TROPICULTURA, 1988, **6**,2, 64-72

Le Paludisme. Immuables paramètres de la transmission et grandissants problèmes de traitement

M. Wéry*

Résumé

Sur la base des détails du cycle de transmission des plasmodiums humains, le comportement de ces parasites est analysé en fonction de leur distribution géographique et de la résistance de P. falciparum *aux médicaments antipaludiques, particulièrement à la chloroquine. Ce phénomène, d'apparition récente en Afrique, plus ancienne en Asie et en Amérique latine, inquiète les responsables de la santé, car les traitements alternatifs ne peuvent être basés que sur des associations de médicaments existants ou la prolongation de leur administration. La chloroquine reste malgré tout la base des traitements prophylactiques. On lui adjoint la paludrine dans les régions à problèmes. Le Fansidar ou le Maloprim en dose hebdomadaire sont à déconseiller, leur utilisation prolongée pouvant provoquer des effets secondaires graves. La quinine constitue la base des traitements curatifs en cas de résistance à la chloroquine. On lui associe soit le Fansidar en dose unique, soit un antibiotique du groupe des tétracyclines. L'administration parentérale est réservée aux patients dont l'état est grave (malaria cérébrale) ou en cas d'intolérance digestive (vomissements, diarrhées).*

Summary

Details of the cycle of human plasmodia are given in order to analyse the circumstances of transmission of these parasites in relation to their geographical distribution and to drug- (particularly chloroquine-) resistance of P. falciparum. *The occurence of this phenomenon, recent in Africa, more remote in Asia and South America, causes much concern among health workers, because alternative treatments can only rely on associations of known drugs or their prolonged administration. Chloroquine remains however the basis of all prophylactic schemes. Paludrine is added in regions where resistance occurs. Fansidar and Maloprim, even in a weekly administration are not advised for long term use, because of the possible occurence of severe secondary effects. Quinine is the basis of curative schemes in case of chloroquine resistance. It can be associated with a single dose of Fansidar or with tetracyclin antibiotics. Parenteral administration are to be used in severe cases (cerebral malaria) or in cases of severe digestive disturbances (vomiting, diarrhoea).*

Introduction

Les échos en provenance d'Afrique (après les autres continents) font apparaître le désarroi de nombreux techniciens du développement rural, travaillant dans les pays tropicaux, face au problème du paludisme.

Les informations qui suivent répondent à une demande de la Rédaction de Tropicultura. Elles prétendent fournir à des lecteurs généralement spécialisés en agriculture tropicale une description médicale de cette endémie omniprésente sur leur terrain d'action. En effet, souvent livrés à eux-mêmes dans un isolement médical quasi complet, ces spécialistes devraient disposer d'une série de recommandations précises pour une protection aussi efficace que possible et un traitement adéquat d'un accès de paludisme.

L'essentiel de cet article est repris d'une communication intitulée: "Le Paludisme: biologie des parasites, diagnostic, traitement", parue récemment dans la revue professionnelle "Tempo Medical" qui a bien voulu autoriser la diffusion de cette version.

Cycle évolutif des plasmodium

Le cycle est illustré dans la fig. 1 et comporte les stades décrits ci-dessous:

* 1 LE SPOROZOITE se trouve dans les glandes salivaires de l'anophèle et est injecté lors de la piqûre dans la circulation sanguine de l'homme. Il y reste pendant environ 30 minutes. Il pénètre électivement dans les hépatocytes.

* 2 LE SCHIZONTE PRE-ERYTHROCYTAIRE ou hépatique est la forme qui se développe dans l'hépatocyte à partir des sporozoïtes. Il s'agit d'une cellule parasitaire qui s'accroît jusqu'à remplir complètement la cellule hôte, d'ailleurs hypertrophiée. Le processus de maturation prend 6 jours pour *P. falciparum* et 15 jours pour *P. malariae*. Dans les cas

* Institut de Médecine Tropicale Laboratoire de Protozoologie. 155, Nationalestraat - 2000 Antwerpen.

de *P. vivax* et *P. ovale* on connaît deux types de schizontes, ceux qui se développent en 9 jours et ceux qui croissent très lentement (en 1 à 18 mois) et qu'on appelle à cause de cette léthargie "hypnozoïtes" (voir paragraphe "incubation").

Le noyau se divise un grand nombre de fois avant d'aboutir à la division cellulaire qui produit d'un coup un grand nombre de petites cellules (mérozoïtes), libérées dans les vaisseaux sanguins environnants lors de la rupture de l'hépatocyte.

* 3 LE MEROZOITE est une petite cellule parasitaire issue de la rupture d'un schizonte, soit hépatique, soit érythrocytaire (voir * 6). Il se trouve libre dans le plasma et doit pénétrer à l'intérieur d'un érythrocyte dans les minutes qui suivent sa libération, sous peine de dégénérescence.

