

**PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR LE PALUDISME
ET LA CHIMIORESISTANCE**

GENERALITES SUR LE PALUDISME ET LA CHIMIORESISTANCE

1. EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME

1.1. Les agents pathogènes (1)

Les espèces plasmodiales parasites de l'homme sont :

- *plasmodium falciparum*,
- *plasmodium vivax*,
- *plasmodium ovale*,
- *plasmodium malariae*.

Ce sont des protozoaires intracellulaires dont la multiplication est asexuée (ou schizogonique) chez l'homme, et sexuée (ou sporogonique) chez le moustique vecteur, l'anophèle femelle.

1.2. Cycles des plasmodies (1)(2)

1.2.1. Chez l'homme

Chez l'homme s'effectue la multiplication asexuée ou schizogonique. Au cours de la piqûre, le moustique infesté injecte des centaines de parasites sous forme de sporozoïtes. Ces derniers restent une demi-heure dans la circulation sanguine et gagnent le foie où s'effectue le cycle exo-érythrocytaire primaire : les sporozoïtes pénètrent dans les hépatocytes où ils grossissent sous forme de cryptozoïtes pour donner en une semaine un schizonte mature ou corps bleu. L'éclatement du corps bleu libère de nombreux mérozoïtes qui passent dans le sang pour amorcer les premières schizogonies sanguines (figure n° 01).

Le cycle asexué endo-érythrocytaire est marqué par l'entrée de chaque mérozoïte dans une hématie pour donner un trophozoïte. La trophozoïte se transforme en schizonte, qui une fois mûre, donne naissance à un corps en rosace. L'éclatement du corps en rosace libère des mérozoïtes qui vont parasiter des hématies vierges et

effectuer de nouveaux cycles schizogoniques érythrocytaires. Chaque cycle érythrocytaire dure 48 heures pour *P. falciparum*.

