

Les défis de la lutte contre le paludisme en Afrique

UNITED STATES AGENCY FOR INTERNATIONAL DEVELOPMENT
Africa Regional Project (698-0421)
Participating Agency Service Agreement (PASA) No. 0421 PHC 2233

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Public Health Service
Centers for Disease Control
and Prevention
International Health Program Office
Atlanta, Georgia 30333

LES DÉFIS DE LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME EN AFRIQUE

TABLE DES MATIERES

Résuméiii
Liste des encadrés, figures et tableauxiv
Abréviations utiliséesv
Introductionvi
I. LE PALUDISME, INFECTION ET MALADIE:	
Une définition du problème1
L'impact du problème3
La biologie et l'épidémiologie du paludisme5
II. INTERVENTION POUR LUTTER CONTRE L'INFECTION PALUDÉENNE ET LA MALADIE9
Introduction11
Reconnaissance et traitement du paludisme aigu12
Introduction12
Groupes à risques12
Reconnaissance du paludisme aigu12
Diagnostic clinique du paludisme12
Diagnostic biologique du paludisme14
Définitions du paludisme compliqué et du paludisme non compliqué16
Traitement du paludisme aigu: objectifs16
Traitement du paludisme aigu: stratégie16
Traitement des patients atteints de paludisme non compliqué17
Introduction17
Choix d'un médicament antipaludique17
Mode d'administration du médicament20
Traitement des patients atteints de paludisme compliqué21
Introduction21
Diagnostic différentiel du paludisme compliqué22
Détermination quantitative des altérations de la conscience22
Traitement antipaludéen spécifique23
Traitement de soutien24
Le paludisme aigu: l'avenir24
Reconnaissance et traitement des effets chroniques du paludisme: anémie25
Introduction25
Groupes à risques25
Définition de l'anémie26
Reconnaissance de l'anémie27
Diagnostic clinique de l'anémie27
Diagnostic biologique de l'anémie27
Traitement du paludisme chronique: objectif28
Traitement du paludisme chronique: stratégies28
Traitement des patients atteints de paludisme chronique: anémie28

Anémie légère/modérée	28
Anémie grave	28
Transfusion sanguine	29
Suivi après sortie	30
Lutte contre le paludisme chez les femmes enceintes	31
Introduction	31
Groupes à risques	32
Traitement du paludisme chez les femmes enceintes: objectifs	33
Traitement du paludisme chez les femmes enceintes: stratégies	33
Traitement des femmes enceintes atteintes du paludisme	33
Reconnaissance anticipée et traitement des maladies paludéennes	33
Prévention de l'infection paludéenne	33
Sélection des médicaments antipaludéens pour la prévention pendant la grossesse	33
Réduction de la transmission du paludisme	36
Introduction	36
Réduction de la transmission du paludisme à l'aide de moustiquaires imprégnées d'insecticide	37
Groupes focaux	38
Réduction de la transmission du paludisme: objectif	39
Réduction de la transmission du paludisme: stratégie	39
Facteurs affectant l'usage de moustiquaires	39
Considérations comportementales	39
Coût et financement	40
Acquisition et distribution	40
Formation	40
Education de la santé et marketing	40
Moustiquaires imprégnées d'insecticide: l'avenir	41
Prévention du paludisme par la chimioprophylaxie	43
Introduction	43
Chimioprophylaxie pour les enfants	43
Chimiothérapie ciblée	43
Chimioprophylaxie pour les voyageurs et les immigrants	44
Chimioprophylaxie pour les femmes enceintes	44
III. MISE EN PRATIQUE DU PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME	45
L'infrastructure du programme de lutte contre le paludisme	47
Les impératifs du programme de lutte contre le paludisme	48
Direction	48
Politique	48
Planification du programme	51
Mise en pratique du programme	52
Surveillance, évaluation et recherche opérationnelle	52
ANNEXE: PROGRÈS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES VACCINS	55
RÉFÉRENCES	59

RÉSUMÉ

Le paludisme est un problème qui devient de plus en plus grave en Afrique au sud du Sahara. Il prélève un énorme tribut sur la santé des enfants en tuant plus d'1 million et demi chaque année. Il présente aussi un obstacle à l'expansion nationale à cause des pertes élevées en êtres humains et de son coût économique élevé. Le paludisme est à nouveau le point de mire des inquiétudes et de l'engagement des gouvernements nationaux et des organisations internationales après une période de négligence pendant le programme d'éradication des années 50 et 60. L'exemple le plus important, le plus digne d'attention et le plus réussi de ce renouveau d'intérêt a été la branche paludisme du projet de l'Africa Child Survival Initiative - Combatting Childhood Communicable Diseases (1982-1993), financé par l'United States Agency for International Development afin d'aider les pays d'Afrique à améliorer la santé de leurs enfants. Les progrès de la branche paludisme au niveau du développement en matière de politique et de direction ainsi que dans la formulation d'interventions efficaces dans les 12 pays d'Afrique au sud du Sahara touchés par un paludisme endémique qui participent au projet fournissent la base des recommandations techniques et programmatiques soulignées dans ce document, "Comment relever Les défis de la lutte contre le paludisme." Ce document est écrit tout particulièrement à l'intention des personnes concernées par les aspects techniques et programmatiques des programmes de santé publique en Afrique équatoriale.

Le document définit le problème du paludisme, son impact, sa biologie et son épidémiologie, il met l'accent sur les interventions relatives à la lutte contre le paludisme et décrit les impératifs d'efficacité d'un programme de lutte contre le paludisme.

Le *plasmodium falciparum*, parasite qui est responsable de la plupart des infections paludéennes et de la plupart des cas mortels en Afrique, affecte les enfants de trois façon différentes: maladie paludéenne aiguë, parasitémie chronique ou persistante avec anémie et infection paludéenne périnatale chez la mère, qui peut causer une insuffisance de poids à la naissance et une mortalité infantile précoce. Les groupes à risques sont identifiés et les interventions pour traiter et/ou éviter ces trois classes de maladie sont décrites en détail—diagnostic, traitement des patients et critères de sélection des médicaments antipaludéens. L'usage pertinent de la chimioprophylaxie est discuté et les facteurs impliqués par l'entreprise d'un programme utilisant des moustiquaires imprégnées d'insecticide sont considérés.

Il est bien évident que les interventions ne peuvent atteindre leurs objectifs que lorsqu'elles sont mises en pratique. Par conséquent, un programme de lutte contre le paludisme qui peut mener à bien ces activités est essentiel, et, ce document, décrit les éléments indispensables à un programme de lutte contre le paludisme. Dans l'idéal, les activités de lutte contre le paludisme devraient être intégrées aux activités concernant d'autres activités de lutte contre les maladies afin de tirer parti des aspects de leurs mises en pratique. Le défi auquel il faut faire face est, de mettre en pratique des programmes efficaces de lutte contre le paludisme basés sur des interventions pertinentes quant à la situation géographique et d'une efficacité qui améliorera la survie de l'enfant en Afrique.

**LISTE DES ENCADRÉS, DES FIGURES ENCADRÉES,
DES FIGURES ET DES TABLEAUX ENCADRÉS**

Encadrés

- 1.1 Cycle vital du parasite du paludisme chez les humains
- 1.2 Comment mesurer la transmission du paludisme
- 2.1 Sensibilité, spécificité et valeur prévisionnelle positive
- 2.2 L'Histoire de la chloroquine
- 2.3 Résistance aux médicaments
- 2.4 Que signifie "prompt" dans "traitement prompt?"
- 2.5 Diagnostic différentiel des altérations de la conscience
- 2.6 Infection VIH associée aux transfusions
- 2.7 Développement de l'anémie
- 2.8 La pathogénèse de l'anémie potentiellement mortelle
- 2.9 Découvertes physiques en anémie
- 2.10 Rétablissement hématologique avec traitement approprié
- 2.11 Transfusion et survie
- 2.12 Faible poids de naissance
- 2.13 Le paludisme pendant la grossesse
- 2.14 Usage de médicaments pendant la grossesse
- 2.15 La sulfadoxine-pyriméthamine pendant la grossesse
- 2.16 Prévention de la transmission
- 2.17 Efficacité des MII [Moustiquaires imprégnées d'insecticide]
- 2.18 Problèmes de recherche concernant les MII
- 2.19 Problèmes techniques concernant les MII
- 2.20 Expériences en chimioprophylaxie de masse
- 3.1 Table des matières de la politique paludéenne
- 3.2 Quelques considérations sur la formulation des lignes directrices techniques concernant la prise en charge du paludisme
- 3.3 Table des Matières du Plan de Programme Antipaludéen

Figures encadrées

- 1.1 Cycle de vie du parasite
- 2.2 La propagation du paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine en Afrique
- 2.3 Niveaux de résistance

Figures

- 1 L'Impact du paludisme en Afrique

Tableaux

- 2.1 Interventions liées à la classification de la maladie
- 2.2 Médicaments disponibles pour le traitement du paludisme
- 2.3 Grille de cotation de coma de Blantyre
- 2.4 Définitions de l'anémie selon l'Organisation mondiale de la santé
- 2.5 Limites d'hémoglobine et d'hématocrite pour l'anémie

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ACSI - CCCD	Africa Child Survival Initiative - Combatting Childhood Communicable Diseases (L'Initiative Africaine par la survie de l'Enfant - Lutte contre les Maladie Infantiles Transmissibles)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CQ	Chloroquine
FBN	Faible poids de naissance
GR	Globule rouge
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineuse
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MII	Moustiquaire imprégnée d'insecticide
OMS	Organisation mondiale de la santé
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SP	Sulfadoxine pyriméthamine
TIE	Taux d'inoculation entomologique
TMN	Taux de mortalité néonatale
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Ce document passe en revue les problèmes toujours plus graves de l'infection et des maladies paludéennes en Afrique au sud du Sahara, décrit les interventions en matière de traitement et de prévention de la maladie et souligne les conditions nécessaires à un programme de lutte contre le paludisme. Ce document a été conçu pour aider les personnes qui participent au développement et à la mise en pratique des programmes de la santé publique dans cette région.

On a utilisé la perception du paludisme comme une maladie difficile qui demande des stratégies complexes d'intervention, pour expliquer l'échec du programme d'éradication globale des années 50 et 60. Bien que la complexité puisse faire partie des caractéristiques biologiques, épidémiologiques et programmatiques, en examinant les éléments de l'impact de la maladie et en définissant des actions qui correspondent à ces éléments, les décideurs peuvent développer avec succès des programmes de lutte contre le paludisme basés sur des objectifs réalistes.

La base de ces recommandations techniques et programmatiques est l'expérience de la composante paludisme de l'Initiative Africaine pour la Survie de l'Enfant - Lutte contre les Maladies Infantiles Transmissibles (ACSI/CCCD). Treize nations d'Afrique équatoriale ont participé à cet effort financé par l'Agence Américaine pour le Développement International. Au cours des douze ans qu'a duré le projet, les 12 pays atteints de paludisme endémique ont tous fait des progrès importants au niveau du développement de mesures et de programmes concernant le paludisme et dans la mise en pratique d'interventions destinées à l'amélioration de la survie de l'enfant. Les recommandations contenues dans ce document représentent les interventions qui sont considérées comme les plus efficaces ayant été réalisées dans le cadre d'un programme de lutte contre le paludisme.

En outre, le travail de l'ACSI/CCCD est à la base de deux autres documents. "La lutte contre le paludisme en Afrique: progrès et priorités," passe en revue les réalisations et les activités dans les pays participants et souligne les priorités de la lutte contre le paludisme pour la décennie avenir. "La prévention du paludisme pendant la grossesse: les effets du traitement et de la prophylaxie sur l'infection paludéenne placentaire, le faible poids de naissance et la survie du fœtus, du nouveau né et de l'enfant" présente les résultats d'une étude importante menée à Mangochi au Malawi de 1987 à 1990. Les deux documents sont disponibles à l'adresse suivante: ACSI/CCCD Technical Coordinator, International Health Program Office, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30333, Fax (404) 639 0277.

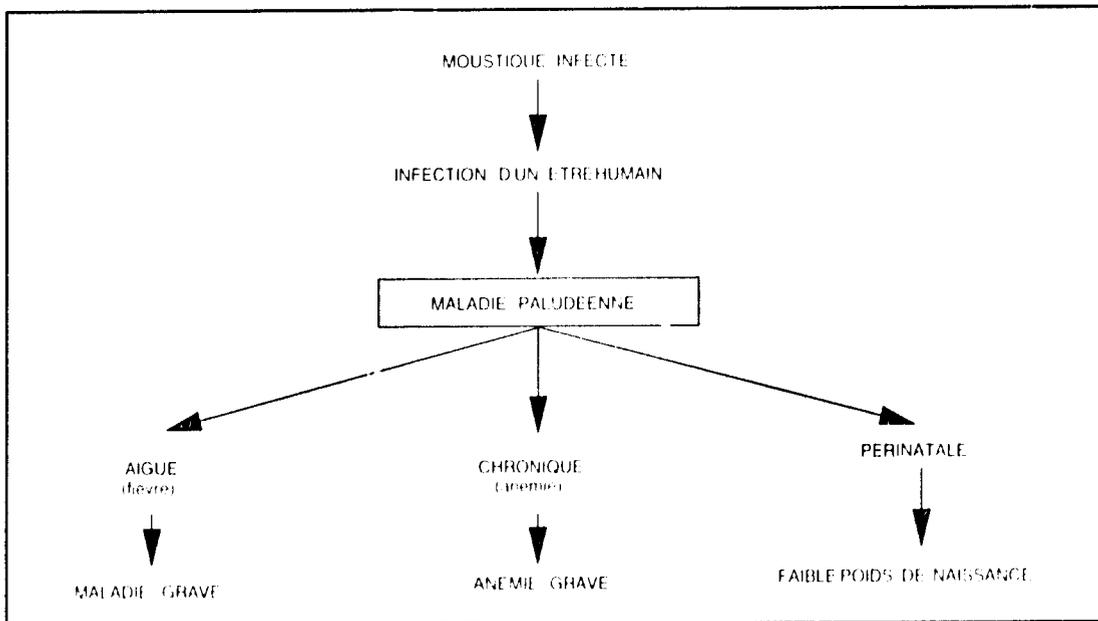
**I. INFECTION ET MALADIE DU PALUDISME:
UNE DEFINITION DU PROBLEME**

L' IMPACT DU PROBLÈME

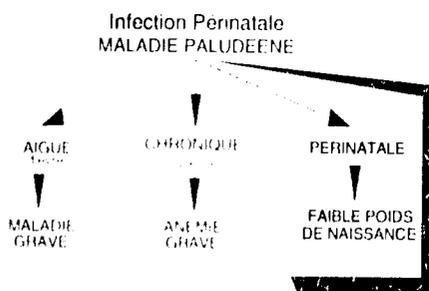
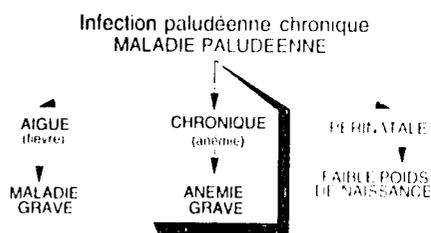
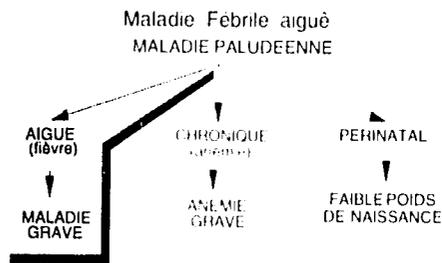
Quatre-vingts à quatre vingt dix pour cent du paludisme mondial sont localisés en Afrique au sud du Sahara; dans cette région, le fardeau de la santé et de l'économie surpasse toutes les autres maladies. Avec une augmentation des surfaces irriguées et la croissance des régions à densité de population croissante, les efforts de développement en Afrique ont involontairement facilité la propagation de cette maladie. De même, en raison des coûts directs de traitement et de programmes de lutte contre le paludisme ainsi que des coûts indirects de morbidité et de mortalité de la population, le paludisme est un obstacle majeur aux efforts de développement. (Bruce Chwatt 1954; Shepherd 1991).

Le processus de l'infection et de la maladie du paludisme commence lorsqu'un moustique infecté transmet le parasite à une personne (Figure 1). L'infection peut conduire à la maladie par l'une des trois voies suivantes: maladie fébrile aiguë (paludisme classique), infection chronique (ou récurrente) résultant en une anémie, ou un effet perinatal, chez une femme enceinte une infection du placenta entraînant un faible poids de naissance. Chacune de ces voies peut augmenter le risque de décès d'un enfant, soit en implication directe avec la maladie du paludisme soit à cause de ses complications, anémie et faible poids de naissance, facteurs de risques majeurs pour la mortalité infantile.

Figure 1 L'Impact du paludisme en Afrique



UNE DEFINITION DU PROBLEME



Paludisme Aigu: Chacun des 125 millions d'enfants de moins de cinq ans vivant dans les régions à paludisme endémique peut subir de 5 à 10 poussées de fièvre aiguës qui ressemblent au paludisme chaque année (Bremner et Campbell 1988). Entre 25 % et 50 % de celles-ci seront causées par des parasites du paludisme. Environ 0,5 % à 1 % de ces infections sont graves et potentiellement mortelles (Marsh 1992). Le taux de cas mortels dus au paludisme compliqué dans les hôpitaux, se trouve entre 15% et 20% (OMS 1990). En gros, 1,5 million et demi d'enfants meurent du paludisme chaque année en Afrique au sud du Sahara.

Paludisme Chronique: Les globules rouges sont détruits pendant la durée de l'infection paludéenne et l'inhibition de la moelle osseuse pendant la parasitémie limite la production de nouveaux globules rouges, ce qui provoque une anémie chez un grand nombre de patients. Ce n'est que récemment que le nombre de décès entraînés par une anémie associée au paludisme a commencé à être remarqué; l'anémie paludéenne peut s'associer à environ 10 à 30 % des morts infantiles en hôpital en Afrique au sud du Sahara (Lackritz et al. 1992a) et pourrait être un important facteur ou cause de morts infantiles associées au paludisme et ce pour au moins 75% de ces décès (Greenwood et al. 1987).

Paludisme Périnatal: Vingt deux millions d'africaines tombent enceintes chaque année dans les régions à paludisme endémique et courent le risque d'une infection paludéenne pendant leur grossesse. L'infection paludéenne pendant la grossesse augmente le risque d'accoucher d'un bébé avec un faible poids de naissance (< 2,5 kg). La mortalité infantile pour les bébés dont le poids à la naissance est inférieur à 2,5kg est 4 fois plus importante que celle des bébés qui ont un poids normal à la naissance (Kramer 1987). Alors que le paludisme cause de 5% à 10% des décès de nouveaux nés associés à un faible poids de naissance en Afrique au sud du Sahara, c'est l'un des rares facteurs associés à l'insuffisance de poids à la naissance et à la mortalité infantile qui puisse être traités ou évités pendant la grossesse.



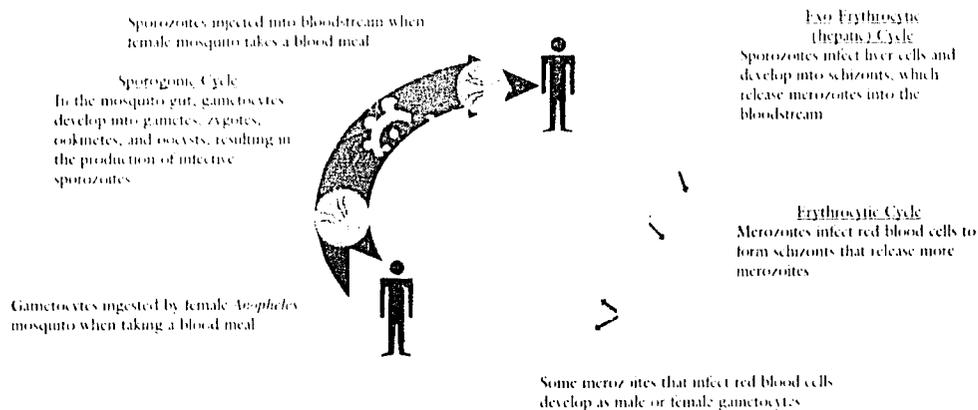
LA BIOLOGIE ET L'ÉPIDÉMIOLOGIE DU PALUDISME

La biologie du vecteur humain du parasite est résumée dans l'encadré 1.1. La proportion d'individus atteints de paludisme aigu (complicé ou non compliqué), de paludisme chronique (anémie paludéenne) ou d'infections périnatales est variable d'une région à l'autre, elle dépend de la topographie, de l'altitude, de la température, de l'humidité, des précipitations et des occasions de contact de vecteur humain. Pour toutes ces raisons, les programmes de lutte contre le paludisme doivent être adaptés aux cadres individuels, en prenant en considération les manifestations particulières du paludisme dans tel ou tel cadre.