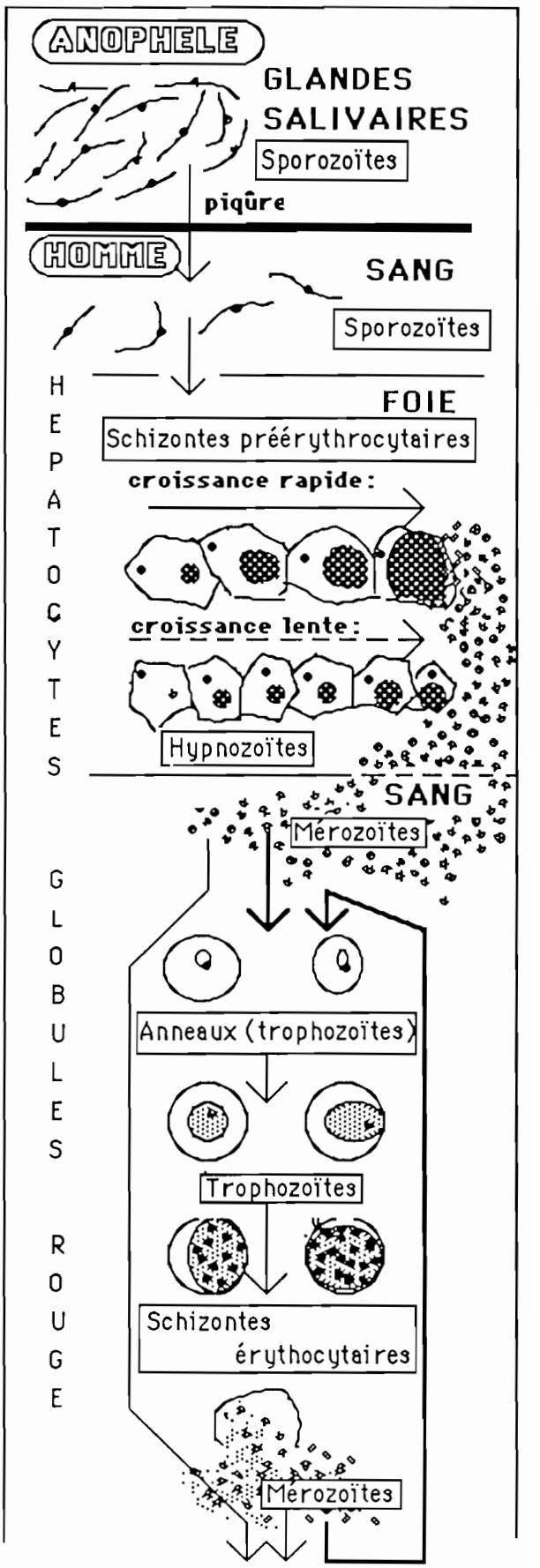
* 4 L'ANNEAU est le premier stade de développement du mérozoïte qui vient de pénétrer dans un globule rouge. Il va y passer 48 heures (dans le cas de *P. vivax, P. ovale* et *P. falciparum*) ou 72 heures (dans le cas de *P. malariae*).

* 5 LE TROPHOZOITE est un anneau qui a grandi à l'intérieur du globule rouge en se nourrissant d'hémoglobine. Le noyau porphyrine pigmenté de cette grosse molécule, non digestible par le parasite, précipite au cours de la maturation dans le cytoplasme du parasite: c'est le pigment malarien.

* 6 LE SCHIZONTE ERYTHROCYTAIRE est le stade suivant de la maturatoin à l'intérieur du globule rouge: la division nucléaire produit une cellule contenant 8 à 32 noyaux selon l'espèce. A la fin de cette série de divisions la cellule est mûre et remplit le globule rouge hôte. L'étape suivante est la division du cytoplasme en 8 à 32 mérozoïtes libérés dans le plasma (voir * 3 et * 7). Les schizogonies successives causent une augmentation de la parasitémie.

* 7 LES MEROZOITES issus des deux schizogonies, pré-érythrocytaire et érythrocytaire, ont le choix, après pénétration dans un érythrocyte, entre la répétition du cycle schizogonique (reproduction asexuée) et la voie sexuée qui débute chez l'homme par la différentiation en gamétocytes.

* 8 LES GAMETOCYTES mâle et femelle proviennent de mérozoïtes. Ils commencent par ressembler à un anneau puis à un trophozoïte. La suite du développement qui amène le parasite à remplir le globule rouge n'est pas accompagnée de division nucléaire comme dans le schizonte. Ici, le noyau reste unique et le gamétocyte mûr qui reste dans la circulation sanguine de l'homme dégénère après quelques jours. Ce stade est un cul-de-sac. En revanche, si ces gamétocytes ont l'occasion d'être transférés dans l'estomac d'un anophèle, ils pourront continuer leur évolution normale qui est la fécondation du gamète femelle par le mâle et la formation du zygote.