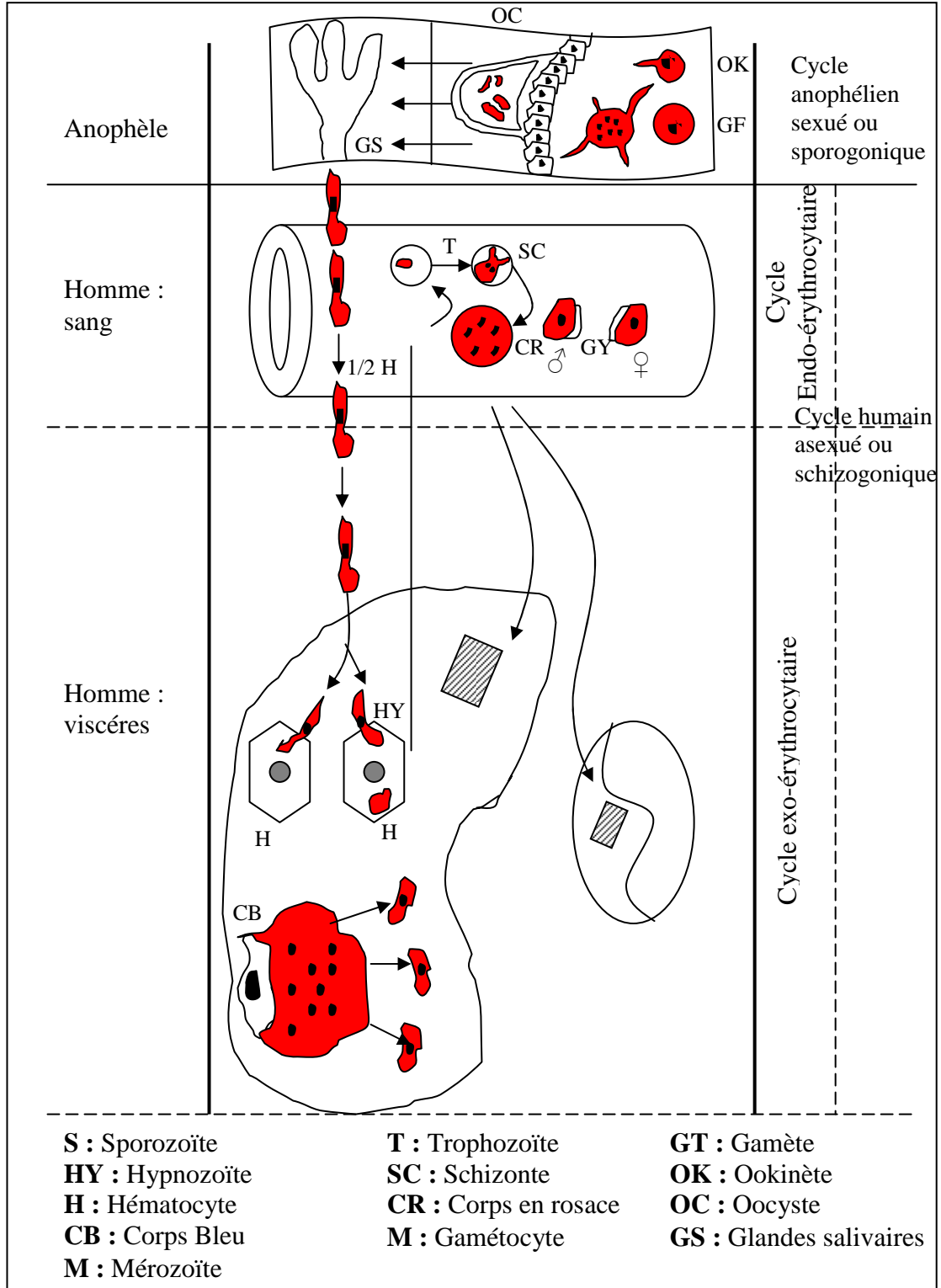


Figure n° 01 : Cycle des plasmodie(2).

1.2.2. Chez l'anophèle femelle

Chez l'anophèle femelle s'effectue le cycle sexué ou sporogonique. En prenant son repas sanguin sur un paludéen, l'anophèle femelle absorbe des trophozoïtes, des schizontes, des rosaces, des gamétocytes. Les éléments asexués sont digérés. Seuls les gamétocytes ingérés assurent la poursuite du cycle : le gamétocyte mâle se transforme en gamète par exflagellation, le gamète femelle par expulsion de corpuscules chromatiniens.

La fécondation du gamète femelle donne un œuf mobile, l'ookinète traverse la paroi de l'estomac de l'anophèle et se fixe au niveau de sa face externe pour former l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. Libérés par l'éclatement de l'oocyste, les sporozoïtes gagnent les glandes salivaires de l'anophèle. Le cycle sporogonique dure 10 à 40 jours.

1.3. Modalités épidémiologiques (1)(2)(3)

1.3.1. En zone intertropicale

En zone intertropicale, chaude et humide abondent les anophèles capables d'assurer en permanence la transmission des hématozoaires : le paludisme essentiellement à *P. falciparum* y est donc endémique.

Selon l'intensité de l'impaludation, on distingue :

- des zones holoendémiques,
- des zones hyperendémiques,
- des zones mésoendémiques,
- des zones hypoendémiques.

Des poussés surviennent à la saison des pluies quand pullulent les anophèles.

1.3.2. En zone subtropicale

La transmission du paludisme n'est possible qu'à la belle saison : le paludisme à *P. vivax* sévit surtout sous forme d'épidémies saisonnières.

1.3.3. *Paludométrie*

La paludométrie évalue l'intensité de l'endémie palustre. Dans la population humaine, on détermine trois indices :

- L'indice splénique

L'indice splénique est le pourcentage des porteurs de splénomégalie ; chez les enfants de 2 à 9 ans, il est compris entre 0 et 10 p.100 en zone hypoendémique, 11 et 50 p.100 en zone mésoendémique, 51 et 75 p.100 en zone hyperendémique et supérieur à 75 p.100 en zone holoendémique.

- L'indice plasmodique

L'indice plasmodique est le pourcentage des sujets examinés présentant des hématozoaires dans le sang. Classiquement, l'Indice Plasmodique (IP) des enfants de moins de 10 ans permet le classement en :

- zones hypoendémiques :
IP < 25 p.100
- zones mésoendémiques :
25 < IP < 50 p.100
- zones hyperendémiques :
50 < IP < 75 p.100
- zones holoendémiques :
IP > 75 p.100

L'indice plasmodique doit être complet sur l'évaluation de la densité parasitaire ; au cours des campagnes d'éradication, on s'intéresse surtout à l'indice plasmodique des enfants de moins de 1 an, et qui permet de juger la fréquence des infestations récentes.

