'halofantrine*

On prescrit 3 doses de 0,500 g (8 mg/kg chez l'enfant) à 6 heures d'intervalle pendant les repas. En raison de l'absorption irrégulière, un faible taux d'échecs (5 %) est possible.

Il est difficile de situer l'halofantrine, dont les essais cliniques, sont récents, par rapport à la méfloquine, d'autant qu'il existe une résistance croisée entre elles. Moins coûteuse, elle pourrait avoir l'avantage d'une meilleure tolérance, et l'inconvénient de quelques insuccès. Sur le terrain, la CI 50 très basse et la courte demi-vie devrait entraîner plus difficilement des résistances.

#### *La quinine*

Elle est utilisée par voie orale à la dose de 8 mg/kg de base (0,500 g pour un adulte) chaque 8 heures, ce qui donne des quininémies de l'ordre de  $7,5 \pm 2,5$  mg/l. La durée du traitement varie selon la sensibilité locale des souches de quinine entre 5 et 10 jours ; elle sera le plus souvent de 7 jours. L'action est rapide, avec un taux de guérison radicale de 95 % sur les souches sensibles. La tolérance médiocre entraîne parfois l'abandon du traitement. L'adjonction d'antibiotiques n'est indiquée qu'en cas de résistance ; elle ne permet pas de diminuer la dose quotidienne.

#### *L'association sulfadoxine-pyriméthamine*

Le Fansidar®, peu onéreux, est commode par son administration en prise unique : trois comprimés chez l'adulte et 1/2 comprimé par 10 kg de poids chez l'enfant, la notion d'une intolérance aux sulfamides étant une contre-indication. Les effets indésirables sont rares en traitement curatif, mais on ignore si sa répétition pourrait les provoquer. Ce protocole réunit les avantages de l'efficacité et de la commodité sous réserve que les souches locales d'hématozoaires soient restées sensibles.

#### *Association méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine*

Son but est non pas d'obtenir une action schizontocide plus rapide, mais de diminuer les risques d'apparition de résistance à ses constituants. Aussi, le Fansimef®, d'introduction récente, non commercialisé en France (où il ne présente pas d'intérêt) est-il indiqué dans les zones de transmission, avec forte prévalence de la chloroquinorésistance et sensibilité au Fansidar® satisfaisante pour la plupart des souches. La posologie est de 2 à 3 comprimés pour un adulte (soit 0,500 à 0,750 g de méfloquine) et de 15 mg/kg en méfloquine chez l'enfant. Il peut être associé à la quinine pendant le premier jour.

TABLEAU 26  
PROTOCOLES EN CAS DE CHLOROQUINO-RÉSISTANCE

ANTIMALARIQUE	DURÉE DU TRAITEMENT	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS ET LIMITES
MEFLOQUINE	24 heures	Efficacité, brève durée	Effets secondaires. Coût
HALOFANTRINE	24 heures	Efficacité, brève durée	Coût
QUININE ou QUININE + CYCLINE	7 jours	Efficacité	Longueur. Effets secondaires
FANSIDAR	1 jour	Prise unique	Souches résistantes
FANSIMEF	1 jour	Prise unique	Résistance au Fansidar Effets secondaires. Coût
AMINO-4-QUINOLÉINES	3 jours	Faible coût Bonne tolérance Efficacité souvent suffisante chez 1/2 immuns	Efficacité insuffisante à niveau de résistance élevée

### *Amino-4 quinoléines*

Il faut bien avoir présent à l'esprit que, sur le terrain, elles peuvent être encore utilisées lorsque la chloroquino-résistance est modérée (absence de R-III) pour le traitement des formes non graves chez des malades partiellement immuns. En effet, on obtient le plus souvent une chute de la température, et sinon une disparition, du moins une forte réduction de la parasitémie au dessous du seuil de tolérance. On peut prescrire soit la chloroquine (25 mg/kg en 3 jours) soit l'amodiaquine à la même dose, qui est souvent plus active sur des souches faiblement résistantes. En cas de répétition des doses d'amodiaquine, par exemple 3 ou 4 fois par an, un contrôle de la formule leucocytaire et des transaminases serait souhaitable.

Les avantages de ce protocole sont le faible coût, la bonne tolérance. Les risques sont l'échec thérapeutique et l'augmentation de la chloroquino-résistance. Pour cette raison, l'inefficacité d'un traitement récent (moins de 7 jours) par la chloroquine doit faire récuser un deuxième traitement par une amino-4-quinoléine.

#### 2.2.3. MULTI-RÉSISTANCES

Les plus fréquentes concernent les amino-4 quinoléines et les divers anti-métabolites. On s'adressera alors à la quinine, la méfloquine ou l'halofantrine.

En cas de résistance à la quinine, on prescrira :

- soit un traitement de 7 jours, voire 10 jours de l'association quinine-antibiotique (doxycycline, tétracycline, lincosamine ou érythromycine).
- soit la méfloquine ou l'halofantrine.

Une résistance à la méfloquine poserait un problème difficile. En l'absence des résultats d'une chimio-sensibilité *in vitro* et compte tenu des chimio-résistances au lieu de contamination, on pourrait proposer soit la chloroquine, soit le Fansidar<sup>®</sup>, soit l'association de la méfloquine ou de l'halofantrine avec un antibiotique.

### 3. PALUDISMES AIGUS À *P. VIVAX*, *P. OVALE*, *P. MALARIAE*.

Leur traitement ne présente aucune difficulté, puisque ces trois espèces sont très sensibles à la chloroquine, ainsi qu'à la méfloquine et probablement à l'halofantrine. On choisira la première, mieux tolérée et moins coûteuse qui sera administrée selon un des schémas ci-dessus, de préférence 25 mg/kg (1,5 g pour un adulte) en 3 jours. Le Fansidar<sup>®</sup>, moins actif, doit être récuser. Aussi, en cas de vomissements, on aura recours à la quinine ou à la chloroquine parentérales, pendant un jour ou deux.

Le seul problème en fait est d'éviter les rechutes tardives, de *P. vivax* et de *P. ovale* lorsque le patient est traité dans une zone de non-transmission.

En effet, la cure radicale suppose pour ces deux espèces l'emploi d'un schizontocide tissulaire. Or, le seul existant est la primaquine, non commercialisée en France. Lorsqu'on en dispose, elle se prescrit à la dose soit journalière de 0,015 g pendant 2 semaines, soit hebdomadaire de 0,045 g pendant 8 semaines. Les résultats sont satisfaisants, encore que des souches résistantes aient été signalées dans l'Asie du Sud-Est. On évitera la prescription de la primaquine chez un malade appartenant à une ethnologie dans laquelle un déficit en G6PD est fréquent, du moins sans avoir demandé son dosage.

En pratique, après un accès à *P. vivax* en France, le plus simple sera de conseiller :

- un traitement prophylactique par la chloroquine (0,300 g/semaine) pendant deux mois, pour éviter les rechutes à court terme.
- d'avoir chez soi de la chloroquine en permanence, pour commencer un auto-traitement en cas de fièvre à début brutal.

*P. ovale* quant à lui rechute rarement ; on donnera cependant les conseils ci-dessus.

Pour *P. malariae* enfin, la cure radicale sera obtenue par le seul traitement schizontocide sanguin.

#### 4. AUTRES FORMES DU PALUDISME

Les données ci-dessous concernent les 4 espèces mais plus particulièrement *P. falciparum*.

##### 4.1. PALUDISME DE LA FEMME ENCEINTE ET DU NOUVEAU-NÉ

Chez la première, quinine et chloroquine peuvent être employées sans la moindre arrière pensée, quelle que soit l'âge de la grossesse. En cas de chloroquino-résistance, on utilisera soit le Fansidar® sauf en fin de grossesse, soit la quinine au besoin associée à l'érythromycine. La grossesse sera étroitement surveillée, surtout chez la femme non-immune, et une souffrance fœtale pourra conduire à une césarienne.

Chez le nouveau-né issu d'une mère immune, le paludisme congénital est en règle asymptomatique et la parasitémie cédera en moins de 24 heures. En cas de fièvre, on prescrira soit de la quinine injectable ou orale, soit de la chloroquine orale. Il vaut mieux s'abstenir de Fansidar® et de méfloquine.

TABLEAU 27  
CHOIX D'UN ANTIPALUDIQUÉ EN 1ÈRE ET 2ÈME INTENTION DANS LE  
TRAITEMENT DU PALUDISME AIGU À *P. FALCIPARUM* EN FONCTION DES  
RÉSISTANCES.

	EN PREMIÈRE INTENTION	EN DEUXIÈME INTENTION
AMINO-4- QUINOLÉINE	– Pas de résistance, – ou résistance faible mais immunité partielle présumée	Après traitement d'attaque d'un accès grave par la quinine si pas de résistance
FANSIDAR®	Résistance aux amino-4-quinoléines et pas ou peu résistance au Fansidar®	Échec d'une amino-4 quinoléine
MÉFLOQUINE HALOFANTRINE	Résistance probable aux amino-4- et aux métabolites	Échec d'une amino-4 ou du Fansidar®
QUININE	– Formes graves – Résistance aux amino-4- et aux anti-métabolites	Échec d'une amino-4 ou du Fansidar®

##### 4.2. SPLÉNOMÉGALIES ET ANÉMIES CHRONIQUES.

On traitera les splénomégalies volumineuses (stade III et au dessus) et/ou mal tolérées (paludisme viscéral évolutif), et surtout les anémies dès que le taux d'hémoglobine devient inférieur à 10 g. Il faut en effet éviter qu'une aggravation brutale nécessite une transfusion d'urgence, avec les risques qu'elle comporte en certaines régions. La chloroquine sera choisie dans les zones de sensibilité ou de faible résistance. Elle sera donnée d'abord à dose curative pour éliminer les parasites sanguins et diminuer le risque de sélection de souches résistantes, puis à doses prophylactiques hebdomadaires (5 mg/kg) pendant quelques semaines. Ce traitement devra être poursuivi pendant au moins 6 mois devant une splénomégalie avec hyper-IgM ; la splénectomie ne sera envisagée que devant un très gros volume et un hypersplénisme majeur, et après un échec du traitement médical.



En zone de forte chloroquino-résistance, la moins mauvaise solution serait sans doute de se contenter d'une dose curative d'un autre anti-malarique, choisi selon un des schémas ci-dessus, et au besoin répétée à intervalles convenables.

#### 4.3. PORTAGE ASYMPTOMATIQUE.

En région de transmission, il n'appelle pas de traitement. Dépisté en France, il entraînera par prudence un traitement schizontocide.

#### 4.4. PALUDISME POST-TRANSFUSIONNEL.

Dû à *P. falciparum* il sera traité, suivant la gravité, soit par la séquence quinine-méfloquine, soit par la méfloquine puisque la sensibilité à la chloroquine ne pourra être présumée. Le paludisme à *P. vivax* ou *P. malariae* sera aisément guéri par une cure de 3 jours de chloroquine. Tout traitement ultérieur est inutile.

#### 4.5. FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE.

Le traitement étiologique ne modifiera pas les conséquences fâcheuses, rénales surtout, de l'hémolyse aiguë ; il doit cependant, être prescrit, malgré l'absence ou la rareté des hématozoaires dans l'hypothèse où ceux-ci seraient un cofacteur de cet accident. La quinine doit être évitée en raison de sa responsabilité possible, de même que la méfloquine en raison de son analogie avec la précédente. Restent donc la chloroquine ou l'halofantrine, ou à la rigueur le Fansidar® malgré l'atteinte rénale. On choisira selon les chimio-sensibilités prouvées ou supposées, et on donnera une seule prise, à 1/2 dose en raison des lésions hépatiques et rénales.

Le traitement de l'anémie hémolytique reposera sur les transfusions et l'exsanguino-transfusion. L'anurie sera traitée par des hémodialyses ou des dialyses péritonéales. En cas d'accès palustre ultérieur, la quinine devra être évitée.

### 5. PROTOCOLE SELON LES POSSIBILITÉS LOCALES

#### *Dans un village*

L'agent sanitaire disposera de médicaments peu onéreux, administrables par voie orale, c'est-à-dire d'une amino-4 quinoléine et peut-être d'un sel de quinine en cas d'échecs de la précédente. Il devra, en principe, appliquer un traitement présomptif à dose curative aux accès fébriles, et faire évacuer les cas graves.

#### *Dans un dispensaire*

L'infirmier aura en outre de la quinine injectable, au moins par voie IM, pour les formes graves, et dont il conviendra d'éviter un emploi abusif. Si possible, il pratiquera à l'intention du centre médical des gouttes épaisses en cas de fièvre ne cédant pas aux anti-malariques.

#### *Dans un centre médical*

Un diagnostic microscopique pourra être assuré, au moins en cas de non réponse au traitement. L'éventail médicamenteux sera plus large, surtout s'il existe une résistance à la chloroquine. Les possibilités thérapeutiques comprendront en outre, des solutés pour réhydratation IV, un anti-convulsivant et un diurétique.

#### *Les auto-traitements.*

Sans doute, sont-ils la cause majeure des chimio-résistances de *P. falciparum*, d'autant qu'ils sont souvent pratiqués à dose insuffisante. Il n'en demeure pas moins que, dans bien des régions, ils ont considérablement diminué la mortalité palustre, la durée de la morbidité et peut-être la transmission. On ne peut donc les condamner en l'état actuel de l'infrastructure médicale de bien des régions tropicales. Mais il convient d'informer les populations pour limiter, dans la mesure du possible, des utilisations abusives ou à doses inadéquates.

Ainsi, sur le terrain, les objectifs du paludologue sont non seulement d'obtenir une action schizontocide rapide, mais encore de préserver dans la mesure du possible l'activité des médicaments disponibles.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BREMAN J.G. ET CAMPBELL C.C., « Combating severe malaria in African children. », *Bull. O.M.S.*, 1988, 66, 611-620.
2. BRYKIER M. ET LABRO M.T., « Paludisme et médicaments. », *Arnette éd.*, Paris, 1988, 284 p.
3. COOK G.C., « Prevention and treatment of malaria. », *Lancet*, 1988, i, 32-37.
4. COULAUD J.P., LE BRAS J., MATHERON S. ET COLL., « Treatment of imported cases of *falciparum* malaria in France with halofantrine. », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1986, 80 : 615-617.
5. DANIS M. ET DUFLO B., « Actualité de la chimiothérapie. », *Rev. Prat., Paludisme*, 1988, 38 : 1164-1167.
6. DANIS M., FÉLIX H., BRUCKER G., DRUIHLE P., DATRY A., RICHARD-LENOBLE D. ET GENTILINI M., « Traitement curatif du paludisme à *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* par la méfloquine. », *Méd. Trop.*, 1982, 42 : 427-432.
7. KROGSTAD D.J., HERWALDT B.L., SCHLESINGER P.H., « Antimalarial agents : specific treatment regimens. », *Antimicrobiol. Agent Chemother.*, 1988, 32 : 957-961.
8. O.M.S., « Severe and complicated malaria. », 2ème ed. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1990, 84, suppl. 2, 1-65..
9. WHITE N.J., « Drug treatment and prevention of malaria. », *Europ. J. Clinic. Pharmacol.*, 1988, 34, 1-14.

## SIXIÈME PARTIE

# LUTTE ANTIPALUDIQUE

La lutte antipaludique, comme toute action de santé publique commence par le recueil des données de base sur l'épidémiologie de la maladie, la biologie du parasite, les conditions de contamination et l'écologie des vecteurs, le statut socio-économique des populations cibles. Ces informations débouchent sur l'établissement d'une stratégie de lutte, la définition de tactiques et l'identification des méthodes appropriées.

Le déroulement des opérations constitue la seconde phase, de durée indéterminée, quelquefois illimitée dans un avenir prévisible.

Cette phase s'accompagne d'une évaluation permanente de la situation du paludisme qui permet d'affiner l'adéquation des tactiques et méthodes aux situations locales, d'introduire de nouveaux outils de lutte, de modifier les approches.

L'évaluation finale, chère aux bailleurs de fonds, n'a souvent pas de raison d'être puisque la durée des opérations n'est pas limitée ; il serait plus exact de parler d'évaluations intermédiaires.



# ÉVALUATION DE L'ENDÉMIE PALUSTRE

D. BAUDON, J. MOUCHET, P. CARNEVALE, T.R. GUIGUEMDE

## 1. DÉFINITION ET CONTENU DES ÉVALUATIONS (D. BAUDON)

Évaluer l'endémie palustre dans une zone déterminée, c'est identifier et caractériser le paludisme local, pour porter un jugement de valeur sur une situation, un programme de lutte.

Où, quand et sur quelles populations le paludisme sévit-il ? Quel est son impact réel sur la santé publique en terme de morbidité, de mortalité, d'absentéisme, d'entrave au développement socio-économique ? Quelle stratégie de lutte doit-on utiliser ? Telles sont les questions posées.

L'évaluation se fait à travers l'enquête paludologique qui doit être pluridisciplinaire et étudier les cinq composantes principales.

- Le contexte écologique : les aspects géoclimatiques, les populations et leurs statuts socio-économique et culturel, les attitudes thérapeutiques et celle des agents de santé vis-à-vis du paludisme.

- Le niveau et les modalités de la transmission du paludisme : ils sont déterminés par des enquêtes entomologiques (nombre moyen de piqûres anophéliennes infectés, écologie des anophèles, sensibilité des vecteurs aux insecticides, ...).

- Le degré d'endémicité ou d'épidémicité du paludisme au sein d'une population est évalué au cours d'enquêtes paludométriques et séro-immunologiques par divers indices. On mesure ainsi la prévalence du « *paludisme-infection* » défini par la présence de plasmodiums dans l'organisme humain sans traduction clinique fonctionnelle (porteurs asymptomatiques de plasmodiums, d'anticorps antipalustres, de splénomégalies). Elle reflète l'intensité de la transmission.

- La morbidité et la mortalité dues au « *paludisme-maladie* » défini comme l'expression clinique aiguë, voire fatale, de la présence de plasmodiums dans l'organisme.

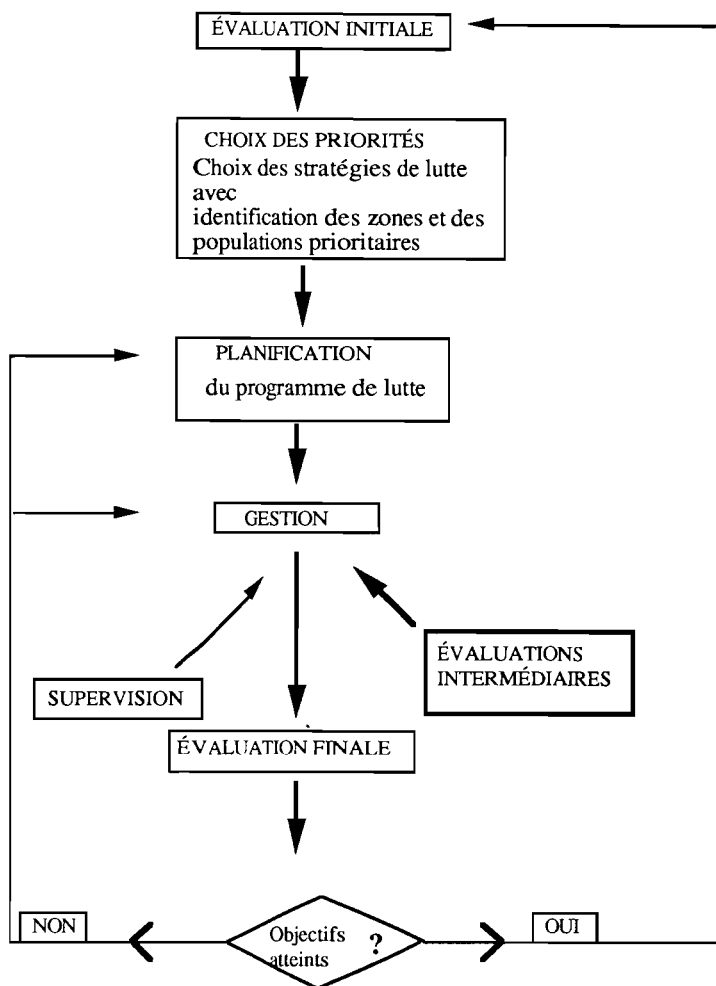
- Le niveau de sensibilité des souches plasmodiales locales vis-à-vis des antimalariques.

L'évaluation initiale de l'endémie palustre dans toutes ses composantes constitue l'indispensable élément de référence pour l'identification des populations à risque et des zones prioritaires pour la lutte. La nécessité de telles informations découle du polymorphisme du paludisme dans ses différentes aires de répartition imposant une adaptation des stratégies de lutte à chaque situation épidémiologique. Cette évaluation initiale de l'endémie palustre doit être complétée par une étude de faisabilité des actions préconisées, prenant en compte les disponibilités en personnels, en moyens techniques et logistiques, ainsi que les sources et les volumes de financement.

Les évaluations ultérieures des actions de lutte antipaludique ont pour but de mesurer les progrès vers ces objectifs, de vérifier l'adéquation des moyens aux objectifs fixés, d'identifier les éventuels obstacles et de proposer des améliorations dans les domaines de la planification, de la gestion et de la supervision des programmes, éventuellement des changements de stratégies ou de tactiques.

Les évaluations s'intègrent dans les programmes de santé des collectivités appliquées au contrôle des paludismes (Fig. 29).

FIGURE 29  
 PROCESSUS DE SANTÉ DES COLLECTIVITÉ APPLIQUÉES AU PALUDISME  
 (C. GATEFF, D. BAUDON)



## 2. ÉVALUATION DE LA TRANSMISSION : LES ENQUÊTES ENTOMOLOGIQUES (P. CARNEVALE ET J. MOUCHET)

### 2.1. OBJECTIFS ET UTILISATION DES ENQUÊTES

Les enquêtes entomologiques sont destinées à fournir toutes informations sur la transmission du paludisme et sur les vecteurs qui l'assurent, dans une région donnée. Elles sont le préalable ou le complément des enquêtes médicales et parasitologiques pour obtenir une vue d'ensemble de l'épidémiologie du paludisme et suivre son évolution dans le temps et l'espace, notamment à la suite de mesures spécifiques de lutte ou de changement du milieu.

#### 2.1.1. RECUEIL DE DONNÉES DE BASES

La première opération obligatoire est, l'établissement de la cartes des vecteurs, basée sur des récoltes de larves et d'adultes. Une seule enquête ne donne qu'une image ponctuelle. Or, la transmission est un processus dynamique qui varie suivant les saisons et d'une année à l'autre ; son étude exige donc un suivi au cours d'une, ou mieux deux années, basé sur les recueils des données mensuelles ou tout au moins

saisonniers, en fonction des possibilités locales. Les paramètres suivants sont à prendre en compte (Cf : « Les vecteurs et la transmission », 5.1.).

— La densité des vecteurs établie d'après le nombre de piqûres par homme et par nuit pour chaque espèce, à l'intérieur et à l'extérieur des habitations ; si les circonstances locales ne permettent pas de calculer ce taux de piqûres, on peut rechercher les femelles qui restent le matin dans les maisons, ou utiliser des pièges lumineux ; mais ces succédanés permettent difficilement d'utiliser les données ainsi obtenues pour établir le taux d'inoculation :

- l'indice sporozoïtique (Cf : « Les vecteurs et la transmission », 5.2.) ;
- le taux de parturité (Cf : « Les vecteurs et la transmission », 4.1.3.) ;
- les analyses de repas de sang des anophèles.

Outre la dynamique de la transmission, ces données fournissent des informations sur le comportement (anthropophilie, endophilie) des anophèles qu'il est quelquefois nécessaire de compléter par des recherches spécifiques.

Si une lutte antilarvaire est envisagée, il faut procéder à une étude écologique des gîtes ; saisonnalité et durée de la mise en eau, dynamique des populations larvaires, influence des prédateurs et pathogènes, végétation aquatique et dressée, etc.

Avant tout emploi d'insecticide, il faut procéder à une étude de la sensibilité de l'espèce cible aux produits envisagés.

#### 2.1.2. SUIVI DES OPÉRATIONS DE LUTTE ANTIVECTORIELLE

L'impact de la lutte antilarvaire doit être suivi à deux niveaux :

- dans les gîtes eux-mêmes pour déterminer la réduction du nombre des larves, et surtout des nymphes ;
- sur la densité des anophèles adultes et leur infectivité.

Trop souvent, on se cantonne au premier aspect qui est une étape intermédiaire insuffisante ; en effet, elle ne prend pas en compte les gîtes indécélables ou difficiles à traiter, qui continuent à produire des anophèles adultes en nombre insuffisant pour assurer une transmission importante. Or, le but final de toute opération est de réduire, sinon supprimer, la transmission.

Le suivi de la lutte anti-adulte par traitement insecticide intra-domiciliaire comporte :

- la surveillance de la sensibilité des anophèles au produit utilisé et les essais biologiques de rémanence du produit ;
- la mesure de la transmission et la comparaison avec des données de base ; si elle persiste à un niveau élevé, on étudiera, avec des protocoles localement appropriés, les éléments du comportement de l'anophèle susceptibles d'expliquer l'échec.

#### 2.1.3. LE SUIVI DES CONSÉQUENCES DES MODIFICATIONS DU MILIEU

Les modifications du milieu dues à des causes naturelles (sécheresse, inondation) et surtout anthropiques (barrages, irrigation, déforestation, amélioration de l'habitat, etc.), peuvent avoir de profondes répercussions sur la transmission du paludisme, processus dépendant de l'écosystème (Cf : « Les vecteurs et la transmission », 5.2.4.).

Tous les paramètres utilisés pendant le recueil de données de base peuvent être repris dans le suivi de la situation de l'endémie pour comparaison avec la situation antérieure après exécution de grands travaux d'aménagement par exemple. L'information ainsi obtenue servira de guide aux opérations intersectorielles destinées à minimiser l'impact des interventions humaines.

