PALUDISME DE L'ENFANT EN ZONE D'ENDEMIE : EPIDEMIOLOGIE, ACQUISITION D'UNE IMMUNITE ET STRATEGIES DE LUTTE

C. ROGIER

Med Trop 2003 ; **63** : 449-464

RESUME • Le paludisme est une cause majeure de mortalité et de morbidité chez l'enfant en zone d'endémie. Son importance et sa gravité dépendent de nombreux facteurs, entomologiques, parasitologiques, environnementaux et humains. Des facteurs génétiques, les comportements et l'acquisition d'une immunité, modulent l'expression clinique et épidémiologique du paludisme. Lorsque les infections sont fréquentes, une immunité partielle et labile peut être acquise au prix d'une morbidité et d'une mortalité qui, faute de médicament antipaludique efficace, est importante. Cette immunité concerne à la fois la létalité, les formes graves du paludisme, les accès palustres simples et les infections plasmodiales. Le nombre de facteurs déterminants est relativement limité, mais à l'image d'un jeu d'échec, leurs combinaisons sont innombrables. Comprendre les bases de l'épidémiologie du paludisme est nécessaire pour élaborer et mener une lutte efficace contre ce fléau. Tel est l'objet de la présente revue.

MOTS-CLES • Paludisme - Enfant - Immunité - Sensibilité - Contrôle.

CHILDHOOD MALARIA IN ENDEMIC AREAS : EPIDEMIOLOGY, ACQUIRED IMMUNITY AND CONTROL STRATEGIES

ABSTRACT • Malaria is a major cause of childhood mortality and morbidity in endemic areas. The incidence and severity of malaria depends on various entomological, parasitological, environmental, and human factors. Clinical presentation and epidemiologic features vary according to genetic factors, personal behavior, and immune status. Populations exposed to frequent infection may develop partial labile protective malarial immunity at the price of high morbidity and mortality due to ineffectiveness of antimalarials. Malarial immunity affects not only mortality and severity of malaria but also uncomplicated malarial attacks and plasmodium infection. The number of determining factors involved is relatively limited but, like a game of chess, their possible combinations are numerous. A better understanding of malaria is necessary to plan and implement effective control strategies. That is the aim of this review.

KEY WORDS • Malaria - Childhood - Immunity - Susceptibility - Control.

Avec 300 à 500 millions de malades et 1,5 à 2,7 millions de décès par an, le paludisme est la parasitose tropicale la plus importante. Plus de 90% des cas et des décès sont concentrés en Afrique subsaharienne, où ils concernent essentiellement les enfants (1).

Le paludisme humain est provoqué par quatre espèces de parasites protozoaires du genre *Plasmodium*, *P. falciparum, P. vivax, P. ovale* et *P. malariae.* Ils sont transmis par des moustiques femelles du genre *Anopheles*. Sur plus de 500 espèces d'anophèles connues, près d'une cinquantaine seulement sont capables de transmettre ces parasites. Chacune de ces espèces a des préférences pour des biotopes particuliers.

P. falciparum est responsable des formes les plus graves de la maladie. *P. vivax* a une distribution différente de celle de *P. falciparum* et provoque des manifestations cliniques plus intenses que *P. ovale* ou *P. malariae*. L'épidémiologie des infections plasmodiales et la gravité de la maladie dépendent largement du niveau d'exposition à la transmission et du statut immunitaire des enfants infectés. Soumis à des infections multiples et répétées, ils développent une immunité partielle. Une partie importante de cette immunité est cependant labile lorsque les infections cessent. Par ailleurs des facteurs génétiques et comportementaux conditionnent la sensibilité des enfants aux plasmodiums.

La compréhension de l'épidémiologie du paludisme et de son histoire naturelle, tant au niveau des populations qu'au niveau individuel, est indispensable pour envisager une lutte efficace et contrôler le paludisme des enfants. Après avoir présenté les bases de l'épidémiologie du paludisme, nous décrivons, dans cet article, l'acquisition d'une immunité antipalustre et les stratégies de lutte visant à diminuer la morbidité et la mortalité par paludisme chez les enfants.

EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME

L'épidémiologie du paludisme varie d'un continent à un autre, d'une région à une autre, d'une localité à une autre et parfois au sein d'un même village. Les raisons de cette grande hétérogénéité ne sont que partiellement connues. Elle dépend de facteurs qui pourraient être rassemblés en grands groupes (2) : 1) les facteurs affectant la distribution des anophèles et leur capacité vectorielle, 2) les caractéristiques génétiques et biologiques des parasites, 3) les facteurs de sensibilité de l'homme, de natures immunologiques, génétiques

• *Travail du l'Unité de parasitologie (C.R., Spécialiste de Recherche), IMTSSA, Le Pharo, 13998 Marseille Armées, France.*

• *Correspondance : C. ROGIER, Unité de parasitologie, Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA), BP 46, Le Pharo, 13998 Marseille Armées • Fax : 04 91 15 01 64 • E-mail : christophe.rogier@wanadoo.fr •*

et comportementales et 4) le développement socio-économique et les interventions de lutte antipaludique. Les interactions entre ces facteurs sont nombreuses.

Distribution des anophèles et capacité vectorielle

La distribution et l'abondance des vecteurs du paludisme dans le monde dépendent d'abord de facteurs environnementaux, naturels ou artificiels. La présence de vecteurs dépend de conditions locales qui expliquent une part importante de l'hétérogénéité de la distribution du paludisme (3). Entre les différentes espèces d'anophèles, il existe une grande diversité de comportement et de capacité à transmettre les plasmodiums.

L'activité humaine peut favoriser l'implantation ou la pullulation d'une espèce sur un nouveau territoire. L'irrigation dans une région sèche augmente généralement la densité anophélienne et peut transformer une transmission saisonnière et modérée du paludisme en une transmission plus régulière et plus importante. La déforestation a probablement favorisé l'implantation d'*An. gambiae* dans d'anciennes zones forestières d'Afrique de l'Ouest ou en Afrique Centrale. Inversement, le drainage de zones marécageuses a permis de faire régresser le paludisme dans de nombreuses régions, le développement de l'élevage peut détourner les vecteurs de l'homme vers les animaux et un habitat de bonne qualité peut limiter le contact entre l'homme et les vecteurs. Lorsque la capacité vectorielle est faible, l'aménagement du milieu, l'amélioration de l'habitat et le détournement des anophèles vers les animaux peuvent avoir un impact sur la transmission. Ce ne peut être le cas lorsque la capacité vectorielle est élevée.

Facteurs parasitaires

• *Deux hôtes : l'anophèle et l'homme*

Le cycle de tous les plasmodiums humains est essentiellement le même. Il comprend d'abord une phase exogène sexuée (sporogonie) avec multiplication chez des anophèles femelles, vecteurs du paludisme. Au début d'un repas sanguin, l'anophèle infecté régurgite quelques dizaines de sporozoïtes dans la peau de l'individu piqué, généralement moins de 25, plus de 100 chez seulement 5 à 10% des anophèles infectés (4-6). La reproduction sexuée ainsi que, à un moindre degré, les mutations ponctuelles sont à l'origine d'une diversité génétique des populations parasitaires issues d'une seule piqûre infectante, même si elles ont des liens de parenté étroits (7).

Le cycle parasitaire chez l'hôte humain comprend une phase de développement dans les hépatocytes (schizogonie pré ou exoérythrocytaire) et un cycle de développement dans les érythrocytes (schizogonie érythrocytaire) d'approximativement 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* et 72 heures pour *P. malariae*. Le cycle est continu pendant la durée de l'infection et aboutit à une augmentation progressive de la densité parasitaire jusqu'à ce que l'immunité ou un traitement la limite. Lorsque la densité parasitaire asexuée sanguine atteint un certain niveau, les manifestations cliniques apparaissent. Des formes sexuées, les gamétocytes, sont produites continuellement à partir des formes asexuées et permettent l'infection des anophèles au cours d'un repas sanguin.

• *Une distribution sanguine hétérogène dans l'organisme et dans le temps*

La distribution des formes sexuées et asexuées des plasmodiums n'est pas homogène dans le flux sanguin (8). Les hématies parasitées par des trophozoïtes âgés de *P. falciparum* disparaissent habituellement de la circulation périphérique vers la 24ème heure du cycle et sont séquestrées dans les capillaires d'organes profonds comme le cerveau, le cœur, la rate, les intestins, la moelle osseuse ou le placenta où se déroule la deuxième moitié du cycle (schizogonie). Le degré de synchronisme des populations parasitaires et donc la proportion de parasites séquestrés à un moment donné change au cours du temps et d'un individu à l'autre. La variabilité de la densité parasitaire mesurable par des frottis sanguins ou des gouttes épaisses chez un enfant, peut être importante. Des variations d'un facteur 100 à 1000 de la densité parasitaire à *P. falciparum*, en l'espace de quelques heures, ne sont pas rares, même en l'absence de manifestation clinique (9). A cause du synchronisme et de la séquestration, certaines populations parasitaires ne sont détectables qu'un jour sur deux avec une méthode aussi sensible que la double PCR (seuil de détection < 0,1 à 1 parasite par microL) (10).

• *Une infection est constituée de populations parasitaires génétiquement distinctes*

Le génotypage des plasmodiums humains grâce au polymorphisme de gènes comme *msp-1* ou *msp-2* ou de régions microsatellites, permet de distinguer des populations plasmodiales génétiquement différentes et d'étudier leur distribution et leur dynamique individuelle dans leur hôte humain. Ce genre d'outil de biologie moléculaire a permis de montrer que la diversité génétique des souches de *P. falciparum* circulant au sein de petites communautés pouvait être très importante (11) et que les populations parasitaires circulant en même temps dans des communautés distantes d'à peine quelques kilomètres étaient génétiquement différentes (12). Au cours d'études longitudinales, il a été montré que des accès palustres successifs observés chez des enfants sont dus à des populations plasmodiales génétiquement distinctes qui ont été inoculées récemment et qui se sont initialement multipliées apparemment sans restriction (11). Les caractéristiques génétiques des parasites détectés au cours des périodes asymptomatiques différaient de celles des parasites responsables des épisodes cliniques. Par ailleurs, ces marqueurs génétiques plasmodiaux étaient distribués différemment chez les enfants porteurs d'une hémoglobine AS ou d'une hémoglobine AA (13). L'infection par des populations de *P. falciparum* dépendrait donc des caractéristiques génétiques à la fois du parasite et de l'hôte.

L'acquisition d'une immunité se traduit non seulement par une diminution de la complexité des infections, c'est à dire du nombre de populations parasitaires distinguables dans un isolat, mais aussi par une modification de la distribution des allèles parasitaires en fonction de l'âge (11-15). Les infections sont généralement constituées de plusieurs

populations parasitaires, même aux âges les plus avancés. Dans ce sens, la «prémunition» définie par l'immunité de surinfection (16) n'existe pas dans le paludisme à *P. falciparum*. La vitesse d'apparition et de disparition des populations plasmodiales détectables par PCR est influencée par le niveau de transmission : plus il est élevé et plus le renouvellement est rapide, avec une durée de détection par PCR des populations parasitaires de l'ordre de quelques jours à quelques semaines (11,17). Lorsque la transmission est interrompue, par exemple pendant la saison sèche, une même population de *P. falciparum* peut persister et rester détectable pendant plusieurs mois (18).

• *Hétérogénéité de la transmission*

La transmission de *P. falciparum* est le plus souvent hétérogène (19). Cela peut expliquer une part importante des différences géographiques de «sensibilité» observées entre les populations et entre individus. Il est admis que du fait de leur moindre surface corporelle, les petits enfants sont moins exposés à la transmission que les enfants les plus grands (20).

• *Une question d'*inoculum *?*

Il a été suggéré que plus la taille de l'*inoculum* sporozoitaire est importante, plus le risque d'évolution vers des formes patentes ou des formes graves serait élevé (21,22). Cependant, le nombre de mérozoïtes libérés par des schizontes hépatiques est réduit par rapport au nombre de parasites nécessaires pour entraîner des manifestations cliniques et cette densité parasitaire dépend plus du taux de multiplication des stades sanguins asexués que de l'addition d'un *inoculum* (23). Par ailleurs, la probabilité qu'une piqûre infectante aboutisse à une nouvelle infection sanguine ou à un accès palustre diminue lorsque l'intensité de la transmission augmente (24,25) et les données de la malariothérapie n'ont pas montré de réduction du délai de patence ou d'incubation en fonction de l'*inoculum* (26). Enfin, les enfants avec un accès palustre simple et ceux avec un paludisme grave ne différaient pas par leur exposition à la transmission dans une étude menée en Gambie (27). L'évolution vers une forme grave du paludisme ne dépend donc pas simplement de l'*inoculum* mais plus probablement de caractères qualitatifs des parasites.