Encadré 1.1. Cycle vital du parasite du paludisme chez les humains

Quatre espèces de parasites du paludisme sont capables d'infecter des êtres humains. Deux espèces seulement, le *Plasmodium falciparum* et le *Plasmodium malariae*, sont importantes en Afrique. Le *P. falciparum* est responsable de plus de 90 % des infections paludéennes et de pratiquement toute la mortalité due au paludisme en Afrique au sud du Sahara. Les infections par *P. malariae* ne sont pas graves, mais elles peuvent être associées au syndrome néphrotique. Le *Plasmodium vivax* est limité à l'Afrique du nord et le *Plasmodium ovale* est responsable de <1 % des infections; ni l'un, ni l'autre ne sont associés avec une morbidité et une mortalité notables.

Figure encadrée 1.1 Cycle de vie du parasite (en Anglais)



Les moustiques Anopheles femelles infectées peuvent transférer les parasites du paludisme aux êtres humains pendant qu'elles se nourrissent de sang humain. Les sporozoïtes de la salive du moustique pénètrent dans le sang et sont immédiatement transportés vers le foie. Il se développent et se divisent dans les cellules du foie, chaque sporozoïte donne naissance à des milliers de mérozoïtes. Ceux-ci sont libérés par le foie 1 à 2 semaines après la piqûre de moustique (*P. falciparum*) ou 2 à 4 semaines après la piqûre (*P. malariae*). Les mérozoïtes envahissent les globules rouges et arrivent à maturité en se transformant d'abord en trophozoïtes, puis en schizontes dans les 48 heures (*P. falciparum*) ou les 72 heures (*P. malariae*) suivantes. Les globules rouges infectés finissent par éclater en libérant un grand nombre de mérozoïtes qui, à leur tour, envahissent de nouveaux globules rouges et commencent de nouveaux cycles de développement et de reproduction. Les symptômes du paludisme aigu (fièvre, frissons, endolorissements et douleurs) se produisent lorsque le globule rouge infecté par le schizonte éclate. Des formes sexuées du parasite (gamétocytes) se développent dans les globules rouges après une période de 7 à 10 jours, mais leur union survient à l'intérieur du système digestif du moustique, à la suite d'un repas sanguin pendant lequel les deux gamétocytes, mâle et femelle, sont ingérés par le moustique. Après la maturation et la multiplication, les sporozoïtes migrent vers les glandes salivaires du moustique et sont alors prêts à être injectés lors d'un repas sanguin ultérieur.



L'épidémiologie du paludisme est déterminée par l'efficacité du vecteur moustique (c'est à dire, la capacité de transmettre le parasite du paludisme), par l'intensité et la stabilité de la transmission du paludisme et par la sensibilité et la réponse immunitaire humaines.

En Afrique au sud du Sahara, les espèces prédominantes d'anophèles, particulièrement *Anopheles gambiae*, *Anopheles arabiensis* et *Anopheles funestus*, sont des vecteurs très efficaces parce que leur source préférée de repas sanguins est l'être humain, ils restent et piquent à l'intérieur de la maison aux périodes où les gens risquent le plus d'y être, et ils permettent au parasite de bien se développer. L'intensité de la transmission du paludisme en Afrique dépasse de loin celle des autres régions à paludisme endémique dans le monde (Coluzzi 1992); c'est ce qui a poussé l'effort d'éradication international à exclure la région de son programme dans les années 50 et 60. Comme la lutte contre les moustiques constituait la stratégie centrale du programme d'éradication, l'intensité de la transmission en Afrique ajoutée à une infrastructure medico sociale limitée quant aux possibilités de soutien du programme ont été considérées comme des entraves à l'inclusion dans les efforts d'éradication de l'Afrique au sud du Sahara (à l'exception de l'Éthiopie, de l'Afrique du sud et de Zimbabwe).

La transmission du paludisme est en général stable dans la plupart de l'Afrique au sud du Sahara (Encadré 1.2). A cause de la multiplicité des possibilités d'exposition au parasite du paludisme, les adultes (sauf les femmes enceintes) développent une immunité à l'infection paludéenne. Par conséquent, ce sont les enfants en bas âge et les femmes enceintes qui constituent les groupes à risques d'exposition au paludisme les plus élevés. Dans les régions où la transmission est instable (franges désertiques, régions à recent développement agricole, migrations de population importantes), les résidents n'auront pas eu le temps d'acquérir l'immunité adéquate à l'infection paludéenne. Dans ces conditions, tous les groupes d'âge et tous les individus se trouvent exposés, et il existe alors un potentiel d'épidémie de paludisme.

Encadré 1.2 Comment mesurer la transmission du paludisme

La mesure standard de transmission du paludisme peut s'exprimer en tant que taux d'inoculation entomologique (TIE), soit le nombre de piqûres infectieuses par personne et par intervalle de temps (par exemple, l'année). Le TIE se calcule en déterminant le nombre de piqûres par personne par nuit pour une espèce donnée puis en le multipliant par le taux de sporozoïtes (la proportion d'*Anopheles* infectés par les sporozoïtes paludéens). Le résultat, le nombre moyen de piqûres infectieuses par personne par nuit, est multiplié par 365, et on obtient ainsi le TIE annuel. La transmission du paludisme peut se maintenir lorsque la population humaine reçoit environ 0,33 piqûres infectieuses par personne et par an (en d'autres termes, la transmission sera maintenue aussi longtemps que chaque membre de la population sera infecté, en moyenne, une fois tous les trois ans) (réf.) En Gambie, l'intensité de la transmission est de l'ordre de 4 piqûres infectieuses par personne et par an; au Kenya oriental, le taux annuel est presque de 10 piqûres infectieuses par personne. Des taux plus élevés ont été rapportés pour le Kenya occidental (plusieurs centaines de piqûres infectieuses par personne et par an) et pour le Nigéria du nord (environ 100 piqûres infectieuses par personne et par an). Des taux intermédiaires ont été rapportés récemment du Malawi où les intensités de transmission sont de 15 à 30 piqûres infectieuses par personne et par an.

Le risque d'infection paludéenne est déterminé par l'exposition aux moustiques infectés. Le risque de maladie paludéenne est déterminé par la réponse immunologique de l'individu à cette infection, qui, à son tour, dépend de la fréquence et de la durée d'infections paludéennes antérieures (Greenwood, Marsh and Snow 1991). Par conséquent, dans les régions endémiques, les enfants en bas âge et les immigrants venant d'une région non endémique ont un risque élevé de maladie



paludéenne s'ils viennent à être infectés. La manifestation la plus importante de l'immunité paludéenne est la capacité de supprimer l'infection et de tolérer l'infection avec peu de symptômes.

Dans les régions d'intense transmission de *P. falciparum*, les nouveaux nés jouissent d'une protection apparente contre l'infection paludéenne et une maladie paludéenne grave pendant une période de 2 à 6 mois (Marsh 1992), coïncidant avec la durée approximative des anticorps qui passent à travers le placenta au fœtus. Une fois que cette protection transplacentaire diminue, les enfants en bas âge se trouvent exposés à toute la gamme des conséquences pathologiques de la parasitémie. Les enfants qui survivent à des crises répétées de paludisme développent peu à peu une capacité à être soumis à l'infection à des densités plus basses et non mortelles ainsi que de subir la parasitémie sans en tomber malade.

Dans les régions de transmission paludéenne élevée, les femmes en âge de reproduire ont développé un degré élevé d'immunité après de multiples expositions au parasite; cependant, pendant la grossesse, et en particulier lors de la première grossesse, leur sensibilité au paludisme augmente. Cela est dû, en partie, à la présence de l'espace utéro-placentaire, qui, apparemment, fournit un abri immunologique pour le développement et la reproduction du parasite (McGregor 1984). L'infection paludéenne, bien qu'elle ne cause pas de maladie grave chez la mère, contribue à un faible poids de naissance du nouveau né. Lors des grossesses ultérieures, les femmes et leur espace utéro-placentaire sont mieux à même de contrôler la replication du parasite, et la contribution du paludisme à l'insuffisance de poids à la naissance diminue.

Plusieurs caractéristiques déterminées génétiquement fournissent une protection contre le paludisme. Celles-ci comprennent le trait thalassémique (Miller 1992), qui limite le développement des infections à haute densité et diminue ainsi le risque de paludisme grave, ainsi que des gènes de régulation immunitaire avec leurs antigènes de leucocytes humains codés, récemment définis, qui, lorsqu'ils sont présents, diminuent les risques de paludisme grave (Hill et al. 1991).



II. INTERVENTION POUR LUTTER CONTRE L'INFECTION DU PALUDISME ET LA MALADIE

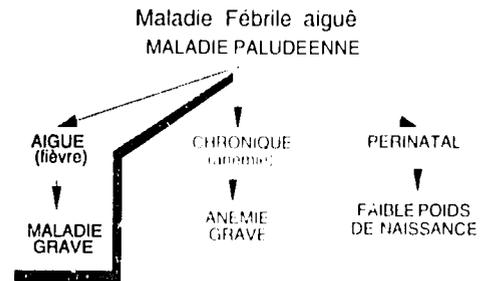
INTRODUCTION

Les trois classifications de la maladie—maladie fébrile aiguë, infection chronique et infection périnatale—présentent des difficultés distinctes quant au traitement ou à la prévention de la maladie paludéenne. Les interventions disponibles de traitement de cas et de prévention (Tableau 2.1) sont discutées dans cette section.

Tableau 2.1 Interventions liées à la classification de la maladie

Classification de la maladie	Traitement de cas	Prévention
Paludisme aigu (complicé et non compliqué)	Diagnostic prompt et utilisation opportune d'un médicament antipaludéen efficace avec soins de soutien, éducation du patient et orientation du patient vers un établissement spécialisé.	Chimio prophylaxie et protection personnelle.
Paludisme chronique (anémie)	Diagnostic prompt et traitement de chaque crise aiguë et prise en charge de ses conséquences (par exemple, anémie), éducation du patient et orientation du patient vers un établissement spécialisé.	Chimio prophylaxie et protection personnelle.
Paludisme périnatal (infection placentaire et insuffisance de poids à la naissance)	Diagnostic prompt et traitement de chaque crise aiguë et prévention d'un bon à l'autre de la grossesse en employant un traitement intermittent ou une chimio prophylaxie avec un médicament antipaludéen sûr et efficace. Éducation de la patiente et orientation de la patiente vers un établissement spécialisé.	Chimio prophylaxie et protection personnelle.

RECONNAISSANCE ET TRAITEMENT DU PALUDISME AIGU



Introduction

Les infections paludéennes non traitées peuvent rapidement devenir des maladies graves, potentiellement mortelles et entraîner la mort (OMS 1990). Pour cette raison, une reconnaissance et un traitement rapides d'une maladie aiguë sont devenus les éléments de base des efforts de lutte contre la paludisme.

Une personne atteinte d'une infection paludéenne peut présenter des symptômes aigus, habituellement de la fièvre et un malaise; la maladie peut progresser jusqu'à inclure des signes du système nerveux central (par exemple, une encéphalopathie), une anémie provenant de la destruction des globules rouges et d'autres implications du système organique. D'autres maladies aiguës peuvent être assimilées à des symptômes cliniques semblables et le défi du traitement du paludisme aigu implique de décider quand fournir un traitement antipaludéen dans des circonstances où il peut être impossible d'effectuer un diagnostic spécifique.

Le choix d'un médicament antipaludique spécifique dépend de l'espèce de parasite impliquée, de la gravité de la maladie, des sensibilités du parasite local au médicament et des installations disponibles pour l'administration du traitement.

Groupes à risques

Dans les régions à paludisme endémique, le paludisme devrait être considéré dans des diagnostics différentiels de pratiquement toute maladie fébrile chez l'enfant en bas âge. Les enfants en-dessous de 5 ans sont particulièrement exposés au risque de morbidité et de mortalité associées au paludisme grave; ceux qui se trouvent entre 6 et 23 mois courent le risque le plus élevé de mourir du paludisme. Les autres candidats à risque élevé d'infection paludéenne sont les voyageurs non immunisés, les travailleurs transférés de régions non impaludées (y compris les militaires) et les réfugiés. Lorsque le paludisme est introduit dans une région, ou ré-introduit par suite de changements dans l'écologie, ou de manque de pratique dans la lutte anti-paludéenne, la population entière peut se trouver exposée. Ces non-immuns peuvent subir une morbidité et une mortalité comparables à celles de l'enfant en bas âge d'Afrique au sud du Sahara (Marsh 1992).

Reconnaissance du paludisme aigu

Diagnostic clinique du paludisme aigu. Une fièvre ou des antécédents de fièvre sont la base clinique habituelle du diagnostic du paludisme. La plupart des patients, ou leurs parents, auront noté de la fièvre comme un symptôme précoce. Comme la température du corps peut monter et baisser en conjonction avec le cycle de vie du parasite, les patients atteints de paludisme peuvent être apyrétiques (température axillaire $\leq 37,5$ °C) au moment de l'admission à un centre médico-social. Chez de tels patients, un antécédent de fièvre récente (dans les 48 heures) peut être la seule base d'un traitement de présomption du paludisme.

Dans des conditions idéales, les patients dans des régions à paludisme endémique se présentant avec fièvre et malaise recevraient des évaluations complètes comprenant le détail des antécédents, examen physique, frottis de sang, afin de chercher des parasites paludéens et d'autres analyses de laboratoire (hémoglobine, glycémie, culture sanguine, numération globulaire complète, radiographie thoracique, ponction lombaire) afin d'exclure d'autres diagnostics possibles. Cependant même avec ces tests de diagnostic, diagnostiquer le paludisme aigu peut être difficile parce que les signes et symptômes (fièvre, maux de tête, malaise, nausée / vomissements, toux, respiration rapide) se trouvent aussi chez des patients atteints d'autres infections communes, telles que les infections respiratoires ou les maladies diarrhéiques et parce que la parasitémie paludéenne peut coexister avec n'importe laquelle de ces maladies.

Le diagnostic en laboratoire du paludisme (en contraste avec l'infection paludéenne) est entravé par le fait que, dans les régions endémiques, une tranche substantielle d'individus asymptomatiques peuvent avoir des parasites paludéens en circulation dans le sang et des personnes qui ont une fièvre d'une autre origine peuvent aussi avoir une parasitémie accessoire compromettant ainsi la signification du diagnostic d'un frottis sanguin positif chez les résidents à long terme de ces régions. Par conséquent, la présence d'une parasitémie ne devrait pas exclure la recherche active d'autres causes de la fièvre.

Le diagnostic du paludisme basé sur une fièvre ou des antécédents de fièvre est délicat lors de l'identification de patients avec une parasitémie (Redd et al. 1992) (Encadré 2.1). Cette définition manque cependant de spécificité, car elle inclut inévitablement des individus (à la fois aparasitémiques et avec une parasitémie quelconque) atteints d'une fièvre qui provient d'une autre cause. Les différences saisonnières ou régionales des caractéristiques de transmission paludéenne et les variations saisonnières d'autres maladies (méningite, pneumonie, gastro-entérite) affectent la valeur prévisionnelle positive de cette définition (Rougemont et al. 1991; Olivar et al. 1991). Des efforts d'amélioration, en incluant dans la définition des symptômes supplémentaires augmenteront la spécificité au détriment de la sensibilité.

Encadré 2.1 Sensibilité, spécificité et valeur prévisionnelle positive

L'objectif du processus de diagnostic pour le paludisme est d'identifier les patients qui ont besoin d'un traitement contre le paludisme. Comme un diagnostic microscopique n'est en général pas disponible en Afrique, une fièvre ou des antécédents récents de fièvre sont la base clinique habituelle pour diagnostiquer le paludisme.

Une fièvre ou, des antécédents de fièvre est une définition de cas délicate. Autrement dit, elle va vraisemblablement identifier la plupart des enfants avec une parasitémie paludéenne. Cependant, comme la plupart des enfants qui sont malades, ont de la fièvre, l'inconvénient de cette définition de cas est que sa spécificité, sa capacité d'exclure les enfants aparasitémiques, est faible. Si les enfants sont traités sur la base de cette définition de cas, un grand nombre de ceux qui reçoivent des antipaludiques seront aparasitémiques.

La valeur prévisionnelle positive (la probabilité qu'un enfant fébrile soit parasitémique) de la fièvre comme définition de cas du paludisme n'est pas toujours élevée. Lorsque la fièvre ou des antécédents de fièvre ont été utilisés comme définition de cas clinique du paludisme au Zimbabwe, seulement 27 % des enfants ayant un diagnostic clinique de paludisme étaient aussi parasitémiques. Dans une étude au Malawi, 37 % des enfants avec de la fièvre (selon les rapports des mères) et 47 % des enfants avec des températures axillaires mesurées de $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ avaient une parasitémie paludéenne.

Une étude de contrôle de cas au Niger a montré un effet saisonnier sur la définition de cas: pendant la saison des pluies, les enfants fébriles étaient plus souvent parasitémiques que ceux qui étaient afebriles. Cette association n'a pas été observée pendant la saison sèche. Dans ce contexte, la valeur prévisionnelle positive varie avec la saison.

Ces études montrent que les caractéristiques épidémiologiques, telles les saisons, ajoutées aux caractéristiques cliniques, sont importantes pour identifier les individus exposés aux risques de complications du paludisme. Les données disponibles sont insuffisantes pour traduire ces facteurs en recommandations précises pour les programmes nationaux. Les programmes concernant le paludisme devrait commencer à recueillir des informations épidémiologiques locales, telles que les taux de parasitémie correspondant aux saisons et aux âges, comme première étape dans l'élaboration des recommandations concernant le traitement des enfants contre le

Diagnostic en laboratoire du paludisme aigu. La règle d'or du diagnostic de l'infection paludéenne reste la détection au microscope de globules rouges parasités sur des frottis de sang périphérique correctement teintés (Earle et Perez 1932). Cette méthode demande un microscope, des lames, des colorants et un microscopiste bien entraîné. Elle exige beaucoup de personnel. L'examen du frottis sanguin d'un enfant prend de 5 à 30 minutes. En outre, elle exige une maintenance à long terme de l'équipement et de bonnes compétences du microscopiste (OMS 1988).

Des méthodes pour simplifier et accélérer le processus sont actuellement à l'étude.

- La méthode de couche leucocytaire quantitative se trouve dans le commerce (Becton Dickinson) est basée sur la coloration de l'ADN du parasite avec un colorant fluorescent. Les parasites sont détectés après centrifugation du sang recueilli dans des tubes à hématoците spécialement conçus (Rickman et al. 1989). Cette technique exige aussi une maintenance à long terme de l'équipement et de bonnes compétences du microscopiste.
- L'ADN ou l'ARN du parasite peut être isolé du sang entier ou du sang d'une piqûre au doigt recueilli sur un papier filtre, et différentes approches d'identification des parasites du paludisme par sondes moléculaires sont actuellement en développement. (Draper et al. 1986; Lal et al. 1989).
- Certains antigènes de parasite paludéen peuvent être reconnus par analyses enzymatiques; des méthodes de diagnostic utilisant ELISA ou Dipstick sont à l'étude (Peyron et al. 1993).

Chacune de ces méthodes a ses propres contraintes, et aucune n'a remplacé la microscopie; certaines peuvent se révéler utiles pour le dépistage à grande échelle ou la recherche épidémiologique.

Comme les syndromes cliniques de la fièvre, de l'encéphalopathie et de l'anémie peuvent être causés par d'autres maladies, un seul test de diagnostic n'est pas suffisant pour faire des distinctions parmi les causes variées de ces conditions. Si davantage d'informations concernant la fièvre (température, cultures bactériologiques), la parasitémie (présence / densité), l'anémie (mesure de l'hémoglobine / hématoците) et d'autres sources possibles d'infection (radiographie pulmonaire) peuvent être acquises, la spécificité du diagnostic en sera améliorée. Il est nécessaire d'avoir plus de microscopie et peut être davantage de mesures d'hémoglobine ou d'hématoците; ces tests sont bien moins coûteux que les radiographies pulmonaires ou que les cultures bactériologiques, et peuvent fournir des informations essentielles.

Grâce à ces éléments, les patients pourraient bénéficier d'un diagnostic plus précis ce qui permettrait une gestion du traitement plus judicieuse. Par exemple, au lieu de donner des antipaludiques à tous les enfants ayant de la fièvre, on pourrait ne donner ces médicaments qu'aux enfants fébriles qui sont parasitémiques et d'autres diagnostics pourraient s'appliquer aux enfants fébriles aparasitémiques.