- L'indice gamétocytaire

C'est le pourcentage de porteurs de gamétocytes. Il indique le potentiel infestant de la collectivité humaine vis-à-vis des anophèles.

Dans les enquêtes épidémiologiques, il faut prendre en compte le nombre quotidien de piqûres d'anophèle reçu par chaque habitant et le taux d'infection des vecteurs par des sporozoïtes (indice sporozoïtique). Cet indice varie de 1 à 5 p.100 dans les zones d'holoendémie africaines où anophèles gambiae est le vecteur. A partir de ces

deux informations, on détermine le nombre de piqûres infestantes ou taux d'inoculation que chaque habitant reçoit pendant une nuit, un mois, un an. Toutefois, ces indices qui reflètent la prévalence et la circulation du parasite dans la population ne mesurent pas l'impact de la maladie en santé publique. L'expression clinique du parasite est inhibée par le développement de la prémunition dans les régions de fortes prévalences. Paradoxalement, les épidémies les plus meurtrières ont été relevées dans les régions où la prévalence était faible.

Aussi, prend-on actuellement comme critère de la sévérité du paludisme et pour l'évaluation des mesures de lutte, l'incidence des cas cliniques établie par l'identification des cas de fièvre d'étiologie palustre.

2. TABLEAU CLINIQUE DU PALUDISME CHEZ L'ENFANT

2.1. Principaux signes cliniques (4)(5)(6)

En Afrique, les principaux signes cliniques du paludisme sont :

- la fièvre,
- les convulsions,
- l'hépatomégalie, la splénomégalie,
- l'anémie.

L'accès pernicieux est une forme grave.

2.1.1. *La fièvre*

L'enfant impaludé fait des accès répétés et intermittents de fièvre. La mère remarque souvent que des antipaludéens courants la diminuent. Les enfants porteurs de nombreux parasites dans le sang peuvent sembler tout à fait normaux et être apyrétiques.

2.1.2. *Les convulsions*

Jusqu'à il y a une vingtaine d'année, l'expression « convulsions fébriles » était bien acceptée et l'on supposait que la convulsion était une conséquence directe de la fièvre. Toutefois, un examen plus attentif laisse penser que, chez de nombreux enfants, la convulsion précède la poussée de fièvre. L'activité musculaire extrême de la convulsion peut être partiellement responsable de cette poussée de fièvre. La fièvre et les convulsions sont plus vraisemblablement la conséquence directe de l'infection (2).

2.1.3. *L'hépto-splénomégalie*

La rate, organe essentiel de défense contre le paludisme, intervient par la séquestration d'hématies parasitées et sans doute d'hématies saines. Elle participe également au déclenchement précoce des mécanismes immunitaires cellulaires et humoraux :

- la splénomégalie est modérée et tardive dans les accès de primo-invasion ;
- elle est rare mais de bon pronostic dans l'accès pernicieux ;
- elle est fréquente mais de taille rapidement variable dans les accès de reviviscence à fièvre périodique ;
- elle est volumineuse et chronique dans le paludisme viscéral évolutif.

La splénomégalie palustre hyperactive se rencontre en zone tropicale, chez l'adulte ; elle est volumineuse et n'a pas d'étiologie démontrée.

L'hypertrophie du foie est plus difficile à mesurer. Elle peut avoir d'autres origines.

2.1.4. *L'anémie*

L'enfant atteint du paludisme souffre d'anémie chronique et son taux d'hémoglobine varie, en principe, entre 7 et 10 g p.100 ml. Il est sujet à des épisodes d'hémolyse au cours desquels le taux d'hémoglobine peut tomber bien au dessous de 5 g p.100 ml ; l'enfant peut alors mourir d'une défaillance cardiaque.

La parasitémie peut être faible chez ces enfants mais une faible numération parasitaire ou un frottis de sang négatif n'excluent pas que le paludisme soit responsable de l'anémie.