• *Une virulence déterminée génétiquement*

Les données de la malariothérapie ont montré que les souches de *P. falciparum* pouvaient différer dans leur aptitude à provoquer des parasitémies élevées ou des épisodes cliniques (26). Par ailleurs, il a été montré que les distributions de certains allèles des isolats de *P. falciparum* provenant d'accès palustres simples et d'accès palustres graves observés dans un même hôpital pouvaient différer (28). Dans une étude menée en Guyane française, un marqueur génétique plasmodial était associé à la gravité du paludisme (29). Les souches de *P. falciparum* peuvent différer génétiquement par leur taux de multiplication. La capacité de certains parasites à se concentrer dans des lits microvasculaires particuliers, du cerveau notamment, jouerait un rôle central dans la pathogenèse du paludisme grave. Les parasites diffèrent aussi par leur capacité à induire la production de cytokines dont certaines ont été impliquées dans la genèse des formes graves du paludisme.

Chimiorésistance

La chloroquine permettait de traiter efficacement, précocement, à domicile et à faible coût les accès palustres. L'émergence, la diffusion et l'augmentation de la résistance de *P. falciparum* à cette molécule et à la plupart des antipaludiques est responsable d'une augmentation dramatique de la mortalité par paludisme (30,31). L'impact majeur de la disponibilité et de l'utilisation de bi ou de multitraitements efficaces, notamment dans les structures sanitaires périphériques, en est la preuve (32). L'efficacité clinique apparente, à court terme (généralement 7 jours, rarement plus de 14 jours), observée par les tests in vivo dans les zones d'Afrique où la résistance est fréquente et élevée, donne une fausse impression de sécurité. Les limites d'efficacité clinique (25% d'échecs) proposées par l'OMS pour changer de traitement de première ligne sont probablement trop élevées.

Sensibilité des enfants au paludisme

L'exposition à la transmission des enfants vivant en zone d'endémie peut être très variable, de moins d'une piqûre infectante par personne tous les 10 ans dans des régions semi-désertiques ou dans de grandes agglomérations, à plus de mille piqûres infectantes par an dans des villages d'Afrique centrale. Chez des enfants exposés pour la première fois aux parasites, il peut exister un large éventail d'issues à l'infection non traitée: du décès à l'apparente résistance. Dans ce dernier cas, l'immunité peut être innée ou acquise, activement ou passivement, par exemple par le transfert transplacentaire d'immunoglobulines maternelles. Il existe de nombreux facteurs de résistance innée ou acquise de façon non spécifique contre le paludisme.

• *Résistance au paludisme innée ou acquise de façon non spécifique*

De nombreux facteurs génétiques humains ont été identifiés comme conférant un certain degré de résistance (33). La part des variations de la fréquence ou de l'intensité de l'infection ou de la maladie qui peut être attribuée à des facteurs génétiques dépend de l'espèce plasmodiale et du type de résistance, clinique ou parasitologique. Elle serait de l'ordre de 10 à 15% dans une population du Sri Lanka (34).

Des facteurs de résistance érythrocytaires ont été identifiés tels que les modifications de la chaîne bêta de l'hémoglobine (HbS, HbC et HbE), du taux de synthèse des chaînes de globine (alpha et bêta thalassémie), d'une enzyme érythrocytaire essentielle (glucose-6-phosphate déhydrogénase, G6PD) et des caractères de la membrane ou du cytosquelette des érythrocytes (groupe sanguin Duffy, ovalocytose héréditaire, variants de la protéine de la bande 3). La démonstration de l'effet de ces facteurs érythrocytaires repose souvent sur leur plus grande prévalence dans les zones où le paludisme est ou a été endémique. Même si leur effet protecteur est très

faible, il est possible que la très longue exposition des populations à *P. falciparum* ait permis la sélection de ces facteurs.

L'effet protecteur du trait drépanocytaire (hémoglobine AS) est celui qui a été le mieux documenté (35). Il concerne la prévalence de l'infection et la densité parasitaire (36), l'incidence des infections (37), les formes cliniques simples (protection de l'ordre de 60%) et les formes graves du paludisme (protection de l'ordre de 90%) (25,33,38). Il semble que cet effet sur l'infection puisse dépendre de caractères génétiques du parasite (13).

Les globules rouges jeunes et les réticulocytes auraient une sensibilité plus grande à l'invasion par *P. falciparum*. L'hémoglobine foetale (F) disparaît normalement avant le 6ème mois de vie mais elle peut persister beaucoup plus longtemps chez les personnes atteintes de thalassémie. Les thalassémies confèrent un certain niveau de protection antipalustre (39) mais aussi contre d'autres types d'infections (40). L'effet protecteur de la thalassémie n'a pas été constamment retrouvé (41). Il est possible que cet effet apparent soit lié à des biais qui sont fréquents dans les études cas-témoins.

Des facteurs génétiques non érythrocytaires impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire pourraient aussi jouer un rôle dans la protection (33). Il a été montré chez des enfants gambiens que certains groupes HLA étaient associés à une protection contre le neuropaludisme et contre les anémies graves (42). Le polymorphisme du promoteur du gène du TNF-α serait aussi associé à la sensibilité au paludisme grave (43). Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés dans d'autres études menées au Kenya. Il est marquant qu'aucun autre gène lié à la réponse immunologique n'ait été trouvé impliqué dans la sensibilité au paludisme grave. Cela pourrait être dû à leur multiplicité et au fait que des populations humaines distinctes pourraient sélectionner des mécanismes de protection différents. L'implication probable de facteurs génétiques liés aux mécanismes immunologiques a été illustrée récemment par les travaux de Modiano au Burkina Faso (44). Dans ces études, la moindre sensibilité au paludisme du groupe ethnique Fulani par rapport aux groupes ethniques sympatriques Mossi et Rimaibé (vivant au même endroit et dans les mêmes conditions), ne pouvait être expliquée par les facteurs génétiques classiques (44), y compris les groupes HLA (45), mais plutôt par des différences de réponses immunologiques (44,46-49).

D'autres facteurs génétiques de sensibilité au paludisme pourraient impliquer des récepteurs endothéliaux responsables de la cytoadhérence. Comme pour les facteurs impliqués dans la régulation des réponses immunologiques, les résultats obtenus, le plus souvent par des études cas-témoins, donnent des résultats discordants (50-52).

Le statut nutritionnel jouerait un rôle dans la résistance au paludisme. Les résultats concernant la relation entre la malnutrition protéino-calorique ou les déficits en fer et la sensibilité au paludisme grave sont controversés (53-55). L'infection plasmodiale est une cause importante de malnutrition (56). Cette dernière est responsable d'une part importante de la mortalité infantile (57). Il semble donc au total que les facteurs nutritionnels n'ont qu'un rôle spécifique mineur dans la sensibilité au paludisme grave.

• *Interaction infection à VIH et paludisme*

Peu de données étayent l'hypothèse d'un effet des infections à VIH sur le paludisme (58,59), peut-être par manque de puissance ou à cause de biais. Actuellement aucune étude n'a montré une telle interaction chez les enfants. Il a seulement été noté une augmentation du nombre des accès palustres, de la fréquence des infections plasmodiales chez des femmes enceintes ou des adultes séropositifs, et une augmentation de la densité parasitaire associée à une immunosuppression avancée (60).

• *Stabilité du paludisme et immunité acquise*

Dans les zones de transmission élevée (de l'ordre d'une centaine à quelques centaines de piqûres infectantes par personne et par an) et régulière, la morbidité et la mortalité sont concentrées chez les jeunes enfants. C'est la situation de « paludisme stable » décrite par McDonald (61) en référence à la difficulté d'arrêter la transmission et d'éradiquer le parasite. Dans les zones où la transmission est habituellement moins importante (de l'ordre d'une à quelques dizaines de piqûres infectantes par personne et par an), mais où peuvent exister de brefs pics de transmission intense, il existe de grandes variations saisonnières dans l'aspect épidémiologique du paludisme. La morbidité et la mortalité touchent alors des enfants jeunes et plus âgés ; les adultes sont plus souvent malades. Dans les conditions où la transmission est très basse (moins d'une piqûre infectante par personne et par an) ou interrompue pendant plusieurs années, le paludisme peut se manifester sur le mode épidémique. La morbidité et la mortalité concernent alors indistinctement toutes les classes d'âge de la population. C'est le « paludisme instable ». Entre ces extrêmes, il existe un grand éventail de situations.

Effets du développement socio-économique et de la lutte contre le paludisme

Le développement socio-économique influence l'exposition à la transmission, la disponibilité des médicaments efficaces et l'accès aux soins.

• *Développement socio-économique*

L'amélioration des conditions économiques et sociales s'est le plus souvent accompagnée d'une diminution lente et régulière du poids du paludisme. Des études longitudinales ont montré que le risque d'évolution vers le neuropaludisme était plus important dans les populations où le niveau socio-économique était le plus bas et où la chloroquine était le moins disponible ou utilisée moins précocement en cas de fièvre (62). D'autres études ont montré, au Sri Lanka, que l'exposition au paludisme était liée à la qualité de l'habitat (63). Des observations similaires sur la qualité de l'habitat, mais aussi sur la connaissance des mères sur le paludisme ont été faites en Gambie (64). Des études cas-témoin n'ont pas retrouvé d'effet des facteurs socio-économiques. Un surappariement pourrait être à l'origine de ces discordances.

L'urbanisation de la plupart des régions d'endémie est en train de modifier rapidement l'épidémiologie du paludisme (65). La fréquence des déplacements des citadins, l'ac-

cès aux soins et aux médicaments, l'hétérogénéité et souvent la faiblesse de la transmission caractérisent le paludisme urbain (66). Le faible niveau d'immunité (67), la fréquence des formes graves, l'utilisation anarchique des médicaments et l'émergence de souches de *P. falciparum* résistantes aux antipaludiques imposent d'adapter la prise en charge et la lutte contre le paludisme à ce contexte.

• *Impact des programmes de lutte*

La régression ou la disparition du paludisme furent grandement accélérées par les programmes de lutte et d'éradication systématiques (2). Du début du XXe siècle aux années 1945-50, les zones où le paludisme était transmis se sont contractées progressivement avec l'amélioration du niveau socio-économique puis plus rapidement, jusqu'à la fin des années 1960, grâce au programme d'éradication. Malgré quelques résurgences, ce programme a été un succès dans les régions où le paludisme était instable et a le plus souvent échoué où il était le plus stable (Fig. 1) (2). Dans ces dernières régions, les moyens mis en œuvre dans la lutte antipaludique (lutte antivectorielle, chimioprophylaxie) ont eu un impact (24) mais leur efficacité, même en l'absence de résistance des parasites ou des vecteurs, n'était pas à la hauteur de « l'enracinement » du paludisme.

L'utilisation d'insecticides rémanents comme le DDT en aspersions intra-domiciliaires a montré son efficacité depuis la 2e guerre mondiale. La réduction de la longévité des adultes permet une réduction de la transmission lorsque les vecteurs sont endophiles, c'est à dire lorsqu'ils se reposent dans les maisons après leurs repas sanguins. Au cours de l'épidémie qui a sévit sur les hauts-plateaux malgaches à la fin des années 1980 et au début des années 1990, l'utilisation intradomiciliaire de DDT a réduit la transmission de plus de 90% en 1 à 3 ans. Lorsque les vecteurs sont exophiles, comme c'est le cas d'*An. arabiensis* en Afrique subsaharienne, ce genre d'intervention a un impact plus limité.

L'utilisation de la chloroquine ou d'autres médicaments antipaludiques efficaces est susceptible de modifier très sensiblement l'épidémiologie du paludisme dans une communauté. La disponibilité d'un traitement efficace, bon marché et bien toléré a un impact majeur sur la létalité. L'apparition de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine dans les années 1950, simultanément dans deux foyers, en Colombie et à la frontière entre le Cambodge et la Thailande, sa diffusion et l'augmentation de son niveau dans la plupart des zones d'endémies (carte) ont modifié l'épidémiologie du paludisme. Le taux de prévalence parasitaire, le niveau de transmission, l'incidence des échecs thérapeutiques et la mortalité ont augmenté (31). Inversement, l'utilisation d'une combinaison de médicaments efficaces permettrait de réduire le niveau de transmission, le taux d'échecs thérapeutiques, la létalité et la prévalence des souches résistantes (32).