D'un point de vue réaliste, il est à prévoir que dans le futur, en Afrique, une prise en charge plus efficace des maladies pédiatriques, y compris le paludisme, viendra de l'application systématique de critères cliniques en l'absence de confirmation définitive du laboratoire.

DÉFINITIONS DU PALUDISME COMPLIQUÉ ET DU PALUDISME NON COMPLIQUÉ

Il est important de faire la distinction entre les patients atteints de maladie paludéenne non compliquée et ceux qui sont atteints de maladie compliquée parce que leurs traitements diffèrent grandement. Les premiers peuvent être traités en consultation externe alors que les derniers exigent des soins plus intensifs.

Le **paludisme compliqué** se rapporte aux patients atteints de parasitémie à *P. falciparum* et l'un, ou plus, des symptômes suivants (OMS 1990):

- Conscience altérée
- Convulsions
- Incapacité de prendre de la nourriture ou des médicaments par voie orale
- Détresse respiratoire
- Anémie grave
- Hypoglycémie
- Etat de choc

Comme ces patients nécessitent en général des médications parentérales (perfusions intraveineuses [IV] ou injections intramusculaires [IM]), leur traitement doit être supervisé par des agents de santé entraînés.

Le **paludisme non compliqué** s'applique à une maladie paludéenne sans aucun signe de maladie compliquée. En général, les patients atteints de paludisme non compliqué peuvent avaler les médicaments. On peut habituellement les traiter en consultation externe, mais les parents / tuteurs doivent être mis au courant des signes avant-coureurs d'une maladie compliquée (voir ci-dessus) et doivent être priés de revenir pour un suivi d'évaluation si la condition clinique du patient se détériore.

Un paludisme grave ou compliqué ne se développe que chez un petit nombre d'enfants infectés par des parasites paludéens (Greenwood et al. 1987), et il est difficile de prédire quels enfants vont être atteints d'une maladie potentiellement mortelle. Pour cette raison, il est important de traiter tout enfant en bas âge atteint de paludisme peu sévère comme si il, ou elle, risquait que la maladie se développe et empire.

TRAITEMENT DU PALUDISME AIGU: OBJECTIFS

- Enrayer la mortalité associée à l'infection paludéenne.
- Empêcher le développement d'une maladie potentiellement mortelle et / ou le paludisme chronique chez les patients atteints d'infections paludéennes non compliquées.
- Résoudre les symptômes cliniques et la parasitémie associés à une infection paludéenne aiguë rapidement et sans séquelles.

TRAITEMENT DU PALUDISME AIGU: STRATÉGIE

- Reconnaître rapidement le paludisme aigu (compliqué et non compliqué); employer des médicaments antipaludéens efficaces aux dosages corrects en conjonction avec des soins de soutien, une éducation parentale et une orientation vers un spécialiste lorsque c'est nécessaire.

TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE PALUDISME NON COMPLIQUÉ

Introduction. Comme le traitement du paludisme non compliqué a jusqu'à présent eu pour but de minimiser les risques de progression vers une maladie compliquée, les décisions concernant le traitement doivent souvent être basées sur une définition de cas du paludisme (fièvre ou antécédents de fièvre) qui est délicate, mais pas spécifique. (Greenwood, et al. 1991; Redd et al. 1992).

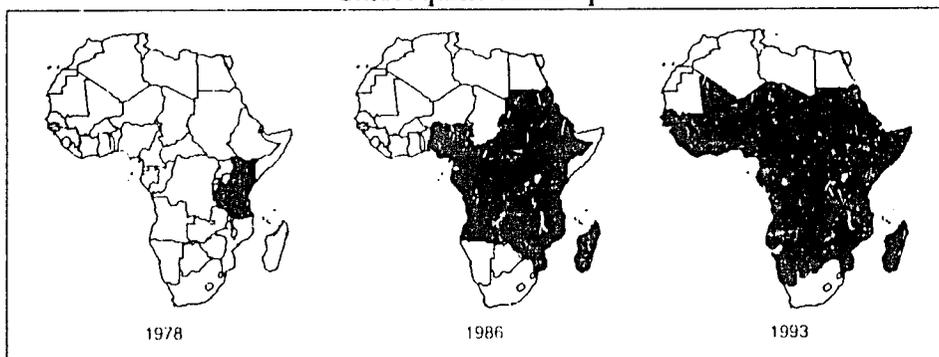
Choix d'un médicament antipaludique. Le choix d'un médicament antipaludique ou d'un régime médicamenteux pour un patient individuel ou pour l'emploi dans un programme devrait se baser sur les critères suivants: efficacité, coût, disponibilité, facilité d'administration, probabilité d'adhésion au traitement et tolérance des effets secondaires.

Encadré 2.2 L'Histoire de la Chloroquine

Le premier médicament antipaludique, la quinine, a été découvert au 16e siècle. La quinine, un produit naturel dérivé de l'écorce du quinquina, était le traitement de base jusqu'à ce que l'approvisionnement mondial soit coupé pendant la première guerre mondiale. On avait besoin de médicaments efficaces pour traiter les troupes stationnées dans les régions à paludisme endémique, et la première génération de médicaments de synthèse (pamaquine, mépracrine) a émergé d'un effort concerté de recherches.

La chloroquine, une 4-aminoquinoline de synthèse, a été développée pendant la seconde guerre mondiale, le résultat d'une intense recherche sur une chimiothérapie du paludisme plus sûre, moins coûteuse et plus efficace. Ces qualités, ajoutées à sa facilité d'administration ont fait de la chloroquine l'antipaludique le plus employé dans le monde.

Figure encadrée 2.2 La Propagation du Paludisme à *P. falciparum* résistant à la Chloroquine en Afrique



La résistance du parasite à la chloroquine a été d'abord reconnue en Amérique du Sud en 1961, en Asie du Sud Est en 1962, et en Afrique en 1978. Des parasites résistants à la chloroquine ont été identifiés dans toutes les régions à paludisme endémique sauf au Moyen Orient, en Afrique du nord, en Amérique centrale à l'ouest du Canal de Panama, à Haïti, en République dominicaine, en Argentine du nord et au Paraguay. Les choix de médicaments antipaludiques autre que CQ sont très peu. La propagation de la résistance à la chloroquine est un défi majeure pour les programmes de contrôle dans les pays endémiques.

L'efficacité On comprend de mieux en mieux que l'efficacité d'un antipaludique dans le traitement des enfants de moins de 5 ans (ceux qui ont un risque élevé de maladie grave et de décès causé par le paludisme) peut être jugée d'après sa capacité à soulager les symptômes de la maladie, à faire disparaître les parasites et à permettre une période de récupération hématologique adéquate, sans parasites (Bloland et al. 1993). Comme la résistance à la CQ s'est intensifiée, son impuissance ultérieure à éliminer la parasitémie périphérique résulte en une durée d'amélioration clinique réduite et une récupération inadéquate après l'anémie qui y est associée (Encadré 2.2). Il est temps de changer de médicament pour éliminer la parasitémie lorsque la résistance au traitement excède les limites suivantes: la récupération clinique suivie moyenne est de moins de 14 jours et l'augmentation de la concentration moyenne d'hémoglobine chez les enfants atteints d'anémie (< 8 g/dL au début) n'augmente pas d'1 g/dL dans une période de 14 à 21 jours. L'expérience suggère que ces événements se produisent proportionnellement à la fréquence de résistance de niveau élevé, principalement du type RHI; le problème prend une importance épidémiologique lorsque la résistance RHI excède 5 % à 10 % (Encadré 2.3). Chez les sujets plus âgés (ceux pour qui il n'y a plus grand risque de mortalité paludéenne), la condition d'élimination du parasite peut être moins critique.

Le Coût Plusieurs des antipaludiques existants sont semblables en termes d'efficacité et de sécurité. Par conséquent, le prix est un facteur déterminant pour sélectionner quel(s) agent(s) incorporer dans un programme de traitement (Tableau 2.2) Le coût par cure devrait être comparé selon différents choix; un coût relativement élevé par comprimé peut être compensé par un nombre réduit de comprimés nécessaires pour le traitement. Le coût par cas effectivement traité devrait être examiné; un médicament plus cher peut en fin de compte coûter moins qu'un médicament meilleur marché qui, à cause de son efficacité réduite, doit être administrée plus fréquemment. Les coûts pourraient être réduits encore davantage en assignant l'emploi des antipaludiques les plus efficaces aux sujets à risque très élevé de mortalité et de maladie grave associées au paludisme.

Tableau 2.2 Médicaments disponibles pour le traitement du paludisme

MÉDICAMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	RÉGIME ORAL ¹	COUT POUR LE TRAITEMENT D'UN ADULTE ² (Dollars américains) ³
Chloroquine	PO ⁴ , IM ⁵ , IV ⁵	3 doses, pendant 3 jours	0,08
Pyriméthamine sulfadoxine	PO, IM	Dose unique	0,13
Quinine ou quinidine	IV, IM, PO	3 fois par jour pendant 3 à 7 jours	0,99 à 1,51
Tétracycline	PO	4 fois par jour pendant 7 jours	0,25
Méfloquine	PO	Dose unique	1,92
Halofantrine	PO	3 doses en 24 heures	5,31

¹ Régime oral cité seulement

² Coût du médicament seulement, livraison non comprise (Foster 1991)

³ PO = Orale

⁴ IM = Intramusculaire

⁵ IV = Intraveineuse

Encadré 2.3 Résistance aux médicaments

Une résistance à la plupart des autres médicaments antipaludéens (méfloquine, quinine, sulfadoxine-pyriméthamine) s'est développée, elle est particulièrement grave en Asie du sud est. Des parasites résistants à plusieurs médicaments vont finir par se répandre en Afrique, mais on n'en a pas encore détecté un nombre très important.

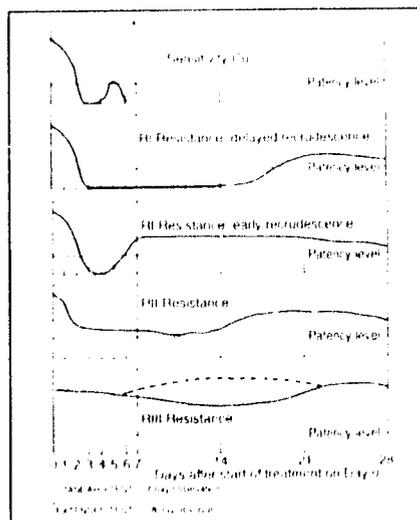
Reconnaissance de la résistance au médicament

La résistance au médicament chez les parasites du paludisme est en général remarquée d'abord par les prestataires de soins, lorsque les patients ne réagissent pas au régime de traitement type. En ce qui concerne la chloroquine, la détérioration de l'efficacité du médicament se fait progressivement; dans un premier temps, seuls quelques patients sont affectés. Ils peuvent s'améliorer au niveau symptomatique, mais la parasitémie réapparaît au bout de 3 à 4 semaines (RI voir graphique ci-dessous). En peu de temps, une partie importante de la population de patients sera infectée par le *P. falciparum* résistant à la chloroquine, et la résistance peut être telle que la parasitémie ne diminuera pas du tout après le traitement (RIII, voir ci-dessous).

Mesure de la résistance au médicament

Le développement de la résistance au médicament dans une population de parasites du paludisme peut se mesurer in vivo (en notant les réactions inadéquates au traitement administré correctement) ou in vitro (en mesurant l'effet de différentes concentrations du médicament sur la croissance des parasites du paludisme en culture). A des fins opérationnelles, c'est l'examen in vivo qui est le plus utile. Des données récentes sur les effets à long terme d'une parasitémie persistante (Bloland et al. 1993) sont favorables à l'emploi d'un test prolongé d'efficacité du médicament in vivo de 28 jours, afin d'inclure une évaluation de suivi clinique et hématologique des sujets d'étude, lorsque le test in vivo de 7 jours montre des niveaux modérés à élevés de résistance RII et RIII.

Figure encadrée 2.3 Niveaux de Résistance



Reproduit avec l'autorisation de l'Organisation mondiale de la santé, Genève, de "Technical Report Series No 529. Chemotherapy of Malaria and Resistance to Antimalarials [Chimiothérapie du paludisme et de la résistance aux antipaludéens] 1973.

Devancer la résistance au médicament

Les parasites du paludisme ont la capacité de développer une résistance à tout une gamme de médicaments, de plus, l'emploi universel de n'importe quel médicament contribuera au développement de parasites résistants. Il est essentiel de continuer à surveiller la résistance aux médicaments antipaludéens et de créer de nouveaux médicaments antipaludéens.

Disponibilité Une fois que les médicaments sont choisis pour un programme, un approvisionnement régulier doit être maintenu, et le médicament doit être disponible partout où les antipaludiques sont dispensés, par exemple, les hôpitaux, les dispensaires, les magasins. Un programme qui est fondé sur le traitement prompt et efficace de maladies fébriles sera amoindri si les médicaments recommandés ne sont pas immédiatement disponibles.

Adhésion au traitement et facilité d'administration Comme il est indiqué dans le Tableau 2.2, plusieurs régimes demandent un dosage répété et leur efficacité exige que le patient prenne le médicament plusieurs fois. Une adhésion médiocre au régime sera le facteur déterminant d'une efficacité défailante. En conséquence, les régimes à dose unique ont plus de chances d'être efficaces à la fois au niveau individuel et au niveau programmatique.

Effets secondaires Il faut considérer les effets secondaires lorsqu'on choisit un régime antipaludéen pour un programme de lutte contre le paludisme. Des effets secondaires communs, mais bénins, peuvent réduire l'adhésion. Par exemple, le prurit causé par la CQ en a limité l'action chez certaines populations. La possibilité d'effets secondaires graves associés à un antipaludique, même si elle est rare, doit être soigneusement mise en balance avec ses avantages.

En conclusion, le but du traitement des enfants en bas âge particulièrement exposés est d'éliminer à la fois les symptômes et la parasitémie. Dans les rares endroits où la chloroquine reste efficace, elle devrait être le médicament de choix. Cependant, les meilleurs médicaments de relais dans un grand nombre de régions d'Afrique au sud du Sahara maintenant sont les combinaisons de sulfamides avec des inhibiteurs dihydrofolate reductase (par exemple, sulfonamide + pyriméthamine). Ces médicaments sont encore efficaces et ont l'avantage d'être administrable en une seule dose orale. Une dose unique de sulfadoxime-pyriméthamine (SP) coûte légèrement plus cher que la CQ. Là où existe un niveau de résistance supérieur à 15 % - 30 % du niveau RIII, le coût par cas effectivement traité est en fait plus bas grâce à sa meilleure efficacité. (Sudre et al. 1992). Bien que les parasites du paludisme deviennent inévitablement résistants à cette combinaison de médicaments (SP), son utilisation pour les groupes à risque élevé (enfants de moins de 5 ans, non immuns, femmes enceintes) peut ralentir la progression de la résistance au médicament. Pendant ce temps, la recherche sur de nouveaux agents antipaludéens et sur leurs effets secondaires doit continuer afin de dominer l'avance de la résistance au médicament.

Mode d'administration du médicament. *Traitement prompt de maladie fébrile* Le paludisme cérébral peut se développer en quelques heures. Dans la plupart des cas, cependant, il existe un antécédent de fièvre. Par conséquent, un traitement efficace devrait être fourni le plus rapidement possible (Encadré 2.4). Le traitement pour le paludisme non compliqué aigu devrait être disponible rapidement et fiablement dans les hôpitaux, les centres de santé, les établissements de soins, les pharmacies, les dispensaires et si des portions importantes de la population n'ont pas accès aux services de santé officiels, dans les magasins et dans les foyers.

Administration supervisée Quand cela est possible, la première dose d'un agent antipaludéen devrait être administrée sous supervision. Le patient devrait être en observation pendant 30 minutes; si l'enfant vomit durant cette période, les options de traitement sont de répéter le traitement initial (encore une fois, sous supervision et avec observation) ou bien substituer un médicament parentéral.

Emploi des antipyrétiques Les enfants qui ont une température corporelle supérieure à 38 °C et qui sont irritables ou semblent mal à l'aise, devraient recevoir un antipyrétique. Le paracétamol, à la fois sûr et bon marché, est l'antipyrétique de choix pour les enfants. Les mères doivent bien comprendre que même si l'antipyrétique apaise temporairement la fièvre, il n'élimine pas la cause de la fièvre paludéenne, et donc le médicament antipaludique est essentiel.

Traitement de suivi On doit dire aux patients ou à leurs tuteurs de revenir immédiatement si la condition clinique du patient commence à se détériorer (c'est à dire, si il ou elle éprouve un obscurcissement de la conscience, des convulsions ou ne peut plus boire ni manger) ou bien si le patient ne montre aucun signe d'amélioration clinique important dans les 72 heures suivant le début du traitement.

Le personnel de sante devrait être formé à réagir aux patients dont l'état ne s'améliore pas après avoir reçu un traitement antipaludéen. Il est important de faire la distinction entre l'échec du médicament (représenté par la persistance de la parasitémie) et un diagnostic initial erroné chez les patients qui restent symptomatiques bien qu'ils aient reçu des antipaludiques. En fait, dans la plupart des essais in vivo, très peu d'enfants ont à la fois une parasitémie persistante et de la fièvre à moins que des parasites résistants au niveau RIIH ne soient présents. Afin d'établir cette distinction parmi les patients atteints d'une fièvre persistante ou recrudescence, le personnel de sante devrait procéder à un examen physique complet et à une recherche au microscope de parasites du sang périphérique. Le traitement ultérieur devrait être basé sur ces résultats cliniques et sur ces résultats de laboratoire.

Encadré 2.4 Que Signifie "Prompt" dans "Traitement Prompt ?"

Le paludisme non compliqué peut devenir compliqué très rapidement. Il est assez courant de voir arriver des mères à la clinique portant un enfant inconscient et racontant l'histoire suivante: "Elle a de la fièvre depuis un jour. Nous lui avons donné de la chloroquine et elle s'est bien amusée toute la matinée. Puis elle a eu une crise et elle ne s'est pas réveillée depuis." Parmi 131 patients comateux au Malawi, la durée moyenne de la fièvre avant l'admission était de 47 heures, et la durée moyenne du coma était seulement de 8 heures.

Est-il possible d'intervenir dans une maladie qui se développe si rapidement? Un petit nombre de sujets atteints de paludisme voient leur maladie se compliquer et les facteurs déterminants de cette évolution ne sont pas connus. Jusqu'à ce que les facteurs de risque de maladie grave soient mieux définis, un "traitement prompt" à l'aide d'un médicament efficace pour tous ceux qui ont un diagnostic probable de paludisme reste la meilleure approche. Comme on connaît peu de choses sur l'histoire naturelle des infections paludéennes, l'hypothèse la plus sûre est que "prompt" signifie "maintenant". Cela implique que les médicaments antipaludéens devraient être accessibles aux gens là où ils habitent, c'est à dire, au foyer, dans les magasins et dans les dispensaires aussi bien que dans les cliniques et les hôpitaux, cela implique aussi que les gens doivent savoir comment les utiliser.

TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE PALUDISME COMPLIQUÉ

Introduction. En Afrique au sud du Sahara, la grande majorité des cas de paludisme grave et compliqué atteint les enfants âgés de moins de 5 ans qui sont infectés par le *P. falciparum*. Les individus non immuns risquent aussi de contracter un paludisme *a falciparum* potentiellement mortel, mais ils représentent une fraction minime des patients d'Afrique au sud du Sahara ayant un paludisme potentiellement mortel.

Le spectre clinique du paludisme grave est différent chez les enfants et chez les adultes. Les adultes ayant des infections *a falciparum* graves peuvent se trouver exposés à une défaillance systémique multi organes (syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, diathèses hémorragiques et

insuffisances hépatique et rénale). Chez les enfants, le paludisme compliqué se manifeste par deux syndromes cliniques: le paludisme cérébral et une anémie grave.

Le paludisme cérébral peut évoluer sur une période de 24 à 36 heures, commençant avec des signes et symptômes non spécifiques tels que fièvre, malaise et maux de tête. Très souvent, cependant, les enfants ont des convulsions ou tombent dans le coma sans signe d'alarme discernable (Encadré 2.4). Le calme trompeur des premières étapes de l'infection et la rapidité avec laquelle les symptômes peuvent se développer exigent que les interventions soient faites promptement (Molyneux et al. 1989).

Une anémie potentiellement mortelle peut se développer rapidement chez les patients ayant une parasitémie grave, ou bien elle peut se développer plus lentement, durant le cours de plusieurs infections incomplètement traitées ou qui ont échappé à l'examen clinique. Le tableau clinique est le même, quelle que soit la vitesse à laquelle il évolue: les patients sont pâles, essoufflés, se fatiguent aisément et se trouvent souvent dans un état de légère confusion (Lackritz et al. 1992a). Une fois que le compromis cardiorespiratoire est évident, il faut procéder à une transfusion sanguine. Pour une discussion plus complète de l'anémie, voir pages 24 à 30.