2.2. L'accès pernicieux (7)(8)(9)

Il est difficile de faire le diagnostic de cette forme extrêmement dangereuse du paludisme à *falciparum*, où le coma et les convulsions sont courants. Le coma entre les épisodes de convulsions peut évoquer l'encéphalopathie aiguë fébrile. Elle survient en raison d'un blocage des capillaires par un effet de « shedge » et la destruction des globules rouges. Dans une étude effectuée par Hendrickse à l'hôpital, l'accès pernicieux a été tenu responsable d'environ 50% des décès infantiles ayant pour cause première le paludisme. Tous ces enfants avaient des frottis de sang fortement positifs.

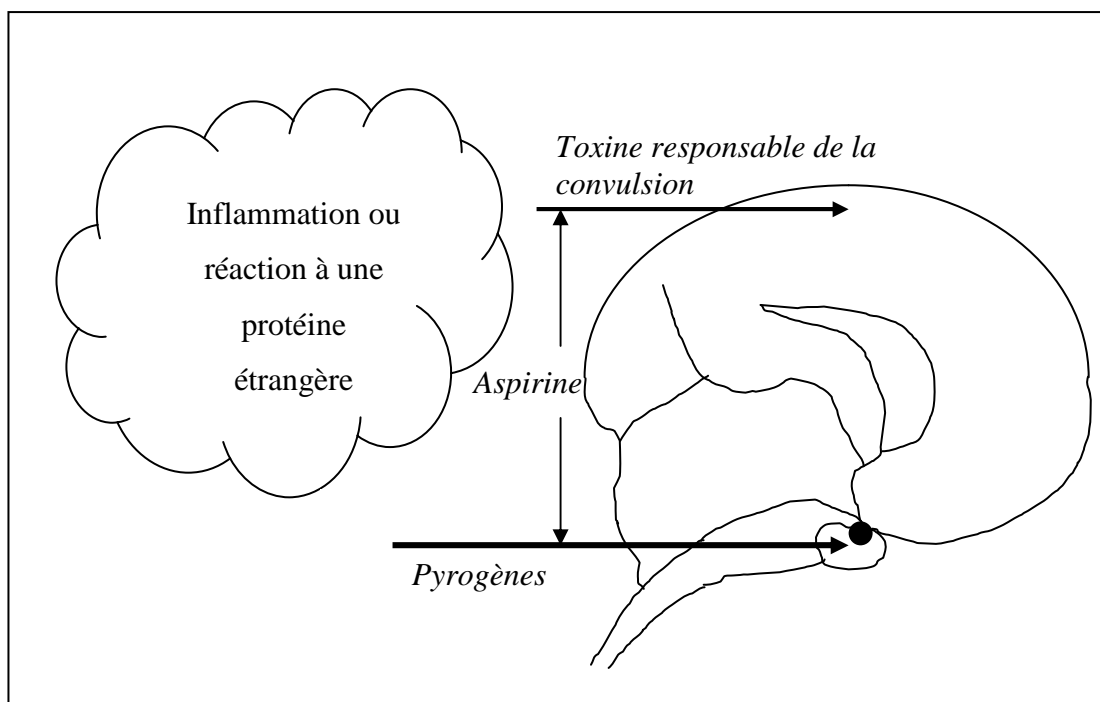


Figure n° 02 : Similitude possible entre les agents responsables de l'accès de fièvre et les agents responsables des convulsions (9).

Le paludisme à *P. falciparum* conduit souvent à l'accès pernicieux. Les différences entre accès graves à *P. falciparum* chez l'enfant et chez l'adulte sont résumées dans le tableau n° 01. Il faut signaler la brièveté de la phase précédant le coma chez l'enfant (24 à 48 heures), ce qui implique une grande vigilance dans la prise en charge d'un accès apparemment simple au début. Enfin, il apparaît que contrairement à une notion classique, l'enfant qui survit d'un accès pernicieux peut garder des séquelles neurologiques dans 10 p.100 des cas.

Tableau n° 01 : Différences entre accès graves à *P. falciparum* chez l'enfant et chez l'adulte(10).