ACQUISITION D'UNE IMMUNITE

Dans les zones de transmission élevée et régulière, l'exposition répétée aux parasites aboutit à l'acquisition d'une immunité. L'immunité est définie par « un état de résistance à l'infection ou/et à la maladie » (68), quel qu'en soit le mécanisme immunologique. Cette immunité acquise est partielle : les enfants peuvent être infectés, le plus souvent de façon chronique, servir de réservoir de parasite et subir des accès palustres, mais ces accès sont rares et ne sont pas graves. Sans entretien de l'infection, cette immunité est de courte durée, de l'ordre d'une à quelques années. L'acquisition d'une

Figure 1 - Aires de transmission du paludisme (toutes espèces) et de résistance de Plasmodium falciparum *à la chloroquine.*

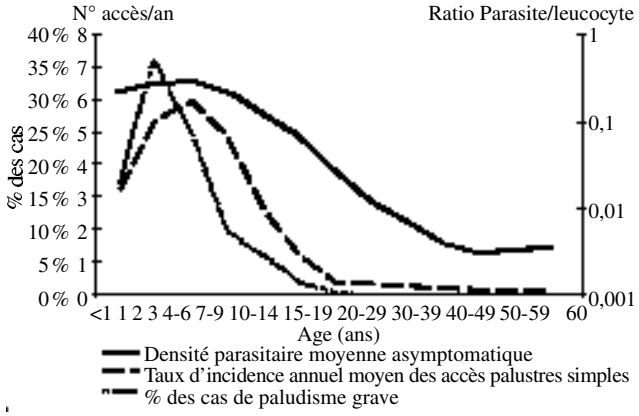

Figure 2 - Acquisition de l'immunité antipalustre en zone de paludisme stable à Plasmodium falciparum.

immunité et ses conséquences sur l'épidémiologie du paludisme dans les populations humaines dépend du niveau et de la régularité de la transmission, c'est à dire de la capacité vectorielle des anophèles présents.

Une immunité commence à être acquise dès les premières infections. Cela a été montré chez les adultes bénéficiant de la malariothérapie. Cela a aussi été observé en zone d'endémie palustre chez les enfants.

Chez les enfants vivant dans les zones de paludisme stable, l'acquisition d'une immunité spécifique se manifeste par des modifications de la sensibilité parasitologique et clinique en fonction de l'âge (Fig. 2). L'âge peut alors être considéré comme un indicateur de la durée d'exposition à la transmission. Cependant il peut aussi conditionner la maturité du système immunitaire (69). Pour cette raison, l'âge auquel un enfant est exposé pour la première fois au paludisme pourrait jouer un rôle dans la vitesse d'acquisition de l'immunité antipalustre (70-72).

Aspects parasitologiques de l'immunité acquise en zone d'endémie

L'acquisition d'une immunité antipalustre peut se manifester au niveau de chacun des stades de développement des Plasmodiums humains (73-75).

• *Stades sanguins asexués*

L'incidence des nouvelles infections par les stades sanguins asexués diminue peu avec l'âge dans les zones de paludisme stable (24). Par contre, la densité parasitaire, la durée et le nombre des épisodes parasitologiques patents, c'est à dire détectables par l'examen microscopique du sang, diminuent avec l'âge. Même chez les enfants les plus âgés et les adultes vivant en zone de forte transmission, l'immunité parasitologique est partielle et le taux de prévalence cumulée sur une année pour *P. falciparum* est proche de 100% en l'absence de traitement suppressif. L'immunité n'est donc pas stérilisante et la persistance d'une infection chronique à faible parasitémie pourrait être expliquée par la mise en jeu de mécanismes immunologiques dépendant de la densité parasitaire.

• *Stades pré-érythrocytaires*

L'immunité naturelle contre les sporozoïtes ou contre les stades hépatiques de *P. falciparum* pourrait être acquise très précocement, dès les premières infections. Des études expérimentales, notamment avec des sporozoïtes irradiés, ont montré qu'une telle immunité peut protéger contre des infections transmises par des moustiques. L'essentiel des mécanismes immunologiques de cette protection agirait contre les stades hépatiques. On ne sait pas clairement si l'immunité acquise réduit le nombre et le délai des rechutes après une infection unique à *P. vivax* ou à *P. ovale*.

• *Stades sanguins sexués*

Dans les zones de paludisme stable, la densité des gamétocytes diminue avec l'âge, probablement en rapport avec la diminution de leurs précurseurs sanguins asexués. L'acquisition naturelle d'une immunité dirigée contre les stades sexués et réduisant la transmission des parasites aux moustiques a été démontrée pour *P. vivax* et *P. falciparum*.

• *Immunité cumulative partielle, fragile et dépendante de l'infection*

Un certain niveau d'immunité anti-plasmodiale est acquise dés la première infection. Cette immunité augmente ensuite avec les infections successives. Il est généralement admis qu'une infection massive par *P. falciparum*, consécutive à un trop grand nombre de piqûres infectantes ou à un *inoculum* de sporozoïtes trop important, pourrait entraîner le décès d'un individu avant qu'il n'ait pu développer une réponse immunitaire suffisante (21,76). Il semble cependant que des mécanismes immunologiques innés, non spécifiques, dépendant de la densité parasitaire permettent de contrôler l'infection. L'aptitude à contrôler la croissance initiale de la parasitémie pourrait dépendre, dans une grande part, du fond génétique de l'hôte.

Lorsque les piqûres infectantes ne sont pas suffisamment fréquentes, il devient difficile d'acquérir une immunité importante. La régularité des infections joue un rôle majeur. L'immunité peut être perdue, au moins en partie, par l'absence prolongée d'exposition à la transmission ou par des cures suppressives régulières (24).

• *Immunité spécifique et immunité croisée*

L'immunité anti-plasmodiale est en partie spécifique d'espèce, de souche et de stade. Cela a été démontré au cours de la malariothérapie. Une infection initiale par *P. malariae* conférait un certain degré d'immunité clinique et parasitologique contre une infection secondaire par *P. falciparum*. L'existence d'une immunité croisée ou d'interactions entre cette dernière espèce et *P. vivax* ou *P. ovale* reste discutée. D'une part, la co-exposition naturelle à la transmission des différentes espèces plasmodiales aboutit logiquement à un co-développement des différentes immunités spécifiques d'espèces. D'autre part, il a été observé de façon inconstante mais à plusieurs reprises que *P. falciparum* et *P. vivax* pouvaient s'exclure mutuellement d'une manière très efficace. Lorsque ces deux espèces coexistent, il est généralement observé que l'immunité contre *P. vivax* se développe plus vite que celle dirigée contre *P. falciparum*. On ne sait pas si cela peut être

attribué à une plus grande diversité génétique supposée chez cette dernière espèce.

Il existe une immunité croisée entre souches d'une même espèce. L'importance de cette immunité croisée est inconnue et probablement variable avec l'âge et le niveau d'immunité des personnes. Cette immunité croisée semble peu influencée par la distance géographique. Elle peut être transférée passivement. Ainsi, des immunoglobulines d'adultes africains exposés à une forte transmission palustre permettent *in vivo* de contrôler partiellement l'infection à *P. falciparum* d'enfants thaïlandais (77). On sait que pour certains antigènes plasmodiaux, il peut exister une grande diversité antigénique d'une région à une autre ou au sein de la même région. Des variations antigéniques d'un même clone parasitaire existent au cours d'une seule et même infection, même chez les enfants. Elles permettraient à une souche donnée d'échapper au système immunitaire et de se maintenir chez son hôte. Ces variations antigéniques pourraient aussi gêner l'acquisition de l'immunité antipalustre. *A contrario*, certains antigènes sont très conservés et trouvés à l'identique dans des parasites d'origines géographiques très diverses.

Aspects cliniques de l'immunité acquise en zone d'endémie : accès palustres simples

Les manifestations cliniques de l'acquisition de l'immunité antipalustre, sur la morbidité et la mortalité, ont été décrites depuis 1924 par Sir Christophers (78). Bien que les enfants vivant en zone de forte endémie soient souvent continuellement infectés, il est possible de distinguer différentes phases d'acquisition de cette immunité clinique (73).

La manifestation la plus fréquente du paludisme est l'accès palustre simple. Sa forme classique comprend des paroxysmes fébriles, précédés de frissons et suivis de sueurs, qui se répètent toutes les 48 heures (*P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*) ou 72 heures (*P. malariae*). Ces paroxysmes peuvent être séparés de périodes quasi asymptomatiques. Cette forme est loin d'être la plus fréquente (38). L'accès palustre peut s'accompagner d'asthénie, d'algies multiples, de céphalées et de vomissements, parfois de diarrhée chez les nourrissons. Le foie et la rate tendent à augmenter de volume. Le malade peut être pâle ou subictérique. Les manifestations du paludisme peuvent mimer d'autres maladies et peuvent être d'intensité modérée malgré des charges parasitaires importantes. La faible spécificité des manifestations cliniques et la prévalence élevée des parasitémies même chez les sujets asymptomatiques rendent difficile le diagnostic d'accès palustre en zone d'endémie (79). La densité parasitaire, en moyenne toujours plus élevée au cours des accès palustres, permet cependant de les distinguer des autres causes de fièvre (79,80).

• *Immunité clinique dans les zones de paludisme stable*

Dans les premières années de vie, ou du moins au cours des premières années d'exposition à une transmission importante, il existe une période qualifiée d'« infestation aiguë ». Elle dure approximativement deux ans. Elle peut être plus longue lorsque la transmission est moins importante. C'est au cours de cette période que la fréquence des accès palustres est la plus élevée et que le risque de formes graves et de décès est le plus important. Durant leur période de sensibilité maximale, les enfants portent la plupart du temps des densités parasitaires relativement élevées tout en restant asymptomatiques.

Autour de la quatrième année de vie en zone d'endémie élevée, le risque de formes graves commence à diminuer. Les décès par paludisme deviennent rares après l'âge de 5 ans, bien que la prévalence et la densité parasitaire restent élevées. Les accès palustres deviennent de moins en moins fréquents jusqu'à devenir rares chez les adultes (Fig. 2). Des accès palustres contrôlés naturellement peuvent alors exister sans jamais avoir de caractères de gravité. Cet état a été qualifié d'« infestation immune ».

En zone de paludisme stable, les enfants asymptomatiques supportent des densités parasitaires élevées. De telles parasitémies sont habituellement associées à des manifestations cliniques chez des personnes non-immunes. Ces observations sont à l'origine du concept d'« immunité antitoxique » ou de tolérance. Des phospholipides ou d'autres molécules libérés par le parasite au moment de la rupture des schizontes sanguins pourraient agir directement sur les macrophages, comme le font certaines endotoxines bactériennes, et induire la production de TNF (*Tumor Necrosis Factor*), le responsable de la fièvre au cours des accès palustres. Une immunité qui diminuerait les effets de ce genre de toxines pourrait être responsable de la tolérance observée. Pour certains auteurs, il serait même possible, naturellement ou par un vaccin, de prévenir la survenue des manifestations cliniques sans contrôler l'infection. L'étude clinimétrique étroite des accès palustres à *P. falciparum* observés dans l'ensemble d'une population exposée à un niveau élevé de transmission a cependant montré que l'acquisition d'une immunité antipalustre avec l'âge ne s'accompagnait pas d'une diminution de l'intensité des manifestations cliniques initiales mais seulement de leur durée et de leur fréquence (38). Cela suggère que des deux composantes de l'immunité antipalustre, antiparasite et antitoxique, la première seulement augmenterait avec l'âge. Cela suggère aussi que la forme clinique initiale des accès palustres n'est pas prédictive du niveau

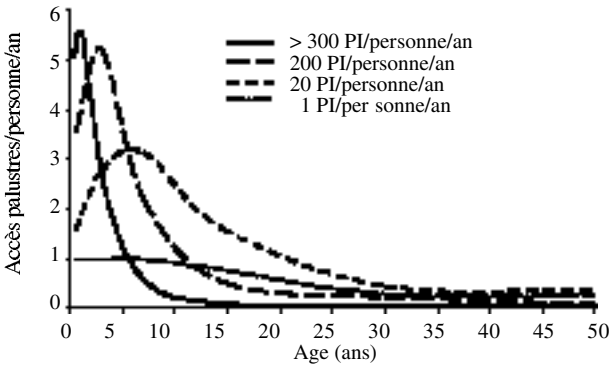

Figure 3 - Incidence des accès palustres simples à Plasmodium falciparum *en fonction de l'âge et du nombre de piqûres infectées (PI) reçues par personne et par an.*

d'immunité, c'est-à-dire, entre autre, de la sensibilité aux formes graves du paludisme.