Diagnostic différentiel du paludisme compliqué. Une altération de la conscience est le signe cardinal du paludisme cérébral, bien que son tableau clinique puisse aussi inclure des convulsions, un coma réel, un état de confusion, un taux ou un rythme respiratoires anormaux, une hypertonicité et un manierisme (OMS 1990). Comme pour le paludisme non compliqué, le diagnostic différentiel de l'altération de conscience chez l'enfant africain comprend un certain nombre de maladies (Encadré 2.5). Chez les patients ayant un tableau clinique concordant avec le paludisme cérébral, le traitement antipaludéen devrait être administré pendant que des prélèvements sanguins consécutifs effectués à des intervalles de 8 à 12 heures sont examinés afin de trouver des parasites du paludisme. On peut trouver une parasitémie chez des patients qui sont inconscients pour d'autres raisons que le paludisme. Par conséquent, la décision clinique de traiter un patient quelconque pour un paludisme cérébral doit inclure la considération de l'épidémiologie de paludisme grave locale et une recherche active d'autres étiologies (par exemple, une méningite). Si un doute existe, le traitement devrait être commencé promptement et poursuivi jusqu'à ce que le diagnostic soit clarifié.

Détermination quantitative des altérations de la conscience. La description d'une conscience altérée faite d'une façon opérationnelle et utile a été facilitée par le développement et la validation d'une échelle des comas. La grille de cotation de coma, de Blantyre (Malawi) (Molyneux et al. 1989) apporte une aide majeure pour à la fois reconnaître et suivre les jeunes patients, atteints de paludisme grave (Tableau 2.3). Elle est facile à enseigner et à apprendre, elle peut s'effectuer adomicile, n'exige aucun matériel particulier et a une variabilité minimale selon les observateurs.

Tableau 2.3 Grille de cotation de coma de Blantyre

Meilleure Réponse Motrice*		Meilleure Réponse Verbale*		Mouvements Oculaires	
Localisation	2	Com normal	2		
Retour	1	Com anormal	1	Suit **	1
Aucun	0	Aucun	0	Ne suit pas	0

* Réponse à un stimulus douloureux (friction sternale, pression sur l'arcade sourcilère ou sur la matrice de l'ongle)

** Suivre un objet brillant, le visage de la mère ou de l'examineur

Encadré 2.5 Diagnostic Différentiel des Altérations de la Conscience

On doit faire attention à exclure d'autres causes d'altération de la conscience chez les enfants: méningite, hypoglycémie, bactériémie, anémie grave. Chacune exige une thérapie spécifique et peut être mortelle si elle n'est pas traitée.

Le diagnostic confirmatoire de la méningite est établi lorsque les bactéries sont identifiées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et mises en culture. En général, la culture prend plusieurs jours; on commence généralement un traitement antibiotique en se basant sur l'apparence trouble d'une coloration de Gram de LCR lorsque la ponction lombaire est effectuée. Le LCR infecté présente cette caractéristique "trouble" à cause du nombre élevé de globules blancs présents.

L'hypoglycémie (taux bas de glucose dans le sang) peut être causée par le paludisme, un traitement à la quinine, toute infection grave (septicémie), une gastro-entérite et l'inanition. Les sujets hypoglycémiques peuvent éprouver une confusion, perdre conscience ou avoir des convulsions. Il n'existe pas d'indices cliniques fiables en ce qui concerne l'hypoglycémie, mais les taux de glucose dans le sang peuvent être estimés facilement au lit du malade en utilisant un glucomètre. Cela permet d'administrer le traitement immédiatement (50 % dextrose, IV).

Des cultures de sang sont nécessaires pour établir un diagnostic de bactériémie. Des installations de laboratoires perfectionnées (systèmes de cultures stériles, incubateur) sont indispensables, par conséquent des diagnostics fermes peuvent ne pas être possibles dans certains laboratoires. Pourtant, une étude récente provenant du Kenya occidental suggère qu'on a associé jusqu'à 25 % des décès infantiles en hôpitaux avec une septicémie (Lackritz et al. 1992b).

L'oxygénation cérébrale peut être entravée chez les patients atteints d'anémie grave (< 5 g/dl ou 15 % d'hématocrite), surtout lorsque le taux métabolique de base augmente comme c'est le cas pour les patients qui ont de la fièvre. Un examen clinique et une mesure d'hémoglobine ou d'hématocrite peut confirmer ce diagnostic.

Si un enfant est capable de localiser un stimulus douloureux (score 2), pleure normalement en réponse à des stimuli douloureux (score 2) et peut suivre visuellement un objet (score 1), il, ou elle peut atteindre le score "5" et ne pas avoir de lésion cérébrale importante.

A des fins de recherche, les enfants ayant une parasitémie à *P. falciparum* et des scores de coma de 2 ou moins en l'absence d'autres causes d'altération de la conscience sont considérés comme ayant un paludisme cérébral. Il leur faut une médication parentérale et une attention clinique minutieuse.

Toute altération de la conscience est un sujet d'inquiétude (même sans parasitémie), et dans les régions à paludisme endémique, les enfants malades dont le profil épidémiologique correspond au profil local et qui sont incapables de prendre des médicaments par voie orale devraient recevoir le même traitement que s'il avaient un paludisme cérébral.

Traitement antipaludéen spécifique. Les enfants ayant un paludisme cérébral sont incapables d'avaler et exigent un traitement parentéral. La résistance à la CQ est maintenant très répandue parmi les parasites à *P. falciparum* (Encadré 2.2) et pour cette raison, les patients atteints de paludisme grave, particulièrement avec altération de la conscience, devraient être traités avec du dichlorhydrate de quinine ou son stéréoisomère, le gluconate de quinidine, par perfusion intraveineuse en goutte à goutte lente. Quand c'est possible, le médicament devrait être administré

par voie intraveineuse; des études pharmacocinétiques indiquent que des concentrations thérapeutiques et des niveaux stables de médicament sont présents peu après l'administration d'une dose d'attaque par perfusion IV lente (Winstanley, et al. 1992; Mansor et al. 1990). Il faut au moins 3 à 4 doses de médicament pendant un minimum de 24 heures pour atteindre un état semblable en l'absence d'une dose d'attaque. De rapides perfusions de quinine stimulent la libération d'insuline par le pancréas et peuvent accélérer une hypoglycémie (Taylor et al. 1988). Cette complication peut être évitée si la quinine est administrée lentement (sur une période de 2 à 4 heures) et si une source continue de glucose est fournie (5 % de dextrose, 80 ml/kg sur une période de 24 heures par voie intraveineuse ou nasogastrique). Un traitement parentéral avec de la quinine devrait être continué jusqu'à ce que le patient soit assez alerte pour manger et boire, à ce point, le traitement peut être poursuivi, soit avec des comprimés de quinine (pour une durée totale de 7 jours), soit à l'aide d'une dose de traitement unique de sulfadoxine/pyriméthamine.

Dans les établissements sanitaires qui n'ont pas la possibilité d'établir et de maintenir des perfusions intraveineuses, la quinine peut être administrée par injection intramusculaire (Mansor et al. 1990; Schapira et al. 1993). Les patients ayant un score de Coma de 3 à 4 peuvent être entièrement traités avec de la quinine IM dans les établissements sanitaires périphériques. Ceux dont le score est ≤ 2 devraient être dirigés vers un centre dans lequel les perfusions intraveineuses et les soins médicaux sont plus intensifs et où des prestataires de soins sont disponibles. Lorsqu'un patient atteint de paludisme cérébral est transféré d'un site éloigné afin de recevoir des soins plus intensifs, le traitement peut être accéléré en donnant la (ou les) dose(s) de quinine par voie IM avant ou pendant le transfert. Afin de minimiser les risques d'accélération d'hypoglycémie, la dose d'attaque de quinine (20 mg/kg) devrait être divisée en deux doses de 10 mg/kg administrées à 4 heures d'intervalle.

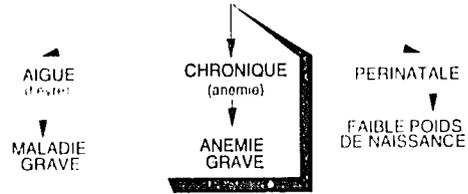
Traitement de soutien. Les patients atteints de paludisme cérébral ont également besoin d'un bon traitement de soutien afin de minimiser les complications associées avec le coma. Les patients devraient être nourris couchés sur le côté afin de diminuer les risques d'aspiration après vomissement. Des vérifications régulières des scores de coma sont utiles; les causes les plus fréquentes de baisse de cotation de coma sont une convulsion passée inaperçue, une hypoglycémie et/ou le développement rapide d'une anémie potentiellement mortelle. Chacune de ces causes demande une intervention thérapeutique spécifique (anticonvulsivants, 50 % de dextrose, perfusion de globules rouges concentrés ou de sang entier). Un apport constant de fluides et de glucose est essentiel; cependant, une hyperhydratation ne devrait pas se produire. Ces derniers peuvent être administrés par perfusion IV ou par des tubes nasogastriques, et ils doivent être maintenus jusqu'à ce que les patients puissent manger et boire.

LE PALUDISME AIGU: L'AVENIR

Même avec les meilleurs soins disponibles, le taux de mortalité en hôpital pour le paludisme grave et compliqué chez les enfants africains est d'environ 20 % (White et al. 1987; Molyneux et al. 1989). Le *P. falciparum* résistant à la quinine existe en Asie du sud-est et va vraisemblablement s'étendre à l'Afrique. Les efforts de développement et d'évaluation de nouveaux médicaments (par exemple, l'halofantrine, les composés d'artémisinine) et de nouvelles approches du traitement du paludisme aigu (compliqué et non compliqué) devraient se poursuivre. Cependant, à cause de l'installation extrêmement rapide du paludisme cérébral, il est clair que pour réduire la mortalité globale (en contraste avec la mortalité en hôpital), il est essentiel d'identifier les sujets risquant d'être atteints d'une maladie grave afin que des mesures spécifiques puissent être prises pour éviter infection et maladie. Des efforts sont en cours pour identifier les facteurs génétiques épidémiologiques et facteurs génétiques hôtes, qui prédiront quels enfants risquent d'être exposés à une maladie grave. On peut alors diriger vers ce groupe des interventions conçues pour arrêter la progression de la maladie potentiellement mortelle.

**RECONNAISSANCE ET TRAITEMENT
DES EFFETS CHRONIQUES DU
PALUDISME: ANÉMIE**

Infection paludéenne chronique
MALADIE PALUDEENNE



INTRODUCTION

Des infections à *P. falciparum* récurrentes ou chroniques se trouvent dans des régions où la transmission est intense ou bien, où il existe une résistance aux médicaments couramment utilisés. Le tableau clinique le plus fréquent est une anémie : baisse du nombre de globules rouges en circulation. La destruction de globules sanguins parasités est une conséquence inévitable de l'infection paludéenne; en outre, l'infection paludéenne peut entraver la production de globules rouges par des mécanismes inconnus et peut augmenter la destruction de globules rouges non parasités.

Des transfusions sanguines sont nécessaires pour traiter une anémie grave. Pour des raisons en grande partie techniques (recueillir, conserver et préparer le sang pour une transfusion exige une certaine expertise et un équipement spécial, les patients qui ont besoin d'une transfusion doivent être hospitalisés. La propagation du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en Afrique au sud du Sahara a mis en danger l'approvisionnement en sang (Encadré 2.6) en même temps que la propagation de parasites résistants à la CQ a créé une population plus nombreuse d'individus anémiques en augmentant le nombre de patients incomplètement traités. Avec cette toile de fond, les questions de diagnostic, de traitement et de prévention de l'anémie chronique deviennent urgentes et prennent plus d'importance (Encadré 2.7).

GROUPES À RISQUES

Comme avec le paludisme aigu, l'épidémiologie locale du paludisme est un déterminant majeur des groupes à risque de paludisme chronique; un autre facteur important est l'efficacité du médicament. Il est peu probable qu'on soit exposé au paludisme chronique si le traitement de la maladie aiguë élimine les parasites du sang périphérique.

Encadré 2.6 Infection VIH associée aux transfusions

Des études conduites au Zaïre ont montré que les transfusions sanguines infantiles, administrées principalement pour le traitement de l'anémie associée au paludisme, constituent environ 25 % des infections VIH infantiles et 40 % des infections VIH chez les enfants âgés de plus de 12 mois (St. Louis et al. 1993).

Encadré 2.7 Développement de l'Anémie

Dans les régions de transmission paludéenne stable, les enfants en bas âge sont plus susceptibles d'être exposés à une anémie. Des études effectuées au Kenya occidental ont identifié spécifiquement par âge une population à risque mortel à cause d'anémie grave. Parmi les patients hospitalisés, ceux d'un âge de moins de 2 ans couraient le plus gros risque d'anémie grave, de transfusion sanguine et de mortalité associée à l'anémie. De tous les enfants hospitalisés avec des taux d'hémoglobine < 5 g/dL, 93 % étaient âgés de moins de 2 ans (< 24 mois) (Lackritz et al. 1992a).

Parmi toutes les transfusions sanguines faites dans trois hôpitaux universitaires de Côte d'Ivoire et dans un hôpital de district au Kenya, deux tiers ont été faites à des enfants, et on a donné du sang à environ 20 % de tous les enfants hospitalisés. Vingt-neuf pour cent de tous les enfants admis dans un hôpital de district du Kenya avaient un Hb < 5,0 g/dL; ils avaient un taux de mortalité de 18 % (comparé à un taux de mortalité de 8 % chez les enfants avec un Hb ≥ 5,0 g/dL). Les enfants âgés de moins de 36 mois représentaient 92 % de tous les enfants avec un Hb < 5,0 g/dL, 92 % de toutes les transfusions et 87 % de tous les décès en hôpital.

Les résultats ont été semblables dans les communautés entourant l'hôpital du Kenya occidental mentionné plus haut: les enfants âgés de moins de 36 mois étaient les plus à risque d'anémie et d'anémie grave et étaient le seul groupe d'âge dans lequel la parasitémie paludéenne était associée avec une anémie. Les enfants plus âgés et les femmes étaient souvent parasitémiques (respectivement 70 % et 30 %), mais il n'y avait pas d'association entre la parasitémie paludéenne et l'anémie dans ces groupes plus âgés.

Dans ce groupe d'enfants en bas âge, le paludisme et des carences alimentaires sont les deux causes les plus importantes d'anémie. D'autres causes, carence en fer ou en folate et infestation par les ankylostomes, ne sont importantes que lorsque les enfants sont plus âgés. La maladie drépanocytaire, lorsqu'elle survient, est une cause d'anémie chez les enfants en bas âge.

DÉFINITION DE L'ANÉMIE

La gamme normale pour le taux d'hémoglobine est située entre 11 et 15 g/dL (Tableau 2.4) (OMS 1968).

Tableau 2.4 Définitions de l'anémie selon l'Organisation mondiale de la santé

Age	Hémoglobine (Hb)
Enfants 6 mois - 6 ans	< 11 g/dL
Enfants 6 ans - 14 ans	< 12 g/dL
Hommes adultes	< 13 g/dL
Femmes adultes	< 12 g/dL
Femmes enceintes	< 11 g/dL

Le tableau 2.5 indique les limites d'hémoglobine et d'hématocrite généralement acceptées pour l'anémie bénigne, modérée et grave.

Tableau 2.5 Limites d'hémoglobine et d'hématocrite pour l'anémie

Degré d'anémie	Hémoglobine (Hb)	Hématocrite (Hct)
Bénigne	8 - 11 g/dl	25 - 34 %
Moderée	5 - 8 g/dl	15 - 24 %
Grave	< 5 g/dl	< 15 %

RECONNAISSANCE DE L'ANÉMIE

Diagnostic clinique de l'anémie. Les patients ayant une anémie bénigne ou modérée sont d'habitude asymptomatiques et la plupart des diagnostics à ce stade sont faits accidentellement, lors de l'examen d'autres plaintes du malade.

Une anémie grave peut se détecter lors d'un examen physique: les patients ont une langue pâle, des conjonctives, des matrices d'ongles et des plis palmaires. Les patients atteints d'anémie potentiellement mortelle manifestent des signes et des symptômes de crise cardiaque (Encadré 2.8).

Encadré 2.8 La pathogénèse de l'anémie Potentiellement mortelle

La fonction de l'hémoglobine est de transporter l'oxygène aux tissus du corps. Quand l'apport d'hémoglobine diminue, comme c'est le cas chez les patients anémiques, le système cardiovasculaire compense en fournissant plus de sang aux tissus. Pour cela, le cœur bat plus rapidement. Le patient respire plus vite, augmentant le débit cardiaque. A la longue, si l'hémoglobine baisse suffisamment et suffisamment vite, le cœur ne peut plus fournir une quantité suffisante de sang et le système cardiovasculaire complet commence à défaillir. Le niveau de taux d'hémoglobine auquel cela se produit dépend des besoins des tissus. Ceux-ci augmentent par exemple, avec un effort ou avec de la fièvre. Par conséquent, les patients qui sont asymptomatiques peuvent avoir au repos les signes et symptômes de crise cardiaque à "débit élevé" s'ils sont infectés, ou s'ils essaient d'augmenter leur activité.

Le syndrome clinique de l'anémie potentiellement mortelle n'est pas circonscrit par des limites fixes de taux d'hémoglobine, mais il est déterminé par le taux d'hémoglobine, la rapidité de l'effondrement de l'hémoglobine, la condition physique du patient et le niveau d'activité du patient (Encadré 2.9).

Encadré 2.9 Découvertes physiques en anémie

Le degré d'anémie chez un individu peut s'estimer en inspectant les endroits du corps où le sang circule près de la surface: dans les matrices des ongles, dans les plis palmaires et dans les conjonctives. Ces régions deviennent remarquablement pâles lorsque le taux d'hémoglobine tombe à 5 - 6 g/dL.

Lorsque l'anémie est assez grave pour causer une insuffisance cardiaque, les signes et symptômes usuels de ce syndrome deviennent évidents: fréquence cardiaque rapide, difficulté respiratoire et hypertrophie du foie. Les patients peuvent souvent être somnolents et confus en raison de l'apport insuffisant de sang oxygéné au cerveau.

Diagnostic biologique de l'anémie. La détermination en laboratoire du taux d'hémoglobine peut confirmer et quantifier l'empreinte clinique de l'anémie. Le taux d'hémoglobine peut être

déterminé par plusieurs méthodes différentes, et des estimations sont possibles même sans électricité.

Une alternative au taux d'hémoglobine en tant que mesure de l'anémie est le volume de globules rouges concentrés, ou hématoците. Une petite quantité d'échantillon de sang est centrifugée et l'on procède à la détermination de la proportion du volume total composée de globules rouges (La plage normale est de 35 à 45 %). En général, l'hématoците (%) est environ trois fois le taux d'hémoglobine (g/dL); les deux façons de mesurer sont essentiellement interchangeables.

Des tests de laboratoire peu coûteux sont nécessaires de toute urgence afin de détecter l'anémie de bonne heure et d'éviter une transfusion sanguine inappropriée.

TRAITEMENT DU PALUDISME CHRONIQUE: OBJECTIF

- Éviter une mortalité associée à l'anémie.

TRAITEMENT DU PALUDISME CHRONIQUE: STRATÉGIES

- Reconnaître les patients ayant une anémie bénigne/modérée associée au paludisme et fournir un traitement antipaludéen efficace.
- Reconnaître les patients ayant une anémie potentiellement mortelle et fournir un traitement de soutien avec transfusion utilisant du sang ayant subi les test de dépistage VIH et hépatite B et C.

TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE PALUDISME CHRONIQUE: ANÉMIE

Anémie légère/modérée. Les patients atteints d'une anémie légère à modérée sont souvent asymptomatiques et l'anémie n'est généralement découverte que par accident. Lorsque l'anémie est associée au paludisme, un traitement antipaludéen efficace produit une amélioration importante du statut hématologique. Une anémie potentiellement mortelle a moins de chance de se développer si les patients atteints d'anémie associée au paludisme sont découverts de bonne heure et traités de manière adéquate (Encadré 2.10).

Anémie grave. Les décisions de traitement pour l'anémie grave sont basés sur la condition clinique du patient. Lorsque l'anémie n'est pas potentiellement mortelle (voir ci-dessous), elle peut être traitée de manière conservatrice avec le repos qui est nécessaire, des médicaments antipaludéens, un régime alimentaire, et un apport complémentaire de microaliments (fer, folate). Les enfants anémiques présentant des signes de défaillance cardiaque sont à risque de décès élevé.