	Enfants	Adultes
Début avec toux	Fréquent	Rare
Durée de la phase pré-pernicieuse	Courte (1-2 jours)	Moyenne (> 2 jours)
Convulsions (signification)	Fréquences (hyperthermie ou encéphalite ou hypoglycémie ?)	Moins fréquente (encéphalite ou hypoglycémie ?)
Ictère	Rare	Fréquent
Parasitémie initiale	Elevée (> 500.000/mm ²)	Variable (5.000 à 100.000/mm ²)
Hypoglycémie	Fréquente (précède le traitement)	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	Possible (= 10 p.100 des cas)	Rares

2.3. La diarrhée et la malnutrition

La plupart des experts pensent qu'il existe une relation causale entre le paludisme, la diarrhée et la malnutrition. Cette théorie résulte de la constatation que les enfants diarrhéiques et mal nourris ont souvent une numération parasitaire élevée. Cependant, étant donné que dans les régions d'endémie, on remarque la présence de parasites chez environ 90% des jeunes enfants, un frottis de sang positif peut n'apporter guère de renseignements sur la cause de la maladie de l'enfant.

A la connaissance de l'auteur et de ses collègues, la diarrhée ne constitue pas un symptôme du paludisme, et le paludisme n'intervient guère dans le cycle de la malnutrition.

3. CHIMIORESISTANCE

La chimiorésistance du paludisme à *Plasmodium falciparum* est devenu très préoccupante actuellement. Jusqu'en 1971, les praticiens en France et en Afrique étaient peu intéressés par la chloroquinorésistance, celle-ci étant confinée aux zones rurales d'Amérique du Sud et d'Asie du Sud-Est.

Entre 1979 et 1984, l'émergence et l'extension de la résistance en Afrique de l'Est a été perçue en France par le biais des échecs prophylactiques et thérapeutiques de la chloroquine, puis à un degré moindre, de la sulfadoxine, pyriméthamine, de l'amodiaquine et de la quinine chez les voyageurs.

Depuis 1985, l'émergence brutale de foyers de résistance en Afrique Centrale a compliqué singulièrement les recommandations prophylactiques et les choix thérapeutiques anti-malariques en cette région où la transmission est quasi permanente en tous lieux.

A partir de 1986, de nouveaux foyers de chloroquinorésistance ont été identifiés en Afrique de l'Ouest, en Afrique du Sud et en Afrique du Nord.

3.1. Test in vivo de chloroquinosensibilité (11)(12)(13)

3.1.1. Méthode

Pour la chloroquine (Nivaquine®), la dose thérapeutique standard recommandée par l'OMS est de 25 mg/Kg en 3 jours.

Le délai maximal de défervescence et de disparition de la parasitémie est de 4 jours en cas de souches sensibles (figure n° 03).