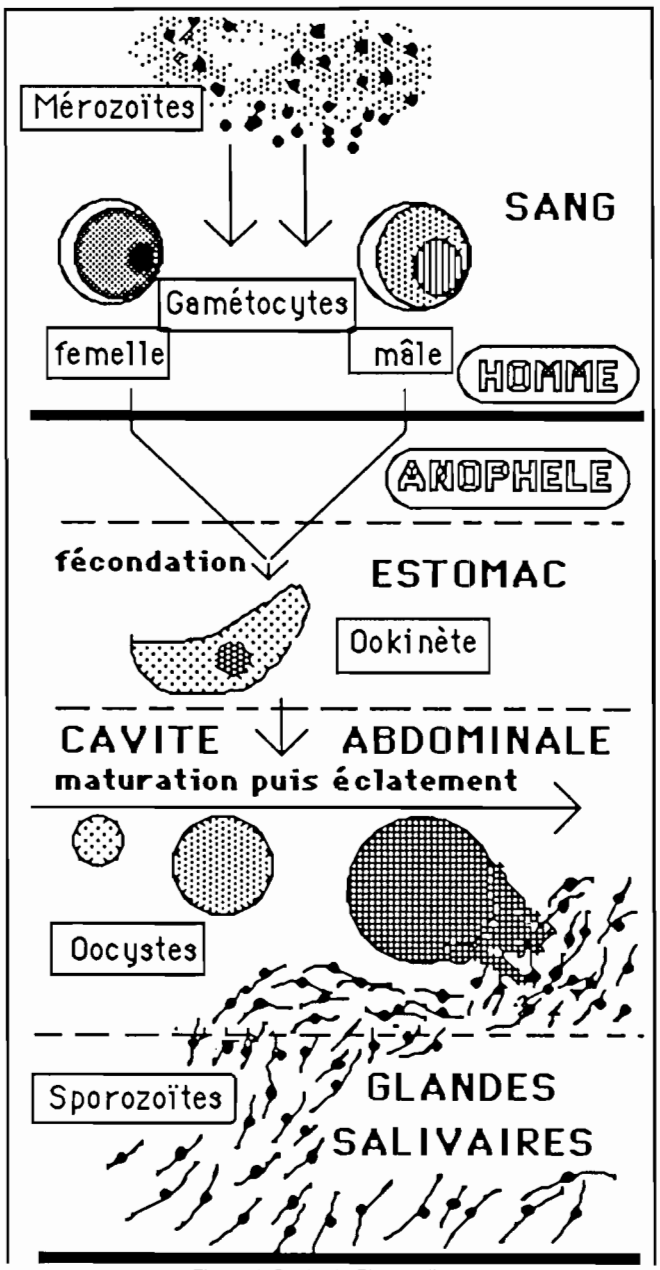


Figure 1. Cycle du Plasmodium

* 9 L'OOKINETE est l'oeuf fécondé (zygote). Doué de motilité, il doit sortir de l'estomac pour éviter d'être digéré avec le reste du repas sanguin. A l'extérieur de l'estomac, il s'enkyste, c'est l'oocyste.

* 10 L'OOCYSTE est le zygote en cours de maturation. A l'intérieur, les cellules se divisent et vont après quelques jours être libérées dans la cavité abdominale du moustique . ce sont les sporozoïtes.

* 11 LE SPOROZOITE est le stade final du cycle chez l'anophèle. Des milliers de sporozoïtes se dirigent de l'abdomen vers les glandes salivaires, où ils resteront jusqu'à ce que l'occasion leur soit offerte d'être injectés dans la circulation sanguine d'un homme.

Les plasmodiums humains

Les quatre espèces du Genre Plasmodium capables d'infecter l'homme sont: *P. vivax, P. ovale, P. malariae* et *P. falciparum*. Tous transmis par le moustique *Anopheles*, leur importance n'est pas partout la même (voir distribution géographique). En général, dans les régions tropicales, *P. falciparum* est le plus fréquent, c'est aussi le plus pathogène.

Sa rapidité de multiplication dans le sang et les modifications qu'il cause à la paroi du globule rouge dans lequel il se développe, provoquent rapidement l'adhérence de ces globules parasités entre eux et à l'endothélium des capillaires de beaucoup d'organes. C'est dans le cerveau que les ralentissements circulatoires allant jusqu'aux micro-infarctus disséminés provoquent les altérations les plus graves. La malaria cérébrale, complication grave d'un accès simple, peut survenir au moment où le nombre de parasites en circulation est élevé.

Les autres espèces causent des accès de paludisme "simples", épisodes fébriles aigus, sans complications.

Distribution géographique (fig. 2)

La source de l'infection paludéenne est constituée par le moustique infecté ou le sang contaminé. L'infection ne peut donc être acquise qu'après un contact avec des vecteurs infectés ou suite à une transfusion sanguine.

Théoriquement, le paludisme peut être transmis partout où il y a des moustiques (Anophèles). Cependant, après les efforts menés vers le milieu du siècle pour éradiquer cette maladie, seules les régions tropicales et sub-tropicales sont encore des sources d'infection. Le climat et plus particulièrement la température est une des causes évidentes de cette situation : cycle du parasite chez le moustique (sporogonie) accéléré en ambiance chaude (les anophèles deviennent donc infectants pour l'homme plus tôt dans leur vie); activité des moustiques (fréquence des repas sanguins) également fonction de la température; constance des conditions climatiques permettant la transmission pendant toute l'année. De plus, les difficultés d'organisation d'un programme de contrôle, la qualité de l'environnement, la nature de l'habitat et les conditions socio-économiques favorisent encore aujourd'hui le contact entre l'homme et le vecteur du paludisme dans la plupart des pays tropicaux.

Les quatre espèces de Plasmodium pouvant infecter l'homme ne sont pas distribuées également : leur responsabilité respective dans le nombre total d'accès de paludisme varie d'après la région géographique considérée et leur distribution doit être considérée individuellement.