## 2.2. MÉTHODES ET TECHNIQUES DANS LES ENQUÊTES ENTOMOLOGIQUES

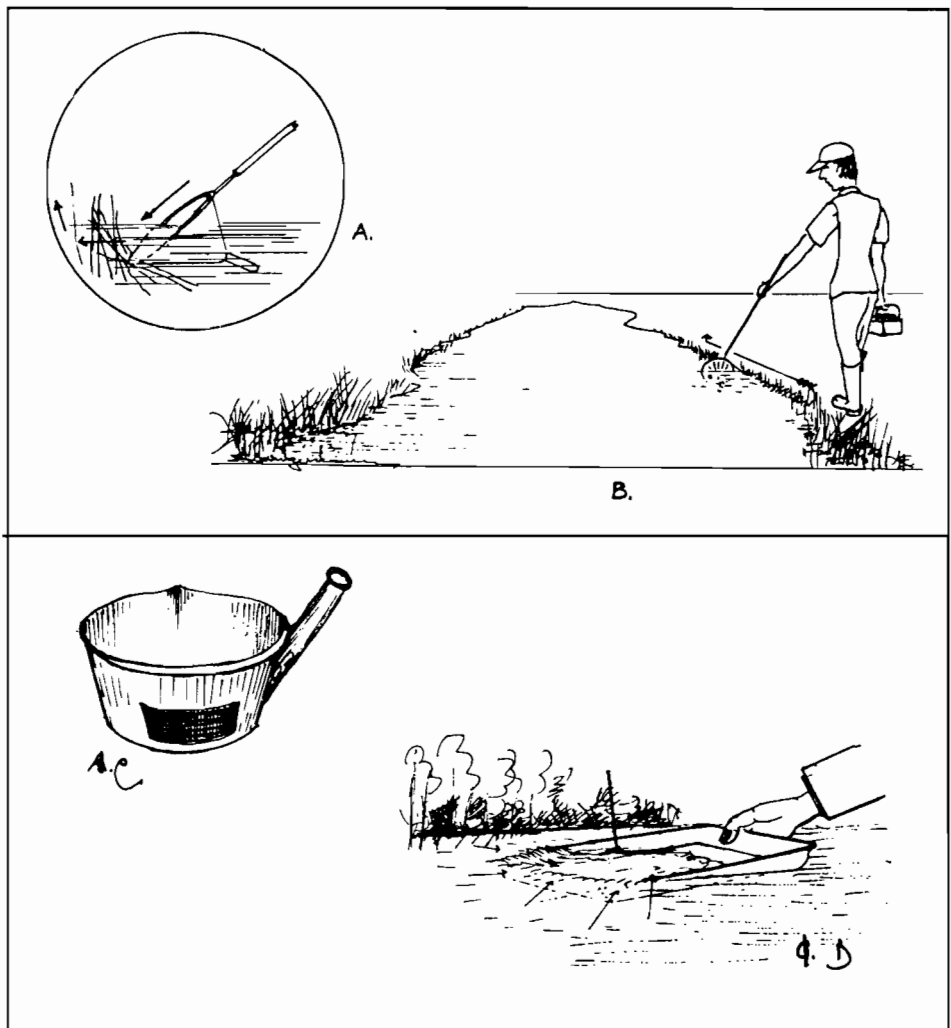
### 2.2.1. ÉTUDE DES FORMES PRÉ-IMAGINALES ET DE LEUR ÉCOLOGIE

Les techniques et méthodes des enquêtes entomologiques ont été décrites en détail dans un certain nombre d'ouvrages cités en bibliographie.

#### — Récolte des larves et des nymphes

Elle se fait avec des instruments très simples : un petit filet emmanché avec lequel on drague la végétation et les bords du gîte présumé ; le contenu du filet est versé dans un plateau blanc où l'on recueille les larves à l'aide d'une pipette ; un récipient rigide, louche ou plateau blanc ou émaillé que l'on immerge dans le gîte (Fig. 30). On peut directement compter le nombre de larves ou de nymphes récoltées au cours de chaque plongée.

FIGURE 30  
MÉTHODE DE RÉCOLTES DES LARVES D'ANOPHÈLES



A. Filet emmanché ; B. Dragage de la végétation au filet ; C. Louche émaillée emmanchée  
D. Plateau émaillé.



Plutôt que de récolter des œufs, on préfère garder vivantes des femelles gorgées jusqu'au moment où elles pondent.

— *Conservation, montage et identification des larves :*

Les larves peuvent être conservées dans un mélange de 2/3 d'alcool à 70 % et 1/3 de glycérine, ou mieux dans du lactophénol (20 ml phénol + 20 ml acide lactique + 40 ml glycérine + 20 ml d'eau), milieux visqueux qui les protègent et les éclairent. Elles peuvent alors être examinées entre lame et lamelle, puis montées pour une conservation définitive au baume de Canada ou à l'euparal, ou plus simplement au P.V.A. (alcool polyvinylique 56 % + phénol 22 % + acide lactique 22 %), milieu qui n'exige pas de déshydratation préalable.

Les caractères d'identification sont donnés dans les clefs de détermination (Cf : « Les vecteurs et la transmission », 7.).

— *Détermination des gîtes larvaires et étude de leur dynamique :*

Chaque espèce d'anophèle dans une région donnée est inféodée à un ou quelques types de collections d'eau qui seront identifiés dès les premières enquêtes. On notera leurs caractéristiques écologiques : salinité, ensoleillement, présence ou absence de courant, végétation aquatique immergée, flottante ou dressée, etc.

On suivra leur période d'immersion : permanente, saisonnière, temporaire, et ses relations avec les phénomènes climatiques ou anthropiques.

L'appréciation des populations larvaires en comptant le nombre de larves et de nymphes recueillies à chaque coup de louche (ou de plateau) est très approximative et n'autorise pas une quantification des résultats. Elle permet cependant d'observer si le nombre croît ou décroît, et la proportion des formes jeunes et âgées.

— *Cartographie des gîtes :*

Les gîtes peuvent être reportés sur une carte à grande échelle. On peut utiliser les caractéristiques botaniques pour déterminer les zones submersibles où des gîtes sont susceptibles de se créer après les pluies, les crues et les décrues, certaines activités agricoles. Ces cartes écologiques délimitent les zones à surveiller dans les campagnes de lutte antilarvaire.

## 2.2.2. ÉTUDE DES ANOPHÈLES ADULTES ET DE LA TRANSMISSION

— *Méthode de récolte :*

La capture des anophèles sur volontaire humain, à l'aide d'un aspirateur à bouche ou électrique (Fig. 31), pendant toute la durée d'activité nyctémérale de l'espèce, du crépuscule à l'aube, est le moyen le plus direct et le plus fiable pour déterminer le nombre de piqûres par homme et par 24 heures à l'intérieur et à l'extérieur des habitations. Cette méthode est critiquée par certains comités d'éthique, bien que les volontaires ne soient pas davantage exposés que dans leur habitation et qu'ils soient, de plus, protégés par une prophylaxie adéquate.

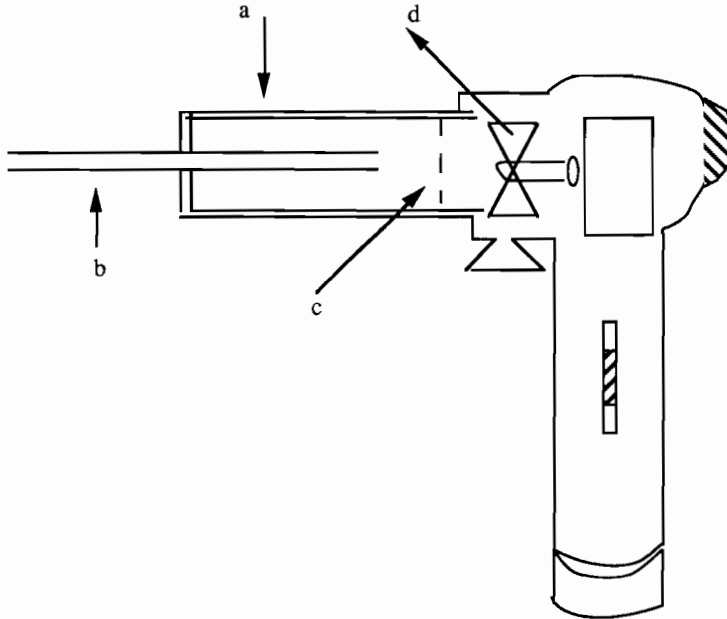
Pour répondre à cette critique, on a placé les volontaires sous double moustiquaire ; l'une hermétiquement close, qui les protège de toute piqûre ; la seconde, placée autour de la première, largement ouverte, permettant l'entrée des anophèles à la recherche d'un hôte ; ils sont capturés toutes les heures sans avoir piqué. On peut remplacer l'homme par des animaux pour étudier les préférences trophiques. Le rendement de cette méthode est moins bon que celui de la précédente.

Les récoltes matinales dans les maisons ou les abris des animaux se pratiquent directement au tube sur les murs, pendant un laps de temps donné, ou par pulvérisation de pyréthrine après avoir étendu un drap et bouché les issues.

Les pièges fenêtres sont utilisés pour étudier la sortie des anophèles des maisons.

La recherche des anophèles dans les abris extérieurs est laborieuse et de faible rendement. Elle n'est nécessaire que dans le cadre d'études entomologiques bien précises. On peut creuser des abris artificiels comme des puits de Thomson tapissés de cavités en nids de pigeon.

FIGURE 31  
ASPIRATEUR À MAIN POUR LA COLLECTE DES MOUSTIQUES



a) chambre en plastique ; b) tube plastique de 15 mm de diamètre ; c) écran en grillage moustiquaire ; d) ventilateur électrique de 3 volts.

Les pièges lumineux du type C.D.C. (Centre for Disease Control), très utiles pour échantillonner qualitativement la faune anophélienne, ne permettent pas de déterminer leur agressivité pour l'homme. De plus, les résultats ne sont pas constants.

Les anophèles récoltés peuvent être conservés vivants pendant 24 heures au moins dans des pots de carton ou des tubes bouchés au coton.

— *Traitement du matériel récolté :*

L'identification des anophèles se fait d'après les caractères donnés dans les clefs ; pour différencier les espèces jumelles ou les cytotypes d'après un examen des chromosomes, il faut faire appel à des cytogénéticiens (Ex. pour le complexe *An. gambiae*) (Cf : « Les vecteurs et la transmission » : 6.1. ).

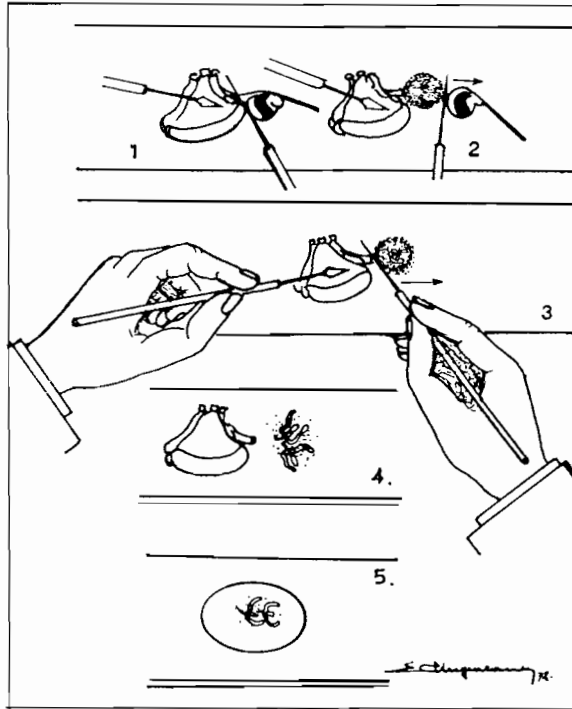
La recherche directe à l'état frais de sporozoïtes dans les glandes salivaires est encore la méthode de base pour établir l'indice sporozoïtique. Ces glandes sont retirées sous le microscope stéréoscopique, en tirant avec une aiguille, la tête, qui entraîne avec elle l'œsophage et les glandes alors que le thorax est immobilisé avec une autre aiguille (Fig. 32). Les sporozoïtes sont visibles sans coloration, par examen microscopique des glandes dans du sérum physiologique. On ne peut déterminer l'espèce du plasmodium à ce stade.

Une méthode immunologique récente, encore expérimentale, fait appel à la biologie moléculaire. Les anophèles desséchés et broyés sont mis en présence d'anticorps monoclonaux circum-sporozoïtiques ; la positivité de la réaction est mise en évidence par la technique ELISA en laboratoire. On peut ainsi déterminer l'espèce plasmodiale présente. Mais, jusqu'ici, cette méthode pêche par excès de sensibilité ; le nombre de résultats positifs dépasse souvent largement celui des infections observables à l'examen direct.

L'examen des ovocytes, pour déterminer leur stade d'évolution, se fait sous stéréomicroscope, en sérum physiologique, après avoir dégagé les ovaires de l'abdomen (Fig. 33 ).

La détermination de la parturité se fait par examen microscopique des trachéoles des ovaires en eau distillée, suivant la méthode de Detinova ; la nulliparité est affirmée par la présence de pelotons sur les extrémités des trachéoles. L'examen doit se pratiquer sur les femelles dont les ovocytes n'ont pas dépassé le stade 3 début de Christophers (Cf : « Les vecteurs et la transmission » : 4.1.2. et 4.1.3.).

FIGURE 32  
EXTRACTION DES GLANDES SALIVAIRES DES ANOPHELES



1. Après avoir immobilisé le thorax on fait une traction pour retirer la tête.
2. Les glandes salivaires sont entraînées avec la tête dont on les sépare.
- 3.4. On sépare les glandes salivaires du thorax et on les place dans du sérum physiologique.
5. On place une lamelle sur des glandes salivaires pour l'examen ex-temporé.

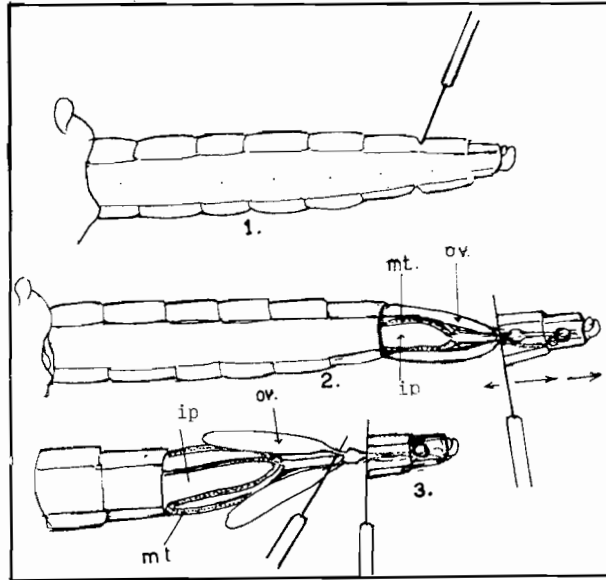
La détermination des repas sanguins est affaire de laboratoire spécialisé. Sur le terrain, on dissèque l'estomac des anophèles et on absorbe son contenu sur papier filtre, facile à conserver et à expédier.

— *Techniques de contrôles des traitements insecticides :*

On traite en 3.1.1. les méthodes de mesure de la sensibilité aux insecticides.

L'activité des dépôts insecticides sur les murs se mesure par des essais biologiques. On place un lot de moustiques, connus comme sensibles à l'insecticide utilisé, sous un cône plastique. On les place pendant 30 minutes et on relève la mortalité au bout de ce temps. Si les insectes survivent, c'est une preuve que le dépôt n'est plus efficace ; une mortalité totale est une preuve de l'efficacité du dépôt, mais tous les moustiques entrant dans la maison ne seront pas forcément tués ; en effet, ils peuvent abrégé leur séjour, du fait de leur exophilie ou de l'effet irritant du dépôt, et quitter vivant les maisons traitées, après s'être nourris. Ces essais biologiques ont donc un objectif très précis, et n'ont qu'une portée limitée.

FIGURE 33  
EXTRACTION DES OVAIRES DES ANOPHELES



- mt = tubes de malpighi ; ov = ovaires ; ip = intestin postérieur.  
 1. On insère une aiguille entre le 7ème et le 8ème segment abdominal.  
 2. On tire l'extrémité de l'abdomen vers la droite pour dégager les ovaires.  
 3. On sectionne l'extrémité de l'abdomen.

#### BIBLIOGRAPHIE

- ANONYME, « Manual on practical Entomology in malaria. Part II Methods and Technics. », OMS éd, Genève, 1975.  
 BRUCE-CHWATT L.J., « Essential Malariology. », 2ème édition, W. Heinemann Med. Books, London, 1985, 452p.  
 DETINOVA T.S., « Méthodes à appliquer pour classer par groupe d'âge les diptères présentant un intérêt médical, notamment certains vecteurs du paludisme. Sér. Monographie n° 47. », OMS éd, Genève, 1963, 216p.  
 GILLIES M.T., HAMON J., DAVIDSON G., BOTHA DE MEILLON, MATTINGLY P.F., « Guide pratique des entomologistes du paludisme dans la région africaine de l'OMS. », OMS éd, Brazzaville, 1962.  
 RUSSEL P.F., WEST L.S., MANWELL R.D. ET MAC DONALD G., « Practical malariology. », 2nd éd., Oxf. Univ. Press. ed., 1963, p. 750.  
 SERVICE M.W., « Mosquito Ecology Field Sampling Methods. », Appl. Sc. Pub. Ltd. ed., London, 1976, 583p.

### 3. ÉVALUATION DU « PALUDISME-INFECTION » : DEGRÉ D'ENDÉMICITÉ D'UNE POPULATION (D. BAUDON)

L'état de paludisme-infection est défini comme la présence de plasmodiums dans l'organisme humain sans fièvre ou autre signe fonctionnel. Il traduit une bonne coexistence entre le parasite et l'homme ; il est instable, non permanent et dépend du statut immunitaire du sujet. Le paludisme-infection est évalué dans les populations à travers des indices paludométriques calculés selon des données cliniques et parasitologiques et à l'aide d'indices séro-immunologiques.

#### 3.1. LES INDICES PALUDOMÉTRIQUES

##### 3.1.1. LES INDICES SPLÉNIQUES

— L'indice splénique simple (I.S.) est le pourcentage des sujets présentant une rate palpable à l'examen clinique, dans une population examinée.

$$IS = \frac{\text{nombre de rates hypertrophiées} \times 100}{\text{nombre de sujets examinés}}$$

— La rate hypertrophiée moyenne (R.H.M.) permet de prendre en compte la taille de la rate : chaque splénomégalie est affectée d'un coefficient de 1 à 5 selon l'importance de l'hypertrophie (méthode de Hackett, 1944 ; normes O.M.S., 1964) (Fig. 34).

0 : rate non palpable, même en inspiration forcée.

1 : rate palpable, en inspiration profonde.

2 : rate palpable, en respiration normale, sur la ligne mamelonnaire gauche, ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.

3 : rate descendant au-dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic.

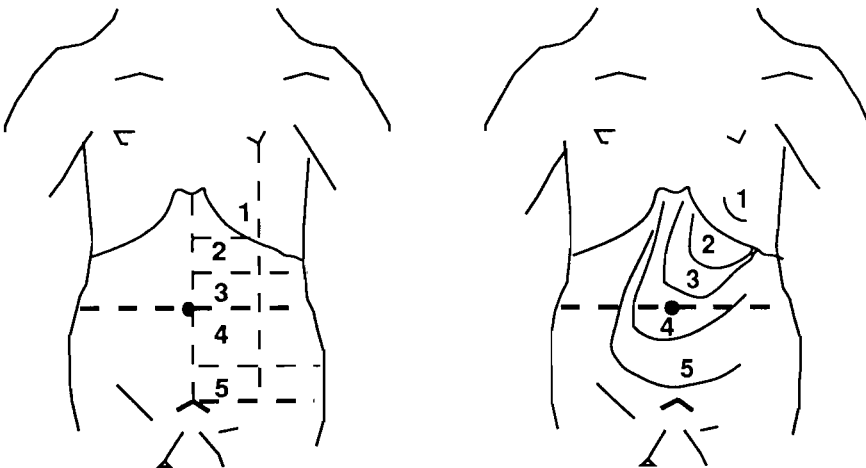
4 : rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontale, passant à égale distance entre l'ombilic et symphyse pubienne.

5 : rate descendant en dessous de cette ligne.

La R.H.M. est calculée en additionnant la totalité des coefficients affectés aux splénomégalies (1 à 5) et en divisant cette somme par le nombre de splénomégalies.

$$R.H.M. = \frac{\text{somme des coefficients d'hypertrophie}}{\text{nombre de rates hypertrophiées}}$$

FIGURE 34  
CLASSIFICATION DES SPLÉNOMÉGALIES SELON LA MÉTHODE DE HACKETT  
(OMS, 1963)



### 3.1.2. LES INDICES PARASITOLOGIQUES

Les techniques employées, frottis sanguins et goutte épaisse, les temps de lectures microscopiques doivent être précisés. Il est indispensable, pour la compréhension, l'interprétation et la comparaison des résultats, de connaître le seuil de détection de la parasitémie ; ainsi une lecture de 100 champs microscopiques (objectif 100, oculaire 10) permet de déceler des parasitémies supérieures de 10 à 50 plasmodiums par

microlitre de sang sur une goutte épaisse et à 100 à 200 sur un frottis de sang.

— L'indice plasmodique (I.P.) est le pourcentage de sujets, dans une population examinée, dont les étalements sanguins révèlent la présence d'hématozoaires, quel que soit le stade évolutif ou l'espèce plasmodiale en cause.

$$\text{I.P.} = \frac{\text{nombre de porteurs de plasmodiums dans le sang} \times 100}{\text{nombre de sujets (étalements sanguins) examinés}}$$

— Les indices d'infection par espèce (I.I.) : l'I.I., pour une espèce plasmodiale donnée, est la proportion de sujets dont les étalements sanguins révèlent la présence plasmodiale. C'est un indice plasmodique calculé pour une espèce donnée. Il se différencie de la prévalence relative d'une espèce qui est la proportion d'infections dues à cette espèce, par rapport au total des infections plasmodiales dépistées.

$$\text{I.I.} = \frac{\text{Nb porteurs de plasmodiums d'une espèce dans le sang} \times 100}{\text{nombre de sujets (étalements sanguins) examinés}}$$

— La densité parasitaire, est la mesure du nombre de parasites pour une quantité de sang donné ; elle permet d'apprécier le niveau quantitatif de la parasitémie d'un individu : elle peut se faire en comptant les plasmodiums décelés par rapport :

- aux globules rouges (cas de frottis où on peut exprimer la densité en nombre de globules rouges parasités par millimètre cube de sang, ou en pourcentage de globules parasités) ;

- aux leucocytes (cas de gouttes épaisses).

La densité parasitaire d'une population peut être estimée par :

- la moyenne arithmétique ou géométrique des numérations parasitaires (M.N.P.) pour l'ensemble de la communauté (enfants ou adultes, ou tous groupes d'âge) en prenant en considération les examens positifs et les négatifs ;

- la moyenne des numérations positives, c'est-à-dire la moyenne des charges parasitaires trouvées en ne considérant que les positifs ;

- le tableau des fréquences des numérations parasitaires en les disposant par ordre de grandeur et en les répartissant par classes selon la méthode de l'échelonnement (Tableau 28).

TABLEAU 28  
CLASSES DE PARASITÉMIE

Classes	Nombre de parasites par millimètre cube
1	inférieur à 100
2	101 à 200
3	201 à 400
4	401 à 800
5	801 à 1600
6	1601 à 3200
7	3201 à 6400
8	6401 à 12800
9	12801 à 25600
10	25601 et plus

*L'intervalle des classes est fondé sur une progression géométrique de raison 2.*

L'indice de densité parasitaire (Bruce-Chwatt, 1980) est calculé en additionnant la totalité — effectif d'une classe  $x$  par l'indice correspondant —, puis en divisant cette somme par l'effectif total.

- la médiane des densités parasitaires est plus représentative de la distribution des valeurs chez les porteurs asymptomatique.

— L'indice gamétocytaire, est le pourcentage des sujets dont les étalement sanguins révèlent la présence de gamétocytes quel que soit l'espèce plasmodiale.

### 3.1.3. INTERPRÉTATION DES INDICES PALUDOMÉTRIQUES

Pour éviter toute confusion, il est nécessaire de préciser les groupes d'âge à partir desquels les indices sont calculés. Actuellement (Bruce-Chwatt, 1980) et suivant les recommandations de l'O.M.S. (1964), on considère six groupes d'âge :

- nourrisson : 0 - 11 mois ;
- petits enfants : 12 - 23 mois ;
- enfants d'âge préscolaire : 2 - 4 ans ;
- petits écoliers : 5 - 9 ans ;
- grands écoliers : 10 - 14 ans ;
- adultes : 15 ans et plus.

Il serait souhaitable de séparer différemment les deux premiers groupes d'âge et de considérer d'une part les nourrissons (0-6 mois) et d'autre part les petits enfants (6-23 mois). Chez les premiers, en zone de transmission permanente, l'action protectrice des anticorps materno-transmis se fait, nettement sentir, tandis que les seconds, non encore prémunis, paient un lourd tribut à la maladie.

— L'indice splénique donne la meilleure appréciation de l'importance de l'affection, de l'expérience cumulative d'une collectivité vis-à-vis de l'infection palustre. Il fournit, là où le paludisme est stable, une bonne mesure du degré d'endémicité, une indication de la prévalence du paludisme. En cas d'épidémie, il donne une indication sur l'apparition plus ou moins récente de la parasitose. La détection des splénomégalies est un procédé adapté à la reconnaissance rapide des situations palustres, endémie ou épidémie.

— L'indice plasmodique, avec évolution dans le temps des densités parasitaires moyenne, est plus le reflet de la dynamique de la transmission anophélienne. En zone d'endémie stable, chez les sujets de moins d'un an, il constitue une bonne indication de l'intensité de la transmission. Chez les adolescents et les adultes, il procure une information sur le degré d'immunité de ces populations.

— L'indice gamétocytaire est un des éléments permettant de quantifier le « réservoir humain de parasites ».

### 3.2. LES INDICES SÉRO-IMMUNOLOGIQUES

Deux indicateurs principaux sont utilisés en enquêtes épidémiologiques, ce sont :

- le taux de prévalence instantanée des porteurs d'anticorps antipalustres ;
- le titre géométrique moyen des anticorps antipalustres (G.M.R.T.).

Trois techniques classiques séro-immunologiques sont utilisées pour la recherche des anticorps antipalustres en évaluation épidémiologique : l'immuno-fluorescence indirecte, l'hémagglutination passive et l'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbant Assay). Elles mettent en évidence des anticorps « témoins » de l'infection palustre.

La séro-épidémiologie permet par la comparaison des G.M.R.T. de suivre la dynamique de l'acquisition des anticorps en fonction de l'intensité et du rythme saisonnier de la transmission.

Lorsque la transmission est forte et stable, l'acquisition des anticorps se fait précocement et les G.M.R.T. sont généralement plus élevés que dans les zones à transmission saisonnière, sporadique. La séro-épidémiologie permet aussi de

cartographier des zones de transmission, d'identifier des saisons de transmission, de surveiller l'interruption durable de la transmission puis d'en détecter la reprise.

La séro-épidémiologie complète donc les données des enquêtes paludométriques, mais l'information qu'elle fournit est limitée. Elle ne reflète pas la protection de l'individu vis-à-vis de la maladie. Le titre d'anticorps n'est corrélé ni à l'intensité de la transmission ni à la charge parasitaire.

#### 4. ÉVALUATION DE LA MORBIDITÉ ET DE LA MORTALITÉ PALUSTRES : LE PALUDISME-MALADIE (D. BAUDON)

##### 4.1. MORBIDITÉ PALUSTRE

###### 4.1.1. CRITÈRES D'IDENTIFICATION DES ACCÈS PALUSTRES

Le paludisme-maladie peut être défini comme l'expression clinique aiguë de la présence de plasmodium dans l'organisme humain, la plus classique étant l'accès fébrile palustre.

En zone de haute endémicité les sujets immuns peuvent être porteurs asymptomatiques et supporter des charges parasitaires importantes pouvant atteindre 10 000 à 20 000 plasmodium par  $\mu$ l de sang. Il existe par ailleurs une hétérogénéité des expressions cliniques des cas de paludisme-maladie. On conçoit donc que le diagnostic de paludisme-maladie ne puisse se fonder sur le seul examen clinique et que la découverte de plasmodium sur un étalement sanguin chez un sujet fébrile ne soit pas suffisante pour affirmer le caractère paludéen d'une fièvre.

Aussi, l'évaluation de la morbidité palustre passe-t-elle par la recherche des critères cliniques, parasitologiques, évolutifs d'identification des cas de paludisme-maladie.