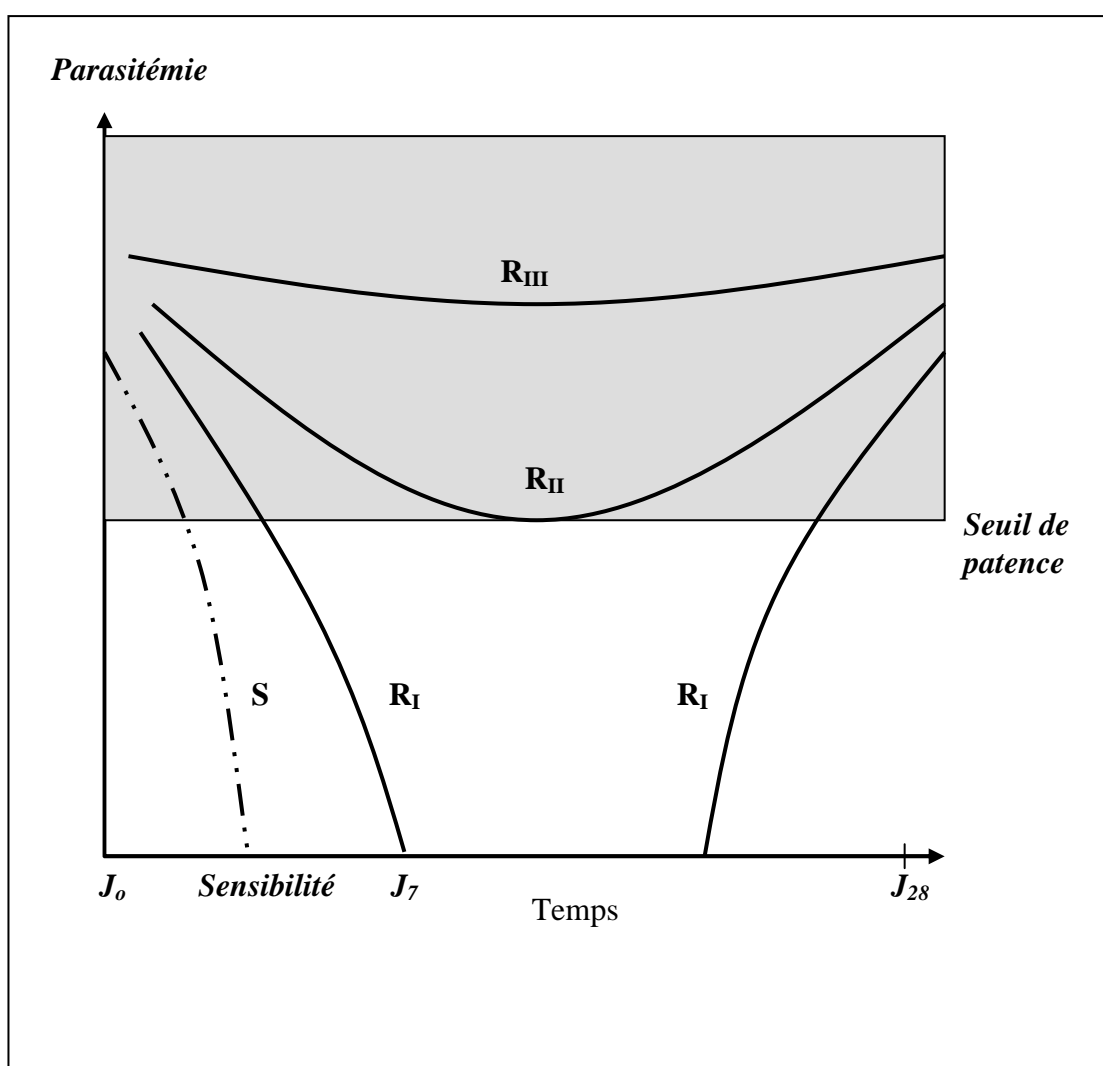


Figure n° 03 : Evolution de la parasitémie dans un accès palustre à *P. falciparum* traité par la chloroquine à la dose totale de 25 mg/Kg, répartis sur 3 jours.

- Sensibilité S : disparition des formes érythrocytaires asexuées dans les 4 jours à partir du premier jour du traitement, sans recrudescence.
- Résistance R_I : disparition des formes érythrocytaires asexuées comme en S, mais suivie de recrudescence.
- Résistance R_{II} : diminution marquée du nombre des formes érythrocytaires asexuées, mais pas de disparition complète.
- Résistance R_{III} : pas de diminution marquée des formes érythrocytaires asexuées.
 - La persistance de la parasitémie aux jours 5, 6 et 7 à la valeur initiale ou supérieure correspond à la nomenclature R_{III} (efficacité nulle).
 - La 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 à J5 et J6 et sa remontée à un taux détectable (> 50 formes asexuées par µl de sang) entre le 7^e et le 28^e jour correspond à une forme R_I (efficacité incomplète) qualifiée de précoce ou tardive selon le délai de réapparition.

3.1.2. *Difficultés (13)*

- La première difficulté concerne le respect de la posologie car 20 mg/Kg en 2 jours sont par exemple, un schéma thérapeutique habituel en zone d'endémie où l'on cherche une simple cure « clinique » chez des sujets souvent immuns d'une part, et 35 à 40 mg/Kg en 5 jours représentent les schémas usuels pour le traitement du paludisme de primoinvasion en France.
 - La seconde difficulté est liée à la fréquence de médications antipaludéennes simultanées. Il est possible d'exclure du recrutement pour les tests in vivo, les sujets qui présentent un test urinaire positif aux antipaludéens.
 - La troisième difficulté concerne la métabolisation de la chloroquine. L'absorption digestive est généralement rapide et totale, mais peut être perturbée par des vomissements ou des troubles du transit digestif fréquents au cours de l'accès

palustre. Une grande variabilité interindividuelle concerne à la fois les concentrations sanguines, la métabolisation et l'élimination de la chloroquine.

