

MOYENS DE LUTTE ANTIPLASMODIALE

- CHIMIOTHÉRAPIE ANTIPALUSTRE ET RÉSISTANCE
- LES VACCINS
- LUTTE ANTIVECTORIELLE

D. BAUDON, V. ROBERT, C. BOUDIN,
P. CARNEVALE, P. GAZIN

HISTORIQUE

L'homme s'est de tout temps intéressé aux produits naturels fébrifuges et, deux mille ans avant J.-C., on utilisait en Chine un extrait d'une plante, *Dichroa febrifuga*, le chang-shan, dont on sait aujourd'hui que l'action fébrifuge est liée à un alcaloïde.

La quinine fut isolée en 1820 de l'écorce de Quinquina introduite en Europe au XVII^e siècle ; l'individualisation du paludisme a commencé avec le premier antimalarique de synthèse, la Pamaquine. Le manque de quinine, lors du deuxième conflit mondial, a été à l'origine du développement des drogues synthétiques aux U.S.A. et en Europe, et, à partir de 1950, on disposait d'un arsenal thérapeutique important parmi lesquels les amino-4-quinoléines et la quinine étaient les produits les plus utilisés.

L'histoire de la thérapeutique antipaludéenne est marquée alors par l'apparition de la résistance de souches de *P. falciparum* à la chloroquine en 1960 en Colombie, en 1961 en Thaïlande. A partir de ces foyers initiaux, on a observé l'apparition puis l'extension de la résistance aux antipaludéens de synthèse, en Amérique Latine, en Asie du Sud-Est et dans le Sous-Continent Indien et, en 1978, en Afrique de l'Est. Parallèlement, des recherches ont été entreprises, aboutissant à la mise au point de nouveaux antimalariques.

LES ANTIPALUDÉENS CLASSIQUES LEURS MODES D'ACTION

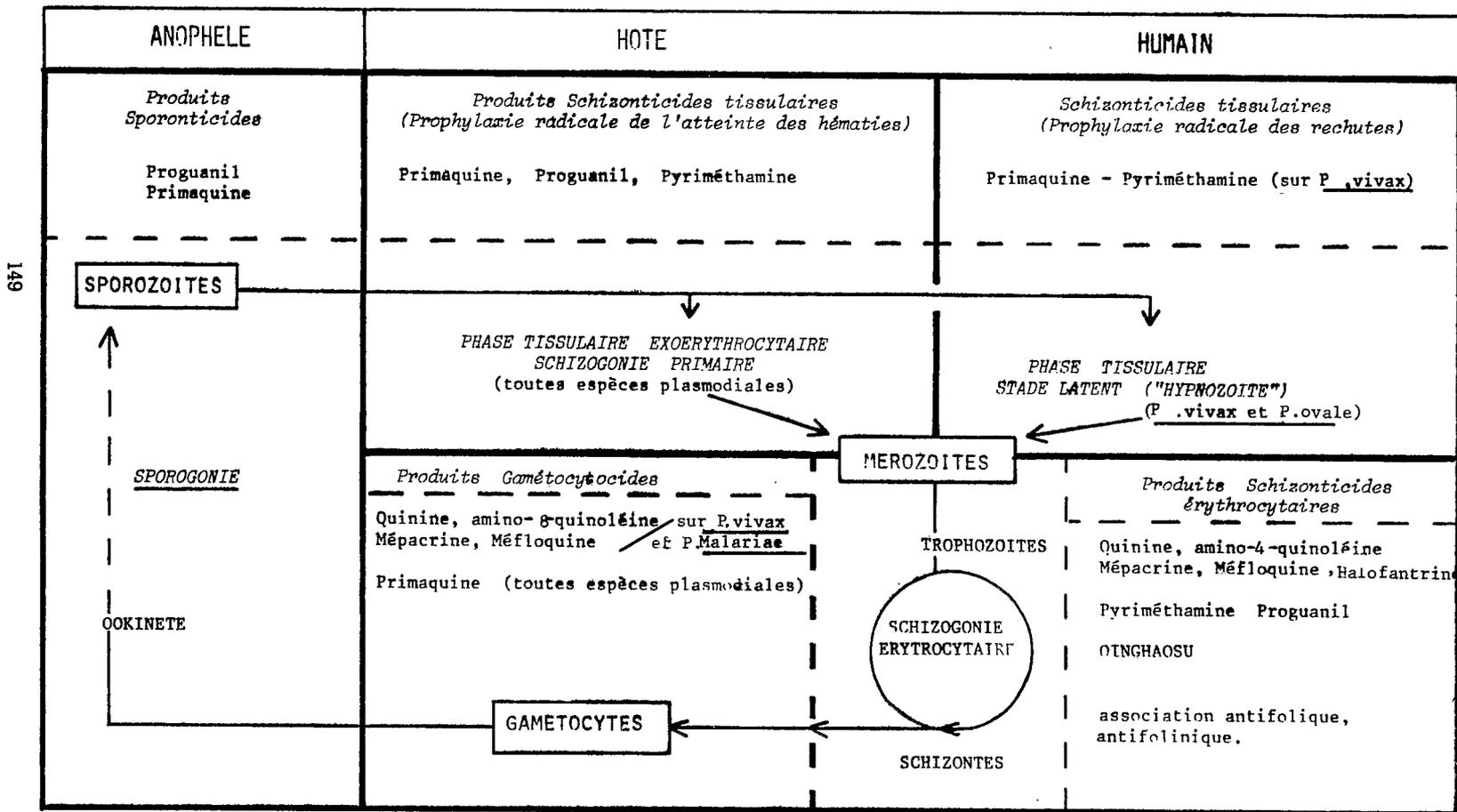
Il existe deux catégories principales d'antipaludéens, les schizonticides, actifs contre toutes les formes asexuées sanguines du plasmodium, et les gamétocytocides, actifs à la fois contre les gamétocytes du sang et, de manière limitée, contre les stades intrahépatocytaires. On ne connaît pas actuellement de produit « anti-sporozoïte ». Il est indiqué, au niveau du tableau I et de la figure 1, le mode d'action des principaux antimalariques.

Tableau 1. — Principaux produits antimalariques. Mode d'action selon le stade de développement du plasmodium.