Quelque soit la forme clinique du paludisme, le diagnostic du cas doit s'appuyer sur l'examen parasitologique d'un étalement sanguin. C'est l'importance de la parasitémie (la densité parasitaire) qui sera un des critères les plus valables pour qualifier de palustre un accès fébrile. Pour les études d'évaluation de morbidité, le niveau de densité parasitaire moyenne de la population non fébrile, identifié à travers des enquêtes épidémiologiques, pourrait être considéré comme un seuil au-dessus duquel le diagnostic d'accès palustre serait envisagé.

La normalisation de la température du patient en vingt-quatre à quarante-huit heures, sous traitement efficace sur les souches plasmodiales locales est un autre élément de diagnostic. Cependant, ce critère n'a pas de valeur absolue ; en effet, l'évolution de la courbe thermique de nombreuses viroses est tout à fait comparable en l'absence de traitement.

Aucun critère en soi n'est suffisant pour affirmer le caractère palustre d'un accès fébrile. Cliniquement, le diagnostic est d'abord un diagnostic d'élimination ; il est suspecté devant une fièvre inexplicée ; on l'affirmera si la densité parasitaire est supérieure à un seuil donné et si l'évolution sous traitement spécifique est favorable.

Critères d'identification d'un cas de paludisme-maladie en zone d'endémie (populations autochtones) :

- 1 – fièvre inexplicée ;
- 2 – densité plasmodiales sanguines élevées ;
- 3 – prédominance de trophozoïtes sur l'étalement sanguin ;
- 4 – traitement spécifique efficace (plasmodium sensible aux antimalariques utilisés).

Dans les régions de paludisme épidémique, comme sur les Plateaux de Madagascar, l'accès palustre chez les sujets non prémunis est beaucoup plus « typique » et l'examen clinique seul approche de très près la réalité.



#### 4.1.2. ÉVALUATION DE LA MORBIDITÉ PALUSTRE PAR LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

La surveillance épidémiologique donne une information continue sur la morbidité et la mortalité par la collecte analyse de données recueillies au niveau des formations médicales. Cette information concerne également la mortalité (Cf : Infra). En zones d'endémie, compte-tenu des faibles infrastructures sanitaires de la plupart des pays, on réalise une surveillance non pas exhaustive, mais sélective sur quelques formations « sentinelles » représentatives des populations et zones écologiques du pays. Le suivi de cohortes pendant une ou plusieurs années permet de déterminer l'incidence des cas cliniques. En zone rurale, il n'est pas envisageable de pratiquer un examen sanguin devant toute fièvre. Aussi, la stratégie de surveillance épidémiologique devrait s'appuyer sur la surveillance des fièvres avec quelques enquêtes ponctuelles spécifiques qui évalueront, à différentes périodes de transmission du paludisme, la proportion des cas de paludisme-maladie parmi l'ensemble des fièvres.

#### 4.2. MORTALITÉ PALUSTRE

Il est particulièrement difficile d'apprécier la mortalité spécifique du paludisme.

De nombreuses causes s'associent le plus souvent pour provoquer le décès (infection respiratoire, diarrhée, malnutritions, paludisme, autres maladies infectieuses, etc.).

On ne peut effectuer, pour des raisons éthiques évidentes, une enquête clinique prospective pour évaluer la mortalité ; tous les cas de paludisme-maladie seraient en effets traités et la mortalité palustre serait pour le moins faible.

Les enquêtes sur la mortalité sont le plus souvent rétrospectives et fondées sur l'interrogatoire des familles cherchant à faire préciser le diagnostic de neuro-paludisme (décès après convulsions et/ou coma fébrile). Or, ce diagnostic devrait s'appuyer obligatoirement sur la lecture microscopique d'un étalement sanguin ou d'une biopsie cérébrale post-mortem. L'évaluation précise de la mortalité palustre ne peut donc se faire que de manière indirecte, par exemple par des études démographiques comparant la mortalité de populations selon l'utilisation ou non de la stratégie de lutte. L'importance des neuro-paludismes observés en milieu médical est cependant un bon indicateur indirect de la mortalité réelle du paludisme dans une zone donnée.

#### 5. ÉVALUATION DE LA CHIMIO-RÉSISTANCE (T.R. GUIGUEMDE)

Les principes et la méthodologie de la détermination de la chimio-résistance de *P. falciparum* ont déjà été décrits dans les chapitres précédents (Cf : « chimio-résistance des plasmodiums »). Il s'agira ici d'exposer l'organisation et la conduite de la surveillance sur le terrain, maillon essentiel de tout programme national de la lutte antipaludique. On distingue :

— La surveillance passive : dans les pays non endémiques, elle est assurée par des services hospitaliers de médecine tropicale qui travaillent en collaboration avec des laboratoires compétents dans l'exécution des épreuves de chimio-sensibilité ; en zone d'endémie, toutes les formations sanitaires doivent être sensibilisées au problème de la chimio-résistance pour que devant tout échec thérapeutique soient effectués, par un service compétents, les prélèvements nécessaires au diagnostic de résistance. La surveillance passive, en zone d'endémie, ne permet de confirmer que la résistance qui s'exprime cliniquement et est déjà d'un niveau élevé. Mais dans les pays non endémiques, elle permet de l'identifier chez les voyageurs non immuns, sous chimioprophylaxie, donc à un niveau de résistance modéré.

— La surveillance active : elle est assurée par des équipes formées à l'exécution des tests de chimio-sensibilité et capables de les réaliser sur le terrain. Ces équipes peuvent être celles de formations sanitaires sentinelles sélectionnées dans toute l'aire

d'endémie, ou être une unité centrale équipée pour mener des enquêtes sur tout le territoire. La première formule d'organisation est la meilleure.

### 5.1. MOTIVATIONS D'UNE ENQUÊTE SUR LA CHIMIO-RÉSISTANCE

Les circonstances qui vont déclencher la mise en œuvre d'une enquête sur la chimio-résistance sont :

- Notification d'échecs thérapeutiques par les formations sanitaires.
- Comblent les vides de la surveillance active.

### 5.2. CHOIX DE LA ZONE D'ENQUÊTE

La dynamique de la transmission du paludisme dans la région doit être premièrement considérée afin de savoir si la période d'enquête est convenable. La taille de la population et le taux de prévalence/incidence du paludisme doivent être suffisamment élevés pour que l'échantillon soit représentatif. Enfin, les critères d'accessibilité de la zone à étudier et les possibilités de travail sur le terrain (infrastructures) seront pris en compte.

### 5.3. SÉLECTION DES SUJETS

En zone d'endémie, les études sur les malades ambulatoires sont peu recommandées car ceux-ci ne consultent fréquemment qu'après l'échec d'une automédication ce qui conduit à les éliminer pour respecter les critères d'inclusion (Cf : ci-dessous). La surveillance active devra plutôt s'adresser aux porteurs asymptomatiques, le groupe le plus intéressant étant les enfants de 0 à 5 ans.

Mais le suivi correct de ces enfants durant les huit jours du test pour une épreuve *in vivo* est difficile aussi s'adresse-t-on souvent aux écoliers ou aux enfants d'âge préscolaires s'il existe des écoles maternelles.

### 5.4. CRITÈRES D'INCLUSION

Selon l'O.M.S. pour que les résultats soient interprétables les sujets à inclure dans les études doivent :

- avoir une infection monospécifique à *P. falciparum* ;
- avoir une densité parasitaire supérieure ou égale à 1 000 parasites asexués par mm<sup>3</sup> ;
- n'avoir pas reçu d'amino-4-quinoléines, de quinine, ni de tétracyclines au cours des 14 jours qui précèdent, de sulfadoxine-pyriméthamine au cours des 4 semaines qui précèdent, et de méfloquine au cours des 6 semaines qui précèdent ;
- ne pas avoir une recherche positive d'amino-4-quinoléines et de sulfamides dans les urines.

Il arrive que les deux derniers critères ne soient pas réellement respectés. Ces sujets peuvent néanmoins subir les épreuves et si les parasites présentent une résistance, ces cas pourraient être inclus dans l'interprétation globale des résultats *in vivo* et *in vitro*.

Enfin pour des raisons d'éthique les sujets en mauvais état général et ceux représentant un risque d'accès pernicieux (fièvre supérieure à 39°C, densité parasitaire très élevée par rapport aux chiffres couramment rencontrés dans la zone d'étude), devront être exclus des épreuves *in vivo*.

### 5.5. DÉROULEMENT DE L'ENQUÊTE

- Préparation administrative (contacts préalables avec les autorités locales compétentes) et technique de l'enquête (moyens logistiques, matériels, dispensaires, etc.).
- Identification des sujets sélectionnables (registres scolaires, registres des dispensaires, etc.).
- Inscription du nom des sujets sur un formulaire d'enquête.

- Confection d'un frottis sur une lame avec identification des sujets.
- Coloration rapide et examen immédiat des lames.
- Collationnement des résultats.
- Sélection le jour même des sujets à inclure selon les deux premiers critères (Cf : 5.4.)
- Interrogatoire de ces sujets sur la prise d'antipaludique et d'antibiotiques.
- Analyse des urines.
- Pesée.
- Calcul de la dose appropriée (en mg de base de l'antipaludique par Kg de poids corporel).
- Prélèvements de sang pour test *in vitro* et pour confection d'une frottis et d'une goutte épaisse (lame à J.O. : avant traitement).
- Administration de la première dose du médicament en présence du responsable de l'enquête.
- Observation des sujets traités pour vérification de vomissements éventuels dans les premières heures.
- Instruction pour la poursuite du traitement et le suivi.
- Retour au laboratoire pour la mise en route de l'épreuve *in vitro* et lecture des lames de J.O. ).

Le suivi des sujets pour l'épreuve *in vivo* de 7 jours (seule applicable pour les enquêtes de terrain en zone d'endémie) se fera selon la méthode opératoire voulue (épreuve standard O.M.S. avec contrôles quotidiens de la parasitémie, épreuves simplifiées type Centre Muraz avec contrôles à J2, J4 et J7).

L'épreuve *in vitro* sera choisie selon la technique applicable localement par l'équipe (Cf : « Chimiorésistance des plasmodiums ») et portera sur les antipaludiques les plus utilisés dans la région.

## 6. RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION (D. BAUDON)

Les évaluations épidémiologiques permettent de préciser les caractéristiques du paludisme dans les zones étudiées.

### 6.1. LES ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES : MODALITÉS DE TRANSMISSION

Les études entomologiques permettent de considérer en Afrique quatre principales modalités épidémiologiques :

- le paludisme endémique à transmission permanente ;
- le paludisme endémique avec recrudescence saisonnière pendant les périodes de pluies (3 à 6 mois) ;
- le paludisme endémique à transmission annuelle épisodique (1 à 2 mois de pluies) ;
- le paludisme à transmission sporadique avec expression épidémique des cas dans la population.

D'autres types de situation épidémiologiques peuvent être observés comme le paludisme sub-urbain des régions côtières lagunaires, des régions rizicoles, des zones de montagne, etc.

Les caractéristiques de ces diverses situations sont détaillées au chapitre « Les vecteurs et la transmission ».

Les modalités peuvent être sensiblement différentes dans les continents autres que l'Afrique.

### 6.2. LES DEGRÉS D'ENDÉMICITÉ DANS LES POPULATIONS HUMAINES

Les enquêtes paludométriques classiques permettent de caractériser les degrés d'endémicité des populations selon la fréquence des splénomégalies (classification de Kampala) et selon les indices plasmodiques (classification de Yaoundé) (O.M.S.,

1964). Ces classifications établies dans l'optique des programmes d'éradication n'ont qu'une valeur indicative et ne sont pas très pertinentes dans une stratégie de lutte contre la morbidité.

#### CLASSIFICATION DE KAMPALA (indices spléniques)

— Paludisme hypo-endémique : indice splénique chez les enfants âgés de 2 à 9 ans : 0-10 %.

— Paludisme méso-endémique : indice splénique chez les enfants de 2 à 9 ans : compris entre 11 et 50 %.

— Paludisme hyper-endémique : indice splénique chez les enfants de 2 à 9 ans : constamment supérieur à 50 %.

— Paludisme holo-endémique : indice splénique chez les enfants de 2 à 9 ans : constamment supérieur à 75 %, indice splénique chez les adultes faible (c'est dans ce type d'endémicité que l'on constate le plus haut degré de prémunition chez les adultes).

#### CLASSIFICATION DE YAOUNDÉ (juillet 1962) (indices plasmodiques)

— Paludisme hypo-endémique : indice plasmodique chez les enfants de 2 à 9 ans : 0-10 % (bien que pouvant être supérieur pendant une partie de l'année) ;

— Paludisme méso-endémique : indice plasmodique chez les enfants âgés de 2 à 9 ans : 11 à 50% (pouvant être plus élevé une partie de l'année).

— Paludisme hyper-endémique : indice plasmodique chez les enfants de 2 à 9 ans : supérieur à 50 %.

— Paludisme holo-endémique :

- indice plasmodique chez les nourrisson (0 à 1 an) : supérieur à 75 % ;
- indice plasmodique chez des adultes peut être élevé (type Nouvelle Guinée) ou faible (type africain) ;
- la densité parasitaire diminue rapidement entre 2 et 5 ans.

### 6.3. ÉVALUATION DE LA MORBIDITÉ ET DE LA MORTALITÉ PALUSTRE

La morbidité et la mortalité palustres doivent être évaluées selon les facteurs temps, lieux et population, de manière continue dans le cadre de la surveillance épidémiologique et par les enquêtes ponctuelles spécifiques.

On peut ainsi déterminer les prévalence et incidence paludéennes avec les taux correspondants :

— La prévalence se définit comme le nombre total des cas de paludisme existant dans la population étudiée à un moment donné ou pendant une période de temps déterminée.

— L'incidence désigne le nombre de nouveaux cas de paludisme qui sont apparus dans une population au cours d'une période déterminée.

Ces indicateurs rapportés aux populations étudiées représentent les taux de prévalence et d'incidence.

— Les enquêtes longitudinales, prospectives permettent d'évaluer les taux d'incidence du paludisme tandis que les enquêtes ponctuelles transversales en mesurent les taux de prévalence d'interprétation difficile.

Les résultats peuvent être exprimés à travers quelques indicateurs :

— taux d'incidence annuels des cas de paludisme-maladie dans la population générale, habituellement exprimé en nombre de cas pour 1 000 habitants ;

— taux d'incidence de paludisme-maladie selon les tranches d'âges, les périodes de transmission ;

— la létalité paludéenne (proportion de décès parmi les cas de paludisme-maladie).

Là où le paludisme est endémique à transmission permanente, en milieu rural, du fait de l'acquisition précoce de la « prémunition », les cas de paludisme-maladie s'observent surtout dans les âges pré-scolaires (1 à 6 ans) ; le taux de mortalité annuel spécifique du paludisme est relativement faible dans la population générale. A l'inverse, dans les zones à paludisme endémique avec transmission annuelle épisodique courte, l'arrêt de la transmission pendant plusieurs mois s'accompagne d'une chute des défenses anti-palustres. Le paludisme-maladie pourra alors prendre des allures « d'épidémies saisonnières » et concerner toutes les classes d'âges. En l'absence de traitement, le taux de mortalité spécifique du paludisme dans la population générale sera élevé pendant et à la suite de la période de transmission. Toutes les situations intermédiaires peuvent se rencontrer entre ces deux extrêmes.

#### 6.4. NOUVELLES TECHNIQUES POUR LES ÉVALUATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES FUTURES

L'isolement récent d'antigènes plasmodiaux spécifiques de chaque stade parasitaire, ou même de séquence d'ADN, la préparation d'anticorps monoclonaux spécifiques ont permis la mise au point de réactifs et de tests plus sensibles et plus spécifiques que l'examen microscopiques ou les tests séro-immunologiques classiques. L'automatisation de ces techniques, la rapidité de leur réalisation, sont des atouts pour leur utilisation en évaluation épidémiologique (Cf : « Le diagnostic biologique). De même chez les moustiques, anticorps monoclonaux et techniques d'hybridation d'ADN sont utilisés pour détecter les sporozoïtes.

L'utilisation, dans l'évaluation épidémiologique, de nouvelles méthodes plus sensibles et plus spécifiques pour les diagnostics de l'infection humaine et de l'infestation anophélienne permettrait de mieux appréhender les inter-relations hôtes humains, parasites et anophèles. Cependant leurs interprétations en l'état actuel des recherches prêtent encore à discussion.

#### 6.5. CONCLUSION

L'évaluation de l'importance épidémiologique du paludisme dans un pays, dans une région, l'étude des chances de succès du programme de lutte choisi sont les deux éléments déterminant d'un choix de priorités en santé publique.

Les chances de succès d'un programme de lutte dépendent de facteurs techniques, logistiques, politiques et psychologiques. L'évaluation initiale intervient donc à deux niveaux :

- elle dicte un choix de priorités du programme de lutte contre différentes maladies ;
- elle sert de référence pour les évaluations futures qui permettraient de juger de l'efficacité du programme de lutte.

#### BIBLIOGRAPHIE

- BAUDON D., GAZIN P., SANOU J.M. ET COLL., « Morbidité palustre en milieu rural au Burkina-Faso, étude de 526 accès fébrile. », *Méd. Afr. Noire*, 1986, 11, 767-776.
- BAUDON D., GAZIN P., GALAUP B. ET COLL., « Fiabilité de l'examen clinique dans le diagnostic des fièvres palustres en zone d'endémie ouest-africaines. », *Méd. Trop.*, 1988, 48, 2, 123-126.
- CARNEVALE P., VAUGELADE J., « Paludismes, morbidité infantile et juvénile en Afrique sud saharienne. », *W.H.O./MAL.*, 1987, 1036, p. 20.
- O.M.S., « Diagnostic du paludisme. », *W.H.O./MAL.*, 1988, 1045, p. 40.
- O.M.S., « Terminologie du paludisme et de l'éradication du paludisme. », *OMS éd.*, Genève, 1964.
- UNITÉ PALUDOLOGIQUE DU CENTRE MURAZ DE L'O.C.C.G.E., « Les paludismes en Afrique inter tropicale. », *Études médicales*, Bobo-Dioulasso, Burkina-Faso, 1984, N° 2, p. 119 et n° 3, 119p.

# MOYENS DE LUTTE ET STRATÉGIE

J. MOUCHET, D. BAUDON, P. CARNEVALE

## 1. GÉNÉRALITÉS (J. MOUCHET)

La lutte antipaludique a été définie comme l'ensemble des mesures destinées à supprimer, ou tout au moins à réduire, la mortalité et la morbidité dues au paludisme (Comité d'Experts du Paludisme de l'O.M.S., 1974). Elle comporte des actions curatives, basées sur la chimiothérapie des malades, et des actions préventives, basées sur la chimioprophylaxie (préconisée jusqu'en 1984) et/ou sur la lutte ou la protection contre les vecteurs. La place d'une prévention par vaccination n'est pas actuellement déterminée, faute de vaccin opérationnel.

Ces trois types d'activités sont complémentaires et, exécutées conjointement, ils devraient permettre de maintenir le paludisme à un niveau suffisamment bas pour qu'il ne soit pas un problème de santé publique. Mais les faibles revenus des États les plus touchés, ne leur permettent pas de mettre en œuvre la totalité des techniques disponibles, situation aggravée par la médiocrité des structures de lutte antivectorielle et l'insuffisance numérique de personnel qualifié. En conséquence, beaucoup de pays, voire de région, ont été amenés à faire un choix.

*La chimiothérapie des malades* est le premier degré incontournable de la lutte antipaludique ; dans la région africaine de l'O.M.S., elle constitue même la base, et souvent la seule méthode d'intervention. La chloroquine, d'utilisation facile au niveau des structures périphériques des soins de santé primaires, constituait l'oreiller sur lequel on se reposait, et quelquefois on s'endormait (Richard-Lenoble, 1988) ; le développement de la résistance à la chloroquine, puis à d'autres antipaludiques, rend les traitements moins aisés.

*La chimioprophylaxie de masse*, outre son caractère rebutant, est considérée comme susceptible de provoquer la sélection des souches résistantes ; elle doit donc être réservée aux groupes à risques. Le nombre des médicaments utilisables est réduit, compte-tenu des risques de résistance et de la toxicité à long terme des produits sur le marché.

*La lutte contre les vecteurs* est actuellement la seule méthode de prévention collective utilisable quasiment partout. Sa mise en œuvre était considérée comme onéreuse et devait s'appuyer directement ou indirectement sur des structures spécialisées. C'est pourquoi un gros effort de recherche a été mené pour développer des outils efficaces de protection individuelle et de lutte intégrée faisant appel à la participation des communautés concernées.

Le monolithisme de la lutte antipaludique qui fut la règle jusqu'à la fin des années 1960 fait place à une attitude nuancée qui prend en compte les réalités épidémiologiques, les facteurs écologiques, les capacités économiques, les structures et les personnels, pour la définition d'une politique d'intervention. Celle-ci est personnalisée au niveau de chaque État et doit même, à l'intérieur de chaque pays, être adaptée aux différents faciès épidémiologiques définis par les enquêtes d'évaluation.

## 2. UTILISATION DES ANTIPALUDIQUES (D. BAUDON)

### 2.1. DÉFINITIONS

La chimioprophylaxie (ou prévention médicamenteuse) se définit comme la prise d'un médicament permettant de prévenir l'infection, ses manifestations clinico-parasitologiques ou leur conséquences graves.

— Il existe trois modalités de chimioprévention

LA CHIMIOPRÉVENTION ABSOLUE OU ÉTIOPROPHYLAXIE	: elle évite l'infection paludéenne
LA CHIMIOPROPHYLAXIE OU PROPHYLAXIE SUPPRESSIVE	: elle évite l'expression clinique du paludisme
LE TRAITEMENT PRÉSOMPTIF DES FIEVRES	: il évite la létalité paludéenne.

— On distingue deux applications à la chimioprévention

LA CHIMIOPRÉVENTION INDIVIDUELLE	: elle s'adresse à l'individu non immun effectuant un séjour en zone impaludée.
LA CHIMIOPROPHYLAXIE COLLECTIVE	: elle touche les populations autochtones des zones d'endémie palustre.

— LA CHIMIOPRÉVENTION ABSOLUE

Elle évite l'infection paludéenne en détruisant les formes pré-érythrocytaire des plasmodiums, sporozoïtes et formes hépatiques. Aucun des médicaments actuellement utilisés n'a une action sur les sporozoïtes. La primaquine, une amino-8-quinoléine, est efficace contre les formes tissulaires primaires de toutes les espèces plasmodiales, mais elle ne peut être utilisée en traitement de masse en raison de ses effets secondaires. Un antifolinique le proguanil a une certaine action sur les formes hépatiques de *P. falciparum*.

— LA CHIMIOPROPHYLAXIE

Elle agit sur les formes érythrocytaires du parasite et réalise un traitement suppressif précoce. Tout sujet infecté par l'anophèle est, au début de l'évolution de l'infection, un porteur asymptomatique de parasites sanguins. Son immunité, spécifique et non spécifique, peut lui permettre de détruire ces plasmodiums érythrocytaires. Dans le cas contraire, l'expression clinique de l'infection se manifeste, la forme la plus classique étant l'accès de fièvre typique, avec une parasitémie élevée. La chimioprophylaxie permet d'éviter cette expression clinique. Les antipaludiques utilisés à cet effet sont tous des schizontocides sanguins. A dose faible, ils peuvent éliminer les plasmodiums ou du moins maintenir une parasitémie suffisamment basse pour éviter l'accès palustre. Une chimioprophylaxie peut être effectuée pendant de longues périodes à condition d'utiliser un produit bien toléré à dose efficace.

— LE TRAITEMENT PRÉSOMPTIF DES FIÈVRES

Cette chimiothérapie systématique des états fébriles réalise une prophylaxie de la létalité paludéenne ; en effet, en traitant précocement toutes les fièvres par un antimalarique efficace donné à dose thérapeutique, on guérit un éventuel accès palustre à *P. falciparum* évitant l'évolution vers le neuropaludisme souvent mortel. Cette stratégie ne doit être réalisée par les populations autochtones que dans les régions où la transmission anophélienne est importante, où la part du paludisme dans

la pathologie fébrile est élevée et où les moyens techniques biologiques trop faibles ne permettent pas l'identification des hématozoaires.

Pour le voyageur effectuant un séjour court en zone impaludée, le traitement présomptif de la fièvre ne sera proposé que lorsque qu'un épisode fébrile grave survient sous chimioprophylaxie alors qu'il n'est pas possible d'obtenir un diagnostic rapidement.

## 2.2. LES ANTIPALUDIQUES EN CHIMIOPRÉVENTION

— LA CHLOROQUINE (amino-4-quinoléine) – Nivaquine® – Nivaquine Forte®, comp. à 100 mg ou à 300 mg de chloroquine base.

- *Schizontocide sanguin* – action prophylactique suppressive.

C'est l'antipaludique le plus utilisé. Son usage actuel est limité par l'extension de la chloroquino-résistance de *P. falciparum* ; il est toujours efficace contre les autres espèces plasmodiales.

- *Posologie en prophylaxie* [1,5 mg/kg/j ou 10 mg/kg/semaine, per os] :

Pour un adulte de 60 kg, la posologie est de 1 comprimé à 100 mg par jour, six jours sur sept. Les pays anglophones recommandent une dose hebdomadaire deux fois plus faible de 300 mg 1 fois par semaine. La première posologie préconisée dans les pays francophones, paraît plus adaptée à la situation actuelle où le risque d'être infecté par des souches de *P. falciparum* ayant une diminution de sensibilité à la chloroquine est élevé.

- *Limites de l'utilisation* :

Il n'existe pas de contre-indication à la prise de chloroquine aux doses recommandées et en particulier aucun danger pour la femme enceinte. Un prurit peut être observé chez des personnes à peau pigmentée. La rétinopathie irréversible est une complication connue mais exceptionnelle de l'administration prolongée de chloroquine. Elle n'a été décrite que pour des doses cumulées supérieures à 100 g.

- *Posologie en traitement présomptif des fièvres* [25 à 35 mg/kg en 3 à 5 jours] :

La chloroquine reste le médicament indispensable des zones où *P. falciparum* est sensible ou lorsque les résistances sont rares et limitées à des régions bien circonscrites.

— L'AMODIAQUINE (amino-4-quinoléine) – Flavoquine® – Camoquin® – comp. 200 mg.

Ce schizontocide sanguin ne doit plus être utilisé en chimioprophylaxie en raison du risque d'agranulocytose mortelle et d'insuffisance hépatique parfois sévère.

Par contre, il peut être prescrit en traitement présomptif des fièvres. Une dose de 35 mg/kg en 5 jours, par voie orale, est efficace dans les zones de chloroquino-sensibilité mais aussi dans un certain nombre de cas dans les zones de résistance modérée.

— LE PROGUANIL (antifolinique) – Paludrine® – comp. 100 mg

- *Schizontocide sanguin d'action lente* : action prophylactique suppressive.
- *Actif sur les formes tissulaires primaires de P. falciparum* : action étioprophylactique.

- *Posologie en prophylaxie* [3 mg/kg/j per os] – 200 mg/j pour un adulte.

- *Limites d'utilisation* :

C'est un produit parfaitement toléré, même chez la femme enceinte. Son utilisation large reste encore limitée car il n'est de nouveau disponible que depuis 1990 dans les pays francophones. Son utilisation en stratégie de masse entraîne rapidement l'apparition de chimio-résistance chez *P. falciparum* et *P. vivax*.