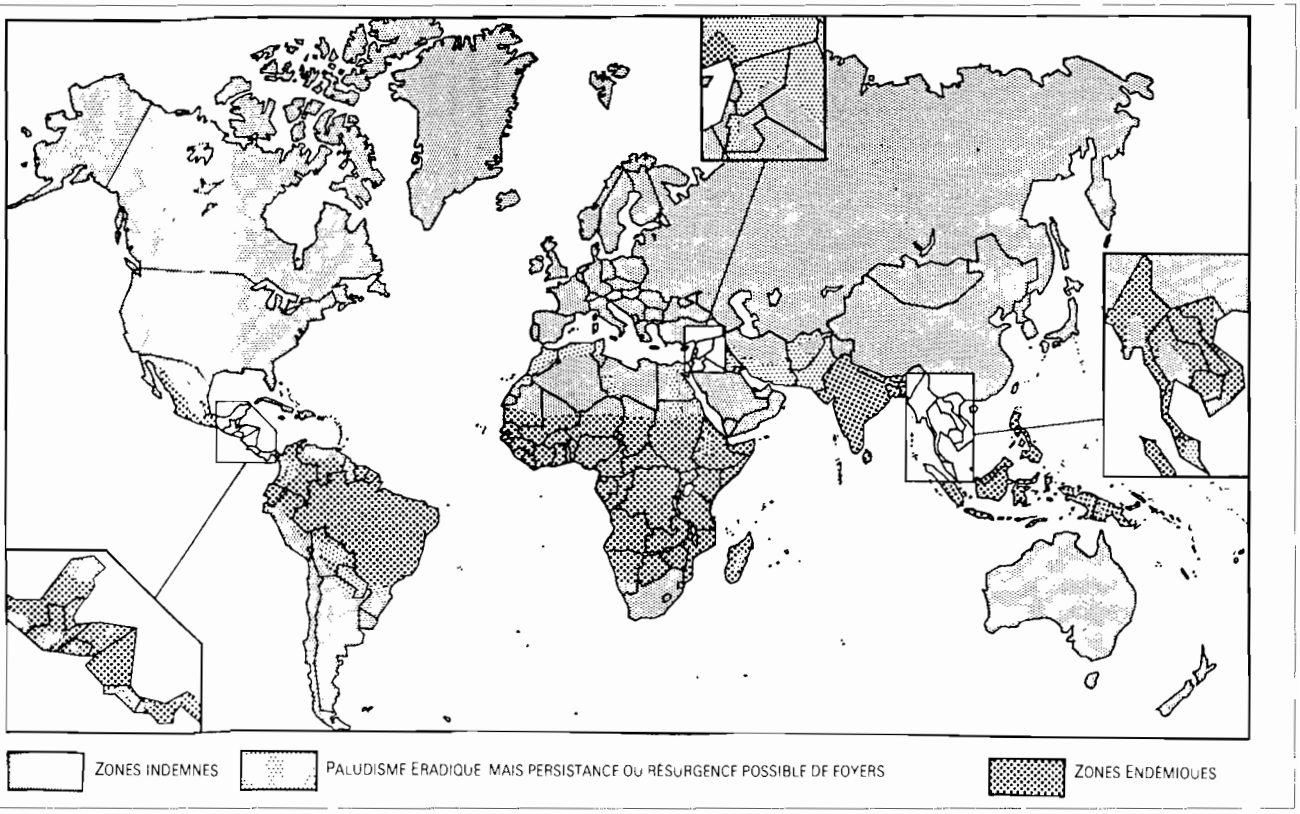


Figure 2 — Distribution géographique

Asie tropicale et sub-tropicale :

Moyen Orient. *P. falciparum* : 0 - 50 %
P. vivax : 50 - 100 %

Asie centrale *P. falciparum* : 40 - 70 %
P. vivax 40 - 60 %

Extrême Orient et Asie du Sud-Est, y compris les îles jusqu'en Papouasie/Nouvelle-Guinée :
P. falciparum 40 - 70 %
P. vivax : 30 - 60 %
P. ovale : 1 - 10 %

Australie et Océan Pacifique :

Pas de paludisme sauf aux Nouvelles Hébrides et aux îles Salomon.

Amérique Centrale :

P. falciparum : 0 - 15 %
P. vivax : 10 - 100 %

N.B. à Haïti, *P. falciparum* est responsable de 90 % des accès.

Amérique du Sud :

P. falciparum : 10 - 95 %
P. vivax et P. malariae : 5 - 90 %

Exemples : la prévalence de *P. falciparum* est en Bolivie de 15 % tandis qu'au Surinam elle est de 96 %.

Afrique du Nord :

P. vivax : 99 - 100 %

Afrique tropicale (y compris les îles de l'Océan Indien)

P falciparum : 80 - 99 %
P. malariae : 1 - 36 %
P. ovale : 0 - 10 %
P. vivax : 0 - 10 %, distribution restreinte à l'Afrique de l'Est et aux îles de l'Océan Indien.

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 le cas d'infection par *P. malariae*.

Cette période comprend la durée du cycle exo-érythrocytaire (hépatique) qui évolue silencieusement (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 provoquer des symptômes.

De plus, dans le cas de *P. vivax* et de *P. ovale*, la population de sporozoïtes inoculés au patient par le

moustique n'est pas homogène : après leur arrivée dans les hépatocytes, certains ont une durée d'évolution courte (les 9 jours évoqués plus haut), mais d'autres mûrissent extrêmement lentement (ils sont appelés "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, c'est-à-dire le séjour du patient en zone d'endémie malarienne. Ces deux espèces de *Plasmodium* sont responsables de ce qu'on appelle la malaria à rechutes. Il faut noter que l'accès survenu tardivement peut être le premier présenté par le patient, aucun épisode fébrile n'étant survenu lors ou immédiatement après le séjour en zone endémique. Le seul médicament qui soit actif contre ces hypnozoïtes est la **primaquine**, aussi appelé "traitement anti-rechutes".

Enfin, il est essentiel de retenir que chez un patient qui fait de la température, les parasites sont déjà présents dans le sang depuis plusieurs jours lorsque les prélèvements (frottis ou gouttes épaisses) deviennent positifs. Il est donc urgent d'instaurer un traitement dès que le diagnostic est posé car, dans le cas d'une infection à *P. falciparum*, le début des symptômes peut être très proche de la survenue des complications graves.

Symptômes

Les signes de paludisme sont banals, ils surviennent le plus fréquemment chez des 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.

