
 Marc Gentilini

LE PALUDISME : UNE SITUATION CRITIQUE

La recherche fondamentale a beaucoup progressé ces dix dernières années, aboutissant à une meilleure connaissance de la biologie des plasmodies. Les fractions antigéniques ont été identifiées et les gènes codant pour différents antigènes ont été clonés, ouvrant ainsi d'importantes perspectives vaccinales. La pharmacologie des antipaludiques s'est développée, notamment dans les voies de l'étude de leur cinétique, de leur mode d'action et des mécanismes de la résistance des parasites à ces produits. En dépit de ces indéniables progrès, on constate aujourd'hui paradoxalement : (a) l'échec des programmes de lutte anti-paludique (dont témoigne la recrudescence de l'endémie), la résistance des vecteurs aux insecticides et celle des hématozoaires (*Plasmodium falciparum* surtout) aux antimalariques ; (b) la carence de recherche épidémiologique suffisante et cohérente sur le terrain et de liens utiles avec les laboratoires de haut niveau ; (c) La dégradation des antipaludiques majeurs, l'absence presque totale de l'efficacité thérapeutique, à deux exceptions près, d'antipaludiques de nouvelle génération ; (d) le report *sine die* d'une vaccination qui, même opérationnelle, ne serait ni pour tous, ni pour l'an 2000 ; la réduction du nombre des chercheurs en paludologie, directement liée à l'absence de postes offerts dans la discipline et de crédits de recherche de masse critique efficace.

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

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

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

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

L'apparition de la chloroquino-résistance, en Afrique notamment, a eu pour conséquence l'abandon de la chimioprévention permanente pour tous, la redéfinition de groupes à risque, tels les enfants de 0 à 5 ans et les femmes enceintes à protéger à tout prix et, parallèlement, la promotion du traitement présomptif rapide des cas cliniques supposés de paludisme.

• **Des antipaludiques utiles en nombre insuffisant.** De tout l'arsenal curatif et préventif des antipaludiques, que retenir en 1990 ?

Les antipaludiques utiles appartiennent à cinq groupes.

(1) *Les antipaludiques naturels.* La quinine demeure l'antipaludique majeur, celui de l'urgence et de la gravité. Ses alcaloïdes, quinidine, cinchonine, cinchonidine, en association, peuvent être utiles. En revanche, le ginghamosu, produit de l'armoise, et ses principes actifs, l'artémisinine et l'artémether, médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle chinoise, n'ont pas, jusqu'à présent, tenu leurs promesses.

(2) *Les amino-4-quinoléines, que subsiste-t-il ?* La chloroquine (Nivaquine®, Aralen®, Resochin®) reste en fait le médicament à prescrire en préventif dans les zones chloroquino-sensibles, ou dans celles où persiste une majorité de souches encore chloroquino-sensibles. Sa pharmacocinétique, mieux étudiée, révèle de grandes différences inter-individuelles de concentration sanguine : les prophylaxies ou traitements *a minima* sont parfois insuffisants du fait de la faiblesse des taux sanguins plus que d'une chimiorésistance vraie. L'amodiaquine (Flavoquine®, Camoquin®), dont on avait cru qu'elle pouvait, en prophylaxie, détrôner la chloroquine, a été victime, dès son utilisation *larga manu*, de la mise en évidence de complications sévères et parfois mortelles (agranulocytose, hépatite médicamenteuse). Un espoir de plus paraît naître de l'éventualité de la réversibilité de la chloroquino-résistance sous l'effet de médicaments tels les inhibiteurs calciques, comme le vérapamil (ou des anti-histaminiques) qui, mélangé *in vitro* aux milieux de culture des hématozoaires, peut entraîner un retour à la chloroquino-sensibilité de souches résistantes confirmées.

(3) *Les sulfamides,* associés à la pyriméthamine (Fansidar®) ne sont pas recommandables en prophylaxie. En effet, la prescription itérative d'un sulfamide à longue durée d'action, dangereuse, s'est matérialisée par l'apparition

de syndromes de Lyell* ou de Stevens-Johnson** chez des touristes, au Kenya notamment, faisant interdire la prophylaxie par les autorités américaines à leurs ressortissants. Seule l'association de sulfones et de pyriméthamine, à dire vrai peu utilisée, pourrait remplir ce rôle. Plus récemment a été proposé en traitement curatif le fansimef, mélange de sulfadoxine, pyriméthamine, et de méfloquine.

L'association de proguanil (Paludrine®) et de chloroquine (Nivaquine®) est une alternative actuellement proposée en prophylaxie dans les zones où la chloroquino-sensibilité est diminuée, mais elle reste de prescription aléatoire.

(4) *Les aryl-amino-alcools*, derniers-nés des antipaludiques, constituent les seules nouveautés thérapeutiques : méfloquine (Lariam®) et halofantrine (Halfan®).