FAMILLES CHIMIQUES	PRODUITS	ACTION ANTIPLASMODIALE		MODE D'ACTION
Alcaloïde du quinquina	QUININE	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <i>Schizonticides sanguins d'action rapide</i> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <i>Gamétocytocides pour <u>P. vivax</u> <u>P. malariae</u></i> </div>	- Pénétration et concentration dans l'hématie. fixation sur le DNA plasmodial avec inhibition de sa replication et blocage de divers enzymes. - Cas de la chloroquine: blocage des protéases acides et des peptidases dans les phagosomes du plasmodium entraînant une carence en acides aminés.
Amino-4 quinoléines	CHLOROQUINE AMODIAQUINE			
9 amino-acridine	MEPACRINE			
Quinoléine méthanol *	MEFLOQUINE			
Phenanthrène-Méthanol *	HALOFANTRINE			
Antifoliques				
. Diamino-pyrimidine	PYRIMETAMINE TRIMETOPRIME	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <i>Schizonticides sanguins d'action lente</i> <i>Schizonticides tissulaires pour <u>P. falciparum</u></i> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <i>Schizonticides tissulaires pour <u>P. vivax</u></i> </div>	- Inhibition de la déhydrofolate réductase, de la biosynthèse des nucléotides.
. Diguanydes	PROGUANIL			
Antifoliques				
. Sulfamides		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <i>Faible action schizontocides si utilisées isolément</i> </div>		Compétition avec l'acide paraaminobenzoïque
. Sulfones				
Sesquiterpène lactone	QINGHAOSU (artémise)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <i>Schizontocides sanguins d'action rapide</i> </div>		Action au niveau de la membrane plasmodiale
Amino-8-quinoléine	PRIMAQUINE	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <i>Gamétocytocide très actif</i> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <i>Sporonticide-Schizonticide tissulaire peu actif sur les hypnozoïtes de <u>P. vivax</u>, <u>P. ovale</u></i> </div>	Gamétocytocide en inhibant la transformation gamétocytes en gamètes chez l'anophèle

(* nouveau antimalarique)

Fig. 1. — Mode d'action des antimalariques suivant le cycle de développement des plasmodiums chez le vecteur et chez l'homme.



• **La quinine** reste le médicament de l'urgence paludéenne, l'accès pernicieux à *P. falciparum*, grâce à son absorption extrêmement rapide, provoquant une concentration sanguine élevée. Sa demi-vie est brève et son élimination rénale totale en vingt-quatre heures. On ne connaît que d'exceptionnels cas de résistances à la quinine en Extrême-Orient et en Amérique Latine.

• **Les amino-4-quinoléines** : le plus connu et le plus utilisé de ces produits est la chloroquine (Nivaquine ®, Resochin ®, Aralen ®). L'amodiaquine (Flavoquine*) est semblable à la chloroquine, même sur le plan pharmacocinétique. L'absorption des amino-4-quinoléines est moins rapide que celle de la quinine mais l'élimination urinaire est plus longue.

• **Les antifoliques et antifoliniques** sont surtout utilisés dans des associations médicamenteuses.

• **Les associations schizonticides.** Deux sont largement utilisées actuellement. Sulfone-pyriméthamine (Maloprime ®), qui présente un intérêt en prophylaxie de par son action prolongée, et surtout la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar ®), active sur les souches résistantes à la chloroquine et à la pyriméthamine. De par les contre-indications classiques liées à l'emploi des sulfamides, il faut réserver ce produit à une action thérapeutique. Déjà, des résistances sont apparues dans le Sud-Est asiatique, en Amazonie et même en Afrique de l'Est. Le cotrimoxazole, association sulfaméthoxiazol-trimétoprime (Bactrim ®, Eusaprim ®), agit comme la sulfadoxine-pyriméthamine mais son efficacité est moins importante.

• **Les antibiotiques.** Ce sont des schizonticides d'intérêt mineur car il n'entraînent que lentement, en huit-dix jours, une négativation de la parasitémie (tétracyclines, minocycline, doxycycline, érythromycine, clindamycine). Ils peuvent être utilisés en association dans les zones où prédominent des souches résistantes.

• **Amino-8-quinoléines.** Ces produits, dont le plus connu est la primaquine, sont des gamétocytocides sanguins ; ils ont par ailleurs une légère activité vis-à-vis des hypnozoïtes de *P. vivax* et *P. ovale*. Aussi leur association à un schizonticide permet la cure rapide des paludismes liés à ces deux espèces plasmodiales. Cependant, de par leur risque toxique, ces produits ne devraient être utilisés que sous contrôle médical, ce qui en limite fortement l'utilisation éventuelle en médecine de masse.

LES NOUVEAUX ANTIPALUDÉENS

Parmi les produits nouveaux, dont certains sont encore à l'étude, il faut surtout citer les produits étudiés par le « Walter Reed Army Institute of Research » aux U.S.A. (les quinoléines méthanolés avec la méfloquine, les phénanthrène méthanolés avec l'halofantrine) et le qinghaosu.

La méfloquine, qui appartient à la famille des quinoléines méthanolés, est le plus connu des schizonticides sanguins modernes. Elle est active sur les souches de *P. falciparum* résistantes aux antipaludiques classiques ; ce produit avait suscité et suscite toujours beaucoup d'espoir mais il produit des effets secondaires divers ; il existe déjà des souches de *P. falciparum* résistantes à la méfloquine, parfois partiellement, ce qui contraint à augmenter les doses avec les risques accrus des manifestations secondaires.

Hexomédine®

hexamidine

un seul principe, une coalition antibactérienne

Hexomédine Hexamidine - Composition - Présentation et remboursement - Diséthylphosphate d'hexamidine. • Formes agissant en surface : Hexomédine pommade à 1%. Tube de 30 g S.S. 70%. • Coll. A.P. Prix : 7,80 F. • Visa : 387-1832. Hexomédine sachets à 0,20g. Boîte de 8 S.S. 70%. • Coll. - A.P. Prix : 8,70 F. • Visa : 387-13817. Hexomédine solution. Solution hydro-alcoolique à 1%. Flacon nébulisateur 30 ml. Veilleur 45 ml. Verceur 75 ml. S.S. 70%. • Coll. - A.P. Prix : 14,40-7,80-13,60 F. • Visa : 387-0401. • Forme agissant en profondeur : Hexomédine Transcutanée. Flacon de 30 ml de solution parentérale à 1,5%. S.S. 70%. • Coll. - A.P. Prix : 3,70 F. • Visa : 387-5940. Propriétés : Antiseptique externe. - Indications : Prévention et traitement des infections locales en dermatologie chirurgicale, traumatologie. Hexo-

me transcutanée. Acné. Follécules profondes. Staphylococcus aureus, Pseudomonas pyococcus. Boutons d'huile. Hydrodémies. - Posologie et mode d'emploi. • Hexomédine pommade : Applications locales 2 fois par jour. • Hexomédine sachets : Préparer une solution extemporanée au 1/1000 en faisant dissoudre un sachet dans 200 ml d'eau. Pansements, bains de bouche, gargaremes, bains de yeux et injections vaginales. Ne pas conserver la solution plus de 48 heures. • Hexomédine solution : Pulvérisations une ou plusieurs fois par jour, pansements humides ou bains locaux. Hexomédine transcutanée : Applications locales, injections, bains locaux. - Contre-indications : Sensibilisation connue aux diamidines. Existence d'une brèche cutanée (Hexomédine Transcutanée).

