

WORLD HEALTH
ORGANIZATIONORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉWHO/Ma1/175
21 mai 1956

ORIGINAL : ANGLAIS

LA CHIMIOThÉRAPIE ET LES POSSIBILITÉS D'ERADICATION
DU PALUDISME EN AFRIQUE TROPICALE

par le

Dr L. J. BRUCE-CHWATT
Federal Malaria Service, Nigeria1. Introduction

Le rôle de la chimiothérapie dans l'éradication du paludisme par l'application d'insecticides à action rémanente peut être envisagé à deux points de vue principaux : 1) après l'arrêt des pulvérisations d'insecticides, la chimiothérapie représente une mesure de sécurité importante pour l'élimination des foyers effectifs ou potentiels d'infection que constituent les porteurs de parasites du paludisme; 2) la chimiothérapie permet d'accélérer la réussite d'une campagne de pulvérisations d'insecticides à action rémanente, surtout lorsqu'on peut craindre l'apparition d'une résistance chez le vecteur.

Il va de soi qu'en Afrique, nous sommes encore bien loin de pouvoir envisager la première de ces deux possibilités.

Il est en effet malheureusement vrai que la pulvérisation d'insecticides à action rémanente n'a encore permis, à elle seule, d'éliminer le paludisme dans aucune région étendue de l'Afrique tropicale (Bernard, 1955) et il semble prématuré d'envisager des plans d'éradication du paludisme s'étendant à l'ensemble du continent (FISE/OMS, 1955).

Il n'est dès lors pas étonnant que maints paludologues africains souffrent d'un vif complexe d'infériorité teinté d'envie et que, dans leur désir d'améliorer la situation actuelle, ils recherchent des méthodes qui permettraient d'accélérer le début de l'éradication du paludisme en Afrique.

2. Aspects généraux de la chimiothérapie de masse dans les régions rurales de l'Afrique

A la suite du Comité d'experts du Paludisme (cinquième session, 1953) et de la Deuxième Conférence asiatique du Paludisme (Baguio, 1954), la Deuxième Conférence sur le Paludisme en Afrique (Lagos, 1955), justement alarmée par les phénomènes de résistance à la dieldrine récemment constatés chez A. gambiae dans la Nigeria (Elliott et Ramakrishna, 1955), a souligné qu'il était important de chercher à réaliser le plus tôt possible une interruption locale complète de la transmission. La Conférence a recommandé de combiner la chimiothérapie avec l'emploi d'insecticides à action rémanente chaque fois qu'il peut en résulter une élimination rapide du paludisme.

Cette recommandation, si logique et si juste qu'elle soit, n'a pas été accueillie sans quelques réserves par certains d'entre nous. Il serait cependant exagéré de dire qu'elle constituait l'aveu voilé d'une défaite des insecticides à action rémanente qui avaient donné de si brillants résultats dans de nombreuses autres parties du monde.

Il n'en reste pas moins que la méthode préconisée, c'est-à-dire la lutte contre le parasite combinée avec la lutte contre le vecteur, complique beaucoup notre tâche dans les vastes zones rurales de l'Afrique. Il en résulte qu'en plus des difficultés que l'on éprouvait à atteindre des habitations relativement inaccessibles mais au moins fixes, il faudra maintenant aborder, fixer, convaincre et traiter de façon répétée et régulière un élément humain beaucoup plus nombreux, varié, dispersé, très mobile et souvent fuyant, avec ses caractéristiques socio-économiques propres et son milieu matériel sous-développé.

Il ne faut pas oublier que, dans les zones holo-endémiques de l'Afrique tropicale, il n'y a pas d'épidémies de paludisme et que la destruction inexorable mais lente de jeunes vies humaines et de potentiel humain que provoque cette maladie n'a rien de spectaculaire, comme c'est le cas du pian, de la lèpre et de la maladie du sommeil, dont l'aspect individuel et dramatique est évident à tous les groupes de la population.

Le paludisme holo-endémique est un ennemi insidieux, toujours en éveil, qui tue les nourrissons et les jeunes enfants, qui mine l'énergie et la force de la population, gêne l'éducation, empêche ou ralentit le développement économique; mais ces ravages n'apparaissent clairement que dans la perspective d'une enquête portant sur de grands échantillons de la population.