Au 5^e jour du traitement standard, le taux sanguin de chloroquine se situe à 1.700 ± 500 nmol/l chez la majorité des paludéens.

Entre 1/3 et 2/3 de la chloroquine circule sous forme déséthylée, ce métabolite étant environ 10 fois moins actif sur le *Plasmodium* que la molécule inchangée. Enfin, la demi-vie varie de 27 à 54 heures selon la dose et les sujets.

- La quatrième difficulté concerne le niveau d'immunité, difficile à évaluer chez les sujets résidant 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 chloroquinorésistance (figure n° 04).

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 les enfants partiellement immuns en zone de chloroquinorésistance modérée.

- La cinquième 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 7^e jour après un traitement standard par la chloroquine peut être aussi bien liée à une réinfestation qu'à une recrudescence de l'infection initiale.

Ces difficultés, parfois cumulées d'erreurs diagnostiques, expliquent le grand nombre d'alarmes injustifiées à propos d'une prétendue apparition de la résistance en Afrique de l'Ouest, communiquées entre 1960 et 1980. Aucune n'a été confirmée lorsque des tests in vitro purent être réalisées à partir de 1980.

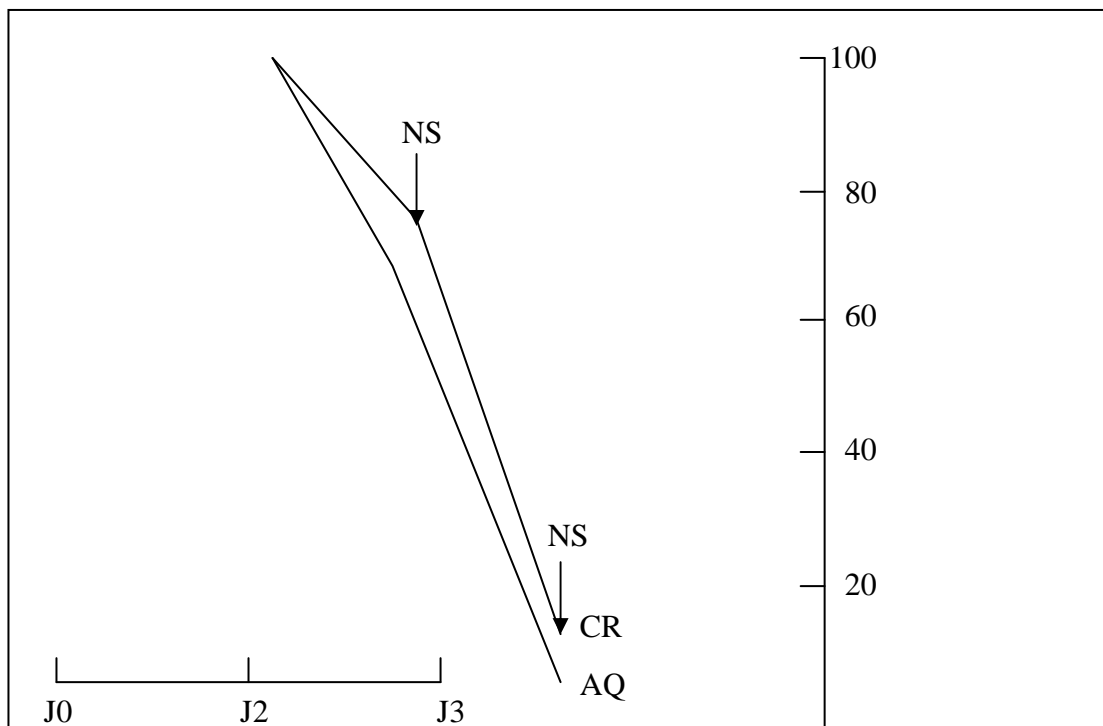


Figure n° 4 a : Pourcentage cumulé de disparition de la parasitémie.