Hexomédine colutoire Hexamidine-tétracaine - Composition - Présentation et remboursement - Flacon pulvérisateur contenant 30 g de colutoire dose à 0,03 g de di-éthylphosphate d'hexamidine et 0,015 g de chlorhydrate de tétracaine. A.M.M. 317 995-6. Prix : 10,60 F. S.S. 40%. • Coll. - Propriétés : Association antiseptique-local-anesthésique. Analgésique. - Indications : Affections douloureuses de l'oropharynx, en particulier adjuvant au traitement des angines, pharyngites, sialites et interdentaires aiguës chroniques. - Contre-indications : Sensibilisation connue aux diamidines ou sujets allergiques aux fonctions amides en position para. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 3 ans. - Mode d'emploi et posologie : Trois pulvérisations 3 fois par jour. 0,03 ml (30) - 10,60 F.

s'attaquer
in situ
à l'infection
locale

Hexomédine sachets

Hexomédine solution

Hexomédine pommade

Hexomédine transcutanée

Hexomédine colutoire



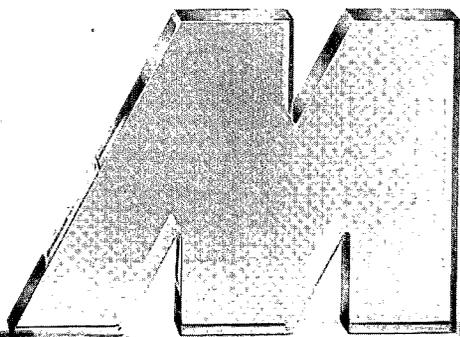
316 P 184 PHEL JV 558 6 B2

dz.

théraplix 46-52, rue Albert - 75640 Paris cedex 13  RHÔNE-POULENC

Vaccins simples ou associés de l'Institut Mérieux

Choléra
Coqueluche
Diphtérie
Grippe
Méningite
Oreillons
Poliomyélite
Pneumococcies
Rage
Rougeole
Rubéole
Tétanos
Tuberculose
Variole



La recherche immunologique appliquée.

INSTITUT MÉRIEUX, 58, avenue Leclerc, 69007 LYON / FRANCE.

L'**halofantrine** est le plus prometteur des produits de la famille des phénanthrène méthanolés ; il est remarquablement bien toléré. C'est un schizonticide sanguin actif sur les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine.

Le **qinghaosu** (ou artémise) est le principe actif d'une plante dénommée Qing Hao (*Artemisia annua L.*). Il a été isolé en 1972 en Chine et les études biochimiques ont montré qu'il s'agit d'un nouveau sesquiterpène-lactone. C'est aussi un schizonticide sanguin actif sur les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine, de bonne efficacité sur les accès simples ou perniciose, à condition d'utiliser la voie parentérale. Les travaux sont en cours pour préciser la pharmacologie et la toxicologie du qinghaosu et de ses dérivés.

Les recherches actuelles se sont concentrées sur les schizonticides et n'ont abouti jusqu'à ce jour qu'à un petit nombre de composés nouveaux. Aucun antimalarique actif sur les formes tissulaires, sur les hypnozoïtes n'a été mis au point. Le produit idéal de la chimio-prophylaxie antipalustre, un sporozoïticide, n'est pas encore découvert. Le médicament antimalarique parfait, qui serait à la fois schizonticide, gamétocytocide, sporonticide, actif sur les formes tissulaires, sporozoïticide, non toxique, bien toléré, n'induisant pas de résistance, reste à découvrir !

PHARMACO-RÉSISTANCE AUX ANTIPALUDÉENS

La résistance aux antipaludéens se définit comme « l'aptitude d'une souche de parasite du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet » (O.M.S., 1965) ; cette définition s'applique surtout à la résistance de *P. falciparum* aux schizonticides sanguins. Entre la sensibilité complète et la résistance totale, il reste une graduation pour laquelle l'O.M.S. a établi une classification fondée sur l'évolution de la parasitémie, dans des tests *in vivo*.

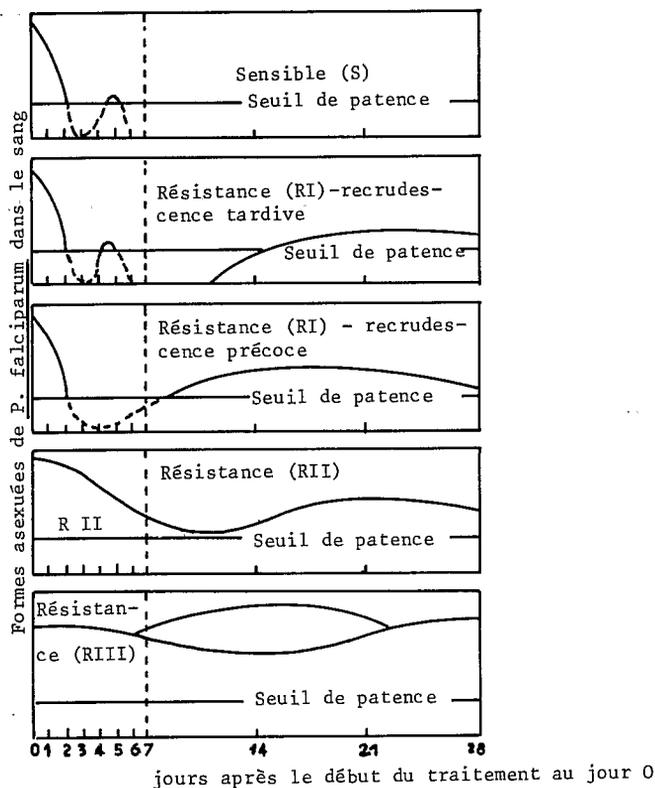
Tests *in vivo* (O.M.S., 1967).

Dans les épreuves pratiques O.M.S. d'étude de la sensibilité à la chloroquine, on évalue sur une période de sept ou de vingt-huit jours, parasitologiquement, la réponse de l'infection à *P. falciparum* après un traitement radical de trois jours à la posologie totale de 25 mg/kgp. Des épreuves variantes peuvent être effectuées en utilisant des doses de chloroquine plus faibles et des traitements plus courts. Les types de réponses aux épreuves standard O.M.S. de sept et vingt-huit jours sont donnés sur la figure 2. Ces tests doivent être interprétés avec prudence (problèmes des fausses résistances liées à un défaut d'absorption intestinale du produit, à des vomissements, diarrhées, à des déficiences enzymatiques perturbant le métabolisme du produit pourtant bien absorbé). Le test de sept jours ne permet pas de différencier la réponse « sensible » de celle de type RI ; le test de vingt-huit jours ne doit pas être réalisé en zone de transmission continue.