• *L'âge d'acquisition d'une immunité clinique dépend de l'exposition à la transmission*

La distribution des accès palustres simples en fonction de l'âge varie de façon importante avec le niveau de transmission (Fig. 3) (25, 67, 81). Un certain nombre et une certaine régularité des inoculations sont nécessaires pour obtenir cette immunité. Son acquisition semble partiellement cumulative (25, 81). Dans les zones où la transmission est moins importante, la diminution de la morbidité est observée chez des personnes plus âgées. Lorsque le niveau de transmission est trop faible, on n'observe plus ou quasiment plus de diminution de la morbidité et de la mortalité avec l'âge. Avec une piqûre infectante par personne et par an, pratiquement toute les infections s'accompagnent d'un accès palustre chez les enfants.

L'immunité clinique peut être partiellement perdue en quelques années en l'absence d'infection chronique ou d'exposition à la transmission.

• *Immunité des nouveau-nés et des nourrissons*

Les enfants nés de mères vivant en zone de forte transmission bénéficient d'un certain niveau d'immunité clinique et parasitologique pendant une période de 3 à 6 mois après leur naissance. Cette immunité passive est moins efficace que l'immunité acquise activement. Elle varie en fonction de celle de la mère. D'un point de vue parasitologique, elle n'empêche pas l'infection mais les densités parasitaires restent plus basses et les épisodes parasitologiques patents sont plus courts que chez les enfants âgés de 1 à 4 ans (24). D'un point de vue clinique, cette immunité protégerait contre les formes graves du paludisme. Elle est généralement attribuée au transfert passif d'immunoglobulines maternelles dans le sang du fœtus. D'autres mécanismes interviendraient : 1) l'hémoglobine foetale persistante au début de la vie est moins favorable à l'infection ; 2) la proportion d'érythrocytes jeunes, plus favorables à *P. falciparum*, s'élève après le 2ème mois de vie ; 3) la surface cutanée exposée aux anophèles est moins importante chez les jeunes enfants ; 4) le régime lacté maternel pauvre en acide para-amino benzoïque aurait un rôle protecteur.

Chez les nourrissons, la première infection à *P. falciparum* acquise par piqûre d'anophèle s'accompagne pratiquement toujours de manifestations cliniques. La proportion des infections restant asymptomatiques croit avec le temps et le nombre d'infections acquises. Ainsi, les nourrissons acquièrent un niveau d'immunité clinique et parasitologique notable dès leurs premières infections. Dans ces conditions, il peut être abusif de considérer comme «non immuns» les jeunes enfants vivant en zone d'endémie.

Aspects cliniques de l'immunité acquise en zone d'endémie : paludisme grave

Avant qu'une inoculation de *Plasmodium falciparum* par un anophèle aboutisse à un décès, de nombreuses étapes doivent être franchies. Elles ne le sont pas toutes. Les inoculations ne donnent pas systématiquement une infection sanguine. Ces dernières n'entraînent pas toutes des manifestations cliniques. Le paludisme grave n'est pas l'évolution obligatoire des accès palustres simples et reste exceptionnel, même en l'absence de traitement. En Afrique, le taux de létalité global (hospitalier et extra-hospitalier) du paludisme grave ne dépasserait pas 50% (22). Seulement 0,5 à 1% des accès palustres à *P. falciparum* aboutiraient à un décès.

• *Modèle déterministe* versus *modèle aléatoire*

L'évolution vers une forme grave du paludisme peut être comprise comme la mauvaise rencontre d'un variant particulier de *P. falciparum* avec un hôte qui a une sensibilité particulière à l'infection par cette souche et/ou à l'induction des mécanismes physiopathologiques potentiellement létaux. L'évolution pourrait être entièrement prédéterminée par les caractéristiques initiales du parasite et de l'hôte (82). Dans ce cas, seuls certains *inocula* pourraient tuer l'hôte, d'autres pourraient provoquer des formes graves du paludisme sans le tuer, tandis que d'autres enfin ne pourraient pas aboutir à une infection sanguine. En fait, il arrive fréquemment que des accès palustres simples deviennent rapidement graves (38,83), sans signe annonciateur, suggérant ainsi que l'évolution du paludisme simple au paludisme grave doit être considérée comme un processus ramifié plutôt que linéaire et univoque (82). A l'opposé de cette manière déterministe de concevoir l'évolution vers les formes graves du paludisme, il existe un modèle où chaque étape, de l'infection à l'éventuel décès, serait un sous-produit aléatoire de l'étape précédente et où les caractéristiques initiales du parasite et de l'hôte ne joueraient aucun rôle (82). La réalité est certainement entre ces deux modèles, probablement plutôt du coté du modèle déterministe que du modèle aléatoire. L'épidémiologie du paludisme grave apporte des éléments en faveur de chacun de ces modèles.

• *Définitions et composantes du paludisme grave*

Le paludisme grave pose des problèmes de définition. Il rassemble les formes cliniques ayant un risque d'évolution fatale. En pratique, il ne concerne que le paludisme à *P. falcipanum* mais ne se limite pas au neuropaludisme ou paludisme pernicieux comme cela était considéré jusqu'au début des années 1980. Depuis 1986, le paludisme grave est classiquement défini en référence à des critères cliniques et biologiques retenus par l'OMS en association avec la preuve d'une infection par des formes sanguines asexuées de *P. falcipanum*. Ces critères ont été révisés en 2000 (84). Les changements de critères de définition ont un impact direct sur l'estimation de l'incidence et de la létalité du paludisme grave. Passer de la définition 1990 à la définition 2000 de l'OMS s'accompagne d'une augmentation apparente de l'incidence des cas et par une diminution du taux de létalité, notamment à cause de l'inclusion de malades atteints de troubles légers de la conscience, d'hyperparasitémie, de détresse respiratoire, d'ictère, de prostration, de deux convulsions ou d'anémie grave avec microcytose ou avec parasitémie basse (85).

Les critères OMS ont pour objectifs d'aider d'une part les cliniciens et d'autre part les chercheurs, à décrire préci-

sément l'objet de leurs travaux. Pour les cliniciens, il est important d'identifier les signes et symptômes qui permettent de prédire une évolution fatale et qui justifient des prises en charge thérapeutiques particulières. Pour les chercheurs, il importe de décrire précisément les tableaux cliniques afin de permettre des comparaisons dans l'étude du paludisme grave. Ces objectifs différents peuvent nécessiter des définitions différentes.

Etudiant 1844 enfants africains hospitalisés avec une infection par *P. falciparum*, Marsh et ses collaborateurs ont montré que les profils cliniques du paludisme grave, c'est à dire associés à la létalité, pouvaient être regroupés en trois principaux syndromes malgré une complexité physiopathologique évidente (88) : troubles de la conscience, anémie grave et détresse respiratoire.

L'association de signes ou de symptômes avec la létalité peut différer selon les régions, les niveaux des structures sanitaires et leur perception par les professionnels de la santé. La prostration (incapacité à rester assis sans assistance) a été reconnue comme un facteur de risque de la létalité au Cambodge (86) mais pas au Sénégal (85). Elle est généralement appréciée de façon plus subjective que, par exemple, la profondeur du coma évaluée par les scores de Glasgow ou de Blantyre. Ainsi, certains critères, comme le coma vrai, sont constamment associés avec une augmentation du risque de létalité alors que d'autres ne le sont pas. Par ailleurs, de nouveaux critères pronostiques du décès dans le paludisme grave peuvent être identifiés comme ce fut le cas pour la thrombopénie (87).

• *Immunité acquise contre le paludisme grave*

L'acquisition d'une immunité contre les formes graves du paludisme nécessite plusieurs années d'exposition continue aux infections par *P. falciparum*. Cela se traduit par une diminution du risque de paludisme grave avec l'âge. Dans les régions où le paludisme à *P. falcipanum* est stable, c'est à dire où sa transmission est régulière et de l'ordre de plusieurs centaines de piqûres infectantes par an, l'immunité contre les formes graves est généralement acquise avant l'âge de 5 ans, plus rapidement que l'immunité contre les accès palustres simples ou que l'immunité anti-parasitaire (Fig. 2). Cette immunité est acquise moins rapidement lorsque la transmission est moins élevée. Dans les régions de paludisme instable où la transmission est faible et irrégulière, les grands enfants et les adultes sont à peine moins sensibles que les enfants (89,90) et les épidémies concernent toutes les classes d'âge des populations exposées (91).

Dans une zone d'endémie, la comparaison de l'infection et de la morbidité palustre entre des habitants permanents et des immigrés récents venant d'une zone non endémique a suggéré que les adultes seraient capables d'acquérir une immunité efficace plus rapidement que les enfants (70). La méthodologie employée ne permettait cependant pas d'affirmer qu'il ne s'agissait pas de différences d'exposition ou d'utilisation d'antipaludiques, et l'effet d'une éventuelle « maturité » du système immunitaire sur la vitesse d'acquisition d'une immunité n'est toujours pas clair.

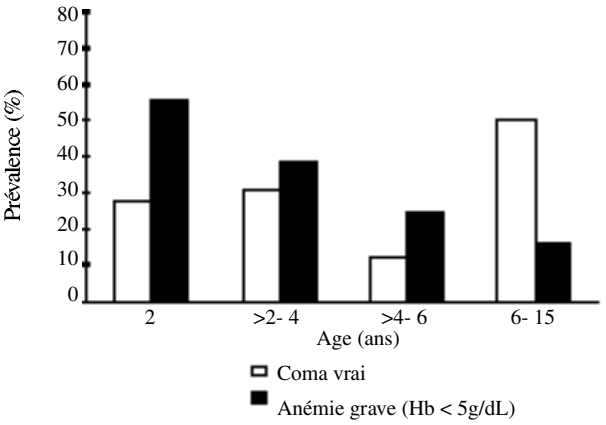

Figure 4a - Prévalence (%) du coma et de l'anémie grave en fonction de l'âge. Zone hyper-holoendémique, 100-500 piqûres infectantes/personne/an.

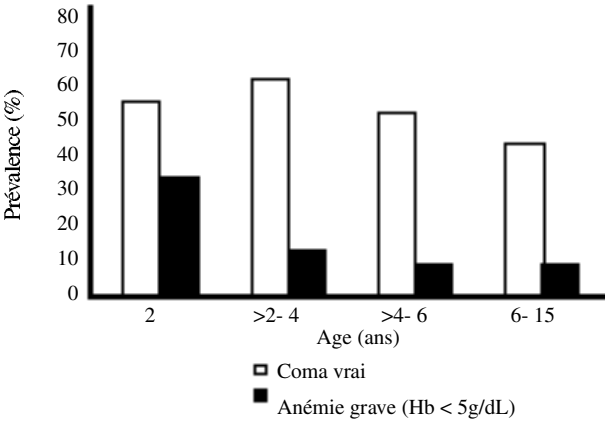

Figure 4b - Prévalence (%) du coma et de l'anémie grave en fonction de l'âge. Zone mésoendémique, 1-10 piqûres infectantes/personne/an.

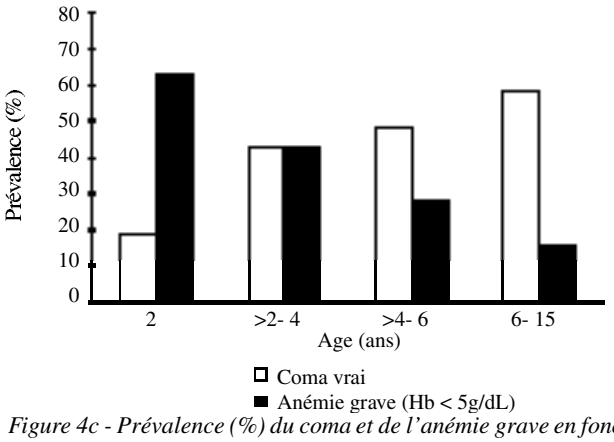

Figure 4c - Prévalence (%) du coma et de l'anémie grave en fonction de l'âge. Zone hypoendémique, < 1 piqûre infectante/personne/an.