- *Certains préconisent l'association chloroquine-proguanil* :

Aucun effet indésirable n'a été décrit à ce jour, mais la toxicité potentielle de cette association sur de longue durée n'est pas connue : compte-tenu de son utilisation de plus en plus fréquente, il faut surveiller les effets secondaires éventuels. La posologie



en prophylaxie pour l'association est de 5 mg/kg de chloroquine par semaine (300 mg par semaine pour l'adulte) et de 3 mg/kg de proguanil par jour (200 mg par jour pour un adulte).

— LA PYRIMÉTHAMINE (antifolinique) – Daraprim® – Malocide® – comp. à 25 mg ou 50 mg

- *Schizontocide sanguin* : action prophylactique suppressive.
- *Posologie en chimioprophylaxie* [0,4 mg/kg/semaine per os] ; 25 mg par semaine chez un adulte.

L'emploi de la pyriméthamine en chimioprophylaxie n'est plus indiqué ; *P. falciparum* et *P. vivax* y sont actuellement résistants dans de nombreuses régions d'endémie ; la résistance à ce produit apparaît rapidement ; ce médicament n'est pas dénué d'effets secondaires et il est contre-indiqué chez la femme enceinte. Son utilisation ne se conçoit plus qu'en association avec d'autres produits.

- *Association Sulfadoxine-Pyriméthamine* : Fansidar®  
1 comp. : 500 mg de sulfadoxine + 25 mg de pyriméthamine  
1 ampoule : 400 mg de sulfadoxine + 20 mg de pyriméthamine.

Cette association reste active sur les souches chloroquino-résistantes dans la majorité des zones. En raison des risques rares mais graves d'accidents cutanés (syndrome de Lyell, érythrodermie bulleuse), elle n'est pas recommandée en chimioprophylaxie.

Par contre, elle reste indiquée en cas de traitement présomptif à la dose de 25 mg de sulfadoxine par kg en 1 jour per os, soit, chez un adulte de 60 kg, 3 comprimés en 1 prise unique ou 2 ampoules en I.M. L'association sulfadoxine-pyriméthamine est contre-indiquée chez la femme enceinte.

- *Association Pyriméthamine-Sulfalène* : Métakelfin® – 1 comp. = 500 mg de sulfalène + 25 mg de pyriméthamine.

Cette association est utilisée dans le sous continent indien et en Asie du Sud-Est. Elle est probablement aussi efficace que l'association sulfadoxine-pyriméthamine mais l'existence d'éventuels effets secondaires est mal connue.

- *Association Pyriméthamine-Sulfone* : Maloprim® – 1 comp. = 100 mg de sulfone + 12,5 mg de pyriméthamine.

Elle a été largement utilisée dans les pays anglophones.

Elle n'est plus préconisée actuellement car peu efficace et dangereuse par le risque d'agranulocytose.

— LA MÉFLOQUINE (quinoléine-méthanol) – Lariam® – comp. à 250 mg et à 50 mg.

- *Schizontocide sanguin* : action prophylactique suppressive.

Elle est efficace sur la grande majorité des souches de *P. falciparum* chloroquino et polyrésistantes et sur toutes les autres espèces plasmodiales.

- *Posologie en chimioprophylaxie* [4 mg/kg/semaine per os] – 1 comp. à 250 mg pour un adulte par semaine.

La longue demi-vie de 15 jours autorise une prise hebdomadaire.

- *Limites d'utilisation* :

Des effets secondaires types vertiges, céphalées, nausées, diarrhées, troubles neuropsychiques, sont décrits dans 10 à 20 % des cas de traitement à dose curative. La méfloquine ne doit pas être prescrite chez la femme enceinte et chez les enfants de moins de 15 kg.

Il n'est pas recommandé de l'utiliser en chimioprophylaxie plus de 15 semaines tant que l'on n'aura pas achevé les études sur l'emploi prolongé et sur son accumulation éventuelle dans les tissus. Les prescriptions doivent être impérativement restreintes aux zones de résistances élevées et de multirésistance afin de limiter le risque d'induire des méfloquino-résistances, et elle ne doit pas être utilisée en prophylaxie de collectivité.

Son utilisation est enfin limitée par son coût élevée.

- *Posologie en traitement présomptif de la fièvre :*

25 mg/kg en 1 jour en 2 ou 3 prises à 8 heures d'intervalle. Le sujet doit rester au repos en raison des risques de vertiges.

- *Association Méfloquine-Pyriméthamine-Sulfadoxine = Fansimef® – 1 comp. = 250 mg de méfloquine, 25 mg de pyriméthamine, 500 mg de sulfadoxine.* Cette association ne doit pas être recommandée à titre prophylactique en raison des réactions indésirables de la sulfadoxine.

#### — LA QUININE

Son utilisation en prophylaxie est déconseillée : ses propriétés cinétiques nécessitent des prises multiples et les effets secondaires sont fréquents. Elle doit donc être réservée au traitement des formes graves de la maladie paludéenne et aux cas cliniques de résistances médicamenteuses. Les résistances sont exceptionnelles.

#### — LA DOXYCYCLINE (Vibramycine®) comprimés à 100 mg

- *Posologie en chimioprophylaxie :* 100 mg/j per os.

Des études en Thaïlande ont montré que ce produit était efficace contre des souches de *P. falciparum* polychimio-résistantes.

- *Limites d'utilisation :*

Ce produit coûteux ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte et les enfants de moins de 8 ans. Les effets secondaires sont rares mais des ulcères de l'œsophage, des perturbations de la flore intestinale, des vaginites mycosiques, deux cas de colites membraneuses ont été décrits. D'autres études devront être réalisées pour préciser l'efficacité de la doxycycline, sa posologie, l'incidence réelle des effets secondaires. Dans l'état actuel de nos connaissances, il ne paraît pas souhaitable de prescrire ce produit en chimioprophylaxie.

— L'HALOFANTRINE (phénanthrène – méthanol) – Halfan® – comp. 250 mg et suspension à 2 %.

Ce produit est très efficace sur les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine et multirésistantes. Les effets secondaires identifiés à ce jour, sont minimes.

Il n'est pas utilisé en chimioprophylaxie ; par contre, dans les zones à haut niveau de chloroquino-résistance et à multirésistance, il peut être préconisé en traitement des accès palustres ou traitement présomptif des fièvres, à la dose de 24 mg/kg en 3 prises à 6 heures d'intervalle.

### 2.3. PRÉVENTION INDIVIDUELLE

De nombreuses personnes se rendent en zone d'endémie palustre pour des séjours de durée variable. Ces voyageurs sont des touristes isolés ou en groupes, des hommes d'affaires, des universitaires, des militaires, des personnels des compagnies aériennes, etc. ; parfois ils sont accompagnés de leur famille.

Tous ces sujets, non immuns vis-à-vis du paludisme, représentent des groupes à haut risque d'infection paludéenne avec ses formes graves, parfois mortelles. Les sujets immuns séjournant plus d'un an en zone indemne perdent leur immunité et font partie de ces groupes à risque lorsqu'ils retournent en zone d'endémie.

On considérait dans le passé que la chloroquino-prophylaxie était la stratégie de prévention idéale réalisable en toute circonstance et ne représentant pas de risque toxique grave ; les indications de la chimioprophylaxie étaient donc larges et homogènes. On observe malheureusement depuis une dizaine d'années l'extension de la chimio-résistance de *P. falciparum* aux antimalariques et en particulier à la chloroquine et un problème de toxicité des médicaments de remplacement. Il est donc difficile actuellement de proposer des recommandations simples, facilement applicables par tous et partout.

Le choix d'une stratégie de chimioprophylaxie exige de comparer au moins deux risques : celui de contracter une infection pouvant être mortelle et celui de la toxicité

et de l'efficacité des antipaludiques préconisés. Une chimioprophylaxie est trop souvent encore proposée actuellement à des personnes qui se rendent dans des grandes villes ou dans des régions où le risque paludéen est nul ou très faible ; dans ces cas, les sujets sont soumis, sans raison, à des risques d'effets secondaires, liés à l'utilisation de certains médicaments.

*La question du risque pour un voyageur de contracter un paludisme doit donc être posée en premier.*

Des études épidémiologiques multiples ont montré que le risque de contracter une infection à *P. falciparum* était élevé dans certaines régions rurales d'Afrique subsaharienne en période de transmission anophélienne maximale (avec des taux d'incidence mensuelle pour les voyageurs de 0,5 à 2 p. 1 000), ainsi qu'aux Iles Salomon et en Nouvelle Guinée. Le risque est moyen pour les personnes séjournant dans le sous-continent indien ou en Haïti ; il est faible en Asie du sud-est et en Amérique Latine (1 p. 100 000 par mois).

Le climat joue un rôle primordial dans la transmission du paludisme. En zone sahélienne africaine, par exemple, le risque d'infection est maximal pendant la saison des pluies et le début de la saison sèche, très faible voire nul en milieu et fin de saison sèche.

#### 2.4. PROPHYLAXIE MÉDICAMENTEUSE DU PALUDISME CHEZ LE VOYAGEUR

L'attitude prophylactique doit être personnalisées, adaptée à chaque situation et donc tenir compte de multiples facteurs :

- Le risque de contracter une infection palustre : il dépend des lieux de séjour (zones urbaines, zones rurales), des temps de séjour (séjours courts, longs, répétés), de la période de séjour (saison de transmission du paludisme).

- Le risque de contracter une infection à *P. falciparum* ; la prévalence des parasites et le niveau de la chimio-résistance (zones géographiques de résistances avec les groupes I, II et III).

- Le risque d'émergence de la résistance (séjour en pays limitrophes d'une zone de résistance).

- Les moyens diagnostiques et thérapeutiques des régions impaludées visitées.

- Les conditions matérielles du voyage.

- Les limites d'utilisation des médicaments antipaludiques (toxicité, tolérance, grossesse, âge, ...).

- Le contexte psychologique du voyageur.

Seul *P. falciparum* exige des stratégies particulières de protection. *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* ne comportent pas de risque vital et répondent parfaitement à la chloroquine.

##### 2.4.1. CHIMIOPROPHYLAXIE POUR LES SÉJOURS INFÉRIEURS À 3 MOIS

— Pour un séjour en zone d'endémie inférieure à 3 mois, la prophylaxie médicamenteuse doit rester la règle. Les modalités du suivi de la chimioprophylaxie selon les zones géographiques de chloroquino-résistance de *P. falciparum* sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Prophylaxie médicamenteuse – Séjour inférieur à 3 mois

- **ZONE SANS RÉSISTANCE : PAYS DU GROUPE I<sup>1</sup>**
  - Chloroquine : 1,5 mg/kg/j                      — Adulte : 100 mg/j
- **ZONE À RÉSISTANCE RARE OU MODÉRÉE : PAYS DU GROUPE II<sup>1</sup>**
  - Chloroquine : 1,5 mg/kg/j                      — Adulte : 100 mg/j
  - ou – Proguanil : 3 mg/kg/j                      — Adulte : 200 mg/j
  - ou Association Chloroquine + Proguanil
- **ZONE À RÉSISTANCE FRÉQUENTE ET MULTIRÉSISTANCE :**  
**PAYS DU GROUPE III<sup>1</sup>**
  - Méfloquine : 4 mg/kg/semaine                      — Adulte : 250 mg/semaine

— Seuls la chloroquine et le proguanil ne présentent aucun risque de toxicité chez la femme enceinte et le jeune enfant.

Pour tous les antimalariques, excepté la méfloquine, la prophylaxie doit débiter le jour de l'arrivée en zone impaludée, être continuée pendant tout le séjour et se poursuivre pendant quatre semaines après le retour.

Pour la méfloquine, la prophylaxie doit être commencée 2 semaines avant le départ pour tester son acceptabilité et obtenir un taux sérique efficace dès le 7ème jour de séjour en zone impaludée ; elle sera poursuivie pendant le séjour et 3 semaines après le retour.

— Dans les régions de forte transmission, limitrophes de zones où *P. falciparum* est chloroquino-résistant, certains prescrivent l'association chloroquine-proguanil ; on évite ainsi d'avoir à modifier une stratégie en cas d'émergence de chloroquino-résistance et on bénéficie de l'action étioprophylactique du proguanil.

— Dans les régions où la transmission est peu importante et où *P. falciparum* est chloroquino-résistant, il est souhaitable d'utiliser une prophylaxie dont la toxicité est faible puisque le risque d'infection est peu élevé. On utilisera alors chloroquine ou proguanil en se munissant d'un médicament de réserve pour un traitement éventuel d'un accès palustre ou d'un état fébrile.

#### 2.4.2. CHIMIOPROPHYLAXIE POUR LES SÉJOURS SUPÉRIEURS À 3 MOIS

Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé en date du 1er Janvier 1990, la chimioprophylaxie ne devrait pas être proposée aux personnes séjournant plus de 6 mois en zone d'endémie. Si une fièvre ne peut bénéficier d'un diagnostic précis et d'un traitement spécifique par les structures sanitaires locales, l'attitude sera alors le traitement présomptif de la fièvre.

Pour le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, la chimioprophylaxie doit toujours pouvoir être proposée au moins au début du séjour. Elle doit être personnalisée selon la psychologie du voyageur, les zones de séjour, les modes de vie...

Si une chimioprophylaxie est jugée nécessaire, la chloroquine ou le proguanil reste des produits utiles. La méfloquine ne doit pas être prescrite pour des séjours prolongés en raison du risque d'induction de résistance, et des inconnus qui persistent sur sa tolérance au long court.

#### 2.4.3. LE TRAITEMENT PRÉSOMPTIF : MÉDICAMENT THÉRAPEUTIQUE DE RÉSERVE.

— Lorsque les voyageurs se rendent dans des régions où la chimioprophylaxie n'offre pas une protection fiable, on peut proposer de se munir de doses

1. Voir la liste des pays pour chaque groupe dans le chapitre : « Chimiorésistance des Plasmodiums ».

thérapeutiques d'un antipaludique afin de traiter, en automédication, toute fièvre, vérifiée, présumée d'origine palustre. L'utilisation de cette stratégie suppose une bonne éducation du voyageur et ne doit pas être généralisée à toutes les situations.

— Le traitement présomptif ne doit être proposé que pour les sujets se rendant dans des régions où il est difficile d'accéder à des moyens diagnostiques et thérapeutiques. Dans les zones où la transmission du paludisme est faible, comme certaines parties d'Asie du sud-est par exemple, le traitement présomptif sera préconisé seul sans recours à la chimioprophylaxie. La chimioprophylaxie sera associée au médicament de réserve pour les voyageurs se rendant dans des zones où la transmission du paludisme *P. falciparum* est élevée et où le médicament prescrit à titre prophylactique est inefficace dans un nombre important de cas.

#### Médicaments thérapeutiques de réserve

**ZONE À RÉSISTANCE RARE OU MODÉRÉE : PAYS DU GROUPE II**  
Quinine ou Sulfadoxine-Pyriméthamine ou Méfloquine

**ZONE À RÉSISTANCE FRÉQUENTE ET MULTIRÉSISTANCE**  
Halofantrine ou Méfloquine ou Quinine

— Ces médicaments sont prescrits avant le départ et doivent être utilisés à dose thérapeutique.

#### 2.4.4. CAS DES SUJETS EXPATRIÉS RÉSIDANT EN ZONE D'ENDÉMIE

— Pour les sujets expatriés résidant en zone d'endémie palustre l'attitude peut être modulée. Le séjour est habituellement supérieur à un ou deux ans ; les sujets ont en général une meilleure connaissance du paludisme et de l'utilisation des antipaludiques que les voyageurs ; la majorité d'entre-eux pratique depuis longtemps le traitement systématique des états fébriles.

La stratégie du traitement présomptif des fièvres apparaît donc la mieux adaptée à cette situation. On assiste cependant actuellement à une utilisation trop systématique de produits tels que la méfloquine ou l'halofantrine. Une information doit donc être donnée pour limiter l'utilisation de ces produits aux seules indications utiles et pour préconiser de consulter un médecin pour permettre un diagnostic précis de l'état fébrile et un traitement spécifique adéquat. Pour les enfants de 0 à 4 ans il paraît plus prudent de réaliser une chimioprophylaxie.

#### 2.4.5. PRÉVENTION INDIVIDUELLE : CONCLUSION

On observe une aggravation de la situation du paludisme due en partie à l'extension géographique des résistances de *P. falciparum* à la chloroquine. Parallèlement, le nombre de sujets effectuant des séjours en zones impaludées augmente régulièrement depuis quelques années. Il est donc nécessaire de préciser aux voyageurs les recommandations en matière de chimioprophylaxie, de les adapter à chaque situation, de les personnaliser.

— La chimioprophylaxie reste la règle pour la prévention médicamenteuse du voyageur ; elle doit cependant être limitée au cas où le risque d'infection est *a priori* supérieur au risque d'effets secondaires liés à la prise médicamenteuse.

— Le traitement présomptif doit être réservé à des cas particuliers.

Avec le développement de la chimio-résistance de *P. falciparum* et en l'absence d'un produit non toxique et n'induisant pas de résistance, cette stratégie du traitement présomptif va se développer surtout pour les séjours prolongés. Lorsque l'infrastructure sanitaire le permet, il faut conseiller au voyageur de consulter un médecin pour affirmer le caractère palustre de la fièvre et permettre un traitement adapté.

On ne dispose actuellement que d'un éventail limité de médicament et aucun malheureusement ne permet de prévenir l'infection avec une certitude absolue. Il est donc nécessaire de redécouvrir les moyens de protection individuelle contre les moustiques. Le premier conseil à donner au voyageur se rendant en zone impaludée est de se protéger la nuit par des méthodes réduisant les contacts hommes-moustiques : insecticides, répulsifs, moustiquaires qui peuvent être imprégnées d'insecticides, logement de préférence dans des pièces climatisées et/ou dont les ouvertures sont équipées de treillis anti-moustiques. Cette action antivectorielle minimise le risque d'être piqué par l'anophèle femelle et donc d'être infecté (Cf : infra 3.2.4.).

L'utilisation de la chimioprévention ne doit être proposée et préconisée que comme le complément à la protection anti-moustiques ou lorsqu'il est impossible au voyageur d'éviter un risque élevé d'exposition.

## 2.5. LA CHIMIOPRÉVENTION COLLECTIVE

La prévention collective s'adresse aux populations autochtones qui vivent en zone d'endémie palustre. Elle a pour but le contrôle du paludisme par la lutte antivectorielle (Cf : 3. La lutte et protection contre les vecteurs) et par l'utilisation de médicaments contre le plasmodium. L'éducation sanitaire des populations, l'intégration dans le cadre des soins de santé communautaires favorisent ce contrôle. Le développement socio-économique, l'urbanisation, l'amélioration de l'hygiène participent aussi à la régression et au contrôle des paludismes.

**LA CHIMIOPRÉVENTION COLLECTIVE a pour objectif la réduction de la morbidité et de la mortalité paludéennes**

Trois stratégies médicamenteuses peuvent être préconisées :

- Le diagnostic et traitement de tous les cas de paludisme-maladie.
- Le traitement systématique des états fébriles.
- La chimioprophylaxie collective.

Ces stratégies ont chacune des indications particulières et doivent être adaptées aux situations épidémiologiques.

### 2.5.1. LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DES CAS DE PALUDISME-MALADIE

C'est la stratégie idéale puisqu'à un diagnostic précis, on répond par un traitement spécifique. La pression sélective médicamenteuse qui favorise la sélection des souches plasmodiales résistantes est ici la plus faible. Cette stratégie ne peut être préconisée que s'il existe un personnel médical formé au diagnostic biologique du paludisme avec le matériel nécessaire pour la réalisation et l'analyse des étalements sanguins. Pour les pays d'endémie palustre, cette situation est malheureusement rarement rencontrée en zone rurale, là où le risque de l'infection est le plus fort. Cependant, avec le développement des infrastructures sanitaires, avec la formation des personnels de plus en plus nombreux, c'est cette stratégie que les services de santé tentent de développer.

### 2.5.2. LE TRAITEMENT SYSTÉMATIQUE DES ÉTATS FÉBRILES

Le traitement systématique de toute fièvre réalise un traitement présomptif des cas de paludisme-maladie.

C'est la stratégie médicamenteuse adoptée par la majorité des états des zones impaludées qui ne bénéficient pas d'une infrastructure médicale suffisante pour envisager un diagnostic étiologique des fièvres.

— Cette stratégie présente de nombreux avantages :

- Elle est efficace, car, par le traitement précoce de la la fièvre, elle réalise une prophylaxie du neuropaludisme dû à *P. falciparum* et donc de la létalité paludéenne.

- Immunologiquement, elle préserve l'état de prémunition ou l'acquisition de l'immunité spécifique antipalustre chez l'enfant.
- Elle est à la fois bien perçue et bien acceptée par les populations puisqu'une action thérapeutique simple est instaurée en réponse à une symptomatologie bien connue et facilement identifiable, la fièvre ; cette stratégie est souvent spontanément adoptée par les populations dans la mesure où elles disposent d'antipaludiques de synthèse et/ou de fébrifuges naturels.
- Elle est moins onéreuse qu'une stratégie de chimioprophylaxie de masse et demeure plus compatible avec les moyens financiers des états concernés.
- Elle est réalisable à grande échelle. Elle nécessite la formation brève de collaborateurs (agents de santé communautaires, matrones, instituteurs, etc.) pour la gestion et la distribution à bonne dose des médicaments dans les zones non couvertes par les implantations habituelles d'infirmières ou de dispensaires. Du fait de cette bonne faisabilité, elle s'intègre parfaitement dans l'optique du développement des soins de santé communautaires et dans le cadre des stratégies régionales pour le développement.
- Elle a l'inconvénient d'exercer une pression sélective médicamenteuse favorisant la sélection de souches résistantes ; mais cette pression sélective est sans doute plus faible que celle créée par une chimioprophylaxie de masse. Pour diminuer ce risque de sélection de souches résistantes, il faut chaque fois que cela est possible, utiliser le recours au moyen de diagnostic biologique pour rechercher l'étiologie palustre d'une fièvre.

#### LES ANTIPALUDIQUES UTILISÉS

Le choix et la posologie des antipaludiques doit tenir compte du niveau de chimio-sensibilité des souches locales de *P. falciparum*. Ceci démontre l'importance de la surveillance épidémiologique de la chimio-résistance pour moduler la stratégie médicamenteuse.

— Dans les pays du groupe I où la chloroquino-résistance de *P. falciparum* n'a pas encore été décrite, on utilisera la chloroquine à la dose de 10 mg/kg en une prise unique chez les sujets immuns. Cette dose sera prescrite deux jours de suite (20 mg/kg au total) chez les enfants. Pour éviter l'émergence de souches moins sensibles, certains préfèrent administrer 25 mg/kg répartis en 3 prises (10, 10 et 5) en 3 jours, schéma dont l'observance est aléatoire.

— Dans les pays du groupe II où la chloroquino-résistance reste rare ou modérée, on doit préconiser la chloroquine à une posologie de 25 à 35 mg/kg en 3 à 5 jours.

— Dans les pays du groupe III, il faut dans la mesure du possible pouvoir apporter la preuve parasitologique du cas, car la « faisabilité » du traitement est plus difficile. On peut utiliser la quinine, la sulfadoxine-pyriméthamine, des associations diverses.

#### APPLICATIONS

— Lorsque la fièvre est isolée, le traitement par antipaludique oral est préconisé seul.

— En cas de fièvre associée à des vomissements, un traitement parentéral par quinine I.M. est préférable voire obligatoire et la réhydratation conseillée.

— En cas de fièvre associée à des troubles de la conscience, le traitement parentéral est obligatoire avec si possible une réanimation médicale.

#### 2.5.3. LA CHIMIOPROPHYLAXIE COLLECTIVE

La chimioprophylaxie permet de lutter à la fois contre la morbidité et la mortalité palustre mais son application en stratégie de masse pose un certain nombre de problèmes : définition exacte des populations cibles, conséquences sur l'état immunitaire des individus et sur le développement des résistances des souches de *P. falciparum* aux antimalariques, « faisabilité » réelle de cette stratégie sur le terrain, coût important enfin pour la réalisation en campagne de masse.

Cette chimioprophylaxie collective était classiquement réalisée chez les enfants de moins de 5 ans, chez les femmes enceintes habituellement à partir du cinquième mois de grossesse et dans certains groupes professionnels.

Cette stratégie, lorsqu'elle est correctement réalisée, augmente, surtout chez les enfants, le risque de sélection des souches de *P. falciparum* résistantes à l'antimalarique ; elle retarde l'acquisition de l'immunité, meilleur rempart contre les risques du paludisme mortel.

On connaît la gravité de l'affection chez la femme enceinte, ses conséquences néfastes sur le nouveau-né ; une chimioprophylaxie évite ces risques mais diminue le niveau immunitaire de la mère et donc la transmission passive de l'immunité spécifique au nouveau-né.

En Afrique, l'antipaludique utilisé était la chloroquine à la posologie de 5 à 10 mg/kg per os en une prise hebdomadaire, en stratégie de masse.

*La chimioprophylaxie de masse n'est plus préconisée actuellement comme stratégie médicamenteuse prioritaire. Elle garde cependant des indications pour certains groupes à risque.*

Indications actuelles de la chimioprophylaxie collective :

- Les femmes enceintes dès constatations de l'état de grossesse.
- Certains groupes professionnels se déplaçant temporairement d'une zone non ou peu impaludée à une zone où la transmission est intense (travailleurs dans les chantiers, militaires en manœuvre, ouvriers agricoles, ouvriers défrichant les forêts et construisant les routes, etc.).
- Une chimioprophylaxie sera systématiquement instituée quelque soit l'âge à l'occasion de tout événement pathologique qu'il s'agisse d'états infectieux, d'actes chirurgicaux, de traumatismes, toutes causes favorisant la survenue d'accès palustre chez des sujets le plus souvent porteurs asymptomatiques de plasmodium.

Le choix du médicament :

Si le clinicien dispose d'un éventail d'au moins 6 produits qu'il peut utiliser selon les cas particuliers, l'homme de santé publique qui organise une chimioprophylaxie collective ne pourra atteindre son objectif que s'il parvient à disposer d'un médicament ayant une action suppressive rapide et complète, de toxicité nulle, d'un prix modéré, facile à utiliser et n'induisant pas ou peu de chimio-résistance. Ce produit n'existe pas.

C'est la chloroquine qui s'en rapproche le plus et on l'utilisera dans les pays sans chloroquino-résistance ou avec chloroquino-résistance modérée.

Les autres médicaments ne peuvent être préconisés, soit parce qu'ils entraînent des effets indésirables graves, soit parce qu'ils induisent rapidement une chimio-résistance.

Aussi, dans les pays à prévalence élevée et à haut niveau de chloroquino-résistance, on adoptera pour les groupes à risques, la stratégie nouvelle de traitement systématique des fièvres.