**Détection
de la
résistance**

Figure 2. — Types de réponse à l'épreuve pratique de sensibilité des souches de *P. falciparum* à la chloroquine*

Épreuve standard O.M.S. de huit jours.
 Épreuve prolongée de vingt-huit jours.
 Chloroquine : 25 mg/kgp en trois jours :
 J0 : 10 mg/kgp - J1 : 10 mg/kgp -
 J2 : 5 mg/kgp.



Épreuve type sept jours. **Réponses possibles** RII, RIII, S ou RI. (On ne peut pas distinguer S de RI).

Épreuve prolongée de vingt-huit jours. **Réponses possibles** S, RI, RII, RIII (RI précoce ou tardif).

- Seuil de patence : seuil de détection de la parasitémie sanguine.
- La parasitémie patente peut réapparaître au cinquième jour mais, chez les sujets sensibles (S), elle disparaît au sixième jour et ne réapparaît pas les jours suivants.
- Dans le cas d'une résistance RIII, il peut y avoir une augmentation de la parasitémie.

* A partir de O.M.S. rapport technique 1973, n° 529.

Tests *in vitro*

Ce sont les seuls procédés admis actuellement pour affirmer et quantifier les résistances de *P. falciparum*. Il existe à ce jour trois méthodes applicables dans des laboratoires sommairement équipés, le macrotest (test standard O.M.S., 1968), le microtest et le semi-microtest de Le Bras et Deloron. Ils recherchent l'inhibition de la maturation des trophozoïtes par des concentrations croissantes de l'antipaludéen, par comparaison avec des lots témoins. Malgré leur relative simplicité, ces tests exigent des techniciens qualifiés et un minimum de matériel de laboratoire. Ils sont donc, en Afrique intertropicale, en milieu rural, difficilement utilisables. En revanche, en milieu urbain, au niveau d'hôpitaux et de centres de recherche, ils sont réalisables et indispensables pour affirmer une résistance soupçonnée aux antipaludéens.

L'épreuve *in vitro* ne peut remplacer l'évaluation réelle par l'épreuve *in vivo* en ce qui concerne la réponse clinique au traitement chez le malade. Ensemble, ils donneront des indications précises sur la sensibilité du parasite. Dans les zones où la chloroquinorésistance est rare ou absente, comme en Afrique intertropicale, les tests *in vivo* devraient être des tests systématiquement réalisés en première intention, tests d'alarme, de première ligne ; en cas de suspicion de résistance clinique, les tests *in vitro* doivent alors être réalisés pour affirmer, préciser la résistance et son niveau.

Dans le cas des schizonticides sanguins comme les amino-4-quinoléines, la méfloquine, la quinine, la chimiorésistance provient d'une diminution d'affinité du produit pour les récepteurs érythrocytaires et surtout d'une diminution des mécanismes de sa concentration, ou d'une altération des enzymes parasitaires. Les résistances sont d'autant plus élevées qu'il y a association des différents mécanismes.

Les souches très résistantes à la chloroquine ont une sensibilité diminuée à la méfloquine et à la quinine, et les souches résistantes à la quinine le sont aussi à la chloroquine.

Pour les antimétaboliques (antifoliques, antifoliniques), la résistance est due en général à la présence d'une iso-enzyme de moindre affinité ou d'affinité nulle pour le produit ; il n'y a pas de résistance croisée entre antimétaboliques et autres schizonticides.

Du point de vue génétique, la résistance est la conséquence d'une mutation, phénomène spontané, aléatoire, qui n'est pas sous la dépendance de l'utilisation d'un antipaludéen. Elle est chromosomique, stable. Pour la chloroquine, les fortes résistances sont le fait de plusieurs mutations successives, indépendantes les unes des autres ; c'est un phénomène cumulatif alors qu'une seule mutation peut donner une résistance élevée dans le cas de la pyriméthamine.

De nombreux facteurs interviennent pour permettre l'émergence et la diffusion des mutants résistants.

La pression médicamenteuse est probablement un des facteurs essentiels permettant la sélection des mutants. La résistance à la chloroquine a été souvent décrite là où le produit a été employé en chimioprophylaxie de masse ; ceci a été observé à Madagascar où le médicament a été utilisé depuis 1949 sous forme de chimioprophylaxie chez les élèves mais aussi en Tanzanie et au Zanzibar où la chloroquine a été massivement distribuée ces dernières années. Il semble, par contre, que l'utilisation des amino-4-quinoléines en

**Conditions
d'apparition
et de diffusion
de la résistance**

traitement radical exerce peu de pression sélective ; c'est cette forme de consommation qui est la plus habituelle en Afrique de l'Ouest.

L'utilisation massive de pyriméthamine fait apparaître rapidement, en quelques mois, la résistance à ce produit alors qu'elle n'apparaît que lentement et par degrés successifs dans le cas de la chloroquine.

Le niveau d'immunité spécifique antipalustre des populations peut intervenir dans la sélection et la diffusion des souches résistantes. Dans les régions à paludisme hyperendémique, dans les régions où la transmission est continue, le niveau immunitaire élevé et stable des populations diminue le risque de sélection immédiat des souches résistantes. À l'inverse, la résistance apparaîtra et s'étendra plus rapidement dans les populations à immunité faible ou nulle. C'est le cas des jeunes enfants non encore immunisés, vivant en zone d'endémie, chez lesquels une chimioprophylaxie massive peut permettre la sélection de souches résistantes ; c'est aussi le cas de sujets non immunisés, venant de zone non impaludée, qui exprimeront une souche résistante.

La capacité vectorielle d'une espèce d'Anophèle jouerait aussi, dans certains cas, un rôle important dans la dissémination préférentielle des souches résistantes.

Les mouvements de populations, très importants dans les pays africains, peuvent favoriser la diffusion des souches résistantes d'une région à une autre.

C'est en 1975 qu'ont été suspectés en Tanzanie et à Madagascar les premiers cas de résistance clinique de *P. falciparum* à la chloroquine. L'apparition de la résistance fut confirmée dès 1978 (fig. 3). Jusqu'en septembre 1982, il n'avait été recensé qu'une trentaine de cas certains d'accès palustre à *P. falciparum* résistants à la chloroquine, tous chez des voyageurs non immunisés ; la résistance clinique était de type RI retardé avec recrudescence au vingtième jour en moyenne après le traitement. Mais, depuis 1982, des cas de résistances cliniques de niveau RII et RIII ont été décrits parmi les populations autochtones semi-immunisées au Soudan, à Madagascar, en Tanzanie, au Zanzibar, en Gambie et au Gabon (fig. 2 et 3). Par ailleurs, on note une diminution nette de la sensibilité des souches de *P. falciparum* à la chloroquine dans la partie nord-est de la Tanzanie où a été réalisée, pendant dix ans, une chimioprophylaxie extensive à base de chloroquine sous forme de sels médicamenteux.