Encadré 2.10 Rétablissement hématologique avec traitement Approprié

Des études au Zaïre, au Kenya et en Côte d'Ivoire ont identifié le paludisme comme facteur de risque sérieux d'anémie grave à la fois dans les études de communauté et celles des hôpitaux. Avec l'expansion géographique et l'intensification de la résistance à la chloroquine, un grand nombre de régions ont rapporté une augmentation de la proportion d'enfants se présentant dans des établissements de santé avec le paludisme et une anémie. Au Kenya et au Malawi, les enfants atteints de paludisme et d'anémie (Hb < 8 g/dL) ont été traités au hasard soit par de la chloroquine, soit par de la sulfadoxine/pyriméthamine (SP). Ceux qui ont reçu de la SP ont montré un niveau de récupération hématologique qui était le double de celui des enfants ayant reçu le traitement type à la chloroquine. Une parasitémie persistante contribue grandement à l'anémie; un traitement efficace peut améliorer de façon remarquable le statut hématologique de l'enfant dans les régions de résistance à la chloroquine (Bloland et al. 1993).

Transfusion sanguine. Le laboratoire doit avoir les possibilités de grouper et de contre-examiner le sang à la fois des donneurs et des receveurs, ainsi que d'effectuer des tests de dépistage d'anticorps anti VIII dans le sang des donneurs. Ce sont là les conditions préalables à des transfusions sanguines sûres (Encadré 2.11).

Encadré 2.11 Transfusion et survie

Des études effectuées au Kenya ont comparé la survie d'enfants atteints d'anémie grave ayant subi une transfusion, avec celle d'enfants qui, à cause d'un manque d'équipement ou d'un manque de sang dans les banques, n'ont pas subi de transfusion (Lackritz et al. 1992a). La transfusion a amélioré la survie, mais seulement parmi les enfants dont les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à 5,0 g/dL et qui présentaient aussi une évidence clinique de détresse cardio-respiratoire (geignement expiratoire, rétractions intercostales ou battement des ailes du nez). A cause d'une dépendance de donneurs de sang familiaux, les transfusions ont souvent été retardées. Plusieurs enfants anémiques sont morts au début de leur hospitalisation et les transfusions administrées 2 jours ou plus après l'hospitalisation n'ont pas été associées avec un risque de décès décroissant. Si les transfusions avaient été limitées aux enfants ayant un taux d'hémoglobine < 5,0 g/dl et présentant des signes de détresse et qui reçurent des transfusions dans les deux jours suivant l'admission, le nombre de transfusions aurait été réduit presque de moitié sans faire augmenter la mortalité.

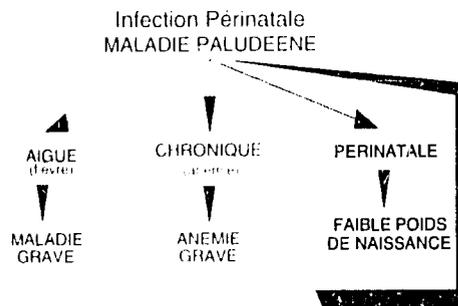
Les enfants atteints d'anémie potentiellement mortelle devraient recevoir de 10 à 15 ml/kg de globules rouges concentrés. S'il n'est pas possible d'administrer des globules concentrés, il faut alors donner 20 ml/kg de sang entier (OMS 1990).

L'administration de sang à des patients ayant une insuffisance cardiaque peut être dangereux, car le fluide supplémentaire peut déborder le système cardiovasculaire. Des transfusions sanguines devrait être administrées lentement (6 heures). Des diurétiques seront aussi utiles en permettant d'éliminer les fluides en excès.

D'autres mesures de soutien sont importantes pour améliorer la survie des enfants gravement anémiques. Les patients qui reçoivent des transfusions sanguines devrait être observés fréquemment afin que les complications puissent être reconnues et traitées promptement.

Suivi après sortie. Des données récentes provenant du Kenya suggèrent que les patients atteints d'anémie grave qui survivent à une hospitalisation (avec ou sans transfusion sanguine) restent en grand danger de mourir dans les deux mois suivant leur sortie (Lackritz et al. 1992b). Des recherches supplémentaires sont nécessaires, mais ces données suggèrent que les soins en hôpital n'ont peut-être qu'un effet limité sur la survie à long terme et que le traitement d'enfants atteints d'anémie grave exige un suivi à titre externe plus assidu.

LUTTE CONTRE LE PALUDISME CHEZ LES FEMMES ENCEINTES



INTRODUCTION

Dans la plus grande partie de l'Afrique au sud du Sahara, l'infection paludéenne et la parasitémie à très haute densité sont plus communes chez les femmes enceintes que chez les femmes qui ne le sont pas, d'âges comparables et venant de la même région (McGregor 1984). Dans les régions qui ont des niveaux de transmission du paludisme peu élevés, les femmes ont une exposition limitée au parasite et des niveaux plus faibles d'immunité acquise. Dans ces régions, l'infection paludéenne provoque une maladie de grossesse et la perte du fœtus par avortement ou enfant mort né plus souvent qu'un FPN. Cependant, comme la transmission paludéenne dans la plus grande partie de l'Afrique au sud du Sahara est élevée, l'effet principal du paludisme sur la grossesse est un FPN.

Le faible poids de naissance est le facteur de risque le plus important de la mortalité néonatale et des enfants en bas âge (Encadré 2.12). Le paludisme est l'une des causes variées de FPN chez les populations de l'Afrique au sud du Sahara. De nombreuses caractéristiques maternelles comprenant une petitesse de la taille, un poids faible de pré grossesse, une faible prise de poids pendant la grossesse et une anémie grave sont aussi associées avec un FPN. Une intervention spécifiquement dirigée sur le paludisme devrait être capable de réduire l'incidence du FPN, mais la réduction sera proportionnelle au FPN attribuable au paludisme.

Une planification adéquate pour un programme de lutte contre le paludisme pour femmes enceintes exige certaines informations particulières au pays ou à la région: la prévalence du paludisme chez les femmes enceintes par parité, l'incidence du FPN par ordre de naissance, l'incidence ou la prévalence d'autres effets indésirables du paludisme chez les femmes enceintes (par exemple, maladie fébrile, anémie), et l'efficacité des médicaments antipaludéens à utiliser pendant la grossesse.

Encadré 2.12 Faible poids de naissance

Le faible poids de naissance (FPN) se définit par un poids de naissance de < 2500 grammes. Le FPN est le facteur de risque le plus important pour la mortalité néonatale et chez les enfants en bas âge à la fois dans les pays développés et les pays en voie de développement. Dans les pays en voie de développement, les taux de mortalité néonatale (TMN) chez les bébés ayant un poids de naissance de 2 à 2.499 kgs et des poids de naissance < 2 kgs sont respectivement, environ 2 à 11 fois plus élevés, que les TMN chez les bébés à poids de naissance normaux.

La prématurité (gestation < 37 semaines) et le retard de croissance intra-utérin (RCIU, faible poids pour l'âge de la grossesse) sont les deux facteurs de FPN. Comparés aux TMN chez les bébés à poids de naissance normaux, les TMN chez les bébés à RCIU et les prématurés sont environ de 2 à 10 fois plus élevés, respectivement.

On a démontré récemment que le paludisme contribue à la fois au RCIU et à la prématurité (CDC 1993).

GROUPES À RISQUES

Les femmes qui ont leur première grossesse et sont exposées au paludisme risquent plus d'avoir à subir les effets indésirables du paludisme (Encadré 2.13). Dans les régions à haute endémicité où les femmes sont fréquemment exposées aux piqûres infectieuses de moustique, la plupart des grossesses exposées pour la première fois au paludisme se trouvent parmi les primipares. Après avoir été exposées au paludisme pendant la grossesse, les femmes semblent développer une réponse immunitaire particulière à la grossesse, qui sera remémorée lors des grossesses suivantes. Par conséquent, une femme qui en est à sa deuxième grossesse a acquis une certaine capacité de lutte contre l'infection paludéenne, et elle risque moins d'être affectée par une parasitemie placentaire et périphérique grave et donc d'en subir les effets (anémie et FPN). Après avoir eu plusieurs grossesses exposées au paludisme, une femme aura développé un degré relativement élevé d'immunité spécifique à la grossesse et peut être considérée comme étant protégée. L'infection paludéenne chez les primipares résulte en des densités de parasites élevées et est associée avec un FPN; les infections paludéennes lors des grossesses suivantes ont une densité de parasites plus faibles et ne contribuent pas au FPN (Steketee et al. 1987; Steketee et al. 1988). En outre, le FPN est très commun chez les nouveaux nés, sans considération d'autres facteurs tels que le paludisme. Par conséquent, les primipares et les multipares devraient être considérées comme les groupes à risques d'évolutions indésirables périnatales associées au paludisme les plus élevés.

Dans les régions où la transmission du paludisme est très saisonnière, les femmes enceintes sont particulièrement exposées pendant et un peu après la saison de transmission élevée. Dans ces régions, l'intervention peut être ciblée avec les plus grandes chances de succès sur les femmes enceintes seulement pendant ces saisons.

Encadré 2.13 Le paludisme pendant la grossesse

D'après ses travaux en Gambie, McGregor (1984) a décrit le paludisme chez les femmes enceintes de la façon suivante: Les femmes en période d'activité génitale ont développé un degré élevé d'immunité au parasite du paludisme par des expositions répétées et en général ne sont pas susceptibles aux effets du paludisme clinique grave. Cependant, la grossesse établit au sein de cet hôte immun un organe hautement vascularisé qui protège le parasite de la destruction par les mécanismes effecteurs immuns extra-utérins et permet une répllication parasitaire localisée. Cette protection semble temporaire et la présence du parasite dans le système vasculaire utérin et placentaire entraîne des réponses locales qui restreignent effectivement la répllication parasitaire. Ces réponses locales sont le moins efficaces dans l'interface vairo-placentaire "naïve" des primipares, mais augmentent lors des grossesses ultérieures exposées au paludisme.

Bien que les mécanismes immunologiques nécessaires à l'établissement et au maintien de la réponse locale n'aient pas été davantage précisés, les femmes qui en sont à leur première grossesse exposée au paludisme sont à très haut risque et nécessitent des programmes de lutte ciblés.

Après l'accouchement et la délivrance du placenta (contenant les parasites), ces femmes sont capables d'éliminer rapidement la parasitemie périphérique sans autre traitement par antipaludéens (Nguyen-Dinh et al. 1988).

TRAITEMENT DU PALUDISME CHEZ LES FEMMES ENCEINTES: OBJECTIFS

- Réduire le FPN associée au paludisme
- Réduire la morbidité et la mortalité maternelle et fœtale associées avec une infection paludéenne.

TRAITEMENT DU PALUDISME CHEZ LES FEMMES ENCEINTES: STRATÉGIES

Des stratégies spécifiques sont déterminées à la fois par les données initiales de base qui définissent le milieu épidémiologique du paludisme et par le contexte de soins prénataux disponibles dans la communauté. Sur la base de ces considérations, trois stratégies émergent:

- Traiter les épisodes aigus de paludisme.
- Éviter l'infection paludéenne asymptomatique avec un traitement régulier ou une chimioprophylaxie en employant des doses thérapeutiques ou suppressives d'un médicament antipaludique.
- Éviter l'infection en réduisant le risque de piqûres de moustiques infectieuses.

TRAITEMENT DES FEMMES ENCEINTES ATTEINTES DU PALUDISME

Reconnaissance anticipée et traitement des maladies paludéennes. Une maladie fébrile chez les femmes enceintes devrait être traitée avec un médicament antipaludique. Le choix du médicament antipaludique dépend de son efficacité, de sa sécurité, de sa disponibilité et d'un prix d'achat raisonnable. La chloroquine est le premier choix dans les régions où elle reste très efficace, mais ces régions deviennent de plus en plus rares. Dans les régions d'Afrique qui ont des parasites résistant à la CQ, des combinaisons de sulfa pyriméthamine ou de quinine sont des alternatives efficaces. À cause du risque élevé associé à la maladie paludéenne chez les femmes enceintes, d'autres antipaludéens (mefloquine, halofantrine) pourraient être utilisés, même si l'on dispose de moins d'informations sur leur sécurité.

Prévention de l'infection paludéenne. Dans toute l'Afrique au sud du Sahara, la plupart des femmes enceintes avant une parasitémie périphérique et une infection paludéenne placentaire sont généralement asymptomatiques. Il n'y a pas d'indications cliniques d'infection qui indique à la femme ou à l'agent de santé de procéder au traitement. Par conséquent, une stratégie de traitement ne peut pas être basée seulement sur la reconnaissance de la fièvre et du traitement. Les médicaments antipaludéens doivent être administrés selon un schéma régulier pendant la grossesse; ils auront des effets à la fois thérapeutiques (pour les femmes qui sont parasitémiées au moment du traitement) et prophylactiques.

Sélection des médicaments antipaludéens pour la prévention pendant la grossesse. Un nombre limité de médicaments antipaludéens efficaces peut être utilisé pendant la grossesse au vu des caractéristiques pharmacologiques et des effets indésirables potentiels. Avec la résistance croissante du parasite à la CQ, le nombre disponible de médicaments de relais efficaces est une considération importante (Encadré 2.14).

Avant de choisir un médicament, les questions de logistique, comprenant la disponibilité et les possibilités d'achat, doivent être examinées. Si des soins prénataux sont fournis par l'intermédiaire de services cliniques, toutes les établissements de santé doivent être approvisionnés en médicament prêt à l'emploi, si les soins sont fournis dans des communautés avec des auxiliaires locaux, les

médicaments doivent être mis à la disposition de la communauté. Là où les femmes doivent acheter le médicament elles mêmes, il doit être à leur portée, surtout pour les femmes les plus pauvres qui peuvent en avoir le plus besoin.

Enfin, des études ont fait remarquer que l'acceptance et l'adhésion des femmes enceintes sont critiques pour l'établissement d'un programme efficace (Heymann et al. 1990). Au Malawi, où la coutume locale suggère que les femmes évitent toute nourriture ou médicament amers pendant la grossesse, la CQ, dont le goût est amer, et qui avait été recommandée comme antipaludéen pour la chimioprophylaxie de la grossesse, n'a pas été bien acceptée et a eu une adhésion médiocre de la part des patientes. Un traitement intermittent qui pourrait être administré lors de visites mensuelles (ou moins fréquentes) en visite prénatale ou ades intervalles semblables dans un système de soins municipal constituerait une intervention plus efficace simplement en éliminant le besoin d'observation des prescriptions au foyer avec un schéma posologique hebdomadaire ou quotidien.

Encadré 2.14 Usage de médicaments pendant la grossesse

L'usage de médicaments antipaludéens pendant la grossesse demande une connaissance de l'efficacité, de la disponibilité, du prix d'achat abordable et de la sécurité. Les antipaludiques actuellement disponibles n'ont pas de caractéristiques optimales dans toutes les catégories, mais des choix peuvent être faits. Les suggestions suivantes pourront aider à prendre la décision:

Pour le traitement d'un accès aigu de paludisme: Il s'agit d'un problème grave qui menace à la fois la vie de la mère et celle du fœtus; par conséquent efficacité et disponibilité l'emportent sur sécurité et prix abordable. De la quinine seule pendant 7 jours, un traitement à la quinine pendant 3 jours, suivi par des associations de sulfapyriméthamine (SP), de la SP seule, de la méfloquine ou de l'halofantrine sont susceptibles d'être très efficaces. La chloroquine peut être utilisée pour les infections à *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, et *P. ovale* là où elle reste très efficace et dans les quelques régions où *P. falciparum* est complètement sensible à la CQ.

Pour le traitement ou la prévention de la parasitémie (asymptomatique): Les quatre critères mentionnés ci-dessus doivent tous être inclus lors de la prise de décision. Une dose de traitement initial est nécessaire pour éliminer le nombre important de femmes enceintes qui auront une parasitémie asymptomatique. Dans les régions où elle reste très efficace, la chloroquine peut être employée pour ce traitement (25 mg base/kg) et poursuivie en tant que prophylaxie hebdomadaire (5 mg base/kg, équivalent à 300 mg base par semaine). En considérant le nombre croissant de régions dans lesquelles la CQ n'a plus une efficacité élevée, les médicaments de relais comprennent la SP, les biguanides (proguanil et chlorproguanil) et la pyriméthamine. La résistance à la pyriméthamine est très répandue et son efficacité doit être prouvée avant de la choisir comme relais. Les biguanides ne sont pas recommandés comme traitement initial et doivent être administrés quotidiennement pour une prophylaxie. L'adhésion est un problème et l'efficacité doit être surveillée. D'après des études récentes sur la SP, la thérapie à dose unique lors de la première visite prénatale et à nouveau au début du troisième trimestre s'est révélée très efficace dans le traitement et la prévention du paludisme dans une région hautement endémique. Ce régime serait d'un prix abordable et facile à administrer en conjonction avec l'anatoxine tétanique, qui devrait être administrée à peu près aux mêmes moments.

D'autres médicaments (par exemple, la méfloquine, l'halofantrine) sont actuellement moins disponibles et plus chers; de plus, leurs effets indésirables pendant la grossesse ne sont pas très bien connus.

Encadré 2.15 La Sulfadoxine-pyriméthamine pendant la grossesse

En 1992, une étude au Malawi a fait des recherches sur l'emploi de la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) en tant que médicament efficace et pratique en Afrique pour la lutte contre le paludisme pendant la grossesse. Pendant et après la saison des pluies, des femmes (N = 566) à leur première ou deuxième grossesse, entre 16 et 32 semaines de gestation ont été recrutées et mises sous un des trois régimes antipaludéens: traitement à la chloroquine (CQ) suivi d'une prophylaxie hebdomadaire à la CQ; traitement à la SP suivi par de la CQ hebdomadaire; traitement SP en deux fois—lors de la première visite et à nouveau au début du troisième trimestre.

Les résultats mesurés étaient pour la parasitémie et l'infection placentaire à l'accouchement. On a trouvé une infection placentaire chez 50 % des femmes sous CQ seule, 37 % des femmes sous SP + CQ et seulement 9 % des femmes sous SP/SP. Les femmes qui avaient reçu le régime à deux doses de SP présentaient une prévalence de l'infection placentaire considérablement inférieure à celle des femmes placées sous l'un ou l'autre des régimes CQ, $p < 0,05$. Le régime à deux doses pourrait être couplé avec l'administration de l'anatoxine tétanique et fournir un régime de prévention du paludisme simple, d'un prix abordable, et efficace pour les femmes enceintes dans les régions où *P. falciparum* résiste à la CQ.

L'épidémiologie du paludisme, la réponse du parasite aux médicaments antipaludéens et l'épidémiologie du FPN affectent le programme de prévention. Si une évaluation montre une haute prévalence de FPN ($> 15\%$) chez les primipares et d'infection paludéenne ($> 15\%$) chez les primipares au moment du recrutement en clinique prénatale, un traitement avec un médicament antipaludique efficace réduira l'infection placentaire. Une thérapie intermittente ou une chimioprophylaxie régulière seront alors nécessaires pour éviter une parasitémie du placenta. Alors qu'il existe peu de médicaments d'un prix abordable, sûrs et efficaces pour un traitement pendant la grossesse, on a montré récemment que la SP était efficace lorsqu'elle est administrée en thérapie intermittente (Encadré 2.15). L'administration d'un régime de prévention devrait se limiter aux femmes enceintes qui en sont à leur première et deuxième grossesse si l'épidémiologie locale confirme que ce sont là les grossesses à risque. Si la transmission du paludisme est hautement saisonnière, ces mesures pourraient s'appliquer spécifiquement pendant la saison de haute transmission (en commençant par le début de l'augmentation de la transmission et en continuant pendant 2 à 3 mois après que la transmission soit redescendue à des niveaux peu élevés).

RÉDUCTION DE LA TRANSMISSION DU PALUDISME

INTRODUCTION

Par l'augmentation de la morbidité et de la mortalité paludéennes et par l'addition d'une couche de complexité au traitement de la maladie paludéenne, l'extension de *Plasmodium falciparum* résistant à la CQ a forcé les professionnels de la santé à élargir les efforts de lutte contre le paludisme. Des méthodes anciennes sont à nouveau considérées; on cherche de nouvelles mesures.

Un certain nombre de mesures de lutte contre le paludisme -- liées à l'environnement, d'obstacles, chimiques et biologiques -- ont un potentiel de réduction de la transmission du paludisme (Encadré 2.16). Elles peuvent soit réduire la population du vecteur soit interrompre le contact vecteur - humain.