#### 2.5.4. ADAPTATION DES STRATÉGIES AUX ZONES ÉCOLOGIQUES

— En Afrique sub-saharienne, la transmission anophélienne est stable et intense. *P. falciparum* est l'espèce la plus fréquente. En milieu rural, les moyens diagnostiques sont peu développés alors que l'incidence du paludisme-maladie est forte. Les stratégies de traitement présomptif de la fièvre et de la chimioprophylaxie chez la femme enceinte sont adaptées à cette situation. Cependant, s'il est logique d'appliquer ces stratégies tout au long de l'année là où la transmission est permanente, on ne devrait les préconiser que pendant les saisons de transmission dans les régions sahéliennes (transmission épisodique, un à trois mois dans l'année) et dans les zones de savane (transmission à recrudescence saisonnière 4 à 6 mois dans l'année). En milieu urbain, le risque d'infection paludéenne est faible, voire nul ; les moyens de

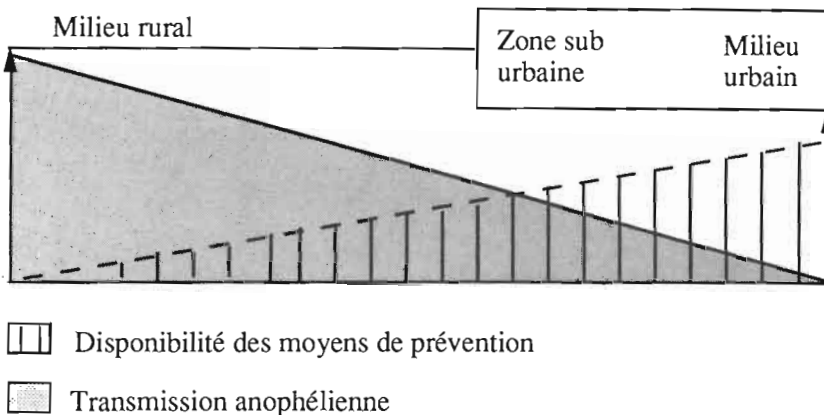


diagnostic sont par contre plus développés et le recours au diagnostic biologique devrait être plus systématique pour éviter une surconsommation d'antipaludiques.

— Dans d'autres régions impaludées, la transmission est instable (Thaïlande, Asie du sud-est non insulaire, Chine méridionale, Sri Lanka, régions d'Amérique du sud). Elle est focalisée, relativement faible dans les villes et même les villages, ou souvent liée à une exposition professionnelle ; les espèces dominantes sont *P. vivax* et *P. falciparum*. La population n'étant pas ou mal immunisée, les cas sont observés à tout âge ; les femmes enceintes sont exposées à un risque très élevé d'infections graves. Les moyens diagnostiques sont plus développés que dans les régions africaines à paludisme stable et le diagnostic microscopique est couramment pratiqué. Aussi, dans ces régions à paludisme instable, faut-il développer le diagnostic microscopique et la recherche d'autres techniques de diagnostic simple et fiable.

— La lutte antipaludique doit être conduite en priorité en zone rurale, le paludisme étant une endémie essentiellement rurale. Un paradoxe actuel de la prévention est qu'elle est menée surtout en milieu urbain là où le risque paludéen est le plus faible (Fig. 35).

FIGURE 35  
RISQUE DE TRANSMISSION DU PALUDISME ET MOYENS DE PRÉVENTION EN  
FONCTION DU MILIEU.



#### 2.5.5. PRÉVENTION COLLECTIVE ET SOINS DE SANTÉ PRIMAIRES

Compte-tenu de la faible infrastructure sanitaire de la plupart des pays des zones d'endémie palustre, il est nécessaire pour assurer le contrôle des paludismes de s'appuyer sur les soins de santé primaires (S.S.P.).

La notion de S.S.P. signifie une participation active des populations au développement sanitaire et social, par l'utilisation de techniques pratiques, scientifiquement valables, socialement acceptables, à un coût supportable pour la société.

Le développement des S.S.P. implique que le reste du système de santé soit organisé de manière à soutenir et à favoriser leur essor. Par exemple, un responsable national coordonne les activités de lutte, relayé par des responsables régionaux qui s'appuient sur les hôpitaux, centres de santé, puis infirmeries périphériques. Les S.S.P., avec intervention des agents de santé (A.S.) se développent par l'intermédiaire des infirmiers des centres périphériques, qui participent à la formation des A.S. et les supervisent régulièrement. Il y a ainsi décentralisation progressive des activités de santé qui s'appuient sur des structures solides déjà en place.

L'éducation sanitaire des populations, la formation des personnels sont indispensables pour assurer l'efficacité de la lutte antipaludique.

Actuellement, l'aspect le plus difficile de la lutte antipaludique est celui de l'approvisionnement régulier des zones rurales en antimalarique. En effet, la

consommation du produit est plus liée à sa disponibilité qu'à son coût financier.

Plusieurs solutions sont envisageables :

- contrôle total par les systèmes de santé nationaux avec intervention au niveau local des A.S. pour la distribution des médicaments. Il faut noter le rôle non négligeable des circuits non médicaux qui procurent des produits à bas prix, mais dont la qualité n'est pas garantie ;

- libéralisation complète de la vente ;

- création au sein de chaque village d'un dépôt pharmaceutique tenu par un A.S. habilité à ne vendre que certains médicaments. Le fonctionnement de ce dépôt peut être sous contrôle financier des villageois, du système de santé du pays, ou entièrement privatisé.

L'avis des populations est primordial dans le choix de la stratégie.

#### 2.5.6. CHIMIOPRÉVENTION COLLECTIVE : CONCLUSIONS

- L'objectif de la chimioprévention collective est de lutter contre la morbidité et la létalité paludéenne.

L'action doit être adaptée aux différentes situations tenant compte de l'extrême hétérogénéité des paludismes et doit être intégrée dans le cadre des soins de santé communautaire. Une surveillance épidémiologique de la chimio-sensibilité de *P. falciparum* permet de moduler le choix et la posologie des antimalariques disponibles.

L'amélioration des services de santé des pays impaludés devrait permettre d'étendre la possibilité du recours au diagnostic correct des cas de paludisme. La stratégie du traitement présomptif des fièvres pourra alors progressivement être remplacé par celle de diagnostic et traitement des cas de paludisme-maladie ; la baisse de la consommation des antipaludiques permettra ainsi de diminuer les risques de sélection de souches de *P. falciparum* chimio-résistantes.

#### BIBLIOGRAPHIE

- BAUDON D., CARNEVALE P., AMBROISE-THOMAS, ROUX J., « La lutte antipaludique en Afrique : de l'éradication du paludisme au contrôle des paludismes. », Rev. Épidém. et Santé Publ., 1987, 35, 401-415.
- BRUCE-CHWATT L.J., BLACK R.H., CANFIELD C.J., CLYDE D.F., PETERS W., WERNSDORFER W.H., « Chimiothérapie du paludisme. », 2ème éd. O.M.S., Genève, 1984, 275p.
- O.M.S., « Diagnostic du paludisme. », WHO/MAL, 1988, 1045, 40p.
- O.M.S., « Bases pour l'élaboration de recommandations concernant la protection contre le paludisme des voyageurs effectuant de courts séjours. », WHO/MAL, 1987, 1040, 35p.

### 3. LA LUTTE ET PROTECTION CONTRE LES VECTEURS (J. MOUCHET ET P. CARNEVALE)

La lutte contre les vecteurs a pour but de diminuer et si possible de supprimer la transmission du parasite dans une communauté, donc de prévenir l'infection de tout membre de cette communauté.

La lutte contre les anophèles peut s'adresser soit au stades larvaires, soit aux stades insectes adultes. La protection individuelle ou collective s'adresse aux stades adultes, seuls vecteurs.

Lutte ou protection font appel à des produits chimiques, insecticides et répulsifs, à des agents biologiques, à des moyens mécaniques, qu'il importe de décrire avant de passer aux opérations de lutte elles-mêmes.

### 3. 1. LES OUTILS DE LA LUTTE

#### 3.1.1. LES INSECTICIDES

##### 3.1.1.1. Les différents composés (Fig. 36)

Les insecticides végétaux (nicotine, roténone), bien que connus depuis longtemps n'ont guère été utilisés contre les vecteurs. Seul le pyrèthre figurait comme antiparasitaire dans la pharmacopée chinoise. Les huiles minérales ont été employées dès la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle ; elles forment un film à la surface de l'eau, qui empêche les larves de moustiques de respirer. Les lécithines, en couches monomoléculaires, produisent le même effet ; elles sont au stade expérimental.

Le vert de Paris, acéto-arséniate de cuivre, a connu un succès éphémère comme antilarvaire entre les deux guerres mondiales.

Les composés organo-chlorés, le D.D.T. et le gamma H.C.H. (lindane), premiers insecticides synthétiques, ont provoqué une révolution dans la lutte antivectorielle. Leur emploi comme larvicides a été rapidement abandonné, mais ils gardent encore toute leur valeur dans les traitements intra-domiciliaires.

La résistance généralisée des anophèles à la dieldrine a rendu caduc, dès 1965, l'usage de ce produit, pourtant très performant.

Parmi les quelques centaines de composés organo-phosphorés actuellement sur le marché, seuls concernent la lutte antipaludique : la malathion, peu toxique, le fénitrothion, et quelquefois le pirimiphos-méthyl pour les traitements intra-domiciliaires ; le témephos (Abate<sup>®</sup>) larvicide des eaux non polluées ; le dichlorvos, insecticide gazeux, absorbé sur des résines, qui se sublime dans les locaux fermés.

Deux carbamates, le propoxur et le bendiocarb, sont utilisables pour les pulvérisations intra-domiciliaires.

Les pyrèthroïdes synthétiques ont été mis au point à partir des modèles constitués par les pyrèthrines. Les bioallethrines, l'esbiothrine, dénués de toxicité et peu stables à l'air, se subliment à 120°C et entrent dans la composition des tortillons fumigènes, des plaquettes à chauffer et des bombes insecticides. La perméthrine, et surtout la deltaméthrine, la lambdacyhalothrine, le cyfluthrine, les plus puissants des insecticides disponibles, ont été utilisés ou sont testés pour les traitements intra-domiciliaires.

Les inhibiteurs de croissance (I.G.R.) étaient à l'origine des analogues ou des homologues des hormones des insectes. Un très gros effort de recherche de l'industrie a abouti à la production de molécules très actives comme antilarvaires, à de très faibles doses. La plupart sont au stade expérimental et aucun n'est opérationnel dans le domaine de la lutte antipaludique ; le méthoprène, sur le marché depuis plus de 15 ans, bien que recommandé pour le traitement des eaux de boisson, ne constitue qu'un outil d'appoint.

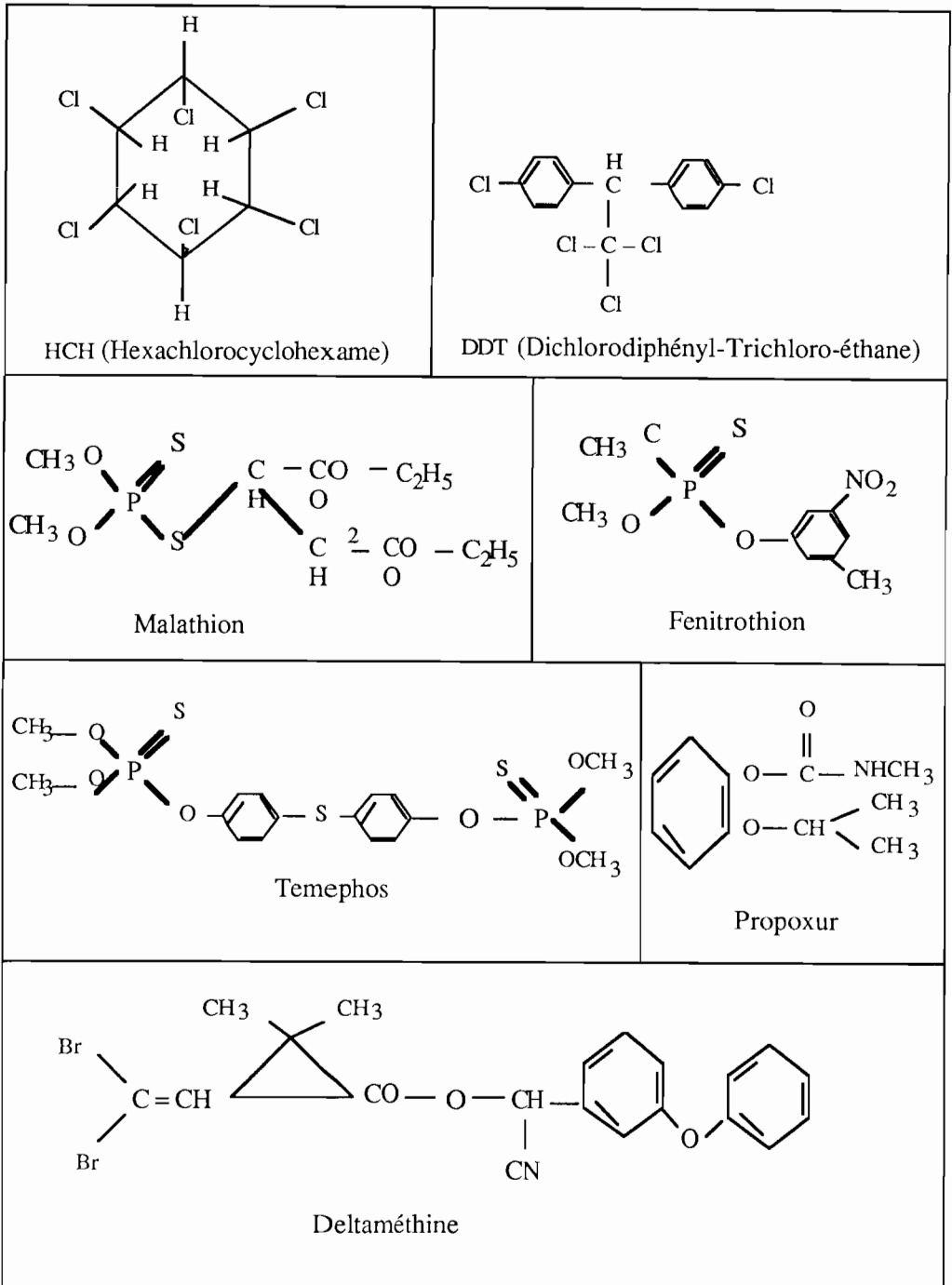
##### 3.1.1.2. Les formulations et les appareils d'épandage

Les poudres mouillables (WDP, abréviation anglaise figurant sur beaucoup de produits commercialisés) sont les véhicules des insecticides destinés aux traitements intra-domiciliaires. L'excipient est une poudre inerte additionnée d'un agent tensio-actif, comme le trition X100, qui augmente la dispersibilité du produit actif dans l'eau.

Dans les concentrés émulsionnables (E.C.), le produit est introduit dans un solvant organique, comme le kérosène, additionné d'un agent tensio-actif. Les E.C. ont les mêmes indications que les poudres mouillables, mais ils ne laissent pas de trace sur les murs ; ils sont employés pour l'imprégnation des moustiquaires. Ce sont aussi des supports de larvicides.

La teneur en matière active des poudres mouillables est de 80 % pour le bendiocarb, 75 % pour le D.D.T., 50 % pour le malathion et le pirimiphos-méthyl, 40 % pour le fenitrothion et le lindane, 2,5 % pour la deltaméthrine ; elle figure en général sur les emballages. Les formulations pour les traitements sous faible volume

FIGURE 36  
FORMULES DES INSECTICIDES UTILISÉS EN LUTTE ANTIPALUDIQUE



(U.L.V. : Ultra Low Volume), par avion ou voie terrestre, sont plus concentrées ; c'est ainsi que le malathion est à 98 %, c'est-à-dire pratiquement pur.

Les granules larvicides sont des argiles neutres sur lesquelles sont adsorbés des insecticides ; les granules de temephos contiennent 1 % de matière active.

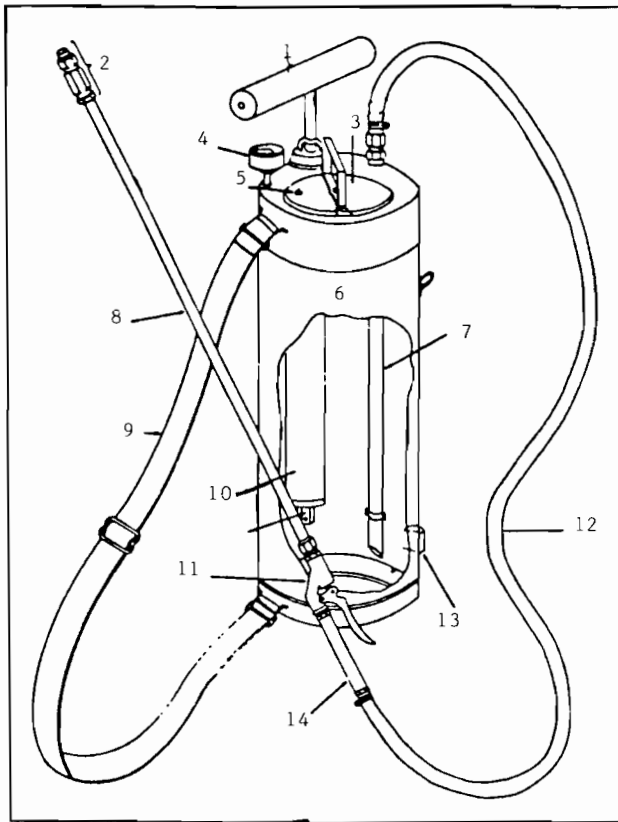
Les tortillons insecticides sont composés d'un support de résine qui se consomme en 6 à 8 heures, libérant les bioalléthrine ou l'esbiothrine qui lui sont incorporées à raison de 0,1 %. Les tablettes insecticides placées sur des résistances chauffantes libèrent les mêmes produits, qui se subliment à 120°C. Les plaquettes de résine imprégnées de dichlorvos « relarguent » le produit actif en plusieurs semaines.

Les bombes aérosols sont à base de carbamates (propoxur), de composé organo-phosphorés (dichlorvos) ou de pyréthrinoides (bioallethrine, perméthrine, deltaméthrine), véhiculés par du fréon ou du propane sous pression.

Les peintures insecticides à base de polyvinyl, contenant des composés organo-phosphorés, des pyréthrinoides, voire organo-chlorés, ont fait de gros progrès puisqu'on parle d'une durée d'activité de deux ans. Les productions des diverses firmes ont des performances très inégales.

Les pulvérisations intra-domiciliaires sont exécutées avec les pulvérisateurs à pression préalable portés à dos d'homme. (Fig. 37)

FIGURE 37  
PULVÉRISATEUR À PRESSION PRÉALABLE



O.M.S. 1963 (d'après Bruce-Chwatt, *Essential malariology*, 1985)

1 : poignée de mise en pression ; 2 : buse ; 3 : couvercle du réservoir d'insecticide ;  
4 : manomètre ; 5 : valve de sécurité en cas de surpression ; 6 : corps du réservoir sous  
pression ; 7 : tube plongeur ; 8 : lance ; 9 : bretelle d'épaule ; 10 : cylindre de pompe ;  
11 : valve de réglage du débit ; 12 : tube souple ; 13 : stockage des buses ; 14 : poignée de la  
lance.

Les traitements spaciaux sont exécutés avec une grande variété de nébulisateurs et atomiseurs, portés à dos d'homme, tractés ou montés sur des aéronefs ; ils sont plus utilisés pour la destruction des nuisances que dans le cadre de la lutte antipaludique *stricto sensu*.

### 3.1.1.3. Mode d'action des insecticides et résistance

Chez les arthropodes, le D.D.T. est un poison du nerf modifiant la répartition des ions K. Les organo-phosphorés sont des inhibiteurs de la cholinestérase, de même que les carbamates. Les pyréthriinoïdes ont une action très rapide, dite « knock-down » ; ils provoquent une modification de la perméabilité de la gaine nerveuse aux ions K et Na entraînant un déséquilibre entre-eux.

Dès 1953, en Grèce, on a observé des résistances d'*Anopheles sacharovi* au D.D.T., c'est-à-dire que certaines populations de ces insectes avaient la faculté de tolérer des doses d'insecticides qui auraient été létales pour une population normales de la même espèce. Depuis lors, de nombreuses espèces d'anophèles ont développé des résistances vis-à-vis de la plupart des produits d'usage courant (Tableau 29). La résistance à un produit d'une classe entraîne celle à la plupart des produits de la même classe ; c'est la résistance croisée. Une exception notable : la résistance au malathion n'entraîne généralement pas celle aux autres organo-phosphorés, et vice versa. Certaines espèces peuvent être résistantes à plusieurs classes d'insecticides ; elles sont dites multirésistantes.

Les méthodes pour mesurer la sensibilité des anophèles, et donc détecter leur résistance, ont été codifiées par l'O.M.S. dès 1960. On expose les adultes ou les larves à des doses croissantes d'insecticides pour déterminer les concentrations qui tuent 50 et 95 % des spécimens exposés (concentration létales 50 et 95, CL 50 et CL 95) et on établit sur papier *log probit* la ligne de régression. Une augmentation significative des CL 50 et des CL 95 ou un aplatissement de la ligne de régression signent une résistance. Pour faciliter le travail de terrain, on a déterminé des concentrations discriminatoires (tableaux ci-dessous), voisines ou légèrement supérieure à la CL 95. En exposant 20 à 50 anophèles à cette dose discriminatoire, on peut établir sinon une certitude, au moins une suspicion, lorsque plus de 25 % des spécimens testés survivent.

Le matériel pour les tests est fourni par l'O.M.S. (Division de lutte contre les maladies tropicales ; Unités de Recherche Opérationnelle, Genève) ; il est accompagné d'une notice détaillée sur l'exécution et l'interprétation du test.

La résistance est provoquée par deux types de processus génétiquement contrôlés, l'un enzymatique, l'autre physiologique. Dans le premier cas, les insectes mutants possèdent un équipement enzymatique qui leur permet de détoxifier des quantités d'insecticides normalement létales ; c'est le mécanisme résistance au D.D.T. (*pro parte*), aux organo-phosphorés, aux carbamates. Dans le deuxième cas, la gaine nerveuse perd sa perméabilité aux insecticides et ne leur permet plus d'atteindre leur site d'action ; ce mécanisme, codé par un gène dit Kdr (Knock-down resistance), est à l'origine des résistances aux pyréthriinoïdes et de certaines formes de résistance au D.D.T. éventuellement croisées avec les précédentes. Ce dernier type de résistance n'a pas encore été mis en évidence chez les anophèles.

L'insecticide ne provoque pas les résistances mais sélectionne les mutants spontanés qui, favorisés par leur meilleure adaptation à un « milieu toxique », ont tendance à supplanter la population originelle. Lorsque la pression insecticide cesse, la résistance régresse, mais le gène reste présent dans la population qui peut développer à nouveau une résistance dès la reprise des traitements.

1. Informations tirées du 10ème rapport du Comité OMS d'Experts de la Biologie des Vecteurs et de la Lutte antivectorielle (1986), Ser. Rapp. Tech., 737, Annexe 2.

TABLEAU 29  
 PRINCIPALES ESPÈCES D'ANOPHÈLES VECTEURS RÉSISTANTES AUX  
 INSECTICIDES, PAR PAYS OU RÉGIONS\*

ESPÈCE	DDT***	MALATHION	FENITROTHION	PROPOXUR	PYRETHRI NOIDE
<i>An. aconitus</i>	Indonésie				
<i>An. albimamus</i>	Amérique Centrale. Haïti. Colombie. Rép. Dominicaine.	Amérique Centrale	Amérique Centrale	Amérique Centrale	
<i>An. arabiensis**</i>	Sénégal. Soudan.	Soudan			Soudan
<i>An. culicifacies</i>	Afghanistan. Inde. Birmanie. Pakistan. Sri Lanka. Népal.	Inde	Inde		
<i>An. fluviatilis</i>	Inde				
<i>An. gambiae s.l.**</i>	Toute l'Afrique continentale				
<i>An. labranchiae</i>	Maghreb				
<i>An. philippinensis</i>	Inde				
<i>An. pseudopuncti- pennis</i>	Mexique. Pérou				
<i>An. pulcherrimus</i>	Afghanistan. Irak.				
<i>An. sacharovi</i>	Grèce. Moyen-Orient.		Grèce. Liban. Turquie. Syrie.	Grèce. Turquie.	
<i>An. sinensis</i>	Chine. Japon. Viet-Nam	Chine. Japon.	Corée		
<i>An. stephensi</i>	d'Arabie à Inde.	Inde. Iran. Irak. Pakistan.	Inde. Iran. Irak		Pakistan.
<i>An. sundaicus</i>	Indonésie. Malaisie.				

\* Tableau tiré du 5ème rapport du Comité OMS d'Experts de la Biologie des Vecteurs et de la lutte antivectorielle, 1980, Série. Rapp. Tech., 655.

\*\* Dans la plupart des tests effectuées sur des anophèles du complexe *An. gambiae*, la détermination cytogénique n'a pas été faite et le terme *An. gambiae s.l.* peut englober *An. arabiensis*.

\*\*\* La résistance à la dieldrine n'a pas été prise en compte car elle est quasi-généralisée et ce produit n'est plus employé. Elle entraîne une résistance croisée au HCH.

Chez les anophèles, les résistance sont sélectionnés le plus souvent par les traitements agricoles du coton et du riz, qui contaminent les gîtes larvaires et y exercent une forte pression sélective.

On a parlé de résistance de comportement pour les espèces qui, après traitements des maisons, ont adopté un comportement exophile. Le plus souvent, il s'agissait d'un mélange d'espèces jumelles ou de de cytotypes dont les formes endophiles furent éliminées, seules les exophiles survivant. On ne peut cependant pas ignorer le cas troublant d'*An. minimus*, déjà mentionné (Cf: « Les vecteurs et la transmission », 6.3.3.).

**TABLEAU 30**  
*CONCENTRATION DISCRIMINATOIRES POUR ÉTABLIR LES SUSPICIONS DE RÉSISTANCES CHEZ LES ANOPHÈLES ADULTES<sup>1</sup>*

Insecticides	Concentration (%)	Durée d'exposition
DDT	4	1 h
Dieldrine	0,4	1 h
Malathion	5	1 h
Fenitrothion	1	2 h
Propoxur	0,1	1 h
Chlorphoxime	4	1 h
Perméthrine	0,25	1 h
Deltaméthrine	0,025	1 h

*DOSES DISCRIMINATOIRES POUR LES LARVES D'ANOPHÈLES*

Insecticide	Concentration (mg/l)	Durée d'exposition
DDT	2,5	24 h
Malathion	3,125	24 h
Fenitrothion	0,125	24 h
Themephos	0,25	24 h

3.1.1.4. Toxicité des insecticides et impact écologique

La toxicité des insecticides par voie orale pour les mammifères est déterminée par la D.I. sur le rat femelle (*Cf* : Tableau 31). Il faut également tenir compte de la toxicité cutanée faible pour le D.D.T. mais élevée pour certains produits comme le dichlorvos. Certains composés peu toxiques peuvent contenir des isomères plus toxiques dont la teneur est limitée par des spécifications internationales. Il faut signaler qu'au Pakistan, un pourcentage anormalement élevé d'isomalathion non détectable par les méthodes d'analyse en vigueur à l'époque avait accru la toxicité de formulations de malathion, habituellement sans danger, et provoqué plusieurs décès parmi le personnel chargé des pulvérisations.