Il n'a pas été mis en évidence, jusqu'à ce jour, de vrais cas de résistances cliniques de souche de *P. falciparum* à la chloroquine en Afrique Centrale et de l'Ouest ; cependant, en mai 1983, par le macrotest O.M.S., nous avons mis en évidence une souche de *P. falciparum* résistante à la chloroquine dans la région de Koudougou en Haute-Volta (Baudon et al.). Il n'existait pas chez le sujet de résistance clinique par le test *in vivo* ; les tests *in vivo* pratiqués ont montré une très bonne sensibilité à la chloroquine, même sur les 56 tests réalisés à la posologie de 10 mg/kgpp en prise unique.

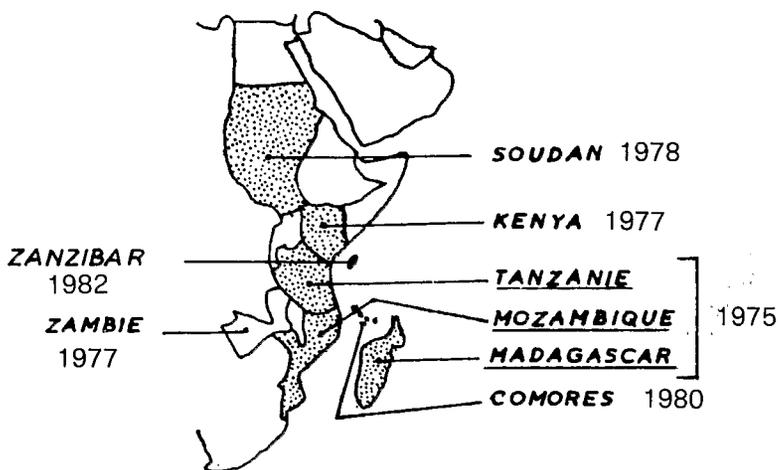
La résistance aux antifoliniques (pyriméthamine) se développe partout et rapidement là où ces produits sont utilisés ; elle disparaît en quelques mois après l'arrêt de la distribution du médicament. Huit cas de résistance à l'association sulfadoxine-pyriméthamine ont été

Localisation géographique de la résistance

Figure 3. — Années d'apparition de la chloroquinorésistance de *P. falciparum* en Afrique orientale.

AFRIQUE DE L'EST

Pays où ont été décrits des cas de *P. falciparum* chloroquinorésistants de 1975 à septembre 1982.



Cas de résistances décrits chez des sujets non immuns (voyageurs, expatriés).

Depuis 1982, apparition de cas de résistance clinique de niveau RII et RIII dans les populations semi-immunes de différents pays :

- Soudan.
- Madagascar.
- Ouganda.
- Iles Comores.
- Kenya.
- Gambie et Gabon.
- Tanzanie.

A. DUROCHAT

décrits en Afrique Orientale en 1981 et 1982, sept survenant chez les voyageurs non immunisés (Kenya, Tanzanie) et sur un seul chez un sujet semi-immunisé de Tanzanie.

Il n'a pas été décrit jusqu'en 1983 de cas de résistance de *P. falciparum* à la quinine en Afrique intertropicale. Le petit nombre de nouveaux antipaludéens disponible actuellement, le risque sous l'effet d'une pression sélective médicamenteuse de l'accroissement puis de la diffusion par les mouvements de population de la résistance, justifient le développement de moyens de surveillance, de prévention, de lutte contre ces chimiorésistances.

SURVEILLANCE - CONTRÔLE - PRÉVENTION DE LA CHIMIORÉSISTANCE

Cette surveillance est d'abord réalisée par les tests *in vivo* (fig. 2) dont on connaît les limites. La détection d'un cas de résistance clinique doit être confirmé par une étude *in vitro*. Elle doit déclencher une enquête systématique dans l'entourage du malade et, si possible, dans la zone incriminée.

Il est donc indispensable de réaliser une formation correcte auprès des praticiens pour la réalisation des tests *in vivo* et *in vitro*, et de centraliser les résultats au niveau de chaque État et à l'échelon international (O.C.C.G.E., O.C.E.A.C., O.M.S. Afrique).

En cas d'apparition d'un foyer de résistance, des mesures urgentes doivent être prises pour en limiter l'extension : arrêt de la fourniture de l'antipaludéen, utilisation de nouveaux schizonticides en association avec un gamétocytocide (Primaquine), lutte antivectorielle massive, pour arrêter ou limiter temporairement la transmission.

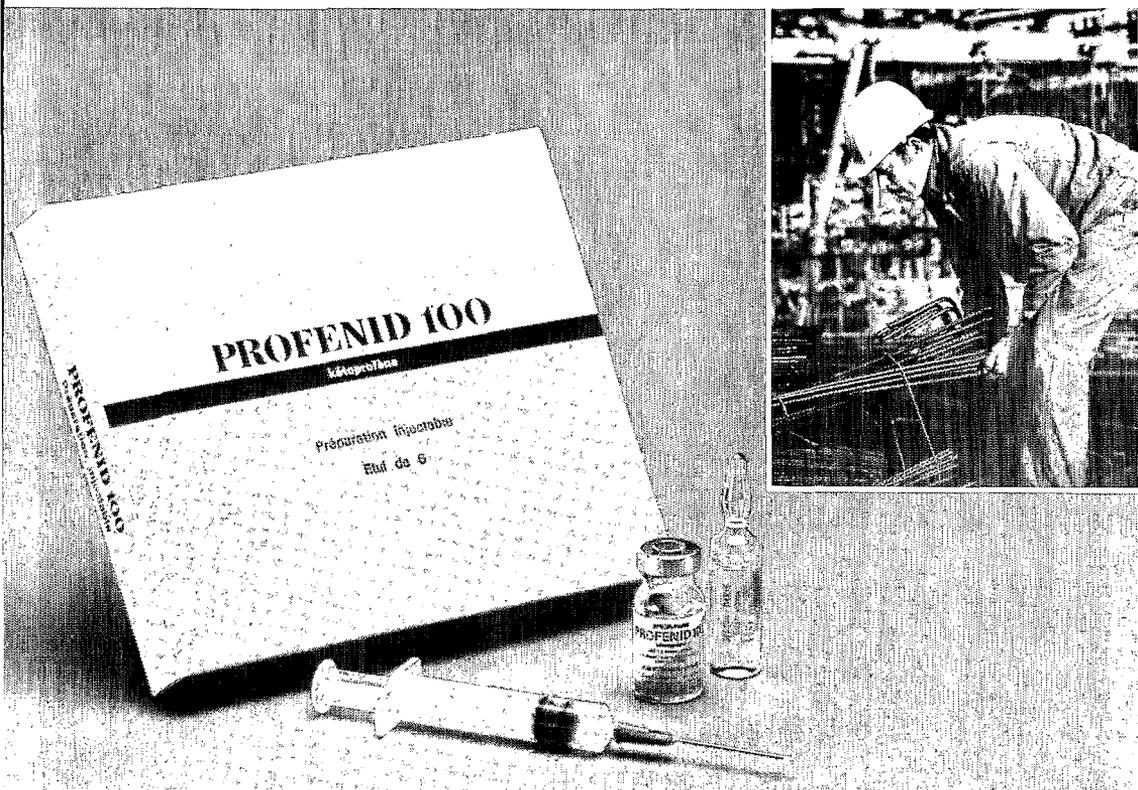
Mais les mesures de contrôle sont difficiles à appliquer sur le terrain ; il est donc nécessaire de prévenir l'apparition de la résistance, essentiellement en **prescrivant la chimioprophylaxie de masse** qui, par l'utilisation massive d'un antipaludéen, entraîne presque obligatoirement l'apparition de la résistance dans un délai plus ou moins long selon l'antimalarique utilisé.