Encadré 2.16 Prévention de la Transmission

1. **Les mesures liées à l'environnement** peuvent faire diminuer la transmission en réduisant les sites de reproduction du vecteur par aménagement des plans d'eau (drainage, creusement de fossés, remplissage et enlèvement des mauvaises herbes).
2. **Les mesures de barrière** entravent la transmission en limitant les contacts physiques entre vecteur et hôte. Ces méthodes de protection personnelle comprennent les vêtements, les moustiquaires et les rideaux. On a récemment utilisé des insecticides pour imprégner les moustiquaires et les rideaux, on combine ainsi une mesure de barrière et une mesure chimique.
3. **Les mesures chimiques** affectent la transmission en tuant les moustiques Anophélins ou leurs larves avec des insecticides. Ces mesures comprennent la pulvérisation à effet rémanent, d'insecticides à l'intérieur (par exemple, DDT, malathion, fénitrothion et bendiocarb), une application extérieure de larvécides qui attaquent les larves de moustiques dans leurs sites de reproduction (par exemple, témophos, méthoprène), la pulvérisation spatiale intérieure et extérieure (malathion) et les mesures de protection personnelle telles que les insectifuges et les serpentins, qui utilisent des produits chimiques tels que DEET, pyréthrines et pyréthroïdes.
4. **Les mesures biologiques** entravent la transmission en augmentant le nombre de prédateurs des Anophélins, qui incluent les poissons (par exemple, les vairons qui se nourrissent en surface), les nématodes et les champignons aquatiques qui semblent prometteurs en tant qu'agents larvécides, et une toxine de souches de la bactérie *Bacillus thuringiensis*. Un grand nombre de ces mesures ne sont encore que des outils de recherche et ne sont pas encore utilisées à grande échelle.

Quoique ces méthodes diverses puissent être très efficaces quand elles sont appliquées à bon escient, elles sont toutes coûteuses; chacune impose des exigences majeures de technique et/ou de main d'œuvre et peut être difficile à maintenir.

- La modification de l'environnement est appropriée dans les régions où les sources de reproduction sont d'étendue restreinte, facilement identifiables, et là où existe une main d'œuvre disponible et modérément qualifiée (par exemple, dans les zones urbaines), elle peut donc se révéler moins pratique dans les zones rurales ou semi-rurales.
- Les mesures de contrôle chimiques doivent être mises en application au sein d'un programme vertical qui demande un personnel expérimenté et un approvisionnement continu en insecticide et en matériel de pulvérisation. Ces mesures sont d'une applicabilité limitée pour un programme de soins de santé primaires. L'emploi de pesticides, comme l'emploi de médicaments antipaludiques, engendre une résistance. La détection de la résistance exige une surveillance fréquente et, lorsqu'elle a été détectée, on doit utiliser des insecticides nouveaux et plus coûteux.
- Les méthodes biologiques, bien qu'intéressantes, ne se sont pas avérées efficaces à grande échelle.

Aucune de ces méthodes (environnementale, chimique et biologique) n'a été mise en pratique ou poursuivie aisément par les efforts africains de lutte contre le paludisme. Leur efficacité potentielle est compromise à cause de leur prix de revient et de l'effort soutenu qu'elles exigent.

Cependant, parmi les méthodes de barrière, les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MI), ont éveillé un grand intérêt ces dernières années. Comme certaines études ont suggéré que les MI ont un grand potentiel pour les individus et les communautés, on est en train d'examiner leur utilisation dans différentes zones épidémiologiques d'Afrique.

RÉDUCTION DE LA TRANSMISSION DU PALUDISME À L'AIDE DE MOUSTIQUAIRES IMPRÉGNÉES D'INSECTICIDE

Les moustiquaires sont une technique ancienne pour diminuer le contact humain avec les insectes et augmenter l'intimité. On a récemment étudié des moustiquaires imprégnées d'un insecticide, communément l'un des pyrethroides synthétiques non toxiques. L'imprégnation favorise la protection, en tuant les insectes par contact ou en les repoussant de l'endroit où l'on dort. Les effets attendus d'une utilisation à grande échelle des MI sont un déclin des contacts humain vecteur, une diminution de densité des vecteurs infectieux et une réduction de la transmission du paludisme et en conséquence un déclin de la morbidité et de la mortalité associées au paludisme (Greenwood and Baker 1993).

Plusieurs études ont indiqué que les MI sont efficaces pour la réduction des taux de vaccination, la réduction de l'incidence de la maladie paludéenne et en faisant baisser la mortalité liée au paludisme (Encadré 2.17).

**Encadré 2.17 Efficacité des MII
[Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide]**

Les investigations de moustiquaires (et de rideaux) imprégnés d'insecticide conduites par les CDC en collaboration avec le Kenya Medical Research Institute, ont signalé, après une année d'utilisation en présence de *Anopheles gambiae*, des diminutions importantes des taux d'inoculation entomologique (TIE), de l'acquisition d'infection à *Plasmodium falciparum* (incidence du paludisme), du développement de niveaux élevés de parasitémie (> 2 500 parasites/mm³), et de la fréquence des épisodes cliniques de paludisme. La transmission dans la région étudiée au Kenya occidental est environ de 100 à 200 piqures infectieuses par personne et par an (Beier et al. 1990).

Une autre étude récente et souvent citée, conçue pour mesurer l'impact des moustiquaires traitées à la perméthrine, sur la mortalité infantile a été menée au sein d'une population de plus de 20 000 individus en Gambie, une région de transmission modérée et saisonnière (TIE = 5 à 10) (Alonso et al. 1991). Chez les enfants âgés de 1 à 4 ans, la mortalité globale et la mortalité associée au paludisme ont été réduites de 63 % et de 70 % respectivement en un an.

Cependant, bien que quelques études montrent des résultats positifs, les enquêteurs s'accordent généralement sur le fait que des données supplémentaires sont nécessaires afin de démontrer que les MII sont efficaces pour la réduction de la mortalité paludéenne dans les zones impaludées qui ont une transmission aperiodique importante. Les questions qui réclament une étude plus approfondie sont mises en évidence dans l'Encadré 2.18.

GROUPES FOCALUX

Les MII peuvent être destinés à deux groupes différents:

- Individus: Bien qu'on ait peu d'évaluation de l'effet de l'utilisation individuelle des MII, l'avis général est que l'utilisation de MII individuelles est recommandable. Si elles sont utilisées correctement, les moustiquaires réduisent les risques individuels d'être piqué par de moustiques infectés. Les familles qui peuvent se permettre d'acheter des moustiquaires et d'en maintenir correctement l'imprégnation devraient être encouragées à la faire. Pour la promotion des MII, on devrait souligner l'importance de protéger les enfants en bas âge et les femmes en âge de procréer, du lever au coucher du soleil.
- Communautés: L'emploi de MII par un grand nombre de villageois conduira à une baisse de la morbidité et de la mortalité liées au paludisme par la réduction de la transmission au sein de la communauté.

Les moustiques qui ne peuvent pas piquer les personnes dormant sous des MII sont susceptibles d'en chercher d'autres qui ne sont pas protégés par des MII, et augmentent ainsi leur exposition aux parasites du paludisme. Une couverture universelle serait idéale, car elle signifierait que le réservoir de gamétoocytes nécessaire pour maintenir la transmission du paludisme serait grandement affaibli. Par conséquent des efforts devraient être faits pour que les MII soient utilisées par le plus grand nombre de personnes possible dans une communauté.

RÉDUCTION DE LA TRANSMISSION DU PALUDISME: OBJECTIF

- Réduire la transmission de l'infection du paludisme.

RÉDUCTION DE LA TRANSMISSION DU PALUDISME: STRATÉGIE

- Employer des MII pendant les heures de sommeil nocturne dans les zones endémiques.

**FACTEURS AFFECTANT L'USAGE DE MOUSTIQUAIRES IMPRÉGNÉES
D'INSECTICIDE**

L'emploi de moustiquaires imprégnées au niveau de toute une communauté nécessite de surmonter un certain nombre d'obstacles à la mise en pratique de la stratégie. Des considérations comportementales, le financement du coût des MII, la logistique de l'obtention, de la distribution, de l'imprégnation, la formation et la direction techniques ainsi que l'éducation pour la santé— toutes présentent un défi à la réussite de cette intervention.

Considérations comportementales. L'intervention MII devrait être encouragée dans les milieux où les Anopheles piquent surtout à l'intérieur. La stratégie est plus efficace lorsque la population concernée dort à l'intérieur pendant les heures d'alimentation du moustique et lorsque la population est disposée à utiliser des moustiquaires la nuit. Les déviations de ces schémas comportementaux favoriseront la continuation de la transmission du paludisme.

Encadré 2.18 Problèmes de Recherche Concernant les MII

1. Les études doivent se faire dans des milieux épidémiologiques différents. Jusqu'à présent, la plupart des études se sont faites dans des zones de faible transmission (TIE de l'ordre de 0,5 à 15 piqûres infectieuses par personne et par an). Comme l'intensité du paludisme et les habitudes de piqûre et de repos du vecteur potentiel varient selon les zones à basse ou haute transmission, l'évaluation de l'efficacité des moustiquaires devrait être effectuée dans des environnements ayant des schémas de transmission différents.
2. On doit utiliser une méthodologie standard. Au début, un grand nombre d'études ont été consacrées aux indices entomologiques. On devrait examiner les questions concernant les normes cliniques, le comportement, les opérations et le financement.
3. Au Kenya, on a observé une sensibilité décroissante des moustiques *Anopheles* aux moustiquaires imprégnées de perméthrine. Cette découverte identifie un besoin de surveillance de la sensibilité aux insecticides, d'études de l'efficacité des nouveaux produits insecticides et des insecticides de relais, ainsi qu'une évaluation des propriétés de la matière de la moustiquaire à fixer l'insecticide, ce qui détermine la durée de l'effet insecticide.
4. Les effets cumulatifs et à long terme des MII sur les indices parasitologiques, entomologiques, cliniques, immunologiques, comportementaux et économiques doivent être évalués sur plusieurs saisons de transmission. L'estimation des tendances sur une certaine période permettra d'évaluer la contribution proportionnelle des moustiquaires à l'impact sanitaire à la lumière de certains événements comme les épidémies locales de maladies non paludéennes, des pluies anormalement fortes, les mouvements de population et la promotion d'autres interventions de la santé publique.

Coût et Financement. Le coût des MII représente un investissement substantiel. Une moustiquaire durable coûte entre 5 et 40 dollars américains, et chaque famille, en moyenne, a besoin de deux MII ou plus pour couvrir les adultes et les enfants. Chaque imprégnation de la moustiquaire, qui doit se faire tous les 4 à 6 mois, coûte environ un dollar américain. Le revenu individuel annuel dans quelques pays d'Afrique au sud du Sahara est environ de 300 à 500 dollars américains par an, si bien que l'achat et l'entretien d'une MII pourrait représenter approximativement 1 à 10 % du revenu annuel d'un foyer.

Il y a aussi des coûts au niveau national. Avant de lancer un programme de moustiquaires, il est conseillé de faire une évaluation du vecteur afin de déterminer que les moustiques transmettant le paludisme dans cette zone piquent à l'intérieur. Cette évaluation n'est pas bon marché. Si l'on décide que les MII constituent une stratégie appropriée, et la population entière d'un pays doit dormir sous des MII, elles devront être fabriquées ou obtenues, achetées par les foyers, imprégnées, réimprégnées et convenablement entretenues. Si le Ministère de la santé décide de favoriser les MII en tant qu'intervention de santé publique, une politique et une stratégie pour l'emploi des MII doivent être établies en spécifiant quelles ressources humaines et monétaires sont requises et le rôle du MSP pour la coordination de la participation de la communauté et l'encouragement des entreprises privées et le soutien des bailleurs de fonds.

Les subventions d'organisations ou de l'État pour acheter des MII ou pour les imprégner ont eu un certain succès. Plusieurs organisations (par exemple, l'UNICEF) ont commencé à fournir des moustiquaires aux départements de la santé locaux par l'intermédiaire des plans de recouvrement des coûts. Au Kenya occidental, plus de 200 000 moustiquaires imprégnées ont été achetées à prix fixe, puis distribuées dans la communauté. Au Burkina Faso, le programme national du paludisme a établi des "centres d'imprégnation" où l'on peut faire imprégner les rideaux et les moustiquaires pour un prix modique. En Gambie et au Burkina Faso, les programmes d'imprégnation des moustiquaires dans toutes les communautés reçoivent un soutien national et international.

Les MII ont aussi le potentiel de se développer en industrie artisanale avec des possibilités de générer des revenus pour les membres des communautés. Il y a relativement peu de données disponibles sur la volonté des communautés à employer des moustiquaires en tant que mesure de la santé publique et à les fabriquer, les imprégner et les entretenir commercialement.

Acquisition et Distribution. Les communautés doivent décider si elles veulent fabriquer ou importer les moustiquaires, comment elles seront distribuées à tous les foyers de la communauté, et comment effectuer l'imprégnation et la réimprégnation régulière.

Formation. Les nationaux doivent avoir une formation en science et en technologie des moustiquaires, ils doivent aussi posséder les compétences nécessaires à la gestion d'un programme de moustiquaires. un cadre d'agents ayant une expérience de l'imprégnation et de la suspension des moustiquaires, ayant aussi des compétences en gestion sera nécessaire. La formation doit insister sur les compétences nécessaires au niveau de la planification, de la gestion, de la logistique et de la direction de la surveillance d'un programme de moustiquaires; l'entomologie devrait aussi être incluse dans la formation, quoiqu'elle soit de moindre importance. La surveillance épidémiologique (peut-être dans les villages sentinelles et les unités sanitaires) devrait être organisée de façon à permettre une évaluation continue de l'effort. Les questions techniques concernant les moustiquaires sont mises en évidence dans l'encadré 2.19.

Education pour la santé et marketing. L'emploi des MII doit être encouragé au sein de la communauté, et le message doit être transmis à tous les foyers d'une même zone. Bien que beaucoup des villageois des pays africains connaissent les moustiquaires et en ont vu chez quelqu'un ou au marché, moins de 5 % les utilisent et partiellement aucune n'est imprégnée d'insecticide. Une étude récente conçue pour mesurer l'efficacité des moustiquaires dans les zones de haute transmission au Kenya a découvert que la couverture de moustiquaires avait augmenté de 95 % pendant le cours de l'étude. Des moustiquaires ont été fournies gratuitement aux résidents du village, et on les a aidés à effectuer l'imprégnation et la suspension.

MOUSTIQUAIRES IMPRÉGNÉES D'INSECTICIDE: L'AVENIR

Il reste des questions concernant l'efficacité des moustiquaires dans diverses zones de transmission du paludisme en Afrique au sud du Sahara. Pour les pays qui s'intéressent à démarrer un programme à l'échelon local ou national, on doit répondre à deux questions: (1) Les MII seront-elles efficaces dans la zone proposée? et (2) peut-on aborder les facteurs qui affectent la réussite d'un programme de MII de façon satisfaisante?

A mesure que les recherches en cours et celles qui sont prévues sont faites, notre compréhension de l'efficacité des MII s'élargit. Bien que ces études prennent du temps et soient coûteuses, chaque pays considérant les MII comme une intervention doit commencer par évaluer les niveaux locaux de transmission, c'est à dire, mesurer la prévalence de parasites et les TIE dans les zones de transmission représentatives du pays. Les résultats des études évaluant les MII dans d'autres zones ayant des TIE semblables peuvent alors être examinés pour prédire l'efficacité probable des MII dans un environnement particulier.

Encadré 2.19 Problèmes Techniques concernant les MII

Modèles et tailles des moustiquaires: Les moustiquaires peuvent être rectangulaires, coniques ou en coin. Le modèle rectangulaire est recommandé parce que le dormeur risque moins de la toucher, permettant au moustique de le piquer. Bien que des moustiquaires puissent être faites à la demande dans quelques pays, les moustiquaires fabriquées en Thaïlande sont très employées à cause de leur coût peu élevé.

Matériaux de fabrication des moustiquaires: Les matériaux les plus couramment utilisés pour les moustiquaires sont le nylon, le polyester et le coton, seul ou en combinaison. Le polyéthylène est aussi utilisé pour les moustiquaires, bien qu'il soit quelque peu inflammable et ait été jugé inadéquat parce qu'il se troue facilement. Le nylon et le polyester donnent les meilleurs résultats pour tuer et repousser les moustiques. Le nylon, le polyester et le polyéthylène tendent à être plus durables que le coton. La solidité du matériau affecte la protection; les moustiquaires d'un denier inférieur (unité de poids des textiles) se déchirent plus facilement que celles qui sont faites d'un tissu plus lourd et donc plus résistant.

Taille des mailles: La taille de la maille (trou) ne doit pas être si réduite que les personnes qui dorment sous la moustiquaire ne puissent pas bien respirer, à cause d'une mauvaise circulation d'air et finissent par ne pas utiliser la moustiquaire. En revanche, la taille de la maille ne doit pas être si grosse que si la moustiquaire n'est pas convenablement imprégnée, le moustique puisse passer à travers. La taille de maille recommandée est de 1,25 mm².

Insecticides et dosages: Les insecticides le plus communément employés pour imprégner les moustiquaires sont les pyréthroides, dont deux sont actuellement utilisés - la perméthrine et la deltaméthrine. On est en train d'en tester d'autres. La quantité nécessaire à l'imprégnation d'une moustiquaire varie selon l'insecticide employé (Schreck and Self 1985).

Procédés d'imprégnation: L'une des approches standards est la suivante :

1. Utiliser une moustiquaire propre.
2. Calculer la surface de la moustiquaire en mètres carrés.
3. Calculer la quantité d'eau nécessaire pour faire tremper la moustiquaire jusqu'à saturation. Le type de matériau utilisé détermine la quantité d'eau nécessaire (le coton absorbe environ trois fois plus d'eau que les textiles synthétiques).
4. Calculer le volume total d'insecticide nécessaire à l'imprégnation de la moustiquaire.
5. Mélanger les quantités d'insecticide et d'eau calculées en 3 et 4.
6. Imbiber la moustiquaire de solution puis essorer délicatement en recueillant l'excédent dans un récipient de traitement (sac en plastique, grand baquet ou grande cuve en plastique).
7. Étendre la moustiquaire à sécher sur une surface plane propre. Le séchage de la moustiquaire sur le matelas de l'utilisateur a l'avantage supplémentaire de traiter les punaises et autres insectes nuisibles.
8. Quand la moustiquaire est presque sèche, l'étendre à l'ombre pour terminer le séchage.
9. Lorsque la moustiquaire est sèche, l'étendre directement au-dessus du lit, en utilisant de la ficelle pour lier les coins de la moustiquaire aux chevrons ou à des clous. Dans certains cas, on peut avoir à fournir les clous au propriétaire de l'habitation. S'assurer que la moustiquaire est placée suffisamment bas pour que les bords inférieurs puissent être rentrés tout autour du matelas, empêchant ainsi les moustiques de pénétrer.

PRÉVENTION DU PALUDISME PAR LA CHIMIOPROPHYLAXIE

INTRODUCTION

L'infection et la maladie paludéennes peuvent être évitées par une chimioprophylaxie appropriée, c'est à dire l'administration régulière d'antipaludiques. Des concentrations adéquates d'un médicament efficace dans le sang vont, soit empêcher une infection primaire des cellules du foie (prophylaxie causale), soit interrompre le cycle érythrocytaire (prophylaxie suppressive) lorsqu'un individu a été infecté. Il y a peu de prophylactiques causals sûrs et efficaces qui soient disponibles actuellement.

Ce sont les personnes à haut risque de contracter une maladie paludéenne potentiellement mortelle (enfants non immuns, voyageurs, immigrants) qui tireront avantage de la chimioprophylaxie. L'autre groupe cible de choix pour la chimioprophylaxie est celui des femmes enceintes vivant dans des zones impaludées endémiques, surtout celles qui en sont à leur première et parfois leur deuxième grossesse exposée au paludisme: on a montré que l'emploi d'une chimioprophylaxie lors d'une grossesse fait diminuer l'incidence de nourrissons à faible poids de naissance dans une population.

CHIMIOPROPHYLAXIE POUR LES ENFANTS

Plusieurs études ont établi que la chimioprophylaxie est efficace pour faire décroître la morbidité et la mortalité paludéennes chez les enfants (Encadré 2.20), pourtant la chimioprophylaxie de masse n'est pas recommandée en général en tant que stratégie de lutte contre le paludisme. L'une des raisons pour cela est que le choix du médicament est problématique: les médicaments les plus abordables (CQ, proguanil) sont limités dans leur emploi à cause de la résistance du parasite, le médicament le plus efficace (mefloquine) est actuellement très cher, et d'autres médicaments potentiellement utiles sont limités par des effets indésirables graves (syndrome de Stevens Johnson pour la SP, agranulocytose pour la dapson) ou d'autres restrictions (la tétracycline n'est pas conseillée pour les femmes enceintes ni pour les enfants < 8 ans à cause de l'effet indésirable de coloration des dents en train de pousser). En outre, il existe un risque que l'usage d'une chimioprophylaxie à grande échelle favorise le développement et la propagation de parasites résistants au médicament. Les données varient sur ce point selon le médicament considéré, son mode d'action, et l'intensité de la pression de sélection exercée sur le parasite. Enfin, les exigences économiques et logistiques de l'établissement et du maintien de programmes de chimioprophylaxie de masse sont décourageants (OMS 1992), et l'observance à l'échelle d'une population n'a pas été soulevée (McCormack et Ewihula 1986).