**TABLEAU 31**  
*TOXICITÉ DES PRINCIPAUX INSECTICIDES UTILISÉS EN LUTTE ANTIPALUDIQUE, EXPRIMÉE EN DL50 ORALE POUR LE RAT FEMELLE (EN MG/KG)*

Produit	DL50 rat orale	Produit	DL50 rat orale
DDT	113	Propoxur	90
Gamma HCH	88	Bendiocarb	40
Malathion	2800	Bioalléthrine	845
Fenitrothion	800	Esbiothrine	670
Chlorphoxime	> 2500	Perméthrine	430
Temephos	8600	Deltaméthrine	135
Dichlorvos	56	Lambdacyhalothrine	1444

Dans les conditions d'utilisation, il faut tenir compte de la toxicité des formulations aux doses exigées pour les traitements. La deltaméthrine, qui a une toxicité triple de la perméthrine, est en fait plus facile à manier car les doses d'utilisation sont dix fois



## RECOMMANDATIONS DE L'O.M.S. POUR LE TRAITEMENT DES INTOXICATIONS PAR LES INSECTICIDES

## ORGANO-PHOSPHORÉS

Il existe 2 antidotes de l'intoxication par les organo-phosphorés. L'atropine s'oppose aux nombreux effets pharmacologiques de l'accumulation d'acétylcholine, et certains oximes sont capables de réactiver l'acétylcholinestérase en inversant la conjugaison qui s'est établie entre l'enzyme et la fraction de l'organo-phosphoré.

Si le malade a reçu sur le terrain un traitement d'urgence et si les symptômes ne disparaissent pas rapidement, ou si son état s'aggrave, il faut lui injecter à nouveau du sulfate d'atropine à intervalles rapprochés (toutes les 10 à 20 minutes) jusqu'à ce qu'il soit totalement atropinisé (pupilles dilatées, bouche sèche, pouls supérieur à 120/minutes). La quantité nécessaire peut même dépasser un total de 100 mg de sulfate d'atropine en 24 heures. L'état du malade peut s'aggraver ou s'améliorer pendant les 2 premiers jours ; il peut présenter soit des manifestations cholinergiques (en particulier myosis modéré et ralentissement du pouls (jusqu'à 90 au moins) ou des signes de légère intoxication par l'atropine (pouls supérieur à 140/minute, sécheresse de bouche et des bronches). Un surdosage est rarement grave, mais une dose insuffisante peut entraîner la mort.

## SOUVENT LES MALADES MEURENT DU FAIT D'UN TRAITEMENT INSUFFISANT PAR L'ATROPINE

Dans tous les cas d'intoxication grave ou progressive, il faut administrer un réactivateur de la cholinestérase, par exemple le pralidoxime (Contrathion®), si l'on peut s'en procurer, de préférence dans les huit heures après l'intoxication. La dose moyenne est de 1 g pour un adulte (jusqu'à 50 mg/kg pour les enfants) généralement administrée pour moitié en injection unique intramusculaire ou intraveineuse, et pour moitié en perfusion intraveineuse avec du serum glucosé et/ou du physiologique. Dans tous les cas graves, on peut répéter ce traitement 1 à 2 heures après, puis toutes les 10 à 12 heures si nécessaire, mais pas au-delà de 24 heures ou de 48 heures au plus. Le pralidoxime doit être administré très lentement. Si des troubles respiratoires apparaissent au cours de l'injection, ou après, une ventilation assistée sera instaurée.

## ADMINISTRER LES OXIMES TRÈS LENTEMENT ET OBSERVER LA RESPIRATION DU MALADE

En raison de leur effet dépressif sur la respiration, la morphine et les médicaments similaires sont contre-indiqués chez les malades intoxiqués par les organo-phosphorés.

En cas d'œdème pulmonaire, le traitement habituel sera institué, notamment aspiration et nettoyage bronchiques, ventilation avec pression positive en fin d'expiration, etc. De toutes façons, on appliquera les mesures de soutien habituelles, en plus du traitement par les antidotes.

## AUTRES INSECTICIDES

L'intoxication par les carbamates peut nécessiter le même traitement médicamenteux et de soutien que celle par les organo-phosphorés. La différence essentielle est que les oximes (pralidoxime) ne doivent pas être administrés.

IL NE FAUT PAS DONNER D'OXIMES AUX MALADES INTOXIQUÉS PAR LES CARBAMATES

En cas d'intoxication par les dinitrophénols, il est très important de mettre le malade au repos absolu. En aucun cas on ne doit l'autoriser à marcher ou à se livrer à un exercice physique quelconque. Il faut tout faire pour le rafraîchir au cours du transport.

moindres. Dans ces conditions, il serait plus judicieux de prendre en compte la toxicité de la formulation aux doses d'utilisation que la toxicité brute de la molécule.

Les personnels qui manipulent les insecticides doivent être munis de gants de caoutchouc, d'un masque appropriés à la toxicité du produit et de vêtements protecteurs. Il est recommandé de surveiller le niveau de leur cholinestérase s'ils sont en contact avec les organo-phosphorés. Lorsqu'il baisse au-dessous de 50 % de sa valeur avant l'exposition (Sér. Rapp. Tech. 622, 1982, Genève), il faut mettre le sujet au repos jusqu'à restauration de l'activité cholinestérasique.

En cas d'intoxication, les traitements symptomatiques non spécifiques sont évidemment de rigueur et sont pratiquement les seuls face aux produits organo-chlorés. Les recommandations de l'O.M.S. pour le traitement des intoxications par les insecticides organo-phosphorés et les carbamates figurent dans l'encart ci-contre.

Depuis que Rachel Carson écrivit le « Printemps silencieux », vision apocalyptique de l'impact des insecticides sur l'environnement, tout débat sur le sujet prend un tour passionnel. Il est vrai qu'en climat tempéré le D.D.T. s'accumule durablement dans les chaînes alimentaires et a, de ce fait, été banni de quelques pays industrialisés. Mais dans les régions tropicales le fort ensoleillement et les températures élevées entraînent une disparition beaucoup plus rapides des résidus de D.D.T. qui, de ce fait, ne s'accumulent plus dans l'environnement. Le D.D.T. reste recommandé pour les traitements intra-domiciliaires contre les anophèles partout où ceux-ci sont encore sensibles. Ce type d'application séquestre les insecticides, le D.D.T. comme les organo-phosphorés, les carbamates ou les pyréthrinoïdes, qui ne se déversent pas dans l'écosystème. Les traitements susceptibles de polluer l'environnement sont les nébulisations spatiales et les applications au niveau des gîtes larvaires. C'est pourquoi le Programme de lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest, dont la stratégie est basée sur des traitements antilarvaires hebdomadaires, a mis sur pied une importante unité de surveillance écologique du milieu aquatique. Après 10 ans d'utilisation intensive du téméphos, la biomasse des poissons n'avait pas été altérée et celle des invertébrés avait diminué de 20 à 30 %.

Cet exemple, pris hors du cadre de la lutte antipaludique, montre bien la nécessité d'une information objective pour ramener à sa juste importance la pollution de l'environnement par les insecticides. Par ailleurs, il faut rappeler que les opérations de santé publique consomment seulement 5 % des insecticides produits par l'industrie ; plus de 90 % sont utilisés en agriculture, souvent hors de tout contrôle au niveau des cultivateurs.

### 3.1.2. LES RÉPULSIFS

De très nombreux produits sont utilisés localement pour éloigner les moustiques ou les dissuader de piquer : l'essence de citronnelle en Europe, l'huile de palme en Guinée, la fumée de diverses essences et, en particulier, du « nimes ». Ils n'ont jamais fait l'objet d'évaluations sérieuses.

Au cours de la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale, les alliés popularisèrent le diméthylphthalate (D.P.) qui est toujours employé. Sa durée d'activité sur la peau est de 3 à 6 heures. Des milliers de produits ont été testés ; le dibutylphthalate, le dibutylène-N-tétrahydrofurfurole, l'isocinchomérone, le diéthyltoluamide (D.E.E.T.) ont des performances similaires au D.P. Des savons, contenant du D.E.E.T et de la perméthrine, sont à l'essai ; leur emploi semble *a priori* peu attrayant.

### 3.1.3. LES AGENTS DE LUTTE BIOLOGIQUE

Les seuls agents de lutte biologique réellement utilisés contre les vecteurs de paludisme sont les poissons larvivores. Les *Gambusia*, originaires d'Amérique, ont été introduits dans le bassin méditerranéen, à Madagascar, en Afghanistan, etc. Les citernes de Somalie ont été empoisonnées avec *Oreochromis spilurus*. Les guppies (*Lebistes reticulatus*) sont utilisées en Asie du sud-est, d'où ils sont originaires. Il est d'ailleurs recommandé d'utiliser des poissons autochtones pour éviter les déséquilibres écologiques que pourraient créer l'introduction d'espèces exogènes.

En Chine, on élève dans les canaux d'irrigation des carpes qui dévorent les herbes, laissant les larves de moustiques sans abri contre leurs prédateurs naturels.

L'efficacité des poissons est limitée par leur concordance écologique avec les larves de moustiques. Ils sont peu susceptibles d'être utilisés dans des mares temporaires, par exemple, comme celles qui servent de gîtes à *An. gambiae* en Afrique. Dans des pays à hiver froid, comme l'Afghanistan, il faut réempoisonner les systèmes d'irrigation au printemps. La possibilité d'utilisation des poissons doit être déterminée localement en fonction de l'écologie des vecteurs. Il faut garder en mémoire qu'ils ne constituent pas, à eux seuls, une panacée capable de résoudre tous les problèmes du paludisme. Les succès obtenus en Somalie avec *Oreochromis spilurus* dans des citernes souterraines, seules gîtes d'*An. arabiensis*, ou avec les *Gambusia* dans les oasis de Timimoun, en Algérie, contre *An. sergenti*, restent pour l'heure des cas isolés favorisés par des conditions écologiques très particulières. On manque d'information épidémiologique sur le potentiel réel des poissons dans la lutte antipaludique.

La bactérie *Bacillus thuringiensis* sérotype H14 a été classée comme agent de lutte biologique, bien qu'elle ne se reproduise pas dans les gîtes et doive être épanchée itérativement comme les insecticides. Elle agit sur les larves par ingestion : l'exotoxine libérée dans l'estomac de la larve est métabolisée, à pH 9, en deux fractions hautement actives qui produisent des lésions létales du tube digestif de l'insecte. Cette bactérie est sélective des larves de moustiques et de simuliés, les seuls dont l'estomac ait un pH voisin de 9 ; elle est donc très sûre pour l'environnement. La limitation de son emploi pour la lutte contre les anophèles provient de l'absence de rémanence des formulations ; en effet, étant de densité élevée, elles sédimentent au fond des gîtes en quelques heures et perdent alors toute efficacité contre les larves d'anophèles qui se nourrissent en surface. Leur utilisation pour la lutte antipaludique en régions tropicales exigerait une répétition quasi-hebdomadaire des traitements.

Le *Bacillus sphaericus*, très actif sur le *Culex*, est beaucoup moins efficace sur les anophèles.

### 3.1.4. L'AMÉNAGEMENT DE L'ENVIRONNEMENT

Changer l'environnement pour éliminer les gîtes larvaires et donc provoquer une réduction des sources de vecteurs a été la première méthode de lutte antivectorielle.

L'écologie de la planète a davantage changé au cours des 50 dernières années que pendant des millénaires, du fait de l'explosion démographique et du développement

des technologies. Ces modifications ont été quelquefois défavorables, mais souvent favorables au développement des vecteurs (Cf: « Les vecteurs et la transmission », 5.2.4.).

L'aménagement de l'environnement vise donc autant à limiter les conséquences néfastes pour la santé, des transformations anthropiques, c'est-à-dire dues à l'homme, du milieu, que de supprimer les gîtes naturels.

Il faut insister sur le fait que toute intervention doit se fonder sur une parfaite connaissance non seulement de l'écologie du vecteur visé, mais de l'ensemble du milieu, pour ne pas risquer de créer des problèmes graves. On ne peut oublier que la lutte contre les glossines en Afrique fut basée pendant des décennies sur la destruction de galerie forestière dont la sauvegarde est maintenant l'objectif prioritaire des écologistes. Le remède ne doit pas être pire que le mal.

Les différentes mesures peuvent se classer comme suit :

a) Le drainage des zones marécageuses naturelles des déversoirs des périmètres irrigués ou des eaux domestiques usées.

b) La collecte des eaux de drainage ou dans des bassins de ruissellement, rendus impropres au développement des larves de moustiques par empoisonnement ou toute autre méthode.

c) L'aménagement des barrages et de leur fonctionnement, très mal aisé dans des conditions des pays en développement.

d) La création de systèmes d'écluse pour amener des eaux salées dans des milieux dulcaquicoles, et vice et versa.

e) Comblement des dépressions, en particulier des fosses d'emprunt de terre et des ornières ; il est pratiquement impossible de combler les empreintes de pas d'hommes ou d'animaux, gîtes souvent prolifiques.

f) La rectification des berges des grandes nappes d'eau pour éviter la création par l'homme ou les animaux de petits gîtes. Les bords et la « queue » des lacs de retenue des barrages constituent des sites de production de vecteurs difficiles à neutraliser.

g) L'entretien des réseaux d'irrigation pour éliminer la végétation qui favorise certaines espèces de vecteurs.

h) La modification des méthodes culturales, comme l'irrigation intermittente des rizières, praticable seulement dans des circonstances bien limitées.

i) L'amélioration de l'habitat entraînant une exophilie d'espèce endophiles dont l'espérance de vie se trouve ainsi réduite.

Cette liste est d'autant moins limitative que chaque situation est un cas particulier qui doit être étudié et traité comme tel.

L'aménagement de l'environnement est une activité à long terme. Pour cesser d'être une série d'actions folkloriques et devenir une méthode efficace de lutte, il nécessite de gros moyens qui dépassent l'apport aléatoire et limité de la participation des communautés. Il doit être basé sur un investissement scientifique et technique important et de qualité, tant au niveau de la planification que de l'exécution. Ce ne sont pas des solutions simplistes issues d'idéologies généreuses mais sans prise en compte des réalités écologiques et épidémiologiques qui seront de nature à résoudre les problèmes actuels des pays en développement dans ce domaine.

### 3.1.5. LES MÉTHODES GÉNÉTIQUES

Il est très tentant de faire bénéficier la lutte antivectorielle des prodigieux progrès de la génétique moderne. La technique des mâles stériles, qui avait donné de bons résultats pour l'élimination de *Cochlyomyia hominivox* aux États-Unis, n'a pas eu le même succès pour les moustiques, du fait de leur très haut taux de reproduction, de l'absence d'isolement des populations et du manque de compétitivité des mâles d'élevage.

Actuellement, on a sélectionné des souches d'anophèles réfractaires à *P. falciparum* (Cf : « Les vecteurs et la transmission », 5.1.1.) que l'on souhaiterait introduire sur le terrain à la place des souches locales. C'est cette deuxième partie qui pose le plus de problème en l'état actuel de nos connaissances. Les souches réfractaires, élevées en laboratoire, n'ont que peu de chances dans la compétition avec des populations adaptées à leur milieu à l'issue d'une impitoyable sélection naturelle, même si elles sont numériquement plus nombreuses au moment du lâcher. Les résultats des compétitions simulées dans des cages de laboratoire ne rendent pas entièrement compte de ce qui se passe dans la nature. L'avenir des méthodes génétiques est lié aux progrès de la génétique écologique.

### 3.1.6. LES MOYENS MÉCANIQUES D'ISOLEMENT : MOUSTIQUAIRES ET GRILLAGES PROTECTEURS

Les moustiquaires, bien utilisées, procurent une protection totale contre les moustiques. Mais, le plus souvent, on constate qu'elles sont mal posées ou trouées à tel point que les entomologistes ont coutume d'en examiner l'intérieur pour inventorier la faune culicidienne d'une maison. De plus, lorsqu'il fait chaud, les dormeurs en tenue légère s'adossent au tulle, à travers lequel ils sont piqués. Pour éviter ces inconvénients, on peut imprégner les moustiquaires avec des insecticides pyréthrinoides (Cf : 3.2.4.).

Des grillages « moustiquaires », métalliques ou plastiques, placés aux fenêtres, portes et autres ouvertures, isolent parfaitement les maisons des moustiques et sont très prisés dans les pays anglophones. De l'entretien de ces grillages dépend leur efficacité. Or, soumis aux intempéries, ils sont exposés à la corrosion et demandent de fréquentes réparations.

## 3.2. LES OPÉRATIONS DE LUTTE ANTI-VECTORIELLE

### 3.2.1. PRINCIPES ET OBJECTIFS

La lutte anti-vectorielle est une opération de masse, c'est-à-dire qu'elle s'adresse à l'ensemble d'une communauté dont la taille varie du village au district, voire au pays tout entier, suivant la dimension des foyers à réduire. Elle implique une couverture aussi exhaustive que possible, soit des gîtes larvaires, soit des maisons. Plus les zones traitées sont vastes, meilleurs sont les résultats, car les infiltrations extérieures des hommes et des vecteurs sont minimisées. Des opérations limitées à quelques îlots au milieu d'une zone non traitée n'ont que peu de sens.

Les opérations de lutte peuvent s'exercer contre les larves ou contre les anophèles femelles.

La lutte antilarvaire est destinée à réduire la production de vecteurs, tout en restant conscient que chaque larve rescapée pourra produire une femelle dont les potentialités vectoriales seront intactes. Pour obtenir des résultats concrets, au plan épidémiologique et médical, il faudra donc atteindre la quasi totalité des gîtes et les traiter avec des techniques ou des produits qui entraînent une mortalité des larves voisine de 100 %. La réalisation de tels objectifs est difficile (repérage de tous les gîtes) et onéreuse (traitements itératifs ou suppression des gîtes). Aussi la lutte antilarvaire a-t-elle été limitée à des zones urbaines ou péri-urbaines, ainsi qu'à des situations écologiques favorables.

La lutte contre les anophèles adultes est basée sur les traitements intra-domiciliaires. Les femelles, nocturnes, à la recherche d'un repas de sang entrent dans les maisons où les humains dorment, piquent, puis se reposent sur les murs (Cf : « Les vecteurs et la transmission », 4.2.2.). Si ces murs sont recouverts d'un dépôt insecticide, tout anophèle ayant piqué un homme sera tué. Il n'aura donc pas la possibilité de transmettre les parasites dont il se serait infecté. Si les traitements sont appliqués à l'ensemble d'une communauté, la transmission du parasite s'y trouvera interrompue et la maladie s'éteindra d'elle-même. C'est une méthode sélective qui ne vise pas à tuer tous les anophèles, mais seulement la fraction de leur population

épidémiologiquement dangereuse, c'est-à-dire celle qui est anthropophile et entre dans les habitations (Cf : « Les vecteurs et la transmission », 5.1.2.). La maison et ses habitants fonctionnent comme un piège mortel pour l'anophèle.

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides fonctionnent, elle aussi, comme des pièges appâtés par les dormeurs. Mais les anophèles entrent en contact avec la surface toxique avant leur repas de sang et non après, comme dans les maisons. Cette méthode de protection individuelle se transforme ainsi en méthode de lutte de masse lorsqu'elle est appliquée à l'ensemble de la communauté.

Les autres méthodes de protections individuelles ne sont des méthodes de prévention que pour le ou les individus qui les appliquent, et ne sont qu'accessoires dans les campagnes de masse.

### 3.2.2. LE TRAITEMENT INTRA-DOMICILIAIRE

#### 3.2.2.1. Historique et situation actuelle

Les premiers traitements domiciliaires furent exécutés par B. de Meillon en Afrique du Sud. Les produits utilisés étaient des pyréthrinés naturelles sans effet rémanent et les pulvérisations devaient renouvelées toutes les semaines.

En 1944, Gahan utilisa le D.D.T., à 2 g/m<sup>2</sup>, dans la vallée du Mississipi. Le paludisme disparut dès les premières applications et la méthode fut généralisée dans le bassin méditerranéen, l'Amérique du Sud-Est asiatique. Les résultats furent si convaincants qu'en 1955 l'O.M.S. décida de lancer un Programme Mondial d'Éradication du Paludisme dont la stratégie était codifiée (Pampana, 1963). La phase d'attaque, basée sur les traitements intra-domiciliaires, devait amener une interruption de la transmission pendant trois ans, au bout desquels le réservoir de parasites s'était éteint. Elle était suivie d'une phase de consolidation basée sur le dépistage et le traitement médical des cas résiduels ou importés ; les pulvérisations d'insecticide étaient limitées aux éventuels foyers résiduels. Enfin, la phase de consolidation était destinée à neutraliser l'introduction des parasites par traitement des cas ou pulvérisations d'insecticide dans des foyers secondaires aux introductions. Opération limitée dans le temps, l'éradication séduisit les bailleurs de fond et des Programmes nationaux spécialisés, furent implantés dans la plupart des pays où sévissait l'endémie.

Dès 1961, il avait été démontré que les traitements intra-domiciliaires ne permettaient pas d'interrompre la transmission dans des zones de savane d'Afrique, et ce continent avait été placé en situation d'attente, dite de pré-éradication. En 1968, les instances internationales admettaient que semblable situation se retrouvait dans d'autres régions du globe et que l'éradication n'était pas immédiatement réalisable sur l'ensemble de la planète : elles troquaient leur politique monolithique d'éradication pour l'objectif, plus souple, d'une lutte destinée à diminuer la mortalité et la morbidité dues au paludisme. Les causes d'échecs étaient attribuées à l'exophilie des vecteurs ou à leur résistances aux insecticides, à la lassitude des organismes de lutte et des bailleurs de fonds, dont les objectifs n'étaient pas atteints dans des délais prévus, à la réticence grandissante des populations à accepter le traitement de leurs maisons.

Bien qu'attaqué de toutes parts, souvent par ceux qui en avaient prêché les dogmes avec le plus de zèle, le Programme d'éradication peut se prévaloir d'un bilan positif. Des millions de vies humaines ont été sauvées et des régions entières ont connu un développement économique considérable.

Mais l'éradication a souffert d'un monolithisme souvent dogmatique incompatible avec le polymorphisme épidémiologique du paludisme (Cf : « Répartition et classification écologique », 2.). Les traitements domiciliaires restent une méthode de lutte non seulement valable, mais recommandée dans nombre de situations. Ils sont d'autant plus efficaces que le paludisme est instable. Mais, même dans des zones de paludisme stable, ils peuvent donner d'excellents résultats lorsque les vecteurs sont endophiles et strictement anthropophiles, soit délibérément (comme *An. minimus* en

Asie du Sud), soit par absence d'hôte alternatif (comme *An. gambiae* dans des zones forestières du Cameroun).

Les traitements intra-domiciliaires (Planche couleur Fig. 31) sont encore pratiqués à grande échelle dans de nombreux pays d'Asie et d'Amérique du sud et dans des foyers du Moyen-Orient. En Afrique, il ne faut pas oublier qu'à côté des échecs en région de savane, ils avaient permis d'arrêter la transmission dans la région forestière du Sud-Cameroun, d'éliminer le paludisme durablement à la Réunion, temporairement à Maurice, au Swaziland, sur les Hauts Plateaux de Madagascar. Lors de la reprise épidémique du paludisme dans ces pays, ils ont été, à juste titre, inclus dans la stratégie d'intervention. Leur justification dépend de l'épidémiologie de la maladie et de l'écologie des vecteurs, leur faisabilité est contingente des ressources du pays.

### 3.2.2.2. Les produits utilisés et le coût des traitements

Le D.D.T., à 2 g/m<sup>2</sup>, reste le produit de base dans toutes les régions où il n'y a pas de résistance. Sa rémanence étant de 6 mois, il doit être appliqué une ou deux fois par an suivant que la transmission est pérenne ou saisonnière.

La gamma H.C.H. ou lindane, à 0,5 g/m<sup>2</sup>, est peu employé du fait de la résistance de nombreuses espèces, résistance croisée avec la dieldrine, délaissée pour les mêmes raisons. Sa rémanence est de trois mois.

Le malathion, à 2 g/m<sup>2</sup>, n'a qu'une rémanence de trois mois maximum, et le rythme des traitements doit être doublé par rapport au D.D.T. Au Burundi, on a choisi de ne traiter qu'une fois en fin de saison des pluies, lorsque les anophèles atteignent une longévité suffisante pour pouvoir transmettre (Coosemans, comm. pers.).

Le fénitrothion, à 2 g/m<sup>2</sup>, appliqué tous les trois mois, pendant la saison de transmission, a de très hautes performances ; de même que le propoxur, à 2 g/m<sup>2</sup>.

Le bendiocarb a été utilisé à la dose de 400 mg/m<sup>2</sup>.

L'emploi des pyréthrinoïdes a été longtemps différé du fait de leur effet excito-répulsif. Mais celui-ci peut être un facteur de rupture du contact homme/vecteur et, donc, contribuer à diminuer la transmission. D'ailleurs, les résultats épidémiologiques des essais à grande échelle, au Guatemala par exemple, ont été bien supérieurs aux prévisions basées sur les études entomologiques. Les pyréthrinoïdes, à haut potentiel insecticide et à faible toxicité aux doses d'emploi, sont un recours, et souvent le seul, pour lutter contre les espèces multirésistantes aux composés organochlorés et aux organo-phosphorés, ainsi qu'aux carbamates. La deltaméthrine, à 0,025 g/m<sup>2</sup>, est utilisée contre *An. albimanus* en Amérique centrale. La lambda cyhalothrine fait l'objet d'essais en vraie grandeur dans des différents pays américains. La perméthrine n'a été, à notre connaissance, utilisée que dans des traitements expérimentaux au Nigéria.

Les traitements doivent être précédés d'une reconnaissance géographique au cours de laquelle toutes les maisons sont recensées. Il est en effet essentiel qu'ils touchent, sinon la totalité, tout au moins un pourcentage très élevé des habitations. Le succès d'une campagne reste très contingent du pourcentage de « couverture ».

Les aspersions sont le plus souvent exécutées avec des appareils à pression préalable.

Le prix de revient des campagnes basées sur les traitements domiciliaires varie suivant le produit utilisé, le rythme des aspersions, le coût de la logistique et les salaires des personnels ; ils ne peuvent être établis que localement. En Chine, le traitement au D.D.T. une fois par an revient à environ 2FF par personne mais ce prix est difficilement extrapolable aux pays d'économie libérale. Au Burundi, le traitement au malathion une fois par an revient à 6FF par personne. A Mayotte, le coût de l'ensemble des mesures antipaludiques et antifilariennes : aspersions au fénitrothion quatre fois par an, mesures antilarvaires, y compris contre les *Culex*, traitement des malades et prophylaxie, s'élève à 36FF par personne et par an (Julez. Comm. pers.).



### 3.2.2.3. Les limitations des traitements intra-domiciliaires

Elles sont de trois ordres :

— Facteurs humains :

- habitations dépourvues de « murs » facilitant l'accès ainsi que le départ des vecteurs, et réduisant les surfaces recouvrables d'insecticides ;
- habitations secondaires loin des voies de communication, éventuellement tenues secrètes, et donc difficile à traiter ;
- habitude de dormir à l'extérieur à certaines saisons ; veilles prolongées à l'extérieur ;
- refus de traitements en raison de la perte de confiance en leur efficacité à la suite de la résistance des insectes domestiques ou des dérangements qu'ils occasionnent ; plus le standard de vie est élevé, plus la population est réticente.

— Facteurs entomologiques

Les causes d'échecs des traitements intra-domiciliaires ont fait l'objet de nombreuses analyses qui montrent à la fois la complexité des processus mis en jeu et leur interdépendance.