VACCINS ANTIPALUDIQUES

Il peut exister théoriquement quatre types de vaccins : vaccins antisporozoïtes, antiforme exoérythrocytaires plasmodiales, antiforme endoérythrocytaires asexuées et antigamétocytaires. Actuellement, ce sont les recherches sur le vaccin antisporozoïte qui suscitent le plus d'espoir et sont les plus avancées. Les premiers essais de vaccination chez les chimpanzés et *Aotus trivirgatus* sont encourageants, même si l'immunité obtenue est de courte durée (six-huit mois), et s'il est nécessaire de préciser les types de protection selon les souches plasmodiales géographiques.

C'est le mérozoïte qui est le point d'impact privilégié de la plupart des vaccins contre les formes endoérythrocytaires.

En fait, pour chacun des vaccins actuellement étudiés, les propriétés vaccinales ne reposent que sur des études préliminaires ; les



Sciatique et lumbago

Le Profénid 100 injectable

(kétoprofène)

Propriétés. Anti-inflammatoire non stéroïdien.

Sort du médicament. Après administration intramusculaire, le délai d'obtention du taux sérique maximal est de 20 à 30 minutes, la demi-vie plasmatique moyenne est de 1,03 heure pour la première phase d'élimination. L'élimination est essentiellement urinaire, sous forme de métabolites surtout, et massive (50 % de la dose sont excrétés en 6 heures).

Indications. Rhumatismes inflammatoires chroniques • Poussées congestives sur arthroses • Lumbago, lombosciatiques, lombo-cruralgies • Accès de goutte ou de chondrocalcinose • Rhumatismes abarticulaires : tendinites, bursites, périarthrites...

Contre-indications. L'emploi du Profénid est contre-indiqué chez les sujets ayant des antécédents digestifs (ulcèreux, notamment), ainsi que chez la femme au cours des premiers mois de la grossesse.

Précautions d'emploi. Utiliser avec prudence chez l'insuffisant rénal grave. Le produit doit être réservé à la voie intramusculaire.

Effets indésirables. Comme tous les anti-inflammatoires, le Profénid 100 peut entraîner : gastralgies, nausées ou vomissements, diarrhées, très exceptionnellement hémorragies digestives.

Posologie. Suivant les indications : une ou deux injections intramusculaires quotidiennes (soit 100 à 200 mg).

Coût moyen de traitement journalier : de F 9,74 à F 19,48.

Présentation. Etui de 6 flacons dosés à 100 mg de kétoprofène sous forme de lyophilisat, accompagnés de 6 ampoules de solvant de 5 ml (soluté aqueux d'alcool benzylique à 2,5 p. 100). Tableau C -

SPECIA

Département Anti-inflammatoires : 16, rue Clisson, 75646 PARIS CEDEX 13. Tél. (1) 584.11.33



PLUS EFFICACE... ...PLUS SÛR



THIO-IPF 80/9 FAB and Co

THIOPHENICOL

• une formule différente

Contrairement au Chloramphénicol, le Thiamphénicol possède un groupe méthyl-sulfone ($\text{CH}_3\text{-SO}_2$) en position para sur le noyau benzénique.

Chloramphénicol
 NO_2
 $\text{CH}_3\text{-SO}_2$
Thiamphénicol



- des taux sanguins élevés, tant par voie orale que par voie injectable,
- des concentrations importantes dans les liquides et les tissus organiques : mucus bronchique, LCR, ganglions lymphatiques,
- des concentrations biliaires élevées,
- une élimination urinaire sous forme active.

• une plus grande maniabilité

2 formes : comprimé et injectable, permettant toutes les voies d'administration.

• un métabolisme différent

– aucune transformation métabolique et, en particulier, pas de glycuco-conjugaison hépatique,



CLIN-MIDY INTERNATIONAL
20, rue des Fossés St Jacques
75240 PARIS Cedex 05

problèmes à résoudre sont encore très nombreux, les plus cruciaux restant ceux des animaux d'expérience et des variations antigéniques des souches plasmodiales. Actuellement, il est difficile d'estimer dans quels délais un vaccin contre le paludisme pourra être disponible ; dans l'hypothèse la plus favorable, il faudrait attendre une dizaine d'années avant de pouvoir utiliser sur le terrain un vaccin en campagne de masse.

LES MOYENS DE LUTTE ANTIVECTORIELLE

Jusqu'à présent, ce n'est pas l'Afrique qui a été le cadre des plus grands succès de la lutte anti-anophèle. Des réductions considérables de la transmission ont été obtenues mais les seuils de densité anophélienne à atteindre pour stopper durablement et sur un vaste territoire la transmission du paludisme sont plus bas que ce qu'autorisent les moyens actuels de lutte et les ressources financières des États.

Toutefois, il est possible d'isoler efficacement, voire complètement, une population humaine de la transmission dans un périmètre restreint.

Les moyens disponibles relèvent de trois catégories et s'adressent soit aux stades aquatiques, soit à la phase aérienne.

• Modification de l'environnement.

Lorsque les gîtes sont localisés, on peut envisager de drainer les eaux, d'assécher les marais, de planter des arbres favorisant cet assèchement (eucalyptus). Le faucardage de la végétation émergée est aussi envisageable.

• Moyens physico-chimiques.

L'épandage d'un film d'huile minérale en surface des gîtes entraîne l'asphyxie des stades pré-imaginaux dont la respiration est aérienne ; ce procédé est actuellement tombé en désuétude.