Chimiothérapie ciblée. Certains sous groupes d'enfants (atteints d'anémie drepanocytaire, de suppression immunitaire, avec des antécédents d'anémie grave ou de convulsions fébriles) peuvent tirer avantage d'une chimioprophylaxie mais il n'existe pas de documents soutenant cette théorie. Certains enfants risquent-ils plus que d'autres d'être exposés au paludisme compliqué? On a montré récemment que des réponses immunitaires définies, telles qu'un facteur de nécrose tumorale, servent d'intermédiaires dans la pathologie associée au paludisme grave (Hill et al. 1991), mais d'autres facteurs de risque n'ont pas été déterminés. Sous le soleil et qu'on n'y pense pas, il sera peut-être possible d'orienter la chimioprophylaxie vers les enfants dont on sait qu'ils risquent le plus de contracter le paludisme compliqué.

Dans une zone urbaine de transmission saisonnière au Malawi, les risques de contracter une anémie grave et/ou le paludisme cérébral sont les plus élevés pendant la saison des pluies (janvier à avril). Les enfants de moins de 4 ans risquent le plus de subir ces complications. L'efficacité d'une chimioprophylaxie orientée vers ce groupe d'âge (ou, plus précisément vers les enfants dont on sait qu'ils ont eu une anémie grave et/ou le paludisme cérébral) et administrée seulement pendant les mois à haut risque n'a pas été étudiée, mais pourrait bien être une manière rentable de faire baisser la morbidité et la mortalité paludéennes.

Actuellement, la chimioprophylaxie de masse pour les enfants n'est en général pas conseillée à cause des frais qu'entraîne le soutien d'un programme.

Encadré 2.20 Expériences en chimioprophylaxie de masse

Greenwood et ses collègues (1988) ont démontré des réductions de la mortalité globale, de la mortalité associée au paludisme et du nombre d'accès de fièvre associés à une parasitémie paludéenne chez des enfants ayant commencé une chimioprophylaxie et un traitement. Lors d'une réévaluation 3 à 4 ans après le lancement de la chimioprophylaxie dans cette zone, les enfants âgés de 3 à 59 mois qui avaient reçu une chimioprophylaxie et un traitement ont subi une réduction de 49 % de la mortalité et une réduction de 73 % des accès palustres cliniques comparés à un groupe témoin assigné au hasard (Menon et al. 1990). Des études effectuées au Nigéria (Bradley-Moore et al. 1985) ont montré une amélioration du statut hématologique des bénéficiaires d'une chimioprophylaxie à la chloroquine; des études supplémentaires ont montré une amélioration de l'hémoglobine chez ceux qui avaient reçu une chimioprophylaxie à la chloroquine. D'autres études sur la chimioprophylaxie ont montré des réductions semblables de la morbidité, mais sont trop limitées pour détecter d'importantes réductions de la mortalité.

CHIMIOPROPHYLAXIE POUR LES VOYAGEURS ET LES IMMIGRANTS

Les voyageurs non immuns qui font de courts voyages dans des zones impaludées peuvent bénéficier de la chimioprophylaxie du paludisme. Les régimes chimioprophylactiques optimaux varient d'une zone à une autre selon les sensibilités locales au médicament. Les centres de lutte contre les maladies et l'Organisation mondiale de la santé compilent annuellement des recommandations concernant la chimioprophylaxie à court terme; ces brochures fournissent des informations pour toutes les zones impaludées endémiques et devraient être consultées pour développer des régimes individuels (CDC 1993).

CHIMIOPROPHYLAXIE POUR LES FEMMES ENCEINTES

Il a été montré que la chimioprophylaxie pendant la grossesse fait baisser l'incidence de nourrissons à FPN (Steketee et al. 1993). Dans les milieux appropriés, cette intervention spécifique au paludisme pourrait faire baisser les taux de mortalité infantile. Pour plus de détails, voir les pages 31 à 35.

**III. MISE EN PRATIQUE DU PROGRAMME DE LUTTE
CONTRE LE PALUDISME**

INTRODUCTION

Les trois faces de l'infection et de la maladie paludéennes en Afrique ont été examinées et on a recommandé des stratégies pour leur traitement et/ou leur prévention. Pour lutter contre le paludisme, un programme de lutte contre le paludisme doit incorporer des interventions adaptées au milieu épidémiologique et les mettre en pratique dans les limites de l'infrastructure des établissements sanitaires et des communautés.

L'INFRASTRUCTURE DU PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME

Le programme de lutte contre le paludisme doit, autant que possible, utiliser l'infrastructure sanitaire existante pour fournir des services de qualité. Afin de maximiser l'efficacité de la prestation de soins, le programme de lutte contre le paludisme doit profiter des normalisations que la lutte et la prévention du paludisme ont en commun avec d'autres interventions de santé. D'autres programmes de lutte contre les maladies, tels que ceux de la diarrhée et des affections respiratoires, forment aussi des protocoles de prise en charge et de prévention, et des recommandations de traitement pour les cas aigus et chroniques. D'autres interventions exigent aussi des activités de soutien, telles que la formation des agents de santé sur le terrain. À mesure que les programmes de lutte se développent et s'étendent en Afrique, ils doivent tirer parti de ces activités de mise en pratique comparables.

Exemples:

- L'incorporation de la prise en charge du paludisme avec le traitement d'autres maladies, par exemple, les infections respiratoires aiguës et les maladies diarrhéiques en un seul algorithme de prise en charge pour "l'enfant malade" peut garantir que l'enfant "fébrile" a un diagnostic et un traitement corrects et est orienté vers un spécialiste adéquat, si nécessaire. L'intégration peut aussi renforcer chaque programme de lutte contre les maladies en évitant les cours de formation à double emploi et en partageant les procédés d'obtention des produits de base.
- La prévention du paludisme pour les femmes enceintes devrait être ajoutée aux programmes qui assurent la naissance d'enfants en bonne santé. Ces programmes prénataux comprennent la vaccination antitétanique, les tests de dépistage et la prévention de la syphilis ainsi qu'une évaluation des risques de grossesse et la prise en charge des risques.
- Là où une communauté a décidé d'utiliser les MIE, la distribution et l'entretien des moustiquaires demandera des initiatives prises au niveau de la communauté communes à celles qui sont requises pour soutenir les programmes des eaux et du système sanitaire.

LES IMPÉRATIFS DU PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME

Un programme de lutte contre le paludisme implique les conditions suivantes:

- Engagement au niveau de la direction
- Une politique écrite
- Un plan détaillé d'exécution, souvent appelé "plan de programme"
- Mise en pratique réussie du plan de programme
- Un mécanisme de surveillance de la mise en pratique du programme et d'évaluation de l'efficacité du programme.

DIRECTION

L'engagement doit venir des dirigeants au Ministère de la santé—comme en témoignent une politique écrite et des allocations de fonds suffisantes. Une personne ou une unité clairement définie au sein du gouvernement doit avoir la responsabilité et l'autorité de planifier et d'évaluer un programme de lutte contre le paludisme. Si la responsabilité devient diffuse ou si le programme manque d'autorité ou de ressources nécessaires à la mise en œuvre de son plan, la politique et le plan contre le paludisme ont moins de chances d'être mis en pratique efficacement.

Comme le programme de lutte contre le paludisme peut ne pas être une unité distincte au sein du système de santé publique du pays, un groupe technique paludéen est requis. La direction et l'expertise technique qui peuvent être fournies par ce groupe sont essentielles pour formuler une politique et évaluer un programme.

POLITIQUE

Une politique de lutte contre le paludisme fournit des lignes directrices aux agents de santé, aux planificateurs de programme et aux agences bailleuses de fonds sur le traitement et la prévention de la maladie.

La politique consiste en un préambule (généralités sur le programme), une brève analyse de la situation en cours, comprenant des informations épidémiologiques et des lignes directrices techniques (Encadré 3.1). Ces lignes directrices techniques établissent le but du programme, identifient les interventions appropriées (prise en charge et prévention), et pour chaque intervention, décrivent ce que les agents de santé doivent être capables de réaliser. En ce qui concerne la prise en charge, les lignes directrices devraient spécifier le diagnostic correct, le traitement, l'éducation et le suivi, ainsi que l'orientation vers un spécialiste. En ce qui concerne les interventions de prévention, les lignes directrices devraient spécifier les méthodes de protection personnelle, la chimioprophylaxie et les méthodes de lutte contre le vecteur. Voir l'encadré 3.2 pour les aspects à considérer lors de la formulation des lignes directrices techniques pour la prise en charge du paludisme.

Encadré 3.1. Table des matières de la politique paludéenne

- Preambule avec attestation d'approbation gouvernementale
- Généralités
- Informations épidémiologiques
- Lignes directrices techniques

Les politiques sont plus utiles si elles sont écrites sous la forme d'un court mémoire (4 à 8 pages) qui est homologué par les hauts fonctionnaires du gouvernement et, le cas échéant, par un groupe d'assistance technique de haut niveau. La politique doit être ventilée à tous les niveaux du gouvernement et du secteur privé qui participent à son exécution. Le mémoire doit être clair et exhaustif afin que les agents de santé et les hauts fonctionnaires du gouvernement puissent comprendre le but de la lutte contre le paludisme, les interventions recommandées et les stratégies. Ce document devrait être considéré comme dynamique, pouvant être révisé si nécessaire selon l'expérience de la mise en œuvre du programme national.

Encadré 3.2 Quelques considérations sur la formulation des lignes directrices techniques concernant la prise en charge du paludisme

Diagnostic

Aigu. Les moyens de diagnostic tels que la microscopie et la capacité de mesurer le taux d'hémoglobine qui sont disponibles dans les centres médico-sociaux périphériques dépendent des besoins spécifiques de ce centre (par exemple, le nombre de patients vus avant le paludisme) et sa capacité d'utiliser les moyens (par exemple le nombre de techniciens qualifiés). Les centres de recommandation devraient avoir tout l'équipement nécessaire à l'établissement d'un diagnostic, des thermomètres aux microscopes (OMS/AFRO 1992).

Chronique. Comme la prise en charge d'une anémie grave exige que l'on documente la clearance de la parasitemie en plus de la surveillance du degré d'amélioration hématologique, les centres de soins devraient être capables d'effectuer des tests d'hémoglobine et d'hématocrite ainsi que des examens microscopiques de frottis sanguins. Mais, comme les cliniques périphériques ne seront probablement pas à même de fournir de tels tests, une amélioration de la reconnaissance clinique de l'anémie est critique.

Prenatal. Les agents de santé dans les cliniques prénatales devraient être prêts à traiter ou à fournir une chimioprophylaxie aux femmes enceintes qui s'y présentent. Toutes les femmes enceintes atteintes de paludisme devraient être traitées, et, selon l'épidémiologie paludéenne locale, les femmes qui en sont à leur première ou deuxième grossesse ont besoin d'une chimioprophylaxie.

Traitement

Aigu. Comme la détermination d'une dose de médicament appropriée pour chaque enfant dépend de son âge et de son poids, le centre de soins a besoin de schémas qui précisent le traitement selon l'âge et le poids ainsi que d'une balance. Les médicaments recommandés par les lignes directrices de la politique nationale doivent être disponibles. Des fournitures supplémentaires pour le traitement du paludisme grave (fluides IV et matériel d'administration) doivent aussi être disponibles dans les centres où l'on administre une thérapie parentérale (OMS/AFRO 1992).

Chronique. Plusieurs antipaludiques doivent être disponibles dans le centre, là où il existe une résistance à l'antipaludique de choix (par exemple, la CQ), il est important qu'un deuxième médicament soit disponible au niveau périphérique pour que les enfants les plus exposés aux effets nocifs d'une parasitemie chronique puissent être traités et débarrassés complètement de la parasitemie. Dès qu'une parasitemie potentiellement mortelle est détectée, les centres de soins doivent avoir la capacité de fournir des transfusions sanguines ou d'avoir accès à une recommandation immédiate pour le patient. Les capacités comprennent un dispositif de banque de sang, de groupage et d'étude des compatibilités, de tests de détection de VIH (et d'hépatites B et C), avoir du matériel (par exemple, des sacs de sang, du matériel d'administration) pour les transfusions sanguines, et disposer de compétences cliniques pour les soins de soutien (par exemple, la gestion des fluides).

Prenatal. Les antipaludiques devraient être administrés sous observation à la clinique afin de minimiser les problèmes d'adhérence médiocre qui vont de pair avec l'administration à la maison. Pour que le traitement complet soit administré, les fiches prénatales devraient comporter un espace pour enregistrer le traitement ou la prophylaxie fournis (y compris la posologie du médicament).

Éducation du patient et suivi

Aigu. Les personnes qui s'occupent de l'enfant doivent savoir combien il est important que l'enfant febrile finisse le calendrier de traitement et qu'il doit revenir si la fièvre ne tombe pas.

Chronique. À mesure qu'on obtient plus d'information sur les complications chroniques du paludisme, on peut avoir à modifier les activités des centres de soins.

Prenatal. Les femmes enceintes doivent comprendre l'importance de la visite prénatale mensuelle pendant la grossesse afin de recevoir des soins prénatals. La prestation de l'intervention paludéenne devrait être couplée avec d'autres activités. Par exemple, les soins prénatals devraient inclure la fourniture de suppléments nutritifs et de conseils, un traitement avec des comprimés de fer et de folate, et une thérapie intermittente à base de sulfapyriméthamine pourrait être administrée en conjonction avec les antitoxines tétaniques qui demandent un calendrier similaire pendant une première ou une deuxième grossesse.

Recommandation

Aigu. Une bonne prise en charge du paludisme exige recommandation 1) des patients avant une maladie compliquée et 2) les patients qui répondent mal à la thérapie initiale et de ce fait nécessitent une évaluation de diagnostic plus approfondie. Les centres de recommandation doivent pouvoir fournir à la fois les capacités de diagnostic supplémentaire et le traitement nécessaire. Si une recommandation est impossible, la direction du paludisme dans les établissements périphériques doit avoir des lignes directrices et l'équipement nécessaires à la prise en charge des cas compliqués. Une politique rendant la recommandation des cas de paludisme compliqué obligatoire a le potentiel de centraliser des soins médicaux vitaux, les rendant inaccessibles à la majorité des cas de maladies mortelles pour raison de contraintes économiques et logistiques.

Encadré 3.3 Table des Matières du Plan de Programme Antipaludéen

- Impact, résultat, objectifs de procédés et indicateur.
- Plan de mise en pratique des activités de soutien
- Plan de surveillance et d'évaluation

PLANIFICATION DU PROGRAMME

Un plan de programme écrit définit un impact mesurable, des aboutissements et des objectifs de procédés qui ont trait les uns aux autres ainsi qu'à la politique de lutte antipaludéenne nationale (Bryce et al. 1993) (Encadré 3.3).

- **Objectifs d'impact.** Ils correspondent au but principal du programme (par exemple, la réduction de la mortalité) tel qu'il est mentionné dans la politique nationale. Cadre temporel: 5 à 10 ans. Exemple: En l'an 2003, la morbidité relative au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans sera réduite de 25 %.
- **Objectifs de résultats.** Ils correspondent à l'intervention prioritaire (par exemple, la prise en charge ou la prévention), la population cible prioritaire (par exemple, les enfants au-dessous de 5 ans) et les personnes qui ont la charge des soins de la population cible (agents de santé, mère, membres de la famille, etc.). Cadre temporel: 2 à 5 ans. Exemple: En 1998, 90 % des enfants de moins de 5 ans ayant un diagnostic de paludisme dans un centre recevront le traitement antipaludéen correct, selon les directives de la politique nationale.
- **Objectifs de procédés.** Ils correspondent aux diverses activités (formation, encadrement, matériel, surveillance, éducation pour la santé, recherche opérationnelle, etc.) nécessaires à la réalisation des résultats et de l'impact attendus. Cadre temporel: 1 à 2 ans. Exemple: En 1995, 80 % des agents de santé dans un district donné seront formés (ou re-formés) pour les protocoles de prise en charge du paludisme.

Le plan de mise en pratique liste les activités de soutien et les tâches à accomplir et précise qui les accomplira, où, quand et comment. Les activités de soutien comprennent la formation des agents de santé, l'encadrement des agents de santé, l'établissement de capacités de diagnostic correspondant au niveau du centre, l'approvisionnement et la distribution des antipaludiques, l'éducation des patients, l'éducation de la communauté, surveillance de la maladie. Ces activités sont nécessaires pour assurer que l'utilisateur sera satisfait de son passage au centre de soins et qu'il ou elle continuera les soins appropriés chez lui ou elle. Un programme antipaludéen ne peut fournir une prise en charge adéquate des patients que si l'agent de santé est bien soutenu.

Ces activités de soutien doivent être divisées par ordre de priorité. Il est probable que les ressources, aussi bien humaines que financières, seront limitées et il est donc important d'énoncer clairement quelles activités sont prioritaires afin que les ressources existantes soient utilisées de manière efficace.

Des plans de contrôle et d'évaluation doivent être inclus. Les plans de contrôle décrivent comment contrôler les activités et les tâches, qui va assurer le contrôle, quelles méthodes seront employées et avec quelle fréquence le contrôle va s'opérer. Les plans d'évaluation décrivent comment mesurer la réalisation des objectifs de résultats et d'impact, qui est responsable des évaluations, quelles méthodes et quelles sources de données seront utilisées, la fréquence de recueil des données et à qui elles seront rapportées. Le plan devrait aussi préciser comment les résultats du contrôle et de l'évaluation seront utilisés pour améliorer les activités et atteindre les objectifs.

Un plan de programme devrait inclure un emploi du temps détaillé et le budget des activités. Il peut aussi décrire la structure organisationnelle du programme antipaludéen et

MISE EN PRATIQUE DU PROGRAMME

Afin d'atteindre ses objectifs, le plan de programme doit être appliqué dans sa totalité. Par conséquent, le programme antipaludéen doit maintenir un personnel techniquement qualifié qui soit capable de développer le plan et de le mener à bien.

Le contrôle du programme peut évaluer si le plan de programme est mis en pratique comme il a été conçu—si la formation des agents de santé et l'encadrement s'effectuent comme prévu, si le matériel nécessaire est disponible dans les centres précisés dans le plan de mise en pratique, si les données nécessaires sont recueillies par le système d'information sanitaire, et si le matériel éducatif est distribué aux groupes appropriés. Si ces activités ne se déroulent pas comme il a été précisé, la direction devrait déterminer pour quelles raisons et instituer des mesures de correction pour assurer que les activités se déroulent comme il a été prévu à l'origine.

CONTRÔLE, ÉVALUATION ET RECHERCHE OPÉRATIONNELLE

Pour garantir l'efficacité d'interventions spécifiques et du programme dans son ensemble, un Programme Antipaludéen doit posséder des systèmes de contrôle, d'évaluation et de recherche opérationnelle, dont les grandes lignes sont données dans le plan de programme. Le contrôle est le procédé constant qui consiste à suivre la mise en pratique du programme, généralement à l'aide de mesures de procédés. L'évaluation est la lecture périodique d'indicateurs qui montrent si les objectifs du programme sont atteints. La recherche opérationnelle est l'emploi d'une recherche périodique et pénétrante pour améliorer la mise en pratique du programme.

Le système de contrôle et d'évaluation doit être basé sur des indicateurs, c'est à dire, des mesures qu'on peut répéter dans le temps pour suivre la progression vers la réalisation des objectifs, ou sur un ensemble de critères ou de standards techniques. Les critères ou les standards techniques, contrairement aux indicateurs, peuvent ne pas être des variables quantifiables. Les critères utilisés pour évaluer une politique de programme, par exemple, peuvent inclure la question de savoir si la politique est réaliste dans le cadre des ressources du moment ou bien si elle reflète la situation épidémiologique nationale.

Le but de la plupart des programmes antipaludéens est de réduire la mortalité liée au paludisme et cela devrait être reflété dans les objectifs d'impact. L'évaluation de la baisse de mortalité est difficile pour deux raisons: la plupart des décès causés par le paludisme ne se produisent pas dans les centres de soins, ou ils peuvent être signalés, mais dans la communauté; de plus, les chances de confirmation de paludisme par microscope sont limitées. Par conséquent, compte tenu des seules mesures fragmentaires d'impact possibles pour une évaluation de routine, on devrait plus insister sur l'évaluation de résultats intermédiaires d'activités du programme qui ont une relation prouvée avec la morbidité et la mortalité.