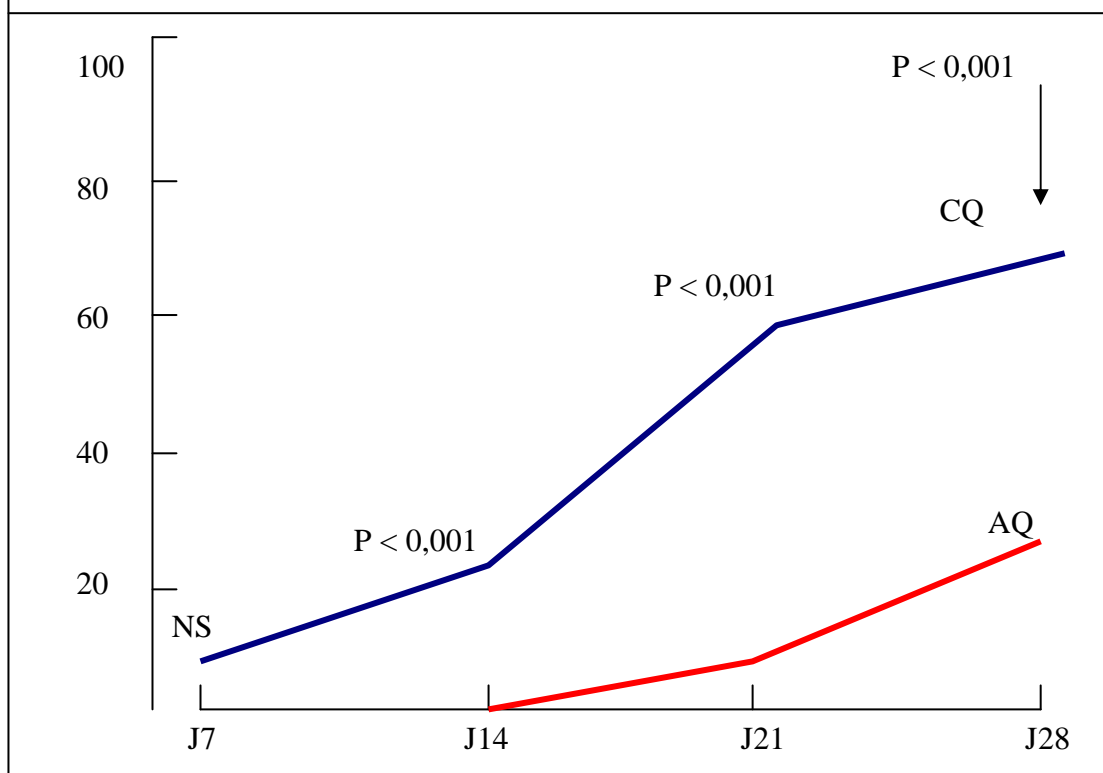


Figure n° 4 b : Pourcentage cumulé de recrudescence et/ou de réinfestation chez 126 paludéens à *plasmodium falciparum* d'Alatsinainy (Hauts plateaux de Madagascar) soumis de façon randomisée à un traitement par 25 mg/Kg en 3 jours de chloroquine (CQ) ou d'amodiaquine (AQ) (mars-juillet 1984) (13).

3.2. Test in vivo de quinosensibilité (14)(15)(16)(17)

La dose thérapeutique standard recommandée par l'OMS est de 8 mg/Kg (base) toutes les 8 heures pendant 10 jours.

Les critères de sensibilité et de résistance sont les mêmes qu'avec la chloroquine.

Le respect de la posologie est particulièrement difficile, et dans les pays du Sud-Est Asiatique où la plupart de ces tests sont menés en raison de la polychimiorésistance qui y règne, il est fréquent que le traitement soit interrompu après le 7^e jour si la parasitémie est alors négative. Dans ces cas, les rechutes sont fréquentes sans que l'on puisse réellement parler de résistance.

La réapparition de la parasitémie entre le 10^e et le 28^e jour ne peut être reliée à un échec que si le malade est à l'abri du risque de réinfestation dès le début du traitement.

La métabolisation et l'élimination de la quinine varient selon les sujets, et un taux plasmatique de 5 à 10 mg/l est considéré comme satisfaisant au plan de l'efficacité.

Là encore, les médications associées et l'interférence de l'immunité peuvent fausser les résultats des tests.