L'accès de paludisme est caractérisé par une succession de poussées fébriles se répétant avec une périodicité de 24, 48 ou 72 heures. La poussée est généralement clairement décomposée en une période de sensation de froid (frissons), de fièvre (chaleur), puis de transpiration profuse, l'ensemble pouvant durer environ 10 à 12 heures. Il peut y avoir une période prémonitoire, avant la première poussée fébrile, caractérisée par des maux de tête, une anorexie, des douleurs osseuses ou articulaires (particulièrement dans la nuque ou le dos) et même des vomissements (1).

La rémittence de la fièvre est plus ou moins marquée, les accès fébriles se succédant parfois sans véritable rémission. La cause en est que plusieurs générations de parasites arrivent chacune à leur tour à maturité dans les érythrocytes. La fièvre peut atteindre 40° C et plus, être accompagnée de vomissements, de diarrhée ainsi que d'une sensation d'inconfort et de lassitude très accusée.

La dilatation de la rate est une constante de tous les accès de malaria : cependant, lors d'une primo-infection, elle peut survenir tardivement, après le 7ème jour, pour persister pendant 5 à 8 semaines après la fin de l'accès. La rate est l'organe qui est chargé de la phagocytose des globules rouges, des débris parasitaires et de l'élimination des immuns-complexes.

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, conduisant parfois à une anémie et à un ictère, est proportionnelle à la quantité de parasites circulants et à la durée de leur présence dans le sang. La parasitémie est toujours nettement plus importante dans les cas d'infection à *P. falciparum* que dans les infections à *P. vivax*, *P. ovale* et surtout *P. malariae*.

La formation abondante de complexes antigènes-anticorps circulants cause inévitablement une **surcharge rénale** et une diminution de la capacité d'épuration de cet organe déjà anormalement sollicité en cas d'hémolyse (2).

La **malaria cérébrale**, complication redoutable du paludisme à *P. falciparum*, est généralement le résultat de phénomènes immunitaires.

Dans ces cas, les troubles de la conscience, la confusion mentale, les convulsions, précèdent le coma et la mort peut survenir rapidement.

Formes étiologiques

Le paludisme transmis par le vecteur

Les moustiques qui se sont infectés en se nourrissant du sang d'un individu contaminé vont héberger la partie sexuée du cycle de reproduction du parasite ou sporogonie. Au cours de cette partie du cycle peuvent avoir lieu, chez le moustique, des recombinaisons génétiques entre plusieurs lignées de parasites qui sont responsables de la diffusion de caractères acquis par le parasite, comme la résistance médicamenteuse. A l'issue de cette sporogonie, on trouve les sporozoïtes dans les glandes salivaires de l'anophèle, prêts à être injectés à l'homme lors des prochaines piqûres. C'est la source la plus commune des infections chez l'homme.

Plus courte sera la durée de cette évolution chez le moustique par rapport à la durée de vie du dit moustique, plus grande sera la capacité de transmission de celui-ci, car une fois les glandes salivaires chargées de parasites, l'insecte restera infectieux toute sa vie.

Le curieux "paludisme d'aéroport" observé en Europe ces dernières années relève aussi de cette étiologie. Les moustiques, infectés dans un pays tropical, sont aéroportés en quelques heures et continuent leurs activités alimentaires une fois parvenus à destination, autour des hangars où ils sont débarqués. Les victimes sont les riverains, sédentaires eux, chez qui une poussée de fièvre ne fera pas songer à un accès palustre. Ce mode de transmission n'est possible en Europe qu'en été, lorsque la température extérieure permet l'activité des moustiques échappés de leur biotope habituel.

Le paludisme transfusionnel

L'augmentation de la fréquence des voyages de courte durée dans les pays endémiques pose aux centres de transfusion des pays indemnes de transmission du paludisme le problème du contrôle des donneurs de sang potentiellement porteurs de plasmodium (3). Il s'agit là d'un cas particulier de transmission: la période d'incubation sera plus courte que lors de l'infection par piqûre d'anophèle. Le cycle hépatique étant inexistant, les parasites du donneur continuent tout simplement leur multiplication dans le sang du receveur. Cependant, la magnitude du problème ne doit pas être exagérée: aux U.S.A., on a observé dans les années septante 0,25 cas par million de dons de sang.

Les mesures préconisées pour prévenir ces accidents résident dans l'interrogatoire des donneurs et l'application de la "règle des trois ans". Les donneurs potentiellement dangereux sont des sujets ayant voyagé récemment ou les immigrants, qu'ils aient fait ou non des épisodes de paludisme pendant leur séjour en pays endémique. Après la fin du voyage, trois années sans symptômes et sans traitement leur rend le statut de donneur sans risque. Cette règle des trois ans écarte en effet les porteurs de *P. falciparum, P. vivax* et *P. ovale*. Cependant, *P. malariae* peut présenter des périodes asymptomatiques beaucoup plus longues. D'autre part, il est rare qu'un sujet reste trois ans sans présenter un quelconque épisode fébrile qui entraînera la prescription d'antipyrétiques ou de sulfamidés ayant en même temps une action plasmodicide. C'est pourquoi le contrôle sérologique est préconisé: il permet de détecter un *P. malariae* latent et de reprendre le donneur avant les trois années fatidiques s'il ne présente pas d'anticorps.