La lutte chimique est basée sur l'emploi d'insecticides : dieldrine, D.D.T. et surtout temephos (Abate®). Ce dernier est d'une relative innocuité pour l'environnement. On peut citer aussi le fenitrothion et le chlorpyrifos.

Un larvicide récent, à base de microcristaux protéiques toxiques par ingestion, est synthétisé par une bactérie *Bacillus thuringiensis* sérotype H. 14. Cet insecticide est très spécifique des larves de *Culicidae* et *Simulidae*.

Des inhibiteurs de croissance ne sont encore que peu employés mais ils le seront peut-être davantage dans les décennies à venir.

• Lutte biologique.

L'utilisation de poissons larvivores (*Gambusia*, *Notobranchius*) n'est envisageable que dans le cas de gîtes permanents, qui peuvent être ceux d'*A. funestus* mais pas ceux d'*A. gambiae*.

Les protozoaires (*Nosema*), les champignons pathogènes (*Celomyces*), certains nématodes parasites n'ont eu qu'un usage restreint et éphémère.

Lutte
antilarvaire

● Moyens physiques.

Les moustiquaires de lit et de fenêtre ne sont pas que des protections contre les nuisances des piqûres de moustiques ; elles permettent de diminuer les contacts homme-vecteur et donc de réduire dans une certaine mesure la transmission du paludisme (et aussi de la filariose de Bancroft), d'autant plus que l'agressivité maximale d'*A. gambiae* et *A. funestus* a lieu dans la deuxième moitié de la nuit, au moment où les gens sont sous la moustiquaire.

L'imprégnation de moustiquaires de lit avec des insecticides rémanents et répulsifs, actuellement en cours d'expérimentation, semble prometteuse.

Lutte contre
les adultes

● Lutte chimique.

Les insecticides actifs contre les adultes, ou imogocides, ont été et restent très utilisés. L'un d'entre eux, le D.D.T., avait même autorisé de tels espoirs dans les années 50 que le programme d'éradication mondial du paludisme proposé par l'O.M.S. était dans ses débuts uniquement basé sur ce type de lutte chimique imogocide.

Les différents insecticides disponibles appartiennent essentiellement à quatre groupes :

- les hydrocarbures chlorés (D.D.T., H.C.H., dieldrine) ;
- les organophosphorés (malathion, fenthion, fenitrothion, dichlorvos) ;
- les carbamates (carbaryl, landrin) ;
- les pyréthrine naturels ou de synthèse (pyréthrinoïdes).

Ces insecticides agissent suivant différentes modalités : ingestion, inhalation, contact.

La pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide sur les murs des maisons donne d'excellents résultats dans les régions où les anophèles vecteurs sont endophiles, c'est-à-dire qu'ils se reposent à l'intérieur des habitations ou bâtiments après la prise du repas sanguin. Avant d'entreprendre une opération de pulvérisation, il est donc indispensable de bien connaître l'éthologie des vecteurs locaux.

● Lutte biologique.

Après un lâcher inondatif de mâles stériles d'élevage, on s'attend à ce que les femelles néomates sauvages ne soient inséminées que par ces mâles stériles et pondent des œufs non fécondés qui ne se développent pas. Des essais expérimentaux ont eu lieu sans succès et le procédé est maintenant abandonné chez les anophèles.

La méthode la plus efficace à l'heure actuelle pour lutter contre les vecteurs de paludisme demeure l'application intra-domiciliaire d'insecticide à effet rémanent. Les vecteurs africains sont maintenant partout résistants à la dieldrine, résistent dans plusieurs pays à l'H.C.H. et au D.D.T. Des insecticides de remplacement (voir Coosemans, 1978 ; Mouchet, 1980 ; Coz et Mouchet, 1981) sont tout à fait efficaces mais d'un coût d'utilisation très supérieur à celui du D.D.T.

REMARQUES

Enfin, il faut remarquer que, dans les régions de haute endémicité, ces moyens remarquablement efficaces ne le sont pas assez pour supprimer toute transmission du paludisme.

La lutte antipaludique doit comprendre un volet lutte antivectorielle mais ne pas être basée uniquement sur cette stratégie.

Dans les stratégies de contrôle du paludisme, la place de choix est actuellement donnée à la chimiothérapie mais l'apparition ces dernières années, puis le développement actuel de la résistance des souches de *P. falciparum* à la chloroquine en Afrique de l'Est, représentent un problème préoccupant pour toute l'Afrique inter-tropicale. Il est donc nécessaire, dans les zones encore indemnes, de prévenir et de surveiller l'apparition de la résistance et de limiter son extension dans les régions déjà touchées. À ce titre, il faut modifier les conceptions classiques d'utilisation des antimalariques, tout en élaborant des stratégies de contrôle du paludisme efficaces à long terme.

CONCLUSION

AL TAVIL (N.) and AKOOD (M.A.). Response of falciparum malaria to a standard regimen of chloroquine in Khartoum province, Sudan. W.H.O. Unpublished doc. W.H.O./M.A.L. 83. 991.

BAUDON (D.), DEVOUCOUX (R.), ROUX (J.) et SONDO (B.). Étude de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine par des tests *in vivo* et *in vitro* dans la région de KouDougou (Haute-Volta). *O.C.C.G.E. Inf.*, 1983, 88 (11) : 17-41.

BAUDON (D.), ROUX (J.), CARNEVALE (P.), GUIGUEMDE (T.R.). La chimiothérapie des accès fébriles : une stratégie de relais dans la lutte contre le paludisme en milieu rural. *Méd. Trop.*, 1983, vol. 43, 4 : 341-345.

CHARMOT (G.) et RHODHAIN (F.). La chimiorésistance chez *Plasmodium falciparum*, analyse des facteurs d'apparition et d'extension. *Méd. Trop.*, 1983, 42 (3) : 417-426.

CAMPBELL (C.C.), CHING (W.), COLLINS (W.E.), TEUTSCH (S.M.) and MOSS (O.M.). Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* from East Africa : cultivation and drug sensitivity of the Tanzania 1/C.D.C. strain from an American Tourist. *Lancet*, 1979, 2 : 1151-1154.

CHULAY (J.D.), SPENCER (H.C.), WARSHOW (M.M.), MUSOKE (S.S.), MASEMBE (J.B.), MASON (L.W.), ROLLINS (A.J.) and CHURCHILL (F.C.). Chloroquine-resistant falciparum malaria. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308 : 781.

DE COCK (K.M.), ARMITAGE (J.), MARKEY (A.C.) and DRAPER (C.D.). Possible case of RIII Chloroquine-resistant malaria from East Africa. *Lancet*, 1983, 1 : 773-774.

FAELMANN (M.), ROMBO (L.) and HEDMAN (P.). Serum concentration of chloroquine in a patient with a late recrudescence of Kenyan *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1981, 75 : 362-364.