Pour évaluer la réussite d'un objectif de résultat (correspondant à une intervention particulière), le personnel de lutte antipaludéenne doit recueillir des informations sur les éléments clés des activités antipaludéennes. Le Système d'information sanitaire (SIS) du pays, s'il convient, peut être utilisé, ainsi que des évaluations dans les centres, des sondages au sein de la communauté, ou des études de recherches opérationnelles spéciales si nécessaire, afin de fournir les informations essentielles.

Les activités de soutien de programme précisées dans les objectifs de procédés, telles que la formation, devrait être contrôlées périodiquement afin de déterminer si elles sont mises en pratique comme prévu.

La recherche opérationnelle est nécessaire pour résoudre les problèmes qui sont identifiés à l'aide des activités de contrôle et d'évaluation et pour fournir des données permettant d'améliorer les politiques de la lutte antipaludéenne. Le programme antipaludéen a besoin de ressources techniques et financières ainsi que d'une certaine flexibilité pour effectuer des études de recherche définies et limitées dans le temps afin d'améliorer le programme. Ce type de recherche est différent du contrôle continu et de l'évaluation périodique, par le fait que la recherche opérationnelle vise à fournir une réponse précise à une question précise, plutôt qu'un contrôle continu des indicateurs de programme.

ANNEXE: PROGRÈS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES VACCINS

La recherche dans le domaine des vaccins antipaludéens s'est concentrée jusqu'à présent sur le *P. falciparum* parce que c'est l'espèce la plus responsable de mortalité liée au paludisme et parce que c'est la seule espèce qui puisse être cultivée (Institute of Medicine 1991). Les cibles éventuelles dans le cycle évolutif du parasite en vue du développement de vaccins sont les sporozoïtes et le schizonte qui se développe dans le foie (préérythrocytique), les parasites asexués dans les globules rouges (érythrocytique), le gamétoyte et le cycle reproductif chez le moustique.

L'immunité à la protéine de surface des sporozoïtes de *P. falciparum* irradiés peut être induite chez les êtres humains; cette immunité entrave le pouvoir infectant du sporozoïte et son développement dans la cellule hépatique. Fournir des sporozoïtes irradiés comme vaccins revient trop cher pour être pratique; il n'est pas possible de développer des vaccins de sous unité aussi efficaces que les sporozoïtes irradiés.

Les étapes érythrocytiques du parasite *P. falciparum* sont plus complexes que les sporozoïtes. Une grande variété d'antigènes potentiels ont été identifiés, dont un grand nombre ont le potentiel pour devenir des vaccins. Plusieurs caractéristiques importantes de la biologie du parasite ont émergé et compliquent le développement du vaccin par rapport aux étapes pré érythrocytiques. La variation géographique dans la structure d'un grand nombre de protéines suggère qu'un vaccin à antigène unique devrait incorporer des versions multiples de cet antigène. Une complication encore plus profonde est que les antigènes de parasites principaux existent en différentes versions (gènes alléomorphes), et peuvent subir une mutation; cela peut se produire dans une petite région géographique discrète. Le polymorphisme génétique ainsi que la capacité de subir une mutation peuvent être le résultat de mécanismes d'évitement du parasite. La reconnaissance de ces possibilités doit être ajoutée aux stratégies de développement d'un vaccin antipaludéen.

Les vaccins visant les stades sexuels du cycle biologique du *P. falciparum* n'auraient pas un impact direct sur l'infection ou la maladie individuelle. De tels vaccins feraient diminuer la transmission en entravant la capacité reproductrice des gamétoytes à l'intérieur du moustique. Un vaccin bloquant la transmission pourrait conduire à une diminution des risques d'infection pour la population entière. De la même façon que la participation de toute la communauté est importante lorsqu'on utilise des moustiquaires (MI) pour réduire la transmission, une grande partie de la population devrait être vaccinée avec un vaccin bloquant la transmission avant qu'on puisse noter un effet. Pendant les dix dernières années, on a identifié plusieurs antigènes candidats au vaccin très prometteurs à la fois sur le gamétoyte du falciparum et sur le parasite se développant dans le moustique.

LA PROMESSE DES VACCINS ANTIPALUDIQUES EN AFRIQUE

On va peu à peu développer une série de vaccins antipaludiques qui fourniront une panoplie immunitaire contre l'infection et la maladie paludéennes. Il faut faire beaucoup de recherche de base pour comprendre les mécanismes de l'immunité naturelle et pour formuler des vaccins efficaces. Le temps et les ressources requis pour tester cliniquement les vaccins candidats rendent la disponibilité de vaccins antipaludiques en Afrique improbable pendant la décennie courante. Investir dans l'étude de l'immunité paludéenne doit néanmoins rester une priorité, car l'immunité est le facteur clé qui détermine l'équilibre précaire entre l'hôte humain et le parasite falciparum. Les stratégies antipaludéennes actuelles doivent reconnaître le rôle essentiel de l'immunité naturelle dans la limitation de la gravité de l'infection paludéenne. Dans l'avenir, les programmes de lutte seront capables d'accélérer ou de favoriser cette immunité naturelle grâce à l'emploi de vaccins.

RÉFÉRENCES

- Alonso, P.L., Lindsay, S.W., Armstrong, J.R., Conteh, M., Hill, A.G., David, P.H., et al. 1991. The effect of insecticide-treated bed nets on mortality of Gambian Children (L'effet des moustiquaires imprégnées d'insecticide sur la mortalité infantile en Gambie). *Lancet*. 337(8756):1499-502.
- Beier, J.C., Perkins, P.V., Onyango, F.K., Gargan, T.P., Oster, C.N., Whitmire, R.E., et al. 1990. Characterization of malaria transmission by *Anopheles* (Diptera: Culicidae) in western Kenya in preparation of malaria vaccine trials (Caractérisation de la transmission du paludisme par les *Anophèles* (Diptera: Culicidae) au Kenya occidental en préparation d'essais de vaccin antipaludique). *J Med Entomol*. 27:570-7.
- Bloland, P.B., Lackritz, E.M., Kazembe, N., Were, J.B., Steketee, R., and Campbell, C.C. 1993. Beyond chloroquine: implications of drug resistance for evaluating malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa (Au delà de la chloroquine: implications de la résistance aux médicaments pour évaluer l'efficacité de la thérapie contre le paludisme et la politique de traitement en Afrique). *J Infect Dis*. 167:932-7.
- Bradley-Moore, A.M., Greenwood, B.M., Bradley, A.K., Akintunde, A., Attai, E.D.E., Fleming, A.F., et al. 1985. Malaria chemoprophylaxis with chloroquine in young Nigerian children. IV. Its effect on haematological measurements (Chimio prophylaxie du paludisme avec de la chloroquine chez de jeunes enfants nigériens. IV. Ses effets sur les mesures hématologiques). *Ann Trop Med Parasitol*. 79:585-95.
- Breman, J.G. and Campbell, C.C. 1988. Combating severe malaria in African children (Lutte contre les cas graves de paludisme chez les enfants africains). *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*. 66:611-20.
- Bruce Chwatt, L.J. 1954. Problems of malaria control in tropical Africa (Problèmes de la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale). *BMJ*. 1:169-74.
- Bryce, J., Rounrou, J.B., Nguyen-Dinh, P., Naimoli, J.F., and Breman, J.G. 1993. Evaluation of national malaria control programs in Africa (Evaluation de programmes nationaux de lutte contre le paludisme en Afrique). *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*. In press.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1993. Health information for international travel (Information pour la santé à l'intention des voyageurs internationaux). HHS Publication No. (CDC) 93-8280.
- Coluzzi, M. 1992. Malaria vector analysis and control (Analyse et lutte contre le vecteur du paludisme). *Parasitology Today*. 8:113-8.
- Draper, C.C., Greenwood, B.M., Holmberg, M., Panyim, S., Petterson, U., Pollack, Y., Scaife, J., Suebsaeng, L., and Wirth, D. 1986. The use of DNA probes for malaria diagnosis (L'emploi des sondes d'ADN pour le diagnostic du paludisme). *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*. 64:641-652.
- Earle, W.C. and Perez, M. 1932. Enumeration of parasites in the blood of malaria patients (Numération des parasites dans le sang de malades paludéens). *J Lab Clin Med*. 17: 1124-30.
- Foster, S.D. 1991. Pricing, distribution, and use of antimalarial drugs (Fixation du prix, distribution, et usage des antipaludiques). *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*. 69(3):349-63.
- Greenwood, B.M., Bradley, A.K., Greenwood, A.M., Byass, P., Jammeh, K., Marsh, K., et al. 1987. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 87; Suppl 2:1-60. et al., 1987. Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of the Gambia, West Africa (Mortalité et morbidité liées au

paludisme chez les enfants d'une zone rurale de Gambie, Afrique occidentale). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 81:478-86.

Greenwood, B.M., Greenwood, A.M., Bradley, A.K., Snow, R.W., Byass, P., Hayes, R.J., et al. 1988. Comparison of two strategies for control of malaria within a primary health care program in the Gambia (Comparaison de deux stratégies de lutte contre le paludisme au sein d'un programme de soins de santé primaires en Gambie). *Lancet.* 2(1):1121-7.

Greenwood, B.M., Marsh, K., and Snow, R. 1991. Why do some African children develop severe malaria (Pourquoi certains enfants africains contractent-ils un paludisme grave)? *Parasitology Today.* 7(10):277-81.

Greenwood, B.M. and Baker, J.R., editors. 1993. A malaria control trial using insecticide treated bed nets and targeted chemoprophylaxis in a rural area of The Gambia, West Africa (Un essai de lutte anti-paludéenne utilisant des moustiquaires traitées par insecticide et une chimioprophylaxie ciblée dans une région rurale de Gambie, Afrique occidentale) *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 87: Suppl 2:1-60.

Heymann, D.L., Steketee, R.W., Wirima, J.J., McFarland, D.A., Khoromana, C.O., and Campbell, C.C., 1990. Antenatal chloroquine chemoprophylaxis in Malawi: chloroquine resistance, compliance, protective efficacy and cost (Chimioprophylaxie prénatale à la chloroquine au Malawi: résistance à la chloroquine, conformité au traitement, efficacité de la protection et coût). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 84:496-8.

Hill, A.V., Allsopp, C.E., Kwiatkowski, D., Anstey, N.M., Twumasi, P., Rowe, P., et al. 1991. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria (Les antigènes HLA communs d'Afrique occidentale sont associés à la protection contre le paludisme grave). *Nature.* 352(6336):595-600.

Institute of Medicine. 1991. Malaria: obstacles and opportunities (Paludisme: obstacles et occasions favorables). National Academy Press, Washington, D.C.

Kramer, M.S., 1987. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis (Determinants de faible poids de naissance: évaluation méthodologique et méta-analyse). *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé.* 65(5):663-737.

Lackritz, E.M., Campbell, C.C., Ruebush, T.K., Hightower, A.W., Wakube, W., Steketee, R.W., et al. 1992a. Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital (Effet de la transfusion sanguine sur la survie des enfants dans un hôpital du Kenya). *Lancet.* 340:524-8.

Lackritz, E., Zucker, J.R., Ruebush, T.K., Were, J.B., and Campbell, C.C. 1992b. The effects of blood transfusion and recurrent malaria parasitemia on recovery of severely anemic Kenyan children (Les effets de la transfusion sanguine et de la parasitémie paludéenne sur le rétablissement d'enfants gravement anémiques au Kenya). 41st Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Seattle (WA), Nov. 15-19, 1992b. Abstract no. 357.

Lal, A.A., Changkasiri, S., Hollingdale, M.R., and McCutchan, T.F. 1989. Ribosomal RNA based diagnosis of *plasmodium falciparum* malaria (Diagnostic ribosomal basé sur l'ARN du paludisme à *plasmodium falciparum*). *Mol Biochem Parasitol.* 36: 67-72.

Macdonald, G. 1957. *The Epidemiology and Control of Malaria* (London: Oxford University Press.)

Mansor, S.M., Taylor, T.E., McGrath, C.S., Edwards, G., Ward, S.A., Wirima, J.J., et al. 1990. The safety and kinetics of intramuscular quinine in Malawian children with moderately severe falciparum

malaria (La sécurité et la cinétique de la quinine intramusculaire chez les enfants atteints de paludisme à falciparum modérément grave au Malawi). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 84:482-487.

Marsh, K. 1992 Malaria—a neglected disease (Le paludisme—une maladie négligée)? *Parasitology.* 104 Suppl:S53-S69.

McCormack, C.P. and Iwihula, G. 1986. Failure to participate in a malaria chemosuppression programme: north Mara, Tanzania (Manque de participation à un programme de chimiosuppression paludéenne: nord Mara, Tanzanie). *J Trop Med Hyg.* 86:99-107.

McGregor, I.A. 1984. Epidemiology, malaria and pregnancy (Epidémiologie, paludisme et grossesse). *Am J Trop Med Hyg.* 86:99-107.

Menon, A., Snow, R.W., Byass, P., Greenwood, B.M., Hayes, R.J., and N'Jie, A.B. 1990. Sustained protection against mortality and morbidity from malaria in rural Gambian children by chemoprophylaxis given by village health workers. (maintien d'une protection contre la mortalité et la morbidité dues au paludisme chez les enfants gambiens des villages, grâce à une chimioprophylaxie dispensée par les agents de santé.) *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 84:768-772.

Miller, L.H. 1992. The challenge of malaria (Le défi du paludisme). *Science.* 257:36-7.

Molyneux, M.E., Taylor, T.E., Wirima, J.J., and Borgstein, A. 1989. Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children (Caractéristiques cliniques et indicateurs pronostiques du paludisme cérébral infantile). *Q J Med.* 71(265):441-59.

Nguyen Dinh, P., Steketee, R.W., Greenberg, A.E., Wirima, J.J., Mulenda, O., and Williams, S.B. 1988. Rapid spontaneous postpartum clearance of *plasmodium falciparum* parasitaemia in African women [letter] (Clairance rapide et spontanée de la parasitemie à *plasmodium falciparum* pendant le postpartum chez les femmes africaines [lettre]). *Lancet.* 2:751-2.

Olivar, M., Develoux, M., Chegou Aban, A., and Loatan, I. 1991. Presumptive diagnosis of malaria results in a significant risk of mistreatment of children in urban Sahel (Le diagnostic de presumption du paludisme résulte en un risque important d'erreur de traitement infantile dans les Sahel urbain). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 85:729-30.

Peyron, F., Uguen, C., Vigier, J.P., Martet, G., Rabodonirina, M., Bernardoux, C., et al. 1993. Assessment of a rapid manual test for the diagnosis of malaria (évaluation d'un test manuel rapide pour le diagnostic du paludisme). 3rd Conference on International Travel Medicine. Paris, France. Abstract no. 103.

Redd, S.C., Bloland, P.B., Kazembe, P., Patrick, E., Tembenu, R., and Campbell, C.C. 1992. Usefulness of clinical case definitions in guiding therapy for African children with malaria or pneumonia (Utilité de définitions de cas cliniques pour guider la thérapie destinée aux enfants africains atteints de paludisme ou de pneumonie). *Lancet.* 340:1140-3.

Rickman, I.S., Oberst, R., Sangalang, R., Chulav, J.D., Long, G.W., Cabanban, Smith, J.L., et al. 1989. Rapid diagnosis of malaria by acridine orange staining of centrifuged parasites. (Diagnostic rapide du paludisme par coloration de parasites centrifugés par coloration orange acridinique). *Lancet.* 1: 68-71.

Rougemont, A., Breslow, N., Brenner, E., Moret, A.F., Dumbo, O., Dolo, A., et al. 1991. Epidemiological basis for clinical diagnosis of childhood malaria in endemic zone in West Africa

(Base épidémiologique pour le diagnostic clinique du paludisme infantile en zone endémique en Afrique occidentale). *Lancet*. 338:1292-5.

St. Louis, M.E., Kamenga, M., Brown, C., Nelson, A.M., Manzila, T., Batter, V., et al. 1993. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors (Risque de transmission du VIH-1 perinatal selon les facteurs immunologiques, virologiques et placentaires de la mere). *JAMA*. 269(22):2853-9.

Schapira, A., Solomon, T., Julien, M., Macome, A., Parmar, N., Ruas, L., et al. 1993. Comparison of intramuscular and intravenous quinine for the treatment of severe and complicated malaria in children (Comparaison de la quinine intramusculaire et intraveineuse pour le traitement du paludisme grave et compliqué chez les enfants). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 87:299-302.

Schreck, C.E., Self, L.S. 1985. Bed nets that kill mosquitoes. *World Health Forum*. 6:342-4.

Shepherd, D.S., editor. 1991. Economic impact of Malaria in Africa. (Impact économique du paludisme en Afrique). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 42 (3): Supp. 1:197-224.

Steketee, R.W., Brandling-Bennett, A.D., Kaseje, D.C., Schwartz, I.K., Churchill, E.C. 1987. In vivo response of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in pregnant and non pregnant women in Siaya District, Kenya (Reponse in vivo du *Plasmodium falciparum* ala chloroquine chez les femmes enceintes et celles non enceintes du District de Siaya, Kenya). *Bulletin de l'Organisation mondiale de la sante*. 65:885-90.

Steketee, R., Paluku, K.M., Breman, J., Moore, M., Roy, J., and Ma disu, M. 1988. Malaria infection in pregnant women in Zaire: The effects and the potential for intervention (Infection paludéenne chez les femmes enceintes au Zaïre: Les effets et le potentiel pour une intervention). *Ann Trop Med Parasitol*. 82:113-20.

Steketee, R.W., Wirima, J.J., Slutsker, L., McDermott, J.M., Hightower, A.H., Bloland, P.B., et al. 1993. Malaria prevention in pregnancy: the effects on placental malaria infection, low birth weight, and fetal/infant-child survival (Prevention du paludisme lors de la grossesse: effet sur l'infection paludéenne placentaire, le faible poids de naissance, et la survie du fœtus/nouveau né/enfant). Atlanta, Ga: CDC - ACSE/CDC Project Document No. 099-4048.

Sudre, P., Breman, J.G., McErland, D., and Koplan, J.P. 1992. Treatment of chloroquine resistant malaria in African children: a cost effectiveness analysis (Traitement du paludisme resistant ala chloroquine chez les enfants africains: une analyse cout efficace). *Int J Epidemiol*. 21:146-154.

Taylor, T.E., Molyneux, M.E., Wirima, J.J., Fletcher, K.A., and Morris, K. 1988. Blood glucose levels in Malawian children before and during the administration of intravenous quinine for severe falciparum malaria [published erratum appears in *N Engl J Med* 1989 Mar 9; 320(10):676] (Taux de glycémie chez les enfants du Malawi avant et pendant l'administration de quinine intraveineuse pour un paludisme a falciparum grave [erratum publié dans *N Engl J Med* 1989 Mar 9; 320(10):676]. *N Engl J Med*. 319:1040-1047.

White, N.J., Miller, K.D., Marsh, K., Berry, C.D., Turner, R.C., Williamson, D.H., and Brown, J. 1987. Hypoglycemia in African children with severe malaria (Hypoglycémie chez les enfants africains atteints de paludisme grave). *Lancet*. 1:708-11.

Winstanley, P.A., Watkins, W.M., Newton, C.R., Nevill, C., Mberu, F., Warn, P.A., et al. 1992. The disposition of oral and intramuscular pyrimethamine/sulphadoxine in Kenyan children with high parasitaemia but clinically non-severe falciparum malaria (L'administration de pyriméthamine, sulphadoxine orale et intramusculaire chez les enfants du Kenya atteints de

parasitémie élevée mais d'un paludisme à falciparum cliniquement léger.) Br J Clin Pharmacol. 33:143-148.

Organisation Mondiale de la Santé. 1968: Nutritional Anaemias (Anémies nutritives). Genève: OMS. Technical Report Series No. 405.

Organisation mondiale de la santé. 1973. Chemotherapy of Malaria Resistance to Antimalarials (Chimiothérapie de la résistance du paludisme aux antipaludiques). Genève: OMS. Technical Report Series No. 529

Organisation mondiale de la santé. 1988. Malaria diagnosis: memorandum from a WHO meeting (Le diagnostic du paludisme: notes d'une réunion de l'OMS). Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé. 66:575-94

Organisation mondiale de la santé. 1990. Severe and complicated malaria (Le paludisme grave et compliqué). Trans R Soc Trop Med Hyg. 84:Suppl. 2:1-65.

Organisation mondiale de la santé, Bureau régional pour l'Afrique. 1992. Guidelines for the diagnosis and treatment of malaria in Africa (Lignes directrices pour le diagnostic et le traitement du paludisme en Afrique). Brazzaville, WHO/AFCO. AFCO Technical Papers No. 22. Rev.1.

Organisation mondiale de la santé. 1992. CTD. WHO Expert Committee on Malaria. Nineteenth Report. Genève: WHO.