• *Age et formes cliniques*

Les syndromes constituant le paludisme grave sont distribués différemment selon l'âge (88-90,92,93). Quel que soit le niveau d'endémie palustre, les anémies graves sont le plus souvent observées chez les plus jeunes (Fig. 4a,b,c). Parmi les cas graves hospitalisés dans un hôpital de Ouagadougou, les taux de prévalence des anémies graves sont plus élevés chez ceux qui viennent de la zone rurale périurbaine où le niveau de transmission est élevé (plusieurs centaines de piqûres infectantes par personne et par an) (Fig. 4a) que chez ceux qui habitent dans la ville où le niveau de transmission est compris entre une et dix piqûres infectantes par personne par an (Fig. 4b)(94). Les différences de taux de prévalence des anémies observées entre les cas graves de Ouagadougou et de Dakar (Fig. 4b et 4c) (90) peuvent être expliquées par des différences de recrutement hospitalier. Il a été suggéré que la raréfaction des anémies graves chez les plus âgés serait due à l'augmentation de la masse globulaire totale (82,90).

Les comas sont observés chez des enfants en moyenne plus âgés et sont souvent relativement rares chez les enfants les plus jeunes (Fig. 4a et 4c). Deux hypothèses sont avancées pour expliquer cette distribution particulière des neuropaludismes : 1) une immaturité physiologique, concernant par exemple des récepteurs endothéliaux impliqués dans les phénomènes de séquestration des hématies parasitées, 2) des variants rares de *P. falciparum* qui auraient une virulence particulière pour provoquer les neuropaludismes et qui « par chance » infecteraient plus tardivement les enfants (95). Les faits manquent pour soutenir chacune de ces hypothèses. Il faudrait probablement tenir compte de l'hétérogénéité du neuropaludisme. Chez les enfants les plus jeunes, les comas dus à des troubles métaboliques seraient relativement plus fréquents lorsque le niveau d'endémie est plus élevé (96) et l'âge de survenue plus jeune (97). Cela est suggéré par leur distribution bimodale sur la figure 4a. Il reste cependant à expliquer le pic d'incidence des neuropaludismes observés chez les enfants âgés de 5 ans et plus. Il est certain que ces cas surviennent généralement à un âge où les individus ont eu un grand nombre d'infections par de multiples variants de *P. falciparum* et plusieurs accès palustres simples. Des travaux menés chez des enfants gambiens hospitalisés pour neuropaludisme suggéraient même qu'ils ne différeraient pas des autres enfants par leur expérience antérieure des infections palustres (98).

La conséquence de l'effet de l'âge sur la sensibilité à l'anémie et au neuropaludisme d'une part et de l'effet du niveau de transmission sur l'âge d'acquisition d'une immunité antipalustre efficace contre les formes graves d'autre part est illustrée par la figure 5 construite à partir des données de Snow (99) et d'Imbert (85). Plus le niveau de transmission augmente, plus l'immunité est acquise précocement, plus l'anémie grave est fréquente et moins le neuropaludisme est le syndrome dominant du paludisme grave (97). La régularité de la transmission jouerait aussi un rôle. Dans une région du Malawi où le niveau de transmission est élevé, des observations hospitalières suggèrent qu'à niveau de transmission égal, les anémies graves sont relativement plus fréquentes

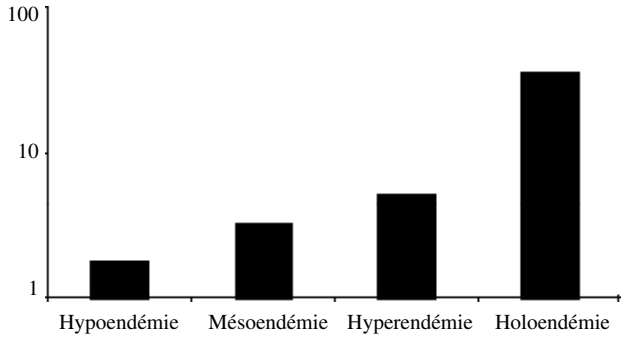

Figure 5 - Ratio d'incidence anémie grave (Hb<5g/dL)/ Neuropaludisme (score de Blantyre<3) chez les enfants âgés de 0 à 9 ans, selon le niveau d'endémie palustre.

lorsque la transmission est régulière (100). Inversement, la proportion de neuropaludismes augmenterait avec le caractère saisonnier de la transmission.

• *Paludisme grave en fonction de la transmission, de l'espace et du temps*

Nous venons de voir que les formes cliniques du paludisme grave dépendaient du niveau d'endémie, c'est à dire de la régularité et du niveau de transmission. Il y a maintenant des éléments concordants suggérant que le niveau d'endémie influence peu l'incidence du paludisme grave dans l'ensemble de la population. Cela a d'abord été montré par les travaux de Trape à Brazzaville. Le taux d'incidence des hospitalisations pour paludisme grave n'augmentait pas selon le niveau de transmission observé dans les quartiers de la ville (81,101). A l'époque de ces travaux, le niveau de médicalisation et l'efficacité de la chloroquine étaient tels que les taux d'incidence du paludisme grave étaient prés de 40 fois inférieurs à ceux qui étaient observés ces dernières années dans d'autres régions d'Afrique. Les taux d'incidence observés récemment dans différentes régions d'Afrique de l'Est, en Tanzanie et au Kenya, où le niveau de transmission variait d'un facteur 1 à 10 étaient malgré tout équivalents entre eux (92,102) . Une étude menée en Afrique de l'Ouest et en Afrique de l'Est suggère aussi qu'il y a peu de différences d'incidence du paludisme grave entre les zones où la transmission est modérée (mésoendémie) et les zones où elle est élevée (hyper à holoendémie) (99). Ce n'est que dans les régions hypoendémiques où le taux de prévalence parasitaire est inférieur à 10-20%, c'est à dire où le niveau de transmission est bas (< 1-5 piqûres infectantes par personne et par an), que les taux d'incidence du paludisme grave sont plus faibles (97). Ces observations suggèrent que même en divisant par dix le niveau de transmission, ce qui est le maximum qui puisse être obtenu en routine par des mesures actuelles de lutte antivectorielle, il ne serait pas possible de diminuer, à moyen ou long terme, l'incidence du paludisme grave dans les zones d'endémie stable ou intermédiaire. On ne ferait que retarder l'âge d'acquisition de l'immunité antipalustre et décaler l'âge moyen de survenue du paludisme grave. Ce décalage pourrait avoir un impact important sur le poids du paludisme. Les données hospitalières suggèrent en effet que le taux de létalité du paludisme grave augmente avec

l'âge (97, 103). Il est donc possible que les mesures de lutte antivectorielle comme l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, aient, à long terme, un impact nul ou négatif sur le paludisme grave dans la plupart des régions d'Afrique subsaharienne. Faute d'une évaluation expérimentale directe, la simple observation de l'absence de différence de poids du paludisme entre écosystèmes différents ne suffit cependant pas pour prédire avec certitude cet impact à long terme (104). En fait, aucune évaluation de l'impact à long terme (10 ans et plus) de ces mesures de lutte antivectorielle en zone de forte endémie n'a encore été réalisée. De telles études seraient difficiles à mener à cause du problème du maintien de l'observance des mesures et de l'apparition de populations d'anophèles résistant aux insecticides.

Dans les régions où la transmission est interrompue une partie de l'année, les cas de paludisme grave sont observés au cours et au décours immédiat de la période de transmission (83,105), montrant ainsi qu'ils sont dus à des souches plasmodiales récemment inoculées. Il existe une relation non linéaire entre les variations saisonnières du niveau de transmission et les variations à court terme de l'incidence du paludisme grave. Plus l'intensité de la transmission est importante moins les piqûres infectantes sont efficaces pour provoquer des manifestations cliniques potentiellement létales. Il a été montré qu'en saison de transmission, l'incidence du paludisme grave était composée de mini épidémies distinctes dans l'espace et dans le temps alors que le taux d'infections variait peu dans la même population (106). Des regroupements de cas graves dans la même maison et à la même période ont été observés. Les variations saisonnières et le regroupement des cas de paludisme grave en foyers peuvent être dus à des facteurs liés au vecteur, au parasite ou à leur interaction. Une hypothèse vraisemblable est que ces mini épidémies seraient liées à l'apparition et à la diffusion, sur une petite échelle d'espace et de temps, d'une population parasitaire particulière en terme d'antigènicité ou de virulence.

Par ailleurs, il a été montré au Kenya que le taux d'hospitalisation pour paludisme grave variait selon la distance entre d'une part le domicile et d'autre part l'hôpital et/ou la route la plus proche (107). Il est donc facilement compréhensible que le recrutement hospitalier peut être particulièrement biaisé, du fait de l'accessibilité et d'autres facteurs, socio-économiques ou ethniques, si ces facteurs ont une distribution géographique hétérogène.

En plus des variations saisonnières de l'incidence du paludisme grave, il existe des variations importantes sur plusieurs années. L'émergence et l'accroissement de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine et aux antipaludiques s'est traduit par une augmentation importante de la mortalité par paludisme (30, 31).

STRATEGIES DE LUTTE

Réduire la mortalité par paludisme est le principal objectif des stratégies de lutte actuellement proposées.

L'OMS a identifié quatre piliers sur lesquels devraient reposer les stratégies de lutte antipaludique :

- assurer un diagnostic précoce et un traitement rapide du paludisme ;
- planifier et mettre en œuvre des mesures de prévention sélective et durable portant notamment sur la lutte antivectorielle ;
- déceler précocement, contenir ou prévenir les épidémies ;
- renforcer les moyens locaux en matière de recherche pour permettre l'évaluation régulière de la situation de chaque pays en ce qui concerne le paludisme et ses déterminants écologiques, parasitologiques, sociaux et économiques.

Le choix des stratégies de lutte devrait reposer sur des éléments de preuve permettant de comparer le ratio coût/efficacité des interventions. En réalité, les données manquent pour faire ces choix objectivement (108). Les études sur ce sujet sont encore trop rares et ne permettent pas de trancher. Par exemple, le coût par mort d'enfant évitée serait de 167$ à 2117$ pour le traitement par insecticide de moustiquaires, de 992$ à 3120$ pour la fourniture et le traitement de moustiquaires, de 163$ à 737$ pour l'administration d'un vaccin encore hypothétique et d'environ 167$ pour la chimioprophylaxie (par Maloprim®) (108).

Assurer un diagnostic précoce des cas de paludisme

En Afrique subsaharienne où sont rassemblés plus de 90% des cas, le diagnostic de paludisme, c'est-à-dire l'attribution au paludisme de manifestations cliniques, pose des problèmes particuliers (79).

Il n'existe pas de signe pathognomonique du paludisme. Il n'existe pas non plus de manifestation clinique du paludisme sans parasitémie. Théoriquement, il est bien sûr possible que les parasites d'un malade soient tous séquestrés à un moment donné d'une infection à *Plasmodium falciparum* particulièrement synchrone (9,109) et que la parasitémie périphérique apparaisse nulle à ce moment là. Ce cas est cependant extrêmement rare et ne peut durer que quelques heures. Il ne peut pas poser de problème si la méthode de détection des parasites est suffisamment sensible et si les recherches sont répétées.

Le choix d'une définition de l'accès palustre dépend de nombreux facteurs : 1) l'objectif (clinique, épidémiologique, scientifique), 2) les moyens disponibles (financiers, personnels, matériels : microscopes), 3) le contexte épidémiologique (transmission rare et saisonnière à transmission élevée et pérenne), 4) le caractère individuel ou communautaire du diagnostic. Il n'y a donc pas de réponse unique et de schéma transposable en toutes circonstances. Chaque situation doit être analysée.