La chimiothérapie de masse du paludisme présente un inconvénient général qui repose en partie sur le fait qu'une partie de la population de l'Afrique a acquis un état d'équilibre précaire et provisoire dans ses rapports spécifiques hôte-parasite; elle risque donc de ne pas chercher à se faire traiter en l'absence de symptômes cliniques. L'autre inconvénient, sans doute plus décevant encore, de la chimiothérapie de masse, découle des aspects pharmacologiques particuliers d'une telle entreprise.

Dans l'application des insecticides à action rémanente pour la lutte antipaludique, l'une des caractéristiques les plus importantes de l'insecticide ou des préparations réside dans la durée de l'action rémanente. De même, dans toute campagne chimiothérapique de grande envergure, la question de la "rémanence" de l'action du médicament se posera toujours avec acuité. Or, nos médicaments actuels sont éliminés rapidement et n'ont donc qu'une action rémanente de courte durée. Tel est incontestablement le principal inconvénient de tous les médicaments antipaludiques connus. C'est de là que provient la principale difficulté pratique qui s'oppose à leur administration sur une grande échelle. En général, la fréquence de la distribution des médicaments antipaludiques pour le traitement de masse dans les régions rurales varie entre un cycle hebdomadaire et un cycle mensuel. Plus elle est élevée, moins grandes sont les chances de voir les malades se soigner ponctuellement et plus grandes sont les difficultés d'administration correcte dans

les régions étendues à faible densité de population, où les communications sont mauvaises, le niveau d'éducation très bas et l'organisation sanitaire rurale défectueuse. Ce qu'il nous faudrait pour la chimiothérapie de masse, c'est un antipaludique analogue à la pentamidine qui s'emploie contre la trypanosomiase et qui, administrée à la dose de 200 à 250 mg, protège le sujet pendant 3 à 6 mois.

Toutes ces constatations ne sont pas nouvelles. Il a été clairement établi que la prophylaxie médicamenteuse collective au sens strict du terme, dans les zones rurales "peut rarement être appliquée d'une manière efficace et [qu']elle se heurte à des difficultés administratives et autres" (Covell, Coatney, Field et Singh, 1955). Mais il est plus que probable que le "traitement de masse" intermittent ou de courte durée soulèvera un problème presque aussi difficile dans les régions rurales de l'Afrique tropicale.

Dans la lutte antipaludique en Afrique tropicale, on n'a encore jamais essayé d'appliquer en grand un programme de distribution régulière de médicaments. On dispose toutefois de l'expérience acquise dans la lutte contre la lèpre dans les territoires français et britanniques d'Afrique et dont il y a beaucoup à retenir. La lèpre est combattue aujourd'hui par une chimiothérapie aux sulfones, dont la durée moyenne est de 3 ans. Pendant la plus grande partie de cette période, le médicament est habituellement administré à raison d'une fois par semaine. Cette haute fréquence exigeait, soit un nombre relativement faible de grands services très mobiles (territoires français), soit un nombre relativement grand de petits services plus statiques (dispensaires antilépreux de l'Afrique occidentale britannique). Dans le système français, les équipes mobiles se rendent sur place pour dépister les malades et les traiter régulièrement, recourant en cas de besoin à une certaine pression administrative. Le système britannique s'efforce de convaincre les lépreux de se présenter aux dispensaires de leur plein gré. La grande station mobile française peut s'occuper de 4000 malades tandis que la petite station britannique est prévue pour en traiter 100.

Dans les deux cas, l'organisation est compliquée et les avantages respectifs des deux systèmes subissent présentement l'épreuve du temps. D'un côté, il y a le problème des communications, rendues difficiles par l'absence de routes, l'usure rapide des véhicules, les dépenses d'exploitation et d'entretien des

moyens de transport; de l'autre côté, il y a la décentralisation avec toutes les difficultés de surveillance, d'entretien, d'approvisionnement et de dotation en personnel d'une multiplicité de petites stations.

Deux nouvelles tendances se discernent déjà dans l'organisation de la lutte antilépreuse de masse et elles illustrent les difficultés de la tâche en Afrique tropicale. L'une observée dans le Gabon français, consiste à essayer un cycle de traitement mensuel au lieu du cycle hebdomadaire ou bihebdomadaire. L'autre consiste à confier le traitement des lépreux aux unités médicales mobiles polyvalentes qui s'occupent de toutes les maladies endémiques. Cette solution, par laquelle la charge d'une maladie déterminée est transférée d'un service spécialisé à un service général, présente des avantages et des inconvénients trop évidents pour que nous ayons à en discuter ici en détail.