GARDNER (A.L.), WEINSTEIN (R.A.) and LINCOLN (L.J.). Failure of chloroquine prophylaxis in *Plasmodium falciparum* from East Africa. *JAMA*, 1981, 246 : 979-980.

KIHAMIA (C.M.) and GILL (H.S.). Chloroquine-resistant falciparum malaria in semi-immune native African Tanzanian. *Lancet*, 1982, 11 : 23.

KOFI EKUE (J.M.), ULRICH (A.M.) and NJELESANI (E.K.). *Plasmodium falciparum* resistant to chloroquine in a Zambian living in Zambia. *Br. Med. J.*, 1983, 286 : 1315-1316.

LE BRAS (J.) and DELORON (P.). *In vitro* study of drug sensitivity of *P. falciparum* evaluation of a new semi-microtest. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1983, 32 (3) : 447-451.

LELIJELO (J.) and KORTMANN (M.). The ecoine colour test of dill and Glazko : a simple field test to detect chloroquine in urine. 1969, Unpublished W.H.O./M.A.L. 69-692.

MASABA (S.C.) and SPENCER (H.C.). Chloroquine sensitivity of *P. falciparum* in Busia, Kenya. *Trans. R. Soc. Med. Hyg.*, 1982, 76 : 314-316.

Organisation mondiale de la Santé. Chimiothérapie du paludisme, et résistance aux antipaludiques. Rapport d'un groupe scientifique de l'O.M.S. Ser. rap. tech., 1973, n° 529.

Organisation mondiale de la Santé. Chimiothérapie du paludisme, rapport d'un groupe scientifique de l'O.M.S. Ser. rap. tech., 1967, n° 375.

OLATUNDE (A.). Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* in Africa. *Trans. Roy. Soc. Med. Hyg.*, 1977, 71 : 80-81.

OMER (A.H.). Response of *Plasmodium falciparum* in Sudan to oral chloroquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1978, 27 : 853-245.

ONORI (E.), PAYNE (D.), GRAB (B.), HORST (H.I.), ALMEIDA FRANCO (J.) and JOIA (H.). Incipient resistance of *Plasmodium falciparum* to chloroquine among a semi-immune population of the United Republic of Tanzania. 1. Results of *in vivo* and *in vitro* studies and of an ophthalmological survey. *Bulletin of the World Health Organization*, 1982, 60 : 77-87.

RICOSSE (J.H.), PICQ (J.J.), COZ (J.) et CHARMOT (G.). Faits nouveaux relatifs à l'épidémiologie et au contrôle du paludisme en Afrique tropicale francophone. *Trans. Roy. Soc. Med. Trop. Hyg.*, 1969, 63 (4) : 36-41.

RICOSSE (J.H.), CHARMOT (G.), COZ (J.) et PICQ (J.J.). Le paludisme et ses aspects particuliers en Afrique tropicale francophone. *Etudes médicales*, 1970, n° 1.

RIECKMANN (H.), MAC NAMARA (J.V.), FRISCHER (M.), STOCKERT (R.A.), CARSON (P.E.) and POWELL (R.D.). Effects of chloroquine, quinine and cycloguanil upon the maturation of asexual erythrocytic forms of two strains of *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1968, 17 : 661.

RIECKMANN (K.H.). Determination of the drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*. *J. Amer. Med. Ass.*, 1971, 217 : 573.

RIECKMANN (K.H.), SAX (L.J.), CAMPBELL (G.H.) and UREMA (J.E.). Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*. An *in vitro* microtechnique. *Lancet*, 1978, 1 : 22-23.

ROUX (J.), BAUDON (D.), CARNEVALE (P.), GUIGUEMDE (T.R.) et PICQ (J.J.). La chimio-prophylaxie collective du paludisme, ses objectifs, ses limites, ses difficultés. *Méd. Trop.*, 1983, vol. 43, 4 : 347-354.

SPENCER (H.C.), MASABA (S.C.) and KIARAHI (D.). Sensitivity of *Plasmodium falciparum* isolates to chloroquine in Kisumu and Malindi, Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1982, 31 : 902-906.

WENIGER (B.G.), BLUMBERY (R.), CAMPBELL (C.C.), JONES (T.C.), MOUNT (D.L.) and FRIEDMAN (S.F.). High-level of chloroquine-resistance of *Plasmodium falciparum* malaria acquired in Kenya. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307 : 1560-1562.

WERNSDORFER (W.M.) et KOUZNETSOV (R.L.). Paludisme pharmaco-résistant, apparition, lutte et surveillance. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1980, 58 (4) : 559-571.

World Health Organisation. Approaches to the study of the spreading of *P. falciparum* resistance to 4-amino-quinolines and measures to control drug resistant malaria. Report of a W.H.O./S.E.A.R.O. Research study group. SEARO 9-16 February 1977. Unpublished doc. S.E.A./R.P.D./M.A.L./M.E.E.T./2 1977.

28

COOSEMANS (M.), 1978. Lutte contre les vecteurs du paludisme en Afrique tropicale. *Méd. Trop.*, 38 (6) : 679-684.

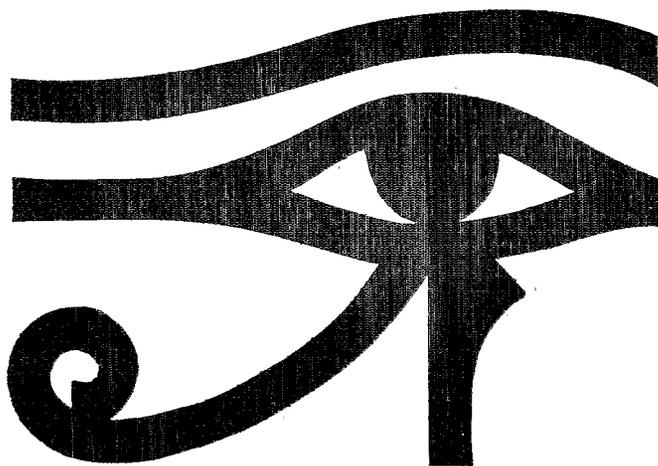
COZ (J.) et MOUCHET (J.), 1981. Conception actuelle de la lutte contre les anophèles. *Médecine et maladies infectieuses*, 11 (6 bis) : 404-407.

MOUCHET (J.), 1980. Lutte contre les vecteurs et nuisance en santé publique. *Encycl. Méd. Chir. Paris, Maladies infectieuses*, 8120 B10, 3- 1980.

32

BIBLIOGRAPHIE
Lutte
antivectorielle

ÉTUDES MÉDICALES



15177 → 15180 ex 1

B 31 11

SEPTEMBRE 1984 — N° 3