Diagnostic

Clinique

Le diagnostic de paludisme sans recherche de la présence du parasite dans le sang du patient s'appelle le diagnostic de présomption. Les circonstances dans lesquelles se font les 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-malarien sans recourir à l'examen de laboratoire, sous peine de délais qui risqueraient de mettre en danger la vie du malade. C'est un expédient qui est hélas trop souvent employé aussi dans les pays non endémiques: 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/ou les céphalées et commence le traitement sans consulter de médecin. Dans la pratique médicale européenne, l'examen microscopique du sang n'est pas souvent fait, surtout pas la "goutte épaisse" qui permettrait de constater la présence du plasmodium. Mais c'est en fait l'absence de diagnostic qui constitue le grand danger, car pense-t-on toujours à demander au patient ses antécédents récents (ou déjà oubliés) de séjour dans un pays à transmission active ?

Les cliniciens (1) insistent sur les signes précurseurs qui apparaissent à la fin de la période d'incubation et qu'on appelle phase d'invasion: embarras gastrique, frissonnements, élévation thermique à 39-40° C, céphalées, asthénie, courbatures, douleurs lombaires, nausées, douleurs épigastriques, anorexie, vomissements. Le patient est prostré, et présente une langue saburrale, un abdomen souple, une rate pas encore hypertrophiée mais déjà douloureuse à la palpation. Tous ces prodromes peuvent faire défaut et l'accès proprement dit se déclencher d'emblée.

Au laboratoire

Les techniques de diagnostic actuellement en usage au laboratoire comprennent la recherche du parasite au microscope dans le sang et la titration des anticorps antiplasmodium dans le sérum.

La mise au point, dans les années à venir, de la détection d'antigène plasmodial dans le sang total à l'aide d'anticorps monoclonaux bien définis ou du repérage d'ADN plasmodial dans des prélèvements par hybridation avec des sondes marquées détrônera peut-être les méthodes traditionnelles éprouvées mais imparfaites et qui sont parfois prises en défaut parce que le personnel doit avoir une certaine expérience pour les effectuer correctement.

Recherche de parasites dans le sang

La mise en évidence du parasite est le seul diagnostic de certitude. Il se fait habituellement par l'examen au microscope d'un frottis 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 considérablement la recherche.

On prélève par piqûre au doigt, sur une lame porte-objet, une goutte de sang que l'on défibrine immédiatement par un mouvement en spirale fait à l'aide du coin d'une autre lame. Ce mouvement aura aussi

pour effet d'étaler quelque peu le sang sur une surface d'environ 1 cm de diamètre. On laisse sécher à fond le prélèvement puis on colore, sans fixation préalable, à l'aide d'une solution aqueuse de Giemsa qui aura une double action : coloration et hémolyse (déshémoglobinisation). Après un lavage prudent à l'eau, on laissera sécher en position verticale avant de l'examiner. Seuls seront restés sur la lame les leucocytes et les parasites éventuels (fig. 6).

La destruction des érythrocytes rendra la reconnaissance des parasites plus difficile, mais le gain de sensibilité par rapport au frottis est de 20 fois au moins.

Sérologie

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. La quantité d'anticorps, dosée par les méthodes sérologiques sera proportionnelle à l'intensité et à la durée de l'infection. De ce fait, l'existence, dans les pays endémiques de très nombreux porteurs asymptomatiques de parasites, protégés par l'immunité protectrice induite par un contact prolongé et contemporain avec le parasite, diminue grandement la valeur diagnostique de la recherche d'anticorps (4).

Dans l'accès de paludisme clinique, l'abondance de parasites produit une élévation du titre mais en même temps facilite l'examen microscopique. Celui-ci conserve donc, pour le diagnostic du paludisme aigu, la première place parmi les méthodes de laboratoire.

La sérologie possède cependant trois indications précises :

1. Dans les cas de fièvre d'origine indéterminée, alors que le sujet a suivi une chimioprophylaxie irrégulière ou insuffisante qui risque de masquer une parasitémie ou de rendre les parasites difficiles à reconnaître au microscope. Une sérologie négative permet d'exclure une étiologie malarienne.

2. Dans les centres de transfusion sanguine qui sont régulièrement confrontés avec des donneurs de sang ayant voyagé récemment. Dans ce cas aussi, pour exclure la présence d'une parasitémie asymptomatique, la sérologie s'avère très utile.

3. Dans les pays endémiques, où le titre moyen d'anticorps anti-formes sanguines dans un échantillon de population permet d'évaluer l'intensité de la transmission locale. Plus le titre moyen est élevé, plus la pression parasitaire est intense. Une diminution de la transmission, résultant p. ex. d'une action de contrôle (insecticide, drainage) ou d'une variation des conditions climatiques (longue saison sèche) se reflètera après un délai de 2 ou 3 mois par une baisse du titre sérologique.

Les techniques sérologiques les plus utilisées actuellement sont l'immunofluorescence indirecte et les tests immuno-enzymatiques à la peroxydase du type ELISA.

A partir d'une certaine dilution du sérum ces tests deviennent spécifiques de l'espèce de plasmodium utilisé comme antigène. Ils sont aussi spécifiques du stade parasitaire considéré (sporozoïtes, schizontes érythrocytaires). En conséquence, l'espèce et le stade parasitaires sélectionnés comme antigène doivent être judicieusement choisis. En effet, les réactions croisées entre *P. falciparum, P. vivax, P. ovale et P. malariae* ne procurent pas une sensibilité suffisante, seules les réactions homologues sont fiables.

Résistance médicamenteuse

La résistance aux médicaments antipaludiques existe uniquement chez *P. falciparum*. La chloroquine a perdu dans certaines régions du monde une bonne partie de son activité. De même, les autres médicaments existants : pyriméthamine, proguanil, sulfamidés, quinine et même la méfloquine récemment introduite dans l'arsenal thérapeutique, sont devenus beaucoup moins efficaces qu'ils ne l'étaient au début de leur utilisation. Une liste précise des pays où la résistance a été prouvée est publiée chaque année dans le Relevé Epidémiologique Hebdomadaire de l'O.M.S.