- la résistance aux insecticides exige le remplacement du D.D.T. par des produits plus chers ;
- l'exophilie des vecteurs par elle-même est rarement un obstacle, car rares sont les anophèles qui ne restent pas au moins une heure dans les maisons où ils ont piqué, et ce temps est suffisant pour que les moustiques soit intoxiqué ; elle est favorisée par le comportement des habitants qui couchent ou veillent à l'extérieur, ainsi que la précarité des murs des habitations ;
- l'effet excito-répulsif du D.D.T. a provoqué une véritable exophilie des anophèles, leur permettant de survivre aux traitements s'ils trouvaient un hôte alternatif (bétail), ce qui a permis la persistance de la transmission du paludisme, (Cf : 3.1.1.1.) ;
- mais cet effet excito-répulsif, notamment dans les cas de pyrèthrinoïdes, peut aussi diminuer le contact homme/vecteur à un point qui entraîne une baisse de la transmission ; c'est l'évaluation épidémiologique qui permet de juger.

— Facteurs opérationnels

- insuffisance de formation du personnel,
- manque de supervision,
- insuffisance des moyens de logistiques et des structures d'intervention.

### 3.2.3. LA LUTTE INTÉGRÉE

La lutte intégrée n'est pas une technique, mais une méthodologie qui consiste à utiliser simultanément toutes les techniques disponibles. La qualité de ses résultats dépend de l'efficacité de chacun des éléments effectivement intégrés et de leur complémentarité. Les longues listes de méthodes intégrables proposées dans les rapports d'experts internationaux font surtout place à des techniques de lutte antilarvaire et à l'aménagement du milieu, décrits plus haut. Leurs contraintes ne sont pas réduites par leur intégration et restent très pesantes.

Certains programmes procèdent à des lâchers de poissons larvivores ou à des aménagements sommaires de l'environnement, en complément des traitements intra-domiciliaires, pour bénéficier de l'étiquette de lutte intégrée, très à la mode dans les cercles internationaux. Mais la plus-value réelle de ces compléments n'a jamais été évaluée au plan épidémiologique, à notre connaissance.

La lutte intégrée est préconisée en milieu urbain et péri-urbain pour contrôler *Culex quinquefasciatus* et *Aedes aegypti*, en même temps que les anophèles. Il faut savoir que la lutte contre chacune de ces espèces relève de techniques différentes.

Constatant que les pratiques agricoles, en particulier la déforestation et l'irrigation, sont de nature à augmenter le nombre des vecteurs et l'incidence des maladies qu'ils transmettent, il est recommandé de développer des actions intersectorielles pour



minimiser les conséquences du développement. Elles portent sur l'aménagement et l'entretien des infrastructures et l'infléchissement des méthodes culturales. Étant donnée l'accélération de processus de développement, ces véritables actions intégrées, constituent une bonne approche de ces problèmes.

#### 3.2.4. LA PROTECTION INDIVIDUELLE

Le rôle protecteur des moustiquaires a déjà été décrit (Cf : 3.1.6.). On a depuis longtemps songé à améliorer leurs performances en les imprégnants d'insecticides. Ni le D.D.T., ni les organo-phosphorés n'apportèrent d'avantage concluant. Par contre, les pyréthriinoïdes, composés à action rapide en même temps qu'excito-répulsive, se révélèrent d'une efficacité incomparable, supprimant les inconvénients mentionnés plus haut ; trouées ou mal posées, les moustiquaires gardent néanmoins leur pouvoir protecteur si elles ont été préalablement imprégnées (Planche couleur Fig. 32).

Les deux produits pour l'imprégnation sont la perméthrine, commercialisée sous ce nom par diverses firmes, à 300 mg/m<sup>2</sup> et la deltaméthrine (K-Othrine® ou Decis®, Roussel-Uclaf) à des doses de 15 à 25 mg/m<sup>2</sup>. Les concentrés émulsionnables sont dilués dans la quantité d'eau que peut absorber la moustiquaire, qui est ensuite mise à sécher à l'ombre pendant 24 heures, pour éviter un éventuel effet irritant de l'insecticide sur les dormeurs. On a également pratiqué le traitement direct de la moustiquaire par aspersion avec de la poudre mouillable ou du concentré émulsionnables de deltaméthrine ; les résultats des deux modes de traitement ne semblent pas avoir été significativement différents.

En Chine, l'utilisation généralisée de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine s'est révélée un moyen de lutte de masse plus efficace que les traitements intradomiciliaires contre des espèces relativement exophiles, comme *An. dirus*, ou multirésistantes comme *An. sinensis*. Appliquée à l'ensemble d'un district de 38 000 personnes, près de Canton, elle a provoquée une baisse de près de 98 % de l'incidence du paludisme.

Dans les zones holo-endémiques d'Afrique de L'Ouest, les résultats n'ont pas été aussi radicaux, mais les essais à échelle réduite au Burkina Faso ont montré une réduction de 50 % du nombre des cas. Tous les essais à ce jour dans les zones holo-endémiques ont été de taille trop réduite pour être vraiment démonstratifs, étant donné les possibilités d'entrée dans les zones traitées, tant des parasites que des vecteurs éventuellement infectants.

L'intérêt des moustiquaires imprégnées est de fournir une alternative aux traitements domiciliaires pour les pays qui n'ont pas de structures adéquates de lutte antivectorielle ou qui recherchent, volontairement ou par nécessité, un procédé plus économique. En effet, l'imprégnation peut être exécutée par les villageois eux-mêmes sous le contrôle d'un agent de santé ; elle est donc compatible avec les compétences d'unités de santé périphériques peu spécialisées. D'autre part, le prix de revient de l'imprégnation est bon marché de 0,5 à 2FF par personne avec la deltaméthrine, autour de 3FF avec la perméthrine (en Chine). Les problèmes qui se posent sont ceux de l'achat et de l'acceptation des moustiquaires. En Chine, où plus de 90 % de la population des zones rizicoles utilise déjà ce mode de protection, ils sont d'emblée résolus. Mais dans des pays pauvres, l'achat d'une moustiquaire peut dépasser les possibilités des habitants, d'autant que les prix sont très variables : de 12 à 20FF en Inde, en Chine et aux Philippines mais souvent 100FF et plus en Afrique. Les moustiquaires sont, en général, bien acceptées là où il y a beaucoup de moustiques, délaissées là où il y a peu de piqûres ; celles-ci sont l'élément motivant des populations beaucoup moins sensibles à l'évocation du risque du paludisme.

Dans la plupart des pays de haute endémicité, les sujets non immuns, autochtones, expatriés ou voyageurs, se protégeaient par chimioprophylaxie, attitude qui n'est plus efficace actuellement dans de nombreux pays. Ils doivent donc assurer leur protection individuelle contre les vecteurs. La moustiquaire, éventuellement imprégnée, n'est pas toujours disponible et est encombrante à transporter. L'utilisation de tortillons

fumigènes et de plaquettes insecticides (lorsqu'il y a de l'électricité) (Cf : 3.1.1.2.) procure une meilleure protection que la climatisation, réservée par ailleurs à des privilégiés. Les répulsifs (Cf : 3.1.2.) peuvent protéger des piqûres à l'extérieur et en début de nuit, mais ils n'assurent pas la sécurité de l'utilisateur pendant toute la nuit, étant donné leur faible rémanence, inférieure à 6 heures. Les problèmes de protection individuelle ont été revus par Robert et al. (1988).

### 3.3. STRUCTURES POUR LA LUTTE ANTIVECTORIELLE

Les activités de la lutte antivectorielle sont latérales par rapport aux autres activités de santé et requièrent un personnel spécialisé. Pendant la « période d'éradication » celui-ci se trouvait concentré dans les Services Nationaux d'Éradication du Paludisme, organismes verticaux. L'adoption des systèmes de soin de santé primaire a posé quelques problèmes pour la décentralisation des activités de lutte antivectorielle. Certains pays à fort potentiel scientifique et technique comme l'Inde, la Chine, le Brésil, la Thaïlande, etc. ont trouvé des solutions de compromis qui leur ont permis de continuer ces activités. Mais beaucoup d'autres ont cessé toute mesure de lutte. Le Comité Régional de l'O.M.S. pour l'Afrique n'accordait d'ailleurs qu'une très faible priorité à la lutte contre les vecteurs dans la lutte anti-paludique.

L'intégration de la lutte antivectorielle dans les soins de santé primaire et le développement de la lutte intégrée avec la participation des communautés ont fait couler plus d'encre qu'ils n'ont produit de résultats concrets. On a trop souvent oublié que la lutte intégrée, panacée proposée, loin d'être simple, est plus complexe que les traitements domiciliaires déjà jugés trop contraignants. Elle exige des bases scientifiques très solides, une supervision à tous les niveaux et une évaluation sérieuse. Ces exigences supposent une forte expertise entomologique qui fait défaut à beaucoup de pays. Enfin, le problème du coût de leur fonctionnement est loin d'être une composante mineure.

La participation des communautés, pièce essentielle d'une nouvelle politique, même soutenue par une éducation sanitaire adaptée, a de sévères limitations. Si une épidémie ou une pullulation anormale de moustiques peut entraîner l'adhésion des habitants à une action collective, celle-ci restera difficile à maintenir une fois les stimuli initiaux disparus *a fortiori* si les résultats escomptés ne sont pas obtenus. On doit garder en mémoire que dans nombre de pays, les habitants ont refusés d'ouvrir leurs maisons aux équipes de traitements domiciliaires, non parce qu'ils n'étaient pas efficaces sur le paludisme, mais parce qu'ils étaient sans effet sur les *Culex* ou les punaises résistantes.

Même pour l'application des techniques simples, comme l'imprégnation des moustiquaires, il faut prévoir l'encadrement des communautés par du personnel professionnel.

D'une façon générale, quelle que soit la stratégie choisie, la lutte antivectorielle n'est possible que si elle repose sur une volonté politique, et elle n'est efficace que si les pays concernés possèdent des structures adaptées et un personnel scientifique et technique qualifié.

La formation professionnelle du personnel a été beaucoup accélérée au cours des dix dernières années. Mais la volonté politique ne s'affirme pas toujours à travers l'apport des moyens matériels permettant d'exécuter les actions envisagées. Aussi la lutte antivectorielle, élément majeur de la prévention du paludisme, est-elle sous-employée pour enrayer un retour de la maladie, rendue plus difficile à contenir par la résistance des parasites aux médicaments.

## BIBLIOGRAPHIE

- LANOIX J.N. ET ROY N.L., « Manuel du technicien sanitaire. », *O.M.S. éd.*, Genève, 1976, 193p.
- LI ZUZI, ZHANG MANCHENG ET LI GUANGXU, « Field trial of controlling *Anopheles sinensis* group and malaria prevalences by bed nets impregnated with deltamethrin. », *C.R. IV<sup>e</sup> Congrès sur la protection de la santé humaine et des cultures en milieu tropical*, Marseille, 2-4 juillet 1986, vol 2 : 143-8.
- MOUCHET J., « Lutte contre les vecteurs et nuisances en santé publique. », *Encycl. Méd. Chir.*, Paris, Maladies infectieuses, 1980, 120, B 10-3.
- O.M.S., « Résistance aux insecticides et lutte contre les vecteurs. », *Sér. Rapp. Tech. 171*, O.M.S. ed, Genève, 1960.
- O.M.S., « Matériel de lutte contre les vecteurs. », *O.M.S. ed*, Genève, 1974, 281p.
- O.M.S., « Manual on environmental management for mosquito control. », *O.M.S. ed*, Genève, 1982, p. 281.
- O.M.S., « Lutte antivectorielle intégrée. », *Sér. Rapp. Tech. 688*, *O.M.S. ed*, Genève, 1983.
- O.M.S., « Résistances aux pesticides des vecteurs et réservoirs de maladies. », *Sér. Rapp. Tech. 737*, *O.M.S. éd*, Genève, 1986.
- O.M.S., « Lutte contre les vecteurs et les nuisibles en milieu urbain. », *Sér. Rapp. Tech. 767*, *O.M.S. ed*, Genève, 1988.
- O.M.S., « Normes pour les pesticides utilisés en santé Publique. », *O.M.S. ed (6<sup>ème</sup>)*, Genève, 1988.
- PAMPANA E., « A texbook of malaria eradication. », *Oxford Univ. Press. ed*, 1963, London, 509p.
- ROBERT V., RICHARD A., ET MOUCHET J., « Protection contre le paludisme aujourd'hui : le cas des résidents non immuns. », *ORSTOM Actualités*, 1988, 21 : 4 - 5.
- SMITH A., « Chemical methods for the control of Arthropod vectors and pests of Public Health importance. », *O.M.S. ed*, Genève, 1984.

# VACCINATION

D. MAZIER

La propagation des résistances de *P. falciparum* aux différents antipaludiques et celle du moustique vecteur aux insecticides, rendent de plus en plus pressante la mise au point d'un vaccin.

## 1. LES CIBLES D'UN VACCIN

Aux modifications morphologiques du parasite tout au long de son cycle, correspondent des modifications antigéniques responsables de réponses immunitaires différentes. On peut ainsi individualiser quatre cibles, chacune ayant ses « qualités » propres.

### 1.1. LE SPOROZOÏTE

Classiquement, le vaccin ant sporozoïte se doit d'être parfait, un seul sporozoïte pouvant théoriquement donner naissance à un schizonte hépatique à l'origine de la libération de milliers de mérozoïtes infectieux. Cet absolutisme paraît trop pessimiste : l'arrivée de rares mérozoïtes hépatiques et l'installation lente d'une parasitémie permettrait à l'organisme la maîtrise du développement parasitaire.

### 1.2. LE STADE ÉRYTHROCYTAIRE.

L'ambition d'un vaccin dirigé contre ce stade n'est pas la stérilisation parasitaire complète. Un reliquat de parasitémie, persistant à taux très faible, n'engendrant pas de manifestations cliniques majeures, mimant ainsi ce qui s'observe en zone d'endémie palustre serait tout à fait acceptable.

### 1.3. LE GAMÈTE.

Vaccin « altruiste », car ne protégeant pas l'individu vacciné, il trouve sa place dans les campagnes de masse, en réduisant la transmission. En effet l'absorption, par le moustique piquant un sujet vacciné, d'anticorps antigamètes, empêche la fécondation des formes sexuées et donc la production de sporozoïtes par ce même moustique.

### 1.4. LE STADE HÉPATIQUE.

Longtemps négligé, parce que d'étude délicate et supposée contenir des antigènes non accessibles au système immunologique, la phase hépatique suscite un intérêt croissant : les antigènes « cachés » peuvent venir au contact du système immunitaire lors de la libération du parasite hépatique (1) ; l'hépatocyte infecté semble de plus pouvoir être la cible de cytokines et de mécanismes de cytotoxicité dirigée contre des antigènes exprimés à la surface de l'hépatocyte infecté (2, 11) (Planche couleur Fig. 15 et 16), certains de ces antigènes pouvant correspondre à des antigènes originellement sporozoïtaire avant leur transformation fonctionnelle (« processing ») au niveau de la membrane hépatocytaire (3).

Le cloisonnement par cible apparaît ainsi artificiel. La spécificité de stade n'est pas aussi stricte que ce que l'on a longtemps pensé, mais surtout l'importance des

interactions et des rétroactions entre les stades pose le problème du type de test qu'il faut effectuer pour vérifier la valeur d'une vaccination.

2. LES PREMIERS ESSAIS DE VACCINATION ont été réalisés en injectant des parasites complets inactivés ou des extraits de parasites.

Ces essais, dans les modèles rongeur, singe, mais aussi homme pour les sporozoïtes, ont montré qu'une protection pouvait être obtenue. Il est cependant devenu vite évident qu'il n'était guère possible d'aboutir ainsi à la production de vaccins : difficultés de préparation de parasites, coût élevé, présence dans le parasite entier de substances immunomodulatrices pouvant gêner le développement d'une immunité appropriée. Il est donc apparu indispensable d'identifier les molécules capables d'induire une protection contre l'infection ou contre la prolifération parasitaire.

3. L'IDENTIFICATION DES PROTÉINES « PROTECTRICES » est essentiellement basée sur le criblage de banques d'ADN plasmodial (génomique ou copie d'ADN) grâce à l'utilisation d'anticorps. Deux approches sont possibles.

3.1. UTILISATION D'ANTICORPS MONOCLONAUX, préférentiellement sélectionnés sur leur capacité à reconnaître des antigènes de surface (du parasite ou du globule rouge parasité) ainsi que sur leur propriétés « biologiques » : capacité à inhiber la pénétration du parasite (sporozoïte, mérozoïte) ou sa maturation (dans l'hépatocyte ou l'hématie).

3.2. UTILISATION DE SÉRUMS DE SUJETS VIVANT EN ZONE D'ENDÉMIE et donc supposés contenir des anticorps impliqués dans la protection.

Ces techniques sont cependant inutilisables quand les épitopes reconnus par les anticorps sont des épitopes conformationnels. L'approche utilisée passe alors par une purification préalable de la protéine. Après séquençage du fragment N-terminal de la protéine purifiée, une sonde d'oligonucléotides correspondant à la séquence d'acides aminés permettra l'identification du gène dans une banque d'expression. Cette méthodologie vient d'être utilisée avec succès pour cloner un antigène spécifique de la surface du zygote, antigène potentiellement intéressant dans le cadre d'une vaccination antigamètes. Ces techniques de biologie moléculaire mettent ainsi à la disposition des chercheurs, des protéines synthétiques ou recombinantes correspondant aux différents stades. Notons cependant que ces techniques privilégient la « pêche » des séquences hautement répétées caractéristiques du génome des plasmodies. Ces épitopes sont-ils les bonnes cibles ? Ne correspondent-ils pas à des leurres ? De plus, ces techniques ne sont bien sûr valables que si les épitopes sont responsables de réponse anticorps. Les épitopes engendrant des réponses cellulaires T sont à l'heure actuelle, essentiellement identifiés par analyse statistique.

4. DEUX TYPES DE VACCIN ONT À CE JOUR ÉTÉ EXPÉRIMENTÉS CHEZ L'HOMME

4.1. VACCIN CONTRE LE STADE ÉRYTHROCYTAIRE

Cet essai, récemment effectué par une équipe colombienne (4) est intéressant à plusieurs titres : ce vaccin entièrement synthétique, polymère de plusieurs peptides préalablement sélectionnés sur leur capacité à induire une protection chez le singe s'est révélé être dépourvu de toxicité et capable de protéger 3 volontaires sur 5. Plusieurs interrogations sont encore sans réponse : quelle sera la durée d'une telle protection ? Est-elle souche spécifique ? Quelle est sa nature puisqu'aucune corrélation n'existe entre elle et les paramètres mesurant l'immunité cellulaire et humorale ? Une interrogation plus cruciale pose le problème même d'une vaccination

antiplasmodiale : quel sera le devenir du parasite ainsi « agressé » ? Des variations antigéniques ne sont-elles pas à craindre ?

#### 4.2. VACCIN ANTISPOROZOÏTE

Première à être expérimentée chez l'homme, cette vaccination a consisté en l'immunisation avec des peptides, synthétiques (5) ou recombinant (6), correspondant à la portion répétée (NANP) de la protéine circumsporozoïte, protéine majeure de la surface du sporozoïte (Fig. 38, 39, 40 et Planche couleur Fig. 11, 12). Les résultats ont été très décevants, faible taux d'anticorps, faible nombre de sujets totalement protégés. Acclamé comme opérationnel par toute la presse avant même que d'être expérimenté, le vaccin antisorozoïte sera alors vertement critiqué : l'épitope NANP est restreint génétiquement (7 et encadré), la réponse anticorps qu'il induit n'apparaît plus comme l'élément primordial de protection (8) ; de plus ces anticorps, à faible taux, induiraient un déconcertant effet facilitant sur la pénétration du sporozoïte dans l'hépatocyte (9)...

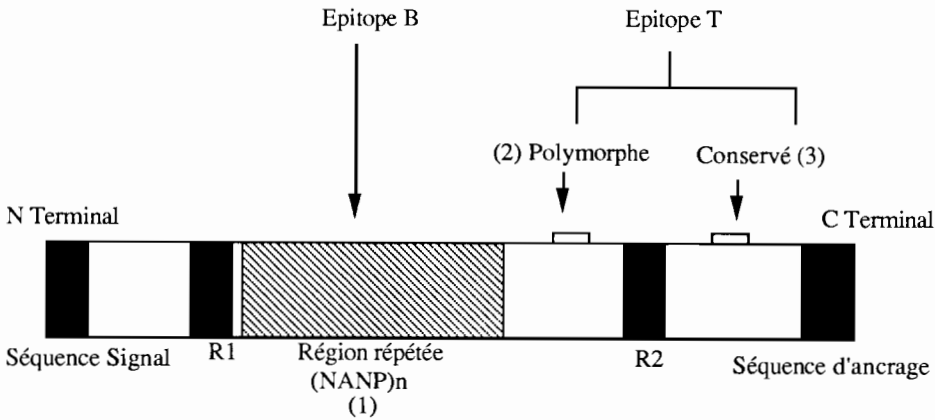
Ces premiers essais ont souligné la complexité d'une telle mise au point : un vaccin antisorozoïte ne sera éventuellement efficace que si *réponse anticorps et réponses cellulaires* dirigées contre des *épitopes non variant* sont *conjointement* obtenues.

#### 5. AVENIR DE LA VACCINATION

Après une ère d'essais de vaccination avec des extraits bruts ou des parasites irradiés, on est entré, grâce à une collaboration efficace entre parasitologues, immunologistes, biologistes moléculaires, chimistes... dans l'ère des antigènes parfaitement définis. Il n'en est pas moins évident qu'un vaccin ne sera efficace que si on arrive à mieux comprendre les mécanismes fort complexes mis en jeu lorsque un organisme est agressé par ce parasite.

De nombreux problèmes persistent : les voies intraveineuses ou intramusculaire, seules immunisantes actuellement, sont difficilement concevables en vaccination de masse et impossibles avec les injecteurs sous pression sans aiguille. Il faut maîtriser les stratégies d'échappement du parasite, mettre au point de nouveaux adjuvants utilisables chez l'homme... De plus quels seront les éventuels effets secondaires chez des sujets vivant en zone d'endémie et donc victimes de réinfestations constantes ? Incertitudes et questions ne doivent pas occulter les progrès accomplis, mais témoignent de l'ampleur du travail qui reste à faire. En aucun cas cependant, la perspective d'un vaccin opérationnel, vraisemblablement cocktail de plusieurs molécules, ne doit freiner les efforts de lutttes anti-vectorielles et chimiothérapeutiques. Le plus raisonnable, en 1990, est de ne considérer un vaccin que comme une aide pour pallier aux échecs de ces deux types de lutte. L'histoire de la lutte antipaludique montre clairement que si l'obtention d'une arme efficace est longue et difficile, plus délicat encore est l'art d'en préserver l'efficacité.

FIGURE 38  
STRUCTURE DE LA PROTÉINE CIRCUMSPOROZOÏTE DE *P. FALCIPARUM*



(NANP) $n$  (1) constitue l'épitope principal reconnu par les lymphocytes B. Le nombre  $n$  qui, selon la souche, varie entre 41 et 48, représente le nombre de répétitions des 4 acides aminés : Asn-Ala-Asn-Pro. Il constitue l'élément de base des premiers essais de vaccination antisporozoïte. Cet élément de base s'est révélé être peu apte à induire une bonne réponse anticorps. Ultérieurement, différents épitopes cellulaires T ont été identifiés. Deux principaux sont représentés ici : un épitope situé dans une région polymorphe (2) de la protéine, c'est à dire différent d'une souche à l'autre et en conséquence d'un intérêt vaccinal très relatif ; en revanche, l'épitope décrit par Sinigaglia est situé dans une région conservée de la protéine (3). Des études actuellement en cours aux laboratoires Hoffmann-La Roche semblent de plus indiquer que la réponse immune engendrée n'est pas génétiquement restreinte, contrairement à celle engendrée par (NANP), (encadré).

Les séquences R1 et R2 sont retrouvées au niveau de la protéine circumsporozoïte de nombreuses plasmodies. Leur caractère conservé leur a fait attribuer un rôle essentiel dans les mécanismes de reconnaissance et de pénétration au niveau hépatocytaire. Ce rôle n'a pas, jusqu'à présent, été clairement confirmé.

#### LA RESTRICTION GÉNÉTIQUE

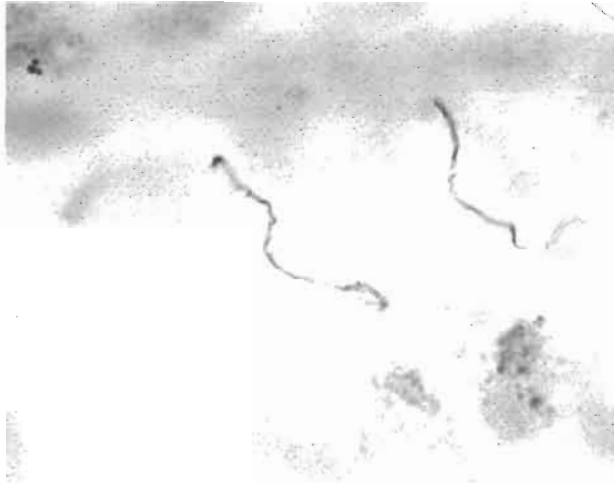
Différentes expérimentations réalisées sur un modèle murin pour étudier la réponse immune engendrée par (NANP) ont montré que cette réponse était génétiquement restreinte c'est-à-dire présente ou absente selon le génome de l'animal. Différentes stratégies sont en cours d'étude pour maîtriser cette restriction. Elles consistent en l'injection concomitante d'épitopes cellulaires T, présents sur le sporozoïte ou sur un autre stade de développement du parasite. L'immunogénéité d'un peptide peut également être améliorée par l'utilisation de vecteurs mitogènes pour les cellules B : liposomes formés de lipides A, protéosomes. L'interleukine-2 peut également augmenter la réponse immune. Plus récemment, il a été démontré que l'injection de (NANP) $n$  couplé à des dérivés tuberculiques purifiés pouvait, quand elle suivait l'utilisation de BCG, venir à bout des problèmes de restriction génétique (10). Un résultat encourageant est obtenu aussi quand l'immunogène consiste en une protéine circumsporozoïte exprimée par la levure.