En l'absence de microscopie et de techniques d'estimation de la parasitémie, un algorithme ou des critères cliniques pour le diagnostic du paludisme est généralement possible et utile pour utiliser plus rationnellement les antipaludiques face à l'augmentation de la résistance de *P. falciparum* et de *P. vivax*. Leur mise au point et leur validation doivent répondre à des règles rigoureuses. Les travaux menés en Gambie sont un bon exemple de ce qui peut être réalisé (110, 111). Dans le cadre de la promotion de la prise en charge initiale des cas à domicile, par les mères ou la famille,

seule une définition clinique simple peut être retenue. C'est en effet au domicile qu'un traitement peut être le plus précocement administré. La disponibilité dans la plupart des maisonnées de la chloroquine, médicament bon marché, peu toxique et efficace pendant de nombreuses années, et son utilisation en auto-traitement précoce des accès palustres a probablement été à l'origine du contrôle de la létalité palustre qui a pris fin avec l'extension de la chloroquino-résistance de *P. falciparum* (30, 31). La mise à disposition de nouvelles molécules efficaces et l'éducation des parents pour leur utilisation correcte reste une stratégie à envisager pour le contrôle de la létalité palustre où les possibilités de recours au système de santé sont insuffisantes.

Dans certaines circonstances, il a été montré que l'utilisation de la microscopie pouvait être plus rentable que le traitement présomptif des fièvres (112). Pour faire face au défi lancé par la résistance aux antipaludiques, plusieurs Etats ont décidé d'équiper plus largement leurs structures sanitaires en microscopes (112, 113). Cela peut avoir un impact sur la prise en charge du paludisme, mais aussi d'autres maladies infectieuses comme la tuberculose. Encore faut-il s'assurer que la qualité de la lecture des lames est satisfaisante et que l'utilisation des informations parasitologiques par les cliniciens est adaptée (113). L'intérêt économique et clinique de faire reposer le diagnostic des accès palustres sur l'estimation de la parasitémie deviendra de plus en plus important au fur et à mesure que les traitements deviendront plus chers et parfois plus toxiques. Cet intérêt est certainement plus important dans les zones de faible endémie (113). Dans les centres urbains et/ou pendant les longues périodes de saison sèche, l'absence de détection d'une parasitémie devrait inciter les cliniciens à ne pas traiter par antipaludiques (113). La goutte épaisse colorée au Giemsa (sensibilité : densités parasitaires > 5 parasites / µL ; 0,03 à 0,08 €) ou les tests de détection des antigènes parasitaires sont alors particulièrement utiles. Il existe plusieurs tests sur bandelettes reposant sur l'immunocapture de l'antigène HRP-2 (*histidine-rich protein*-2) ou de la pLDH (lactate-dehydrogénase parasitaire), spécifiques de *P. falciparum*, de *P. vivax* ou de l'ensemble des *plasmodii* humains. Par rapport aux méthodes microscopiques, ces tests permettent d'obtenir un résultat plus rapidement (10 à 15 minutes), nécessitent un entraînement plus limité et ont des performances comparables ou meilleures (114, 115). Leur mise en œuvre ne nécessite pas un personnel particulièrement qualifié qui n'est pas toujours disponible. Le coût de ces tests sur bandelette reste cependant encore trop élevé. Alors qu'un prix unitaire de 0,4 € serait considéré comme acceptable pour la plupart des zones d'endémie (114), les prix relevés dans les pays en développement resteraient encore bien supérieurs, de l'ordre de 1 à 3 €. L'intérêt de ces tests dépend donc du coût relatif des traitements antipaludiques administrés de façon présomptive ou après un diagnostic étiologique.

Ainsi, en zone de faible endémie, un critère associant la détection d'une parasitémie, quel que soit son niveau, avec des manifestations cliniques évocatrices, est souvent le plus adapté. Dans les zones d'endémie plus élevée où les infections plasmodiales asymptomatiques sont fréquentes, l'utilisation des techniques parasitologiques devrait être ciblée sur les situations cliniques particulières où elles auraient le plus d'influence sur la prise en charge des malades. Ce peut être, par exemple, les patients avec des symptômes persistant malgré un traitement antipaludique, les suspicions de formes graves ou compliquées de paludisme ou les manifestations cliniques qui peuvent être attribuées à plusieurs causes dont le paludisme. Le traitement par antipaludique des personnes présentant des signes et des symptômes évocateurs de paludisme reste l'approche la plus raisonnable dans la plupart des situations (113).

Un seuil pyrogène tel que celui que nous avons identifié à Dielmo au Sénégal (79, 80) ne pourrait pas être utilisé dans les structures sanitaires des zones de forte endémie à cause de l'hétérogénéité de leur recrutement. Dans une population exposée de façon homogène à la transmission, c'est à dire à petite échelle, il est cependant possible d'utiliser un seuil pyrogène ou un seuil diagnostique pour décider sur des bases cliniques et parasitologiques du traitement par antipaludique (116).

Le choix d'une définition des accès palustres est plus facile lorsqu'il s'agit d'estimer l'incidence de la morbidité par paludisme au niveau de populations. La méthode statistique de calcul de la fraction attribuable (117, 118) est certainement la plus pratique lorsqu'il n'est pas nécessaire de distinguer les épisodes cliniques individuels. Dans ce cas, il est inutile et inadapté de définir des seuils diagnostiques. La méthode de la fraction attribuable est plus sûre et plus souple, particulièrement dans les zones d'endémie moyenne ou élevée. Il est important de tenir compte de l'hétérogénéité de la population. La relation entre la parasitémie et les manifestations cliniques dépend souvent de l'âge dont la prise en compte doit toujours être envisagée. Dans le cadre d'études multicentriques, des différences importantes de critères diagnostiques ou de calcul de la fraction attribuable peuvent exister entre des localités proches de quelques kilomètres. L'utilisation de médicaments antipaludiques modifie aussi la relation observée entre parasitémie et manifestations cliniques. Sa prise en compte est rendue particulièrement difficile par l'augmentation de la résistance aux antipaludiques. Dans les travaux de recherche où il est nécessaire de distinguer chaque accès palustre, on a généralement recours à des seuils diagnostiques ou à un seuil pyrogène, le plus souvent variables avec l'âge et le niveau d'endémicité (79,80).

Assurer un traitement rapide et efficace des cas de paludisme

La chloroquine est restée longtemps le traitement de première ligne des accès palustres dans de nombreux pays. L'émergence de résistances de plus en plus élevées à cette molécule l'ont fait abandonner depuis une dizaine d'année dans certains pays d'Afrique de l'Est au profit de l'association sulfadoxine-pyriméthamine ou de l'amodiaquine (119). Les résistances à ce deuxième médicament n'ont pas tardé à apparaître et à compliquer encore d'avantage le traitement du paludisme simple. Après 10 ans d'arrêt d'utilisation de la chloroquine au Malawi, *P. falciparum* serait redevenu entièrement sensible à cette molécule (120), laissant ainsi envi-

sager sa ré-introduction dans l'arsenal thérapeutique en association avec un autre antipaludique. En effet, les combinaisons thérapeutiques antipaludiques, particulièrement celles qui contiennent un dérivé de l'artémisinine, sont considérées à présent comme un moyen permettant à la fois de traiter efficacement les cas et de prévenir l'émergence de résistances (121, 122). Ces dérivés ont aussi la propriété de limiter la gamétocytogénèse et d'avoir un impact sur la transmission du paludisme.

QUELQUES MESURES DE PREVENTION

Parmi les mesures de prévention sélective et durable destinées à protéger les enfants, nous n'en évoquerons que quelques unes.

Prévention des infections par moustiquaires imprégnées d'insecticide

L'impact de l'utilisation de moustiquaires imprégnées est généralement bénéfique à court terme : respectivement 17% et 48% de protection contre la mortalité et les accès palustres simples sont observés en moyenne (123). Cet impact a généralement été évalué à court terme, sur une, parfois deux années. Nous avons vu que l'évaluation du poids du paludisme (morbidité simple ou grave) en fonction du niveau de transmission observé dans différentes zones suggère que l'impact à long terme des mesures de lutte anti vectorielle en zone de forte endémie pourrait être nul. Le paludisme entraîne à la fois une mortalité directe (formes graves) et une mortalité indirecte en favorisant la létalité par d'autres états pathologiques. Un effet bénéfique à long terme sur la mortalité générale des mesures de lutte anti vectorielles appliquées dans les zones de forte endémie pourrait résulter de cet effet indirect (124).

Par ailleurs, le maintien de l'efficacité des moustiquaires nécessite leur ré-imprégnation régulière. En pratique, il est difficile de convaincre les populations de cette nécessité, souvent trop coûteuse à leurs yeux.

Les traitements préventifs intermittents : la nouvelle chimioprophylaxie.

L'administration intermittente et systématique d'antipaludiques (amodiaquine ou sulfadoxine-pyriméthamine, associée ou non à un dérivé de l'artémisinine) à titre prophylactique à des enfants asymptomatiques est actuellement évaluée dans des essais contrôlés menés dans différents pays. Cette administration peut être couplée aux injections du programme élargi de vaccination ou organisée au niveau communautaire(125-128). Ces interventions ont pu conférer des taux de protection de l'ordre de 60% ou plus contre les accès palustres ou les anémies. L'efficacité de ce type de stratégie n'a pas encore été évaluée dans le cadre de programmes de santé publique et son impact sur la sensibilité de *P. falcipanum* aux antipaludiques n'a pas encore pu être apprécié.

Les promesses des vaccins antipaludiques

Les essais de vaccins antipaludiques se sont multipliés au cours des dernières années. Ainsi, 10.971 personnes ont participé à 18 essais d'efficacité vaccinale : dix essais avec le vaccin Spf66, quatre avec le vaccin CS-NANP, deux avec le vaccin RTS,S et deux avec le vaccin MSP/RESA (129). Les vaccins Spf66 et CSP-NANP n'ont pas été assez efficaces pour que l'on puisse envisager leur utilisation. Les vaccins RTS,S et MSP/RESA ont par contre donné des résultats prometteurs qui doivent cependant être confirmés.

CONCLUSION

Le choix des stratégies de lutte contre le paludisme et l'évaluation de leur efficacité nécessite d'avoir une connaissance approfondie de l'histoire naturelle de cette parasitose. Les enfants sont ceux qui payent le plus lourd tribut à cette maladie. Ce n'est qu'au prix de nombreux accès palustres que les survivants finissent par acquérir une immunité labile et incomplète. Le poids du paludisme dépasse en fait la morbidité et la mortalité que l'on peut directement lui attribuer (124). L'infection plasmodiale fragilise probablement les enfants vis-à-vis d'autres maladies infectieuses et pourrait être responsable d'une létalité indirecte importante mais difficile à évaluer. La prévention de l'infection, lorsqu'elle est possible, devrait être le premier objectif du contrôle du paludisme. Cela est généralement hors de portée dans les zones de forte endémie où le paludisme est stable. Cet objectif pourrait cependant être atteint pour une part grandissante de la population africaine, celle qui vit dans les grandes métropoles ou dans des régions où l'écosystème rend le paludisme instable et la transmission faible et irrégulière. L'éradication du paludisme ne peut toujours pas être atteinte à l'échelle de l'Afrique. Par contre, elle pourrait être envisagée, par la lutte anti-vectorielle, dans des régions ou des villes de plus en plus étendues où la population se développerait à l'abri de ce fléau (130).

REFERENCES

1 - WHO -World malaria situation in 1994. Part I. Population at risk. *Wkly Epidemiol Rec* 1997 ; **72** : 269-274.

2 - MOLINEAUX L - The epidemiology of human malaria as an explanation of its distribution, including some implications for its control. In « WERNSDORFER WH, MCGREGOR IA - Malaria : principles and practice of malariology ». Churchill Livingstone ed, London, 1988, pp 913-998.

3 - MOUCHET J, CARNEVALE P, COOSEMANS M - Typologie du paludisme en Afrique. *Cahiers Sante* 1993 ; **3** : 220-238.

4 - PONNUDURAI T, LENSEN AH, VAN GEMERT GJ *et Coll* - Feeding behaviour and sporozoite ejection by infected Anopheles stephensi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; **85** : 175-180.

5 - ROSENBERG R, WIRTZ RA, SCHNEIDER I, BURGE R - An estimation of the number of malaria sporozoites ejected by a feeding mosquito. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 ; **84** : 209-212.

6 - BEIER JC, VANDERBERG JP - Sporogonic development in the mosquito. In « SHERMAN IW - Malaria. Parasite biology, pathogenesis and protection ». ASM Press ed, Washington, 1998,s 49-61.