On peut affirmer, par approximation, qu'actuellement la résistance à la chloroquine existe à des degrés divers dans tous les pays endémiques à l'exception de l'Afrique de l'Ouest (à l'Ouest du Cameroun et du Tchad). Cette situation tend actuellement à évoluer vers une généralisation du phénomène.

Quelques remarques supplémentaires à propos du phénomène de résistance doivent cependant être formulées.

Des souches de *P. falciparum* résistantes à la pyriméthamine et au proguanil existent dans tous les pays tropicaux, y compris l'Afrique centrale et de l'Ouest. Ces médicaments ne sont donc plus utilisés seuls, ni pour la prophylaxie, ni pour le traitement.

La résistance signifie sensibilité diminuée vis-à-vis d'un médicament. Il y a évidemment des degrés de résistance et l'augmentation de la dose administrée peut souvent résoudre le problème. Si la chloroquine ne parvient généralement plus à éliminer complètement le parasite, elle réussit le plus souvent à faire baisser la parasitémie et dès lors, la fièvre disparaît.

En cas de résistance de faible niveau à la chloroquine, l'amodiaquine* ou mieux, la quinine conservent une efficacité plus grande, bien que ces substances appartiennent à des familles chimiques voisines.

* Quelques cas de troubles dans la production des globules blancs ont été signalés suite à l'absorption de doses importantes de ce médicament ou de traitement prolongé il faut donc l'utiliser avec précaution

La seule possibilité en cas de résistance élevée à la chloroquine, est l'utilisation d'associations de différents médicaments existants, aussi bien pour la prophylaxie que pour le traitement.

La mesure de la résistance aux différents antipaludiques peut être faite de deux manières: *in vivo* chez des sujets (de préférence des enfants) parasitémiques à qui on administre une dose standardisée de produit en surveillant la disparition des parasites; *in vitro* au laboratoire en mettant du sang parasité à l'étuve à 37° C pendant 24 heures en contact avec des doses variables de médicament et en observant l'arrêt de la croissance des parasites (5). Des centres de surveillance ont été mis sur pied dans la plupart des pays concernés et de nombreux travaux paraissent chaque année sur le sujet (6).

Traitement

Il faudra distinguer le traitement prophylactique (ou préventif) du traitement de l'accès de paludisme déclaré. Les schémas et les recommandations se sont singulièrement compliqués depuis que des souches de *Plasmodium falciparum*, le plus pathogène et le plus dangereux des plasmodiums humains, font preuve un peu partout dans le monde de résistance vis-à-vis de la chloroquine et d'autres antipaludiques (7).

Avant de parler d'utilisation de médicaments, un inventaire s'impose de ce qui est disponible comme agents antipaludiques.

TABLEAU 1

Agents antipaludiques

COMPOSANTS ACTIFS	NOMS DEPOSES	ACTIVITES ET REMARQUES
Alcaloïdes du quinquina		
Sulfate de quinine Chlorhydrate de quinine Chlorhydrate de quinidine	Préparations magistrales	Schizonticides sanguins à action rapide
8-amino-quinoléines		
Diphosphate de primaquine	Primaquine (pas sur le marché belge)	Active uniquement contre les gamétocytes et les schizontes hépatiques.
4-amino-quinoléines		
Sulfate de chloroquine Chlorhydrate de chloroquine	Nivaquine Resochine	Schizonticides sanguins à action rapide
Dichlorhydrate d'amodiquine	(Camoquine) (Flavoquine)	Plus efficace qua la chloroquine en cas de résistance débutante de *P. falciparum* (de rares cas d'agranulocytose ont été signalés)
Inhibiteurs de la déhydrofolate-réductase (antifoliniques)		
Chlorhydrate de proguanil	Paludrine	Schizonticide sanguin à action lente + activité sporonticide (empêche l'évolution de gamétocytes).
Pyriméthamine	Daraprim	Schizonticide sanguin à action lente et à effet prolongé + activité sporonticide
Sulfamides		
Sulfalene	Longum	Schizonticide sanguin à action lente et à effet prolongé (ne sont jamais utilisés seuls, uniquement en associations)
Sulfadoxine	N'existe pas à l'état isolé	Idem
Antibiotiques		
Tétracyclines	Terramycine Vibramycine	Schizonticides sanguins, rarement utilisés seuls.
Clindamycine	Dalacin C	Idem
Quinoline-méthanols		
Méfloquine	Lariam (pas sur la marché belge)	Schizonticide sanguin à activité très prolongée.
Phénanthrène-méthanols		
Halofantine	Halfen (disponible dans un proche avenir)	Schizonticide sanguin en développement.
Lactones sesquiterpéniques		
Qing hao su	Artemeter Artesunate Artemisinine	Schizonticides sanguins, d'origine chinoise, en développement

TABLEAU 2

Associations de schizonticides commercialisées

COMPOSANTS ACTIFS	NOMS DEPOSES	ACTIVITES ET REMARQUES
Pyriméthamine 25 mg Sulfadoxine 500 mg	Fansidar	Traitement et prophylaxie
Pyriméthamine 25 mg Méfloquine 250 mg Sulfadoxine 500 mg	Fansimef (seulement disponible dans les zones de forte résistance)	Traitement et prophylaxie
Pyriméthamine 12,5 mg Dapsone 100 mg	Maloprim	Prophylaxie (cas d'agranulocytose signalés)

Remarques :

1) C'est la résistance de *P. falcipaum* à la chloroquine qui est de loin la plus inquiétante, car elle a bouleversé les habitudes thérapeutiques de trente années.