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

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

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

* *Syndrome de Lyell : érythrodermie gravissime d'origine allergique, provoquant des décollements cutanés très étendus.*

** *Syndrome de Stevens-Johnson : érythème bulleux très grave, souvent d'origine allergique.*

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

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

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

Mais ce sont les stades érythrocytaires qui ont été les plus explorés. La recherche d'un vaccin anti-mérozoïte a donné lieu à différentes expériences, dont la plus récente (1988) est celle effectuée en Colombie, chez l'homme, après avoir été validée chez le singe. Les travaux concernant un vaccin anti-sporozoïte ont abouti à deux prototypes, actuellement en expérimentation : une protéine recombinante et une protéine synthétique. La plupart des chercheurs s'orientent vers un vaccin multivalent qui associerait des épitopes de différents stades.

• **La nouvelle stratégie : une impérieuse nécessité.** Depuis 1985, une nouvelle stratégie a été envisagée par

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

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

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

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

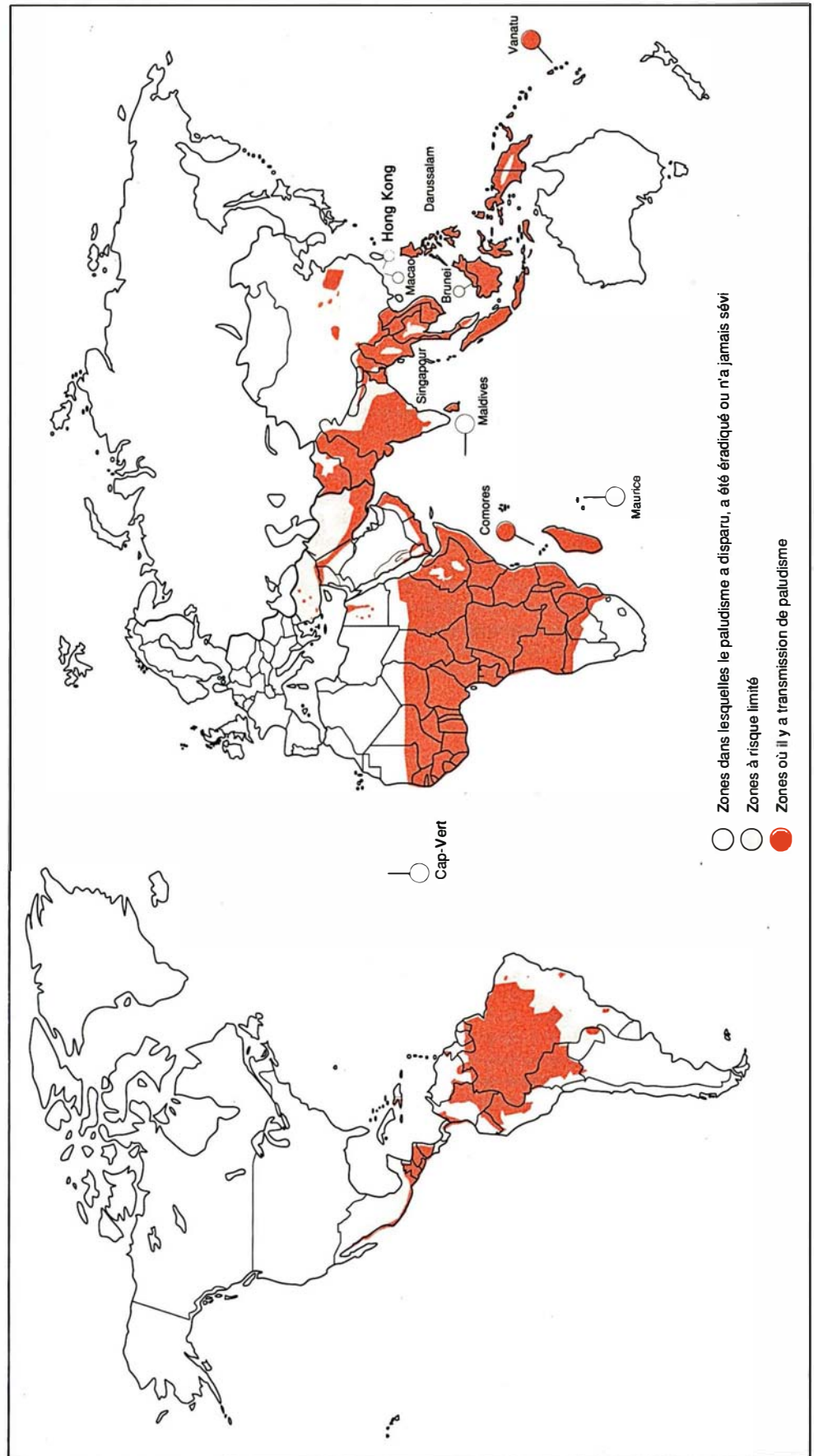
ADRESSE

M. Gentilini : *chef de service, professeur à la faculté de médecine Paris VI. Inserm U. 313, département de parasitologie, médecine tropicale et santé publique, hôpital de la Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.*