7 - DRUILHE P, DAUBERSIES P, PATARAPOTIKUL J *et Coll* - A primary malarial infection is composed of a very wide range of genetically diverse but related parasites. *J Clin Invest* 1998 ; **101** : 2008-2016.

8 - WHITE NJ, CHAPMAN D, WATT G -The effects of multiplication and synchronicity on the vascular distribution of parasites in falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; **86** : 590-597.

9 - DELLEY V, BOUVIER P, BRESLOW N *et Coll* - What does a single determination of malaria parasite density mean ? A longitudinal survey in Mali. *Trop Med Int Health* 2000 ; **5** : 404-412.

10 - FARNERT A, SNOUNOU G, ROOTH I, BJORKMAN A - Daily dynamics of *Plasmodium falciparum* subpopulations in asymptomatic children in a holoendemic area. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; **56** : 538-547.

11 - CONTAMIN H, FANDEUR T, ROGIER C et Coll - Different genetic characteristics of *Plasmodium falciparum* isolates collected during succesive clinical malaria episodes in Senegalese children. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **54** : 632-643.

12 - KONATE L, ZWETYENGA J, ROGIER C *et Coll* - Variation of *Plasmodium falcipanum* msp1 block2 and msp2 allele prevalence and of infection complexity in two neighbouring Senegalese villages with different transmission conditions. *Trans R Soc Trop Med Hyg*1999 ; **93 Suppl 1** : 21-28.

13 - NTOUMI F, ROGIER C, DIEYE A *et Coll* - Imbalanced distribution of *Plasmodium falcipanum* MSP-1 genotypes related to sickle cell trait. *Mol Med* 1997 ; **3** : 581-592.

14 - NTOUMI F, CONTAMIN H, ROGIER C *et Coll* - Age-dependent carriage of multiple *Plasmodium falciparum* merozoite surface antigen-2 alleles in asymptomatic malaria infections. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; **52** : 81-88.

15 - ZWETYENGA J, ROGIER C, SPIEGEL A *et Coll* - A cohort study of *Plasmodium falciparum* diversity during a non transmission season in Ndiop, a Senegalese village with seasonal, mesoendemic malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*1999 ; **93** : 375-380.

16 - SERGENT ED, PARROT L - L'immunité, la prémunition et la résistance innée. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie* 1935 ; **13** : 279-319.

17 - DAUBERSIES P, SALLENAVE-SALES S, MAGNE S *et Coll* - Rapid turnover of *Plasmodium falciparum* populations in asymptomatic individuals living in a high transmission area. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **54** : 18-26.

18 - BOTTIUS E, GUANZIROLLI A, TRAPE JF *et Coll* - Malaria : even more chronic in nature than previously thought ; evidence for subpatent parasitaemia detectable by polymerase chain reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg*1996 ; **90** : 15-19.

19 - WOOLHOUSE ME, DYE C, ETARD JF *et Coll* - Heterogeneities in the transmission of infectious agents : implications for the design of control programs. *Proc Natl Acad Sci U.S A.* 1997 ; **94** : 338-342.

20 - CARNEVALE P, FRÉZIL JL, BOSSENO MF *et Coll* - Etude de l'agressivité d'Anopheles gambiae A en fonction de l'âge et du sexe des sujets humains. *Bull World Health Organ* 1978 ; **56** : 147-154.

21 - CHARMOT G, LE BRAS J, COULAUD JP - Hypothèse : effet de l'*inoculum* sur l'évolution de la charge parasitaire dans le paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Sante* 1993 ; **3** : 274-275.

22 - GREENWOOD B, MARSH K, SNOW R - Why do some African children develop severe malaria ? *Parasitol Today* 1991 ; **7** : 277-281.

23 - LINES J, ARMSTRONG JRM - For a few parasites more : *inoculum* size, vector control and strain-specific immunity to malaria. *Parasitol Today* 1992 ; **8** : 381-383.

24 - MOLINEAUX L, GRAMICCIA G - Le projet Garki. Recherches sur l'épidémiologie du paludisme et la lutte antipaludique dans la savane soudanienne de l'Afrique occidentale. ed. Genève : Organisation mondiale de la santé, 1980.

25 - ROGIER C, TALL A, DIAGNE N *et Coll* - *Plasmodium falciparum* clinical malaria : lessons from longitudinal studies in Senegal. *Parassitologia* 1999 ; **41** : 255-259.

26 - COLLINS WE, JEFFERY GM - A retrospective examination of sporozoite- and trophozoite-induced infections with *Plasmodium falciparum* : development of parasitologic and clinical immunity during primary infection. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; **61 Suppl 1** : 4-19.

27 - ADIAMAH JH, KORAM KA, THOMSON MC *et Coll* - Entomological risk factors for severe malaria in a peri-urban area of The Gambia. *Ann Trop Med Parasitol*1993 ; **87** : 491-500.

28 - ROBERT F, NTOUMI F, ANGEL G *et Coll* - Extensive genetic diversity of *Plasmodium falciparum* isolates collected from patients with severe malaria in Dakar, Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*1996 ; **90** : 704-711.

29 - ARIEY F, HOMMEL D, LE SCANF C *et Coll* - Association of severe malaria with a specific *Plasmodium falciparum* genotype in French Guiana. *J Infect Dis* 2001 ; **184** : 237-241.

30 - TRAPE JF - The public health impact of chloroquine resistance in Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **64 Suppl 1-2** : 12-17.

31 - TRAPE JF, PISON G, PREZIOSI MP *et Coll* - Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Paris, Sciences de la Vie 1998 ; **321** : 689-697.

32 - NOSTEN F, VAN VUGT M, PRICE R *et Coll* - Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand : a prospective study. *Lancet* 2000 ; **356** : 297-302.

33 - HILL AV, WEATHERALL DJ - Host genetic factors in resistance to malaria. In «SHERMAN IW - Malaria. Parasite biology, pathogenesis and protection. ASM Press ed, Washington, 1998, pp 445-455.

34 - MACKINNON MJ, GUNAWARDENA DM, RAJAKARUNA J *et Coll* - Quantifying genetic and nongenetic contributions to malarial infection in a Sri Lankan population. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; **97** : 12661-12666.

35 - NAGEL RL, FLEMING AF - Genetic epidemiology of the Beta-S gene. *Baillière's Clin Haematol* 1992 ; **5** : 331-365.

36 - ALLISON AC - Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarial infection. *Br Med J* 1954 ; **i** : 290-294.

37 - SOKHNA C, ROGIER C, DIEYE A, TRAPE JF - Host factors affecting the delay of reappearance of *Plasmodium falciparum* after radical treatment among a semi-immune population exposed to intense perennial transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; **62** : 266-270.

38 - ROGIER C, LY AB, TALL A *et Coll* - *Plasmodium falciparum* clinical malaria in Dielmo, a holoendemic area in Senegal : no influence of acquired immunity on initial symptomatology and severity of malaria attacks. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; **60** : 410-420.

39 - ALLEN SJ, O'DONNELL A, ALEXANDER ND *et Coll* - alpha+-Thalassemia protects children against disease caused by other infections as well as malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; **94** : 14736-14741.

40 - HILL AV - Molecular epidemiology of the thalassaemias (including haemoglobin E). *Baillieres Clin Haematol* 1992 ; **5** : 209-238.

41 - ALLEN SJ, ROWE P, ALLSOPP CE *et Coll* - A prospective study of the influence of alpha thalassaemia on morbidity from malaria and immune responses to defined *Plasmodium falciparum* antigens in Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*1993 ; **87** : 282-285.

42 - HILL AV, ALLSOPP CE, KWIATKOWSKI D *et Coll* - Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991 ; **352** : 595-600.

43 - MCGUIRE W, KNIGHT JC, HILL AV *et Coll* - Severe malarial anemia and cerebral malaria are associated with different tumor necrosis factor promoter alleles. *J Infect Dis* 1999 ; **179** : 287-290.

44 - MODIANO D, LUONI G, SIRIMA BS *et Coll* - The lower susceptibility to *Plasmodium falciparum* malaria of Fulani of Burkina Faso (west Africa) is associated with low frequencies of classic malaria-resistance genes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*2001 ; **95** : 149-152.

45 - MODIANO D, LUONI G, PETRARCA V *et Coll* - HLA class I in three West African ethnic groups : genetic distances from sub-Saharan and Caucasoid populations. *Tissue Antigens* 2001 ; **57** : 128-137.

46 - MODIANO D, PETRARCA V, SIRIMA BS *et Coll* - Different response to *Plasmodium falciparum* in west African sympatric ethnic groups : possible implications for malaria control strategies. *Parassitologia* 1999 ; **41** : 193-197.

47 - MODIANO D, PETRARCA V, SIRIMA BS *et Coll* - Different response to *Plasmodium falciparum* malaria in west African sympatric ethnic groups. *Proc Natl Acad Sci U.S A.* 1996 ; **93** : 13206-13211.

48 - MODIANO D, CHIUCCHIUINI A, PETRARCA V *et Coll* - Interethnic differences in the humoral response to non-repetitive regions of the *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; **61** : 663-667.

49 - MODIANO D, CHIUCCHIUINI A, PETRARCA V *et Coll* - Humoral response to *Plasmodium falciparum* Pf155/ring-infected erythrocyte surface antigen and Pf332 in three sympatric ethnic groups of Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; **58** : 220-224.

50 - FERNANDEZ-REYES D, CRAIG AG, KYES SA *et Coll* - A high frequency African coding polymorphism in the N-terminal domain of ICAM-1 predisposing to cerebral malaria in Kenya. *Hum Mol Genet* 1997 ; **6** : 1357-1360.

51 - BELLAMY R, KWIATKOWSKI D, HILL AV - Absence of an association between intercellular adhesion molecule 1, complement receptor 1 and interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphisms and severe malaria in a West African population. *Trans R Soc Trop Med Hyg*1998 ; **92** : 312-316.

52 - AITMAN TJ, COOPER LD, NORSWORTHY PJ *et Coll* - Malaria susceptibility and CD36 mutation. *Nature*2000 ; **405** : 1015-1016.

53 - OLUMESE PE, SODEINDE O, ADEMOWO OG, WALKER O - Protein energy malnutrition and cerebral malaria in Nigerian children. *J Trop Pediatr* 1997 ; **43** : 217-219.

54 - SNOW RW, BYASS P, SHENTON FC, GREENWOOD BM - The relationship between anthropometric measurements and measurements of iron status and susceptibility to malaria in Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*1991 ; **85** : 584-589.

55 - SHANKAR AH. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *J Infect Dis* 2000 ; **182 Suppl 1** : S37-S53.

56 - SNOW RW, MOLYNEUX CS, NJERU EK *et Coll* - The effects of malaria control on nutritional status in infancy. *Acta Trop* 1997 ; **65** : 1-10.

57 - RICE AL, SACCO L, HYDER A, BLACK RE - Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associated with infectious diseases in developing countries. *Bull World Health Organ* 2000 ; **78** : 1207-1221.

58 - FRENCH N, GILKS CF - HIV - Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene meeting at Manson House, London, 18 March 1999. Fresh from the field some controversies in tropical medicine and hygiene. HIV an malaria, do they interact ? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; **94** : 233-237.

59 - CHANDRAMOHAN D, GREENWOOD BM - Is there an interaction between human immunodeficiency virus and *Plasmodium falciparum* ? *Int J Epidemiol* 1998 ; **27** : 296-301.

60 - CORBETT EL, STEKETEE RW, TER KUILE FO *et Coll* - HIV-1/AIDS and the control of other infections diseases in Africa. *Lancet* 2002 ; **359** : 2177-2187.

61 - MACDONALD G - The epidemiology and control of malaria. Oxford University Press ed, London, 1957.

62 - CARME B, PLASSART H, SENGA P, NZINGOULA S - Cerebral malaria in African children : socioeconomic risk factors in Brazzaville, Congo. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; **50** : 131-136.

63 - GUNAWARDENA DM, WICKREMASINGHE AR, MUTHUWATTA L *et Coll* - Malaria risk factors in an endemic region of Sri Lanka, and the impact and cost implications of risk factor-based interventions. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; **58** : 533-542.

64 - KORAM KA, BENNETT S, ADIAMAH JH, GREENWOOD BM - Socio-economic risk factors for malaria in a peri-urban area of The Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*1995 ; **89** : 146-150.

65 - BAUDON D, LOUIS FJ, MARTET G - En Afrique, le paludisme urbain est le paludisme de demain. *Med Trop* 1996 ; **56** : 323-325.