2) La seule possibilité en cas de résistance importante à la chloroquine ou à d'autres antipaludiques est l'utilisation de combinaisons de produits.

3) Les schémas indiqués ci-dessous sont destinés aux adultes. Pour les enfants, on utilisera 1/4 de la dose adulte de 0 à 1 an (moins de 5 kg), 1/2 de la dose adulte de 1 à 5 ans (5 à 20 kg) et 3/4 de la dose adulte de 6 à 12 ans (21 à 40 kg).

TRAITEMENT CURATIF (Traitement de l'accès aigu) (7;8).

1. *Plasmodium vivax, P. ovale* et *P. falciparum* sensible à la chloroquine

	Jour 1	J. 2	J. 3
chloroquine	600 mg	600 mg	600 mg
ou			
amodiaquine	600 mg	600 mg	300 mg

Remarque: L'amodiaquine ayant causé quelques cas d'agranulocytose, son usage ne peut être prolongé au-delà des trois ou quatre jours de traitement.

2. *Plasmodium malariae*

	Jour 1	J. 2	J. 3	J. 4	J. 5
chloroquine	900 mg	600 mg	300 mg	300 mg	300 mg

Remarque: *P. malariae* se multiplie plus lentement que les autres espèces, il est de par ce fait moins sensible aux médicaments; il peut être responsable de recrudescences de parasitémie cliniques après plusieurs années de sub-patence dans le sang.

3. *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine

	Jours 1 à 7	J. 7
Quinine	2 g par 24 heures en 4 prises de 500 mg	
+ Fansidar		3 compr.

Remarque: Le Fansidar contient de la sulfadoxine; on évitera de le prescrire aux patients qui présentent une hypersensibilité aux sulfamidés et aux femmes enceintes.

4. *Plasmodium falciparum* multi-résistant

	Jours 1 à 7	J. 8 à 15
Quinine	2 g par 24 heures en 4 prises de 500 mg	
+Tétracyclines	1500 mg par 24 h.	
ou		
Quinine	2 g par 24 heures en 4 prises de 500 mg	
+ Tétracyclines		1500 mg par 24 h.

Remarque: La clindamycine n'est pas recommandée dans l'usage courant à cause de son action toxique localisée principalement au niveau du tube digestif; elle possède cependant une activité plasmodicide importante.

Traitements curatifs par injection (7).

La quinine existe en solution pour injection intramusculaire et pour injection intraveineuse. La chloroquine existe en ampoules pour injections intramusculaires. Le Fansidar existe en ampoules pour injections intramusculaires.

Le traitement par injection intraveineuse ou intramusculaire doit être réservé aux patients qui vomissent ou sont dans un état qui relève de l'urgence médicale (malaria cérébrale, accès pernicieux).

Les doses des produits restent les mêmes, que l'administration soit faite par la bouche ou par voie parentérale.

Traitement prophylactique.

1. *Plasmodium vivax, P. ovale* et *P. falciparum* sensible à la chloroquine.
chloroquine (base) 300 mg en une prise hebdomadaire.

2. *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine.
chloroquine (base) 300 mg en une prise hebdomadaire.
+ Paludrine 100 mg par jour.
ou
chloroquine (base) 300 mg en une prise hebdomadaire
+ Fansidar 1 comprimé par semaine (à prendre un autre jour que la dose de chloroquine).

Remarque: La chloroquine continue, même en cas de résistance, à freiner le développement des parasites et conserve donc une partie de son efficacité de prévention des accès aigus. Le Fansidar ne devrait pas être utilisé pour des périodes prolongées, de crainte des phénomènes d'anaphylaxie cutanée.

3. *Plasmodium falciparum* multi-résistant

Méfloquine	250 mg par semaine
ou	
Fansimef	1 comprimé par semaine

Remarque: Ces deux médicaments ne sont pas encore admis en Belgique; le Fansimef contient de la sulfadoxine.

Références bibliographiques

1. Schneider P. Le Paludisme. Déc. 1960. Les Feuillets du Praticien. n° 198.
2. W.H.O. Geneva, Malaria Action Programme. 1986. Severe and complicated malaria. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., **80** (suppl.), 1-50.
3. Bruce-Chwatt L.J., 1982. Imported malaria, an uninvited guest. Brit. Med. Bull., **38**, 179-185.
4. Voller A. & Draper C.C., 1982. Immunodiagnosis and seroépidemiology of malaria. Brit. Med. Bull. **38**, 173-177
5. Wéry M., Ngimbi N.P. & Hendrix L., 1986. Détection de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques. Méd. Afr Noire, **33**, 5, 411-414.
6. Wéry M. *et al.*, 1986. Evolution de la sensibilité de *P. falciparum*, à la chloroquine, à la quinine et la méfloquine entre 1983 et 1985 au Zaïre. Ann. Soc. belge Méd. trop., **66**, 309-324.
7. Bruce-Chwatt L.J. Chimiothérapie du paludisme. O.M.S. Genève 1984, Monographie n° 27.
8. Zuidema P.J. Behandeling van malaria tropica en haar complicaties. Malaria Centennium Symposium, Leiden, 1980.

M Wéry · Belge, Docteur en Médecine. Professeur ordinaire de protozoologie médicale à l'Institut de Médecine Tropicale à Antwerpen.