TIRÉS A PART

M. Gentilini.

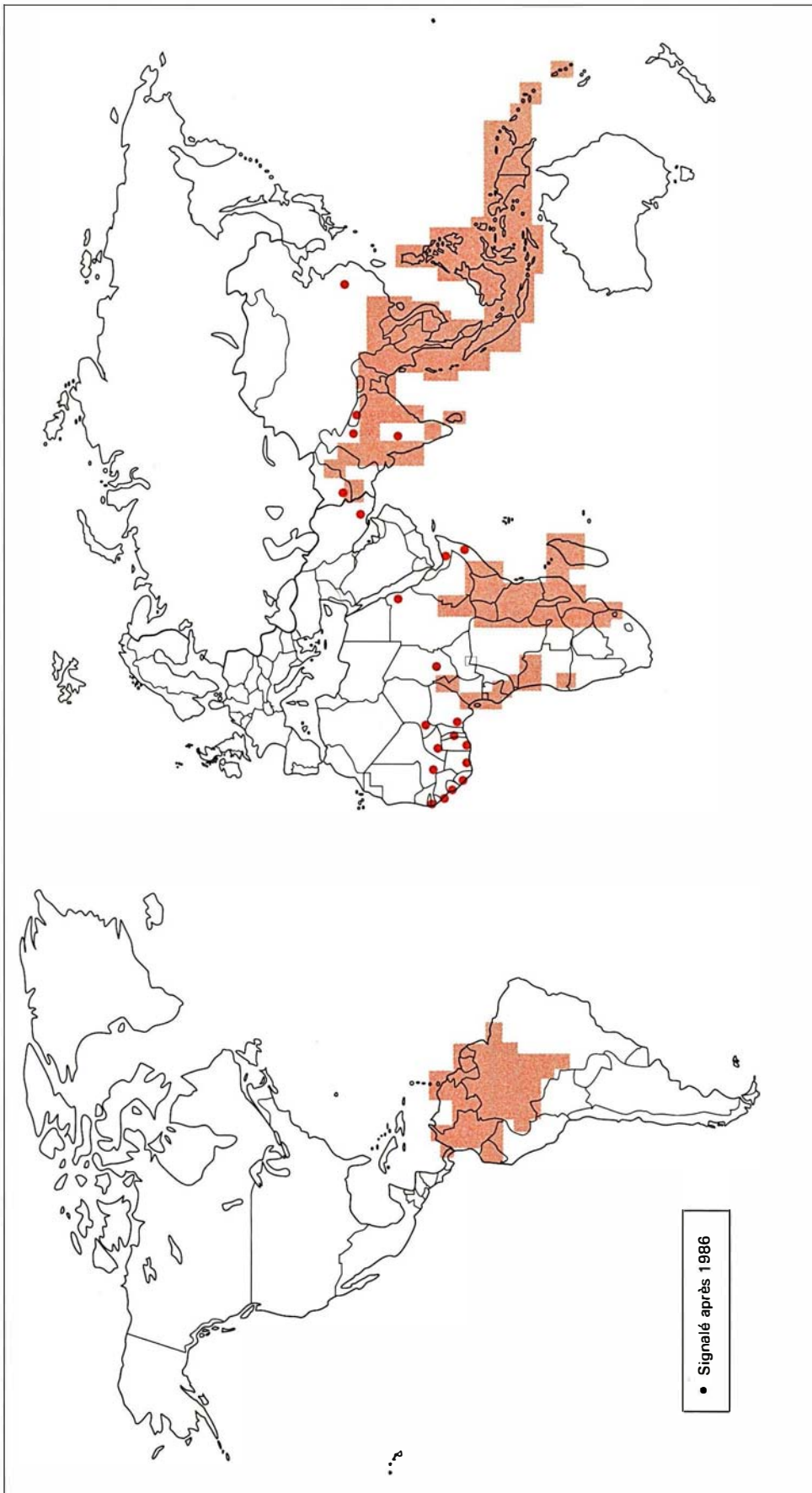
**Paludisme :
répartition
géographique**



○ Zones dans lesquelles le paludisme a disparu, a été éradiqué ou n'a jamais sévi
 ◐ Zones à risque limité
 ● Zones où il y a transmission de paludisme

Carte 1. **Évaluation épidémiologique de la situation du paludisme, 1987.** (Avec l'aimable autorisation de l'OMS, Organisation Mondiale de la Santé, d'après *Situation du paludisme dans le monde, 1986-1987. Parties I et II. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 64 (32-33) : 241-254, 1989.*)

**Paludisme :
zones
de résistance
à la chloroquine**



Carte 2. **Zones dans lesquelles une résistance de Plasmodium falciparum à la chloroquine a été enregistrée.** (Avec l'aimable autorisation de l'OMS, Organisation Mondiale de la Santé, d'après *Situation du paludisme dans le monde, 1986-1987. Parties I et II. Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 64 (32-33): 241-254, 1989).