66 - ROBERT V, MACINTYRE K, KEATING J *et Coll* - Malaria transmission in urban sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2003 ; **68** : 169-176.

67 - TRAPE JF, LEFEBVRE-ZANTE E, LEGROS F *et Coll* - Malaria morbidity among children exposed to low seasonal transmission in Dakar, Senegal, and its implications for malaria control in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; **48** : 748-756.

68 - OMS - Terminologie du paludisme et de l'éradication. Organisation Mondiale de la Santé ed, Genève, 1964.

69 - HANNET I, ERKELLER-YUKSEL F *et Coll* - Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. *Immunol Today* 1992 ; **13** : 215-218.

70 - BAIRD JK, JONES TR, DANUDIRGO EW *et Coll* - Age-dependent acquired protection against *Plasmodium falciparum* in People having two years exposure to hyperendemic malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1991 ; **45** : 65-76.

71 - BAIRD JK, PURNOMO, BASRI H *et Coll* - Age-specific prevalence of *Plasmodium falciparum* among six populations with limited histories of exposure to endemic malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; **49** : 707-719.

72 - BAIRD JK - Host age as a determinant of naturally acquired immunity to *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Today* 1995 ; **11** : 105-111.

73 - MCGREGOR IA - The development and maintenance of immunity to malaria in highly endemic areas. *Clin Trop Med Communicable Di* 1986 ; **1** : 29-53.

74 - DRUILHE P, MARCHAND C - From sporozoite to liver stages : the saga of the irradiated sporozoite vaccine. In : MCADAM KP, ed. Frontiers of infectious diseases. New strategies in parasitology. Churchill Livingstone ed, Edinburgh, 1989, pp 39-48.

75 - DRUILHE P, PERIGNON JL - A hypothesis about the chronicity of malaria infection. *Parasitol Today* 1997 ; **13** : 353-357.

76 - MC ELROY PD, BEIER JC, OSTER CN *et Coll* - Dose- and time-dependent relations between infective Anopheles inoculation and outcomes of *Plasmodium falciparum* parasitemia among children in Western Kenya. *Am J Epidemiol* 1997 ; **145** : 945-956.

77 - SABCHAREON A, BURNOUF T, OUATTARA D *et Coll* - Parasitologic and clinical human response to immunoglobulin administration in falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1991 ; **45** : 297-308.

78 - CHRISTOPHERS SR - The mechanism of immunity against malaria in communities living under hyperendemic conditions. *Indian J Med Res* 1924 ; **12** : 273-294.

79 - ROGIER C, HENRY MC, SPIEGEL A - Diagnostic des accès palustres en zone d'endémie : bases théoriques et implications pratiques. *Med Trop* 2001 ; **61** : 27-46.

80 - ROGIER C, COMMENGES D, TRAPE JF - Evidence for an age-dependent pyrogenic threshold of *Plasmodium falciparum* parasitemia in highly endemic populations. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **54** : 613-619.

81 - TRAPE JF, ROGIER C - Combating malaria morbidity and mortality by reducing transmission. *Parasitol Today* 1996 ; **12** : 236-240.

82 - MOLINEAUX L - *Plasmodium falciparum* malaria : some epidemiological implications of parasite and host diversity. *Ann Trop Med Parasitol*1996 ; **90** : 379-393.

83 - GREENWOOD BM, BRADLEY AK, GREENWOOD AM *et Coll* - Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of The Gambia, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*1987 ; **81** : 478-486.

84 - WHO - Severe falciparum malaria. World Health Organization, Comminicable diseases cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; **94 Suppl 1** : S1-S90.

85 - IMBERT P, GERARDIN P, ROGIER C *et Coll* - Severe falciparum malaria in children : a comparative study of 1990 and 2000 WHO criteria for clinical presentation, prognosis and intensive care in Dakar, Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*2002 ; **96** : 278-281.

86 - IMBERT P, YEN KK, MIGLIANI R *et Coll* - Paludisme de l'enfant a l'hôpital de Sihanoukville (Cambodge). *Bull Soc Pathol Exot* 1994 ; **87** : 253-260.

87 - GERARDIN P, ROGIER C, KA AS *et Coll* - Prognostic value of thrombocytopenia in African children with falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; **66** : 686-691.

88 - MARSH K, FORSTER D, WARUIRU C *et Coll* - Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 1995 ; **332** : 1399-1404.

89 - LUXEMBURGER C, RICCI F, NOSTEN F *et Coll* - The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; **91** : 256-262.

90 - IMBERT P, SARTELET I, ROGIER C *et Coll* - Severe malaria among children in a low seasonal transmission area, Dakar, Senegal : influence of age on clinical presentation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; **91** : 22-24.

91 - WARSAME M, WERNSDORFER WH, HULDT G, BJORKMAN A - An epidemic of *Plasmodium falciparum* malaria in Balcad, Somalia, and its causation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 ; **89** : 142-145.

92 - SNOW RW, BASTOS DE AZEVEDO I, I, LOWE BS *et Coll* - Severe childhood malaria in two areas of markedly different falciparum transmission in east Africa. *Acta Trop* 1994 ; **57** : 289-300.

93 - BREWSTER DR, KWIATKOWSKI D, WHITE NJ - Neurological sequelae of cerebral malaria in children. *Lancet* 1990 ; **336** : 1039-1043.

94- MODIANO D, SIRIMA BS, SAWADOGO A, SANOU I *et Coll* - Severe malaria in Burkina Faso : influence of age and transmission level on clinical presentation. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; **59** : 539-542.

95 - GUPTA S, HILL AV, KWIATKOWSKI D *et Coll* - Parasite virulence and disease patterns in *Plasmodium falciparum* malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; **91** : 3715-3719.

96 - MARSH K, SNOW RW - Host-parasite interaction and morbidity in malaria endemic areas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997 ; **352** : 1385-1394.

97 - MARSH K, SNOW RW - Malaria transmission and morbidity. *Parassitologia* 1999 ; **41** : 241-246.

98 - ERUNKULU OA, HILL AV, KWIATKOWSKI DP *et Coll* - Severe malaria in Gambian children is not due to lack of previous exposure to malaria. *Clin Exp Immunol* 1992 ; **89** : 296-300.

99 - SNOW RW, OMUMBO JA, LOWE B *et Coll* - Relation between severe malaria morbidity in children and level of *Plasmodium falciparum* transmission in Africa. *Lancet* 1997 ; **349** : 1650-1654.

100 - SLUTSKER L, TAYLOR TE, WIRIMA JJ, STEKETEE RW - In-hospital morbidity and mortality due to malaria-associated severe anaemia in two areas of Malawi with different patterns of malaria infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ; **88** : 548-551.

101 - TRAPE JF, QUINET MC, NZINGOULA S *et Coll* - Malaria and urbanization in Central Africa : the example of Brazzaville. Part V. Pernicious attacks and mortality. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987 ; **81 Suppl 2** : 34-42.

102 - MBOGO CN, SNOW RW, KHAMALA CP *et Coll* - Relationships between *Plasmodium falciparum* transmission by vector populations and the incidence of severe disease at nine sites on the Kenyan coast. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; **52** : 201-206.

103 - MURPHY SC, BREMAN JG - Gaps in the childhood malaria burden in Africa : cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **64 Suppl 1-2**: 57-67.

104 - MOLINEAUX L - Nature's experiment : what implications for malaria prevention ? *Lancet* 1997 ; **349** : 1636-1637.

105 - MBOGO CN, SNOW RW, KABIRU EW *et Coll* - Low-level *Plasmodium falciparum* transmission and the incidence of severe malaria infections on the Kenyan coast. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; **49** : 245-253.

106 - SNOW RW, SCHELLENBERG JR, PESHU N *et Coll* - Periodicity and space-time clustering of severe childhood malaria on the coast of Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **87** : 386-390.

107 - SCHELLENBERG JA, NEWELL JN, SNOW RW *et Coll* - An analysis of the geographical distribution of severe malaria in children in Kilifi District, Kenya. *Int J Epidemiol* 1998 ; **27** : 323-329.

108 - GOODMAN C, MILLS AJ - The evidence base on the cost-effectiveness of malaria control measures in Africa. *Health Policy Plan* 1999 ; **14** : 301-312.

109 - WHITE N, CHAPMAN D, WATT G - The effects of multiplication and synchronicity on the vascular distribution of parasites in falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; **86** : 590-597.

110 - OLALEYE BO, WILLIAMS LA, D'ALESSANDRO U *et Coll* - Clinical predictors of malaria in Gambian children with fever or a history of fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; **92** : 300-304.

111 - BOJANG KA, OBARO S, MORISON LA, GREENWOOD BM - A prospective evaluation of a clinical algorithm for the diagnosis of malaria in Gambian children. *Trop Med Int Health* 2000 ; **5** : 231-236.

112 - JONKMAN A, CHIBWE RA, KHOROMANA CO *et Coll* - Cost-saving through microscopy-based versus presumptive diagnosis of malaria in adult outpatients in Malawi. *Bull World Health Organ* 1995 ; **73** : 223-227.

113 - BARAT L, CHIPIPA J, KOLCZAK M, SUKWA T - Does the availability of blood slide microscopy for malaria at health centers improve the management of persons with fever in Zambia? *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; **60** : 1024-1030.

114 - MAKLER MT, PALMER CJ, AGER AL - A review of pratical techniques for the diagnosis of malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; **92** : 419-433.

115 - CRAIG MH, SHARP BL - Comparative evaluation of four techniques for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; **91** : 279-282.

116 - ROGIER C, BRAU R, TALL A *et Coll* - Reducing the oral quinine-quinidine-cinchonin (Quinimax) treatment of uncomplicated malaria to three days does not increase the recurrence of attacks among children living in highly endemic area of Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; **90** : 175-178.

117 - ARMSTRONG-SCHELLENBERG JR, SMITH T *et Coll* - What is clinical malaria ? Finding case definitions for field research in highly endemic areas. *Parasitol Today* 1994 ; **10** : 439-442.

118 - SMITH T, SCHELLENBERG JA, HAYES R - Attributable fraction estimates and case definitions for malaria in endemic areas. *Stat Med* 1994 ; **13** : 2345-2358.

119 - OLLIARO P, MUSSANO P - Amodiaquine for treating malaria (Cochrane Review). The Cochrane Library ed, Update Software, Oxford, 2003.

120 - KUBLIN JG, CORTESE JF, NJUNJU EM *et Coll* - Reemergence of chloroquine-sensitive *Plasmodium falciparum* malaria after cessation of chloroquine use in Malawi. *J Infect Dis* 2003 ; **187** : 1870-1875.

121 - IMBERT P, LAURENT C - Traitement du paludisme de l'enfant : 1. Paludisme simple. *Med Trop* 2002 ; **62** : 554-560.

122 - HAYNES R - Artemisinin and derivatives : the future for malaria treatment ? *Curr Opin Infect Dis* 2001 ; **14** : 719-726.

123 - LENGELER C - Insecticide-treated bednets and curtains for preventing malaria (Cochrane Review). The Cochrane Library. Oxford : Update Software, 2003.

124 - MOLINEAUX L - Malaria and mortality : some epidemiological considerations. *Ann Trop Med Parasitol* 1997 ; **91** : 811-825.

125 - SCHELLENBERG D, MENENDEZ C, KAHIGWA E *et Coll* - Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001 ; **357** : 1471-1477.

126 - MASSAGA J, KITUA AY, LEMNGE MM *et Coll* - Effect of intermittent treatment with amodiaquine on anaemia and malarial fevers in infants in Tanzania : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 ; **361** : 1853-1860.

127 - DESAI MR, MEI JV, KARIUKI SK *et Coll* - Randomized, controlled trial of daily iron supplementation and intermittent sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of mild childhood anemia in western Kenya. *J Infect Dis* 2003 ; **187** : 658-666.

128 - ANONYMOUS - Intermittent malaria treatment as a component of the EPI (Expanded Programme on Immunization) schedule in Africa. *Wkly Epidemiol Rec* 2002 ; **77** : 82-87.

129 - GRAVES P, GELBAND H. Vaccines for preventing malaria (Cochrane Review). The Cochrane Library. Update Software, Oxford, 2003.

130 - TRAPE J, PISON G, SPIEGEL A *et Coll* - Combating malaria in Africa. *Trends Parasitol* 2002 ; **18** : 224-230.