FIGURE 39  
*SPOROZOITE DE PLASMODIUM FALCIPARUM DANS UN HÉPATOCTE HUMAIN*



*La protéine circumsporozoïte est mise en évidence par un anticorps monoclonal dirigé contre sa partie répétée. (NANP) (D. Mazier et J.F. Dubremetz)*

FIGURE 40  
*PHÉNOMÈNE DE « CIRCUMSPOROZOITE PRECIPITATION »*



*Sous l'effet d'anticorps anti sporozoïte, la protéine circumsporozoïte altérée se détache du sporozoïte (D. Mazier)*



## BIBLIOGRAPHIE

1. GUERIN-MARCHAND C., DRUILHE P., GALLEY B. ET AL., « A liver-stage-specific antigen of *Plasmodium falciparum* characterized by gene cloning. », *Nature*, 1987, 329, 164-167.
2. MAZIER D., RENIA L., NUSSLER A. ET AL., « Hepatic phase of Malaria parasite is the target of cellular mechanisms induced by the previous and the subsequent stage. A crucial role for the liver nonparenchymal cells. », *Immunology Letters*, 1990, 25, 65-70.
3. KUMAR S., MILLER L.H., QUAKYI D.B. ET AL., « Cytotoxic T cell specific for the circumsporozoite protein of *Plasmodium falciparum*. », *Nature*, 1988, 334, 258-260.
4. PATTAROYO M.E., AMADOR R., CLAVIJO P. ET AL., « A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria. », *Nature*, 1988, 332, 158-161.
5. HERRINGTON D.A., CLYDE D.F., LOSONSKI G. ET AL., « Safety and immunogenicity in man of a synthetic peptide malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* sporozoites. », *Nature*, 1987, 328, 257-263.
6. BALLOU W. R., SHERWOOD J.A., NEVA F.A. ET AL., « Safety and efficacy of a recombinant DNA *Plasmodium falciparum* sporozoite vaccine. », *Lancet*, 1987, 854c, 1277-1281.
7. DEL GIUDICE G., COOPER J.A., MERINO J. ET AL., « The antibody response in mice to carrier free synthetic polymers of *Plasmodium falciparum* repetitive epitope is I-Ab restricted : possible implications for malaria vaccines. », *Journal of Immunology*, 1986, 137, 2952-2955.
8. SADOFF J.C., BALLOU W.R., BARON L.S. ET AL., « Oral Salmonella typhimurium vaccine expressing circumsporozoite protein protects against malaria. », *Science*, 1988, 240, 336-338.
9. NUDELMAN S., RENIA L., CHAROENVIT Y. ET AL., « Dual role of antisporezoite antibodies. », *Journal of Immunology*, 1989, 143, 996-1000.
10. LUSSOW A.R., DEL GIUDICE G., MAZIER D. ET AL., « Use of a tuberculin purified protein derivativ - An<sub>3</sub>-Ala-Ans-Pro conjugate in bacillus Calmette-Guérin primed mice overcomes H-2 restriction of the antibody and avoids the need for adjuvants. », *Proceeding of the National Academy of Sciences, USA*, 1990, 87, 2960-2964.
11. RENIA L., MATTEI D., GOMA J., PIED S., DUBOIS P., MILTGEN F., NUSSLER A., MATILE H., MÉNÉGAUX F., GENTILINI M & MAZIER D., « A malaria heat shock like protein epitope expressed on the infected hepatocyte surface is the target of antibody-dependent cell-mediated cytotoxic mechanisms by non-parenchymal liver cells. », *European Journal of Immunology*, 1990, 20, 1449.

# RÉSULTATS ATTENDUS DE LA LUTTE ANTIPALUDIQUE

Le premier objectif de la lutte antipaludique est la réduction de la mortalité et de la morbidité par paludisme.

La comparaison des données cliniques initiales à celles recueillies dans les diverses étapes de la campagne de lutte peut se faire par le suivi longitudinal de cohortes ou à travers les formations sentinelles de surveillance. La consultation des registres des formations sanitaires fournit une information souvent biaisée par les imprécisions de diagnostic surtout en région de haute endémicité.

En dehors des épidémies la mortalité par paludisme est difficile à évaluer à travers les enquêtes post-mortem (Cf : 1.4.2.). La comparaison par des démographes de la mortalité globale avant, pendant et après les opérations de lutte n'est pas exempte de critique. La mise en place de la lutte antipaludique s'accompagne, en général, d'un développement global des actions de santé publique qui a des répercussions sur toutes les maladies graves. La réduction de mortalité observée dans ces conditions n'est pas seulement due à la baisse de la mortalité par paludisme. Tous ceux qui ont travaillé en Afrique se sont heurtés à ces difficultés à estimer la mortalité par paludisme.

Dans les situations épidémies les manifestations cliniques chez une population non prémunie sont beaucoup plus suggestives du diagnostic de paludisme. Il n'en reste pas moins que les estimations de la mortalité peuvent varier dans des proportions considérables ; de 15 000 à plus de 200 000 cas annuels, par exemple, sur les Plateaux de Madagascar en 1987.

La prophylaxie de la létalité est la chimiothérapie des cas de paludisme, étendue à tous les cas fébriles (traitements présomptifs) dans les situations où le diagnostic est difficile à porter. Traiter le malade est l'action de base de la lutte antipaludique, ce fut même la seule prise en compte en Afrique tropicale pendant longtemps. La résistance à la chloroquine peut poser problème aux formations périphériques qui ne possèdent pas de médicaments alternatifs ou ne savent pas les utiliser correctement, car le transport des malades dans une formation mieux équipée n'est pas toujours possible. La prophylaxie de la morbidité ou réduction de l'incidence des cas élargit le spectre des activités de la lutte. Certes le traitement précoce des fièvres palustres réduit leur gravité et leur durée ; c'est aussi une justification des traitements présomptifs. La prophylaxie médicamenteuse est devenue très difficile, sinon impossible pour les autochtones (Cf : 2.5.) et les résidents non immuns de longue durée, dans l'attente d'un vaccin. La protection individuelle contre les vecteurs, en particulier par les moustiquaires imprégnées, amène une baisse importante de l'incidence du paludisme surtout lorsque son emploi est généralisé à l'ensemble d'une communauté (Cf : 3.2.4.).

La baisse du nombre de cas de paludisme-infection et maladie, voire leur élimination est encore l'objectif de nombreux pays. Elle est basée sur l'interruption de la transmission du parasite par la lutte antivectorielle (Cf : 3.2.). Ses résultats sont faciles à apprécier à travers les indices paludométriques, établis dans les mêmes groupes d'âge, avant et pendant les opérations. Il s'agit de la poursuite ou reprise des stratégies classiques d'éradication.

La lutte contre les anophèles n'étant pas une fin en soi mais un moyen d'atteindre les objectifs précédents, est évaluée, ipso facto, à travers ceux-ci. Il faut cependant

souligner que la nuisance des moustiques et autres insectes domestiques, est directement perçue par la population. Sa suppression est considérée comme un succès à l'actif des équipes de lutte, sa persistance signe dans l'opinion, un échec de l'action entreprise et peut amener son rejet par les communautés.

Enfin on ne saurait trop insister sur la nécessité de prévoir la lutte antipaludique sur un long terme. Même là où des résultats excellents ont été obtenus, ils ne se maintiendront pas si le potentiel paludogène n'a pas été modifié. On doit considérer qu'aucune région du globe n'est à l'abri de l'importation des parasites. La reprise de la transmission sera donc très probable si les anophèles ont persisté et si leur comportement vis-à-vis de l'homme ne s'est pas modifié. Les systèmes de surveillance et de prévention du retour du paludisme sont souvent très perméables et sont onéreux. Dans le cas de l'Ile de la Réunion par exemple ils ont bien fonctionné mais il est aussi probable que le développement économique, par son impact sur l'habitat, a modifié les rapports homme/vecteur, donc changé le potentiel paludogène.

Cette impossibilité à limiter la durée de la lutte antipaludique entraîne un comportement répulsif des bailleurs de fonds qui doivent prévoir des échéances. C'est certainement une des difficultés de la mobilisation de la solidarité internationale en faveur du paludisme. Le deuxième point noir est l'ampleur du problème, quasiment pan-tropical, et la variété des situations qui va à l'encontre d'une stratégie unique, munie de tous les sceaux internationaux.

Les résultats que l'on peut attendre de la lutte antipaludique dépendront de deux composantes :

— Les méthodes mises en œuvre, domaine où les exigences techniques sont limitées par les moyens budgétaires.

— La situation épidémiologique ; les mêmes méthodes appliquées dans une zone de paludisme épidémique et dans une zone de haute endémicité stable n'auront pas les mêmes performances.

Il faut donc prendre conscience dès la mise en œuvre de la lutte antipaludique des degrés de réduction que l'on est en droit espérer au fur et mesure du déroulement des opérations programmées.

# Index

## A

- Accès palustre – à fièvre périodique (voir – de reviviscence)  
(-) (-) de reviviscence 88-89, 96  
(-) (-) pernicieux 90-94 (voir neuropaludisme), 103, 106, 169-171  
(-) (-) de primo invasion 87-88  
(-) (-) simple 60, 90, 95-96, 101-103, 192
- Acide para-amino-benzoïque 63, 151
- Age physiologique 42
- Algide (forme) 76, 93
- Aménagements environnement 219-220
- Amino-4-quinoléine 14, 20, 105-106, 134-136, 148-152
- Amino-alcool (voir aryl-amino-alcool)
- Amodiaquine 14, 135-136, 158, 175, 200
- Amopyroquine 136
- Anémie clinique 93, 97, 104  
(-) – diagnostic 112  
(-) – physiopathologie 60  
(-) – traitement 170, 176
- Anopheles aconitus* 58  
(-) *albimanus* 58  
(-) *anthropophagus* 57  
(-) *arabiensis* 45, 46, 54  
(-) *atoparvus* 45, 54  
(-) *culicifacies* 57  
(-) *darlingi* 58  
(-) *dirus* 44, 52, 54, 57  
(-) *farauti* 44, 58  
(-) *fluvialilis* 57  
(-) *funestus* 39, 41, 43, 48, 54  
(-) *gambiae* 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 48, 54  
(-) *labranchiae* 54, 57  
(-) *maculatus* 57  
(-) *melas* 54  
(-) *merus* 54  
(-) *minimus* 44, 57  
(-) *moucheti* 44, 56  
(-) *nili* 56  
(-) *nunez-tovari* 44  
(-) *pseudopunctipennis* 58  
(-) *punctulatus* 58  
(-) *sacharovi* 53, 57  
(-) *sergenti* 45, 57  
( ) *sinensis* 40, 57  
(-) *sundaicus* 57
- Anophèles – accouplement 40  
(-) – cycle biologique 35  
(-) – dispersion 45  
(-) – estivation 45-46  
(-) – généralités 29, 35-36

- (-) – hibernation 45  
(-) – larves 36, 38  
(-) – longévité 46-47  
(-) – nymphes 39  
(-) – œufs 36-37
- Anophelinés (- ae) 36
- Anoxie 61
- Anthropophilie 44,47
- Antibiotiques 15, 139, 141, 152
- Anticorps antiplasmodiaux – détection 120-126  
(-) (-) – immunité 68, 229  
(-) (-) – monoclonaux 117, 229
- Antifolique (voir antimétabolite)
- Antifolique (voir antimétabolite)
- Antigènes plasmodiaux – détection d' 117-120  
(-) (-) immunisants 67-68
- Antimétabolite 138, 139, 151, 174
- Antipaludiques – gamétocytozyde (voir ce mot)  
(-) – mode d'action 148-152  
(-) – résistance (voir chimiorésistance)  
(-) – schizonticide (voir ce mot)
- Antipaludogramme (voir chimio-résistance test in vitro)
- Antivectorielle (voir lutte)
- Aralen (voir chloroquine)
- Artéméter (voir qinghaosu)
- Artémisinine (voir qinghaosu)
- Artésunate (voir qinghaosu)
- Aryl-amino-alcool 15, 136-138, 174
- Auto-anticorps 69
- Avlochlor (voir chloroquine)
- Avortement 97

## B

- Bacillus thuringiensis* 219
- Barrage 52
- Bendiocarb 211
- Biguanide (voir proguanil)
- Bilieuse (voir fièvre)
- Biologie (voir *Plasmodium*)
- Black water fever (voir fièvre bilieuse hémoglobulinurique)
- Bromothymol (voir coloration)
- Burkitt (lymphome) 62, 105

## C

- Cachectin (voir TNF)
- Cachexie palustre (voir paludisme viscéral évolutif)
- Camoquin (voir amodiaquine)
- Capacité vectorielle 49

Cardio-vasculaire – anatomopathologie 75  
 (–) – symptomatologie 93, 171  
 Caventou 18  
 Cérébelleux 93, 103  
 Cerebral malaria (voir accès pernicieux)  
 Cerveau 72  
 Chimio prophylaxie 16, 20, 199, 202-206, 207-208  
 Chimiorésistance 14, 20  
 (–) – anophèle 13, 183, 214-216  
 (–) – plasmodium 13, 14, 20, 89, 104, 107,  
 146-165, 193-195  
 (–) – test in vitro 158-162  
 (–) – test in vivo 156-158  
 Chloroquine 14, 20, 134-135, 148-151, 200  
 Chloroquinorésistance – mécanisme 153-154  
 (–) – réversibilité 153-154  
 (–) – traitement 172  
 Chlorproguanil 138  
 CI 50 (voir concentration inhibitrice 50%)  
 Cinchonine 131, 134  
 Cinchonisme 133  
 Circum Sporozoïte Protéine (voir CSP)  
 Clindamycine (voir macrolide)  
 Clinique (voir *Plasmodium*)  
 Coagulation intravasculaire disséminée 93  
 Collapsus (voir cardio-vasculaire)  
 Coloration – Bromothymol (bleu de) 114, 156  
 (–) – Evans (bleu) 123  
 (–) – Giemsa 113-115  
 (–) – May-Grünwal-Giemsa 115  
 (–) – Pappenheim 115  
 Coma 91-92, 103, 170  
 Complexes d'espèces 53-54  
 Concentration inhibitrice 50% 155, 160-161  
 Concentré émulsionnable 211  
 Convulsions 92, 102, 103, 170  
 Corps bleu 15, 27  
 Corps en rosace (voir schizonte érythrocytaire)  
 CSP (Circum Sporozoïte Protéine) 68, 118, 121,  
 230, 231  
*Culex quinquefasciatus* 36, 39  
 Culicidés (-ae) 35-36  
 Cycle asexué (voir schizogonie)  
 (–) érythrocytaire 27-28  
 (–) exo-érythrocytaire 25-27  
 (–) gonotrophique des moustiques 40-41  
 (–) – homme 25-28  
 (–) – moustiques 29, 34-37  
 (–) – plasmodie 25-29  
 (–) sexué (voir sporogonie)  
 Cyclines 139, 152, 169, 175, 202  
 Cyto-adhérence 31, 61  
 Cytokines 15, 61, 68, 228  
 Cytotoxicité 15, 68, 228

## D

Dapsone (voir sulfone)  
 Daraprim (voir pyriméthamine)  
 DDT 20, 211, 212, 214-216  
 Deltaméthrine 211, 212, 225  
 Densité des vecteurs 183  
 Densité parasitaire 115, 190  
 Développement (économique) 51-52  
 Diagnostic biologique 111-126  
 (–) (–) présomptif 111-113  
 (–) (–) spécifique 113-126  
 (–) différentiel 98  
 Diaminopyrimidine (voir pyriméthamine)  
 Diarrhée (voir digestif)  
 Diazepam 106, 170  
 Digestif (appareil) 76, 87, 93, 102  
 Dihydrofolateréductase (inhibiteur de) 138, 139,  
 151  
 Dill Glasko 156  
 Dissection glandes salivaires 186-187  
 Doxycycline 139, 169, 175, 202  
 Drainer (- age) 18, 20  
 Drépanocytose 63-64, 96, 100  
 Duffy (groupe sanguin) 32, 63, 100

## E

Echappement 15, 66, 69-70  
 Ecologie des vecteurs 54-58  
 (–) humaine 51-52  
 ELISA – anticorps 124-126, 191  
 (–) – antigène 117-118, 186  
 Encéphalite palustre (voir accès pernicieux)  
 (–) virale 98  
 Endémicité 195  
 Endocytose 27-28  
 Endophile 44  
 Enfant 94, 100-108  
 Enquête entomologique 182-188  
 (–) paludologique 181, 188-192  
 Epstein-Barr (virus) 62, 105  
 Eradication 13  
 Espèce (définition) 53  
 Espèces jumelles 53  
 Evaluation 181-197  
 Evans (bleu) (voir coloration)  
 Exflagellation 29  
 Exsanguino transfusion 170  
 Exophile 44  
 Expatriés 205

## F

Facilitation 69  
 Faciès épidémiologique 81-83  
 Fansil (voir sulfamide)

Fansidar (voir pyriméthamine-sulfadoxine)  
 Fansimef (voir pyriméthamine-sulfadoxine-méfloquine)  
 Fenitrothion 211  
 Ferritoporphyrine 148  
 Fièvre bilieuse hémoglobinurique 94, 177  
 (-) intermittente 17, 88-89  
 (-) périodique 88  
 (-) physiopathologie 60  
 (-) quarte 17, 88, 96  
 (-) rémittente 87  
 (-) rémittente bilieuse 88  
 (-) tierce 17, 88, 96  
 Flavoquine (voir amodiaquine)  
 Fluoroquinolone 141  
 Foie (voir hépatomégalie)  
 Frottis sanguin 115-117

**G**

G-6-PD (déficit) 63, 100  
 Gamètes 29  
 Gamétoocyte 28  
 Gamétocytocyste 131, 143-145  
 Garnham 19, 27  
 Giemsa (voir coloration)  
 Gites larvaires 39-40  
 Glasgow (échelle de) 91-92  
 Glycophorine 27, 100  
 Gonotrophique (voir cycle)  
 Goutte épaisse 114-115  
 Grossesse – physiopathologie 62  
 (-) – symptomatologie 97-98, 176

**H**

HAI (voir hémagglutination indirecte)  
*Haemosporididae* 25  
 Halfan (voir halofantrine)  
 Halofantrine 15, 106, 137-138, 174, 202  
 Haptoglobine 112  
 Hémagglutination indirecte 124  
 Hémoglobine fœtale 64, 100  
 Hémoglobine S (voir drépanocytose)  
 Hémoglobinurie 93  
 Hémolyse 60, 93, 112  
 Hémorragie 93  
 Hémozoïne 28, 60, 112  
 Hépatique (défaillance) 93, 113  
 Hépatomégalie 60, 72, 102  
 Herpès 87, 88  
 Hybridation moléculaire (voir sondes nucléiques)  
 Hypnozoïte 26, 27, 31, 32  
 Hypoglycémie 94, 97, 103, 171  
 Hypoxanthine tritiée 160

**I**

Ictère (voir hépatomégalie)  
 IFI (voir immunofluorescence indirecte)  
 Ig G 60, 66, 89  
 Ig M 62, 66, 89, 97, 105  
 Immunité 66-69, 100, 228  
 Immunofluorescence indirecte 122-123  
 Immunoglobuline 60, 66  
 Immunosuppression 62, 105  
 Impact écologique 216-218  
 Indice paludométrique 188-191  
 (-) parasitologique 189-191  
 (-) plasmodique (voir – parasitologique)  
 (-) sero-immunologique 191-192  
 Indice splénique 188-189  
 Indice sporozoïtique 48, 183  
 Inhibiteurs calciques 14  
 Insecticides 211-218  
 Interféron 68  
 Interleukine (voir cytokines)  
 Intestin (voir digestif)  
 Intoxication par insecticides 217-218

**J, K**

Jensen 21, 160  
 Knobs 31, 61, 72

**L**

Lapudrine (voir chlorproguanil)  
 Lariam (voir méfloquine)  
 Laveran 19, 27  
 Létalité (voir mortalité)  
 Leucocytes 112  
 Lutte (stratégie de) 16, 198-228  
 (-) antiadulte 221-225  
 (-) antilarvaire 183  
 (-) antipaludique 83-84  
 (-) antivectorielle 16, 183, 210-218, 221-225  
 (-) biologique 219  
 (-) génétique 220-221  
 (-) intégrée 224

**M**

Macdonald 47, 48, 50  
 Macrogamète 29  
 Macrolide 139, 152, 169, 175  
 Malathion 211  
 Malnutrition 105  
 Malocide (voir pyriméthamine)  
 Maloprim (voir pyriméthamine-dapsone)  
 Maurer (taches) 27  
 May-Grünwald-Giemsa (voir coloration)  
 Méfloquine 15, 106, 136-137, 174, 201  
 Mépacrine 20

- Mérozoïte érythrocytaire 27  
 (-) hépatique 27  
 Metakelfin (voir pyriméthamine-sulfalène)  
 Microgamète 29  
 Microtest de Rieckmann 160  
 Microthrombose 61, 72  
 Mimicrie 69  
 Mode d'action – antipaludique 148-152  
 (-) – insecticides 214  
 Modélisation 50  
 Modification anthropique du milieu 52, 183  
 Morbidité palustre 193, 196  
 Mortalité palustre 79, 94, 193, 196  
 Moustiquaire 221  
 Moustiquaires imprégnées 16, 225  
 Moustiques – cycle biologique 34, 36-43  
 (-) – généralités 29, 35
- N**  
 NANP 230  
 Naphtoquinone 143  
 Néphrite quartane (voir rénale)  
 Néphropathie (voir rénale)  
 Neuropaludisme – clinique 90-93  
 (-) – physiopathologie 60  
 Nymphes 39
- O**  
 Oocyste 29  
 Ookinète 29  
 Opisthotonos 92, 103
- P**  
 Paludisme congénital 101, 104  
 (-) grave ou compliqué (voir accès pernicieux)  
 (-) – infection 104, 181, 188  
 (-) – maladie 181  
 (-) – situation dans le monde 77  
 (-) transfusionnel 101, 104  
 (-) viscéral évolutif 89, 96, 97, 104  
 Paludrine (voir proguanil)  
 Pappenheim (voir coloration)  
 Parasitémie 89 (voir densité parasitaire)  
 Parturité 42, 183, 187  
 Pelletier 18  
 Peptides synthétiques 67  
 Perméthrine 211, 225  
 Pharmacocinétique 14, 144  
 Pigment malarique (voir hémozoïne)  
 Pirimiphos-méthyl 211  
 Placentite (voir grossesse)  
*Plasmodium berghei* 67, 68  
 (-) *chabaudi* 67  
 (-) *cynomolgi* 25  
 (-) *falciparum* – biologie 25, 29-31, 46  
 (-) – chimiorésistance 153-165  
 (-) – clinique 89-95  
 (-) – diagnostic 117  
 (-) – traitement 169-175  
 (-) *knowlesi* 25  
 (-) *malariae* – biologie 25, 32  
 (-) – clinique 96  
 (-) – diagnostic 117  
 (-) – traitement 175  
 (-) *ovale* – biologie 25, 32  
 (-) – clinique 96  
 (-) – diagnostic 116  
 (-) – traitement 175  
 (-) *schwetszi* 25  
 (-) *simium* 25  
 (-) *vivax hibernans* 31  
 (-) *multinucleatum* 32, 96  
 (-) – biologie 25, 31-32, 46  
 (-) – clinique 95-96  
 (-) – diagnostic 116  
 (-) – traitement 175  
 Porteur sain (voir paludisme – infection)  
 Poudre mouillable 211  
 Poumon – œdème aigu 75-76, 93, 170  
 Préférences trophiques 44  
 Prémunition 66, 101  
 Primaquine 143-144, 175, 199  
 Proguanil 14, 138-139, 199, 200  
 Propoquin (voir amopyroquine)  
 Propoxur 211  
 Protection individuelle 221, 225  
 Protubérance (voir knobs)  
 Pulvérisateur 213  
 PVE (voir paludisme viscéral évolutif)  
 Pyréthrinoïdes 16, 211  
 Pyriméthamine 139, 201  
 (-) – dapsone 141  
 (-) – sulfadoxine 106, 141, 172  
 (-) – sulfadoxine-méfloquine 141, 174, 202  
 (-) – sulfalène 141
- Q**  
 Qinghaosu 14, 143, 152  
 Quinidine 134  
 Quinimax (voir quinine)  
 Quinine 14, 18, 106, 131-133, 169, 174, 202  
 Quinoforme (voir quinine)  
 Quinquina 18, 131
- R**  
 Rate (voir splénomégalie)  
 Réceptivité 62-63  
 Récolte des adultes (anophèles) 185

Récolte des larves (anophèles) 184  
 Rénale – anatomopathologie 75  
 (-) – physiopathologie 61  
 (-) – symptomatologie 93, 96, 105, 113, 171  
 Répartition géographique – chimiorésistance 162-165  
 (-) – paludisme 78-79  
 Répulsifs 219  
 Résistance – anophèles (voir chimiorésistance)  
 (-) – croisée 162  
 (-) – innée 62-64  
 (-) – plasmodium (voir chimiorésistance)  
 Resochin (voir chloroquine)  
 Restriction génétique 15, 69, 231  
 Résultats de la lutte 234-235  
 Rhoptrie 27  
 RIA 118  
 Rizières 52  
 Rongeur 16, 67, 68  
 Ross 19, 27, 50

## S

Schizogonie (- ique) 25  
 (-) érythrocytaire 28  
 (-) hépatique 27  
 Schizonte érythrocytaire 28  
 (-) hépatique 27  
 Schizontocides 131-143  
 Schüffner (granulations) 27  
 Séquelles neurologiques 94, 103  
 Séquestration 61, 70, 97  
 Sergent 18  
 Sérologie (voir anticorps antiplasmodiaux)  
 Sesquiterpène lactone (voir qinghaosu)  
 Shortt 19, 27  
 Singe 67  
 Soins de Santé Primaires 209  
 Sondes nucléiques 119-120  
 Spiramycine 139 (voir macrolide)  
 Splénomégalie – anatomopathologie 75  
 (-) – physiopathologie 60, 61-62  
 (-) – symptomatologie 87, 89, 96-97, 102, 176  
 (-) – tropicale idiopathique 96, 105  
 Sporogonie (- ique) 25, 28-29

Sporozoaire 25  
 Sporozoïte 25, 29  
 (-) – anticorps anti- 219  
 (-) – antigène de 219  
 Stabilité (du paludisme) 49  
 Stratégie (voir lutte)  
 Stratification 79-84  
 Structures de lutte 226  
 Sulfadoxine (voir sulfamide)  
 Sulfamide 15, 138  
 Sulfone 138, 141  
 Surfaces irriguées 52

## T

Taux d'inoculation 48  
 Taux quotidien de survie (anophèles) 42-43  
 Temephos 211  
 Thalassémie 63, 64  
 Thrombopénie 60, 93, 112  
 Thrombospondine 31  
 TNF (Tumor Necrosis Factor) 61, 68, 72  
 Tortillon insecticide 212  
 Toxicité des insecticides 216-218  
 Trachéole 42-43  
 Trager 21, 160  
 Traitement curatif 106, 168-178  
 (-) (s) intradomiciliaires 222  
 (-) présomptif 107, 199, 206  
 (-) prophylactique 107  
 Transmission 46-53  
 Trophozoïte érythrocytaire 27  
 (-) hépatique 25

## V

Vaccin antisporezoïte 230  
 (-) antimérozoïte 229  
 Vaccination 15, 228-232  
 Vacuole parasitaire 150  
 (-) parasitophore 28  
 Variation antigénique 70  
 Vecteurs principaux 54-58  
 Vitamine E 63  
 Voyageurs (protection) 203-204

## Z

Zoophile 44





*Universités francophones* est la collection de l'Université des réseaux d'expression française (UREF). Cette dernière, qui fonctionne au sein de l'AUFPELF comme une Université sans murs, a été choisie par le Sommet des Chefs d'État et de gouvernement des pays ayant en commun l'usage du français comme l'opérateur privilégié du Sommet en matière d'enseignement supérieur et de recherche.

Cette collection de manuels universitaires et d'ouvrages de référence s'adresse à tous les étudiants francophones. Elle est appelée à constituer une bibliothèque universitaire en langue française dont les ouvrages sont proposés à des prix modérés.

---

Prix : 170 FF • Prix préférentiel UREF (Afrique, Asie, Amérique latine, Moyen-Orient, Haïti) : 85 FF



I.S.S.N. 0993-3948  
Diffusion EDICEF ou ELLIPSES selon pays  
Distribution Canada D.P.L.U.

59.4128.1