Lorsqu'on essaie d'appliquer la logistique de la lutte antilépreuse de masse à la chimiothérapie antipaludique, il faut se rappeler que la fréquence de la lèpre n'est en moyenne que de 4 % dans la Nigeria. L'effort intensif qu'on doit déployer pour soumettre à un traitement régulier 4 % de la population rurale illustre bien les difficultés de la chimiothérapie du paludisme appliquée à une région telle que celle de notre projet-pilote, du Sokoto occidental, avec sa population de 125 000 habitants, composée d'environ 45 % d'enfants accusant un indice parasitaire brut de 75 % et d'adultes accusant un indice parasitaire d'environ 20 %.

Un autre élément fait hésiter à associer la chimiothérapie de masse à la lutte contre les vecteurs. De tous les critères qui permettent d'apprécier la réussite d'une campagne antipaludique reposant sur la pulvérisation d'insecticides à action rémanente, la paludométrie est le plus approprié, le plus logique et, du point de vue affectif, celui qui donne le plus de satisfaction au médecin. Il n'y a rien de plus encourageant que d'observer de mois en mois la diminution ininterrompue des indices spléniques, des indices parasitaires et des autres indices qui montrent comment la collectivité se libère lentement du fardeau de l'infection palustre grâce à l'extermination du vecteur.

L'association de la chimiothérapie à la lutte contre le vecteur a l'inconvénient évident de nous priver de cet élément d'appréciation si sensible. Sans doute continuerons-nous à constater une chute impressionnante de tous les indices paludométriques, mais nous ne pourrons plus distinguer clairement entre la cause spécifique et l'effet observé. Pour apprécier les résultats des pulvérisations d'insecticides à action rémanente, nous ne disposerons plus que de données entomologiques à signification indirecte et dans lesquelles interviennent de nombreuses variables qu'il n'est pas facile de standardiser.

Les critères fournis par l'évolution démographique, qui ont été dégagés d'une façon si frappante à Madagascar (Joncour, 1955), ne pourront jouer que là où il existe déjà un état civil ou dans des zones limitées où l'organisation de lutte antipaludique pourra créer en peu de temps un système spécial d'enregistrement des données démographiques. Dans tous les autres cas, cette méthode d'appréciation de l'état de la santé publique dans les régions rurales de l'Afrique tropicale sera soit très difficile à appliquer, soit très peu sûre, soit les deux.

La chimiothérapie, seule ou en liaison avec la pulvérisation d'insecticides à action rémanente, a incontestablement donné de bons résultats dans plusieurs régions rurales, mais les circonstances étaient assez spéciales.

Au Viet-Nam, Farinaud et Choumara (1954) ont déclaré avoir obtenu d'excellents résultats en distribuant pendant quelques mois des doses hebdomadaires d'antipaludiques en même temps qu'ils procédaient à des pulvérisations d'insecticides à action rémanente. Il faut cependant se rappeler que cette entreprise minutieuse a duré deux ans et a porté sur une population totale d'environ 10 000 personnes.

Au Congo belge, Vincke (1954) a distribué des doses hebdomadaires à une population totale de 5500 habitants pendant trois ans.

En Afrique orientale, Jones (1954) et Clyde et Shute (1955) ont annoncé des résultats intéressants après avoir appliqué des mesures de chimiothérapie sur des échantillons de population rurale ne comptant pas plus de 2000 individus. Sur la côte occidentale, Miller (1955) a étudié au Libéria des échantillons de population d'environ 200 individus.

C'est uniquement à Madagascar (Bernard, 1953; Joncour, 1955) qu'on trouve un exemple de chimiothérapie généralisée appliquée avec succès, parallèlement à l'emploi d'insecticides à action rémanente; la population protégée s'élève à plus de 3,6 millions d'habitants. Il faut toutefois se rappeler que Madagascar, avec sa tradition de chimioprophylaxie imposée par la loi depuis 1949, avec son vaste réseau de dispensaires ruraux, de centres scolaires, de "gouttes de lait", etc., est difficilement comparable à aucune des régions rurales de l'Afrique tropicale que je connais. On trouve cependant là un excellent exemple des résultats que peut donner la lutte contre les maladies endémiques appuyée sur une bonne organisation sanitaire préexistante.

Il reste peut-être un autre point à mentionner. A Madagascar et au Viet-Nam, le traitement de masse était limité aux enfants et aux femmes enceintes, ce qui réduisait de moitié environ le pourcentage de la population traitée. Il reste à voir si cette méthode jouerait en Afrique tropicale, où l'indice parasitaire des adultes est d'environ 20 %, avec des pointes saisonnières de 30 %, et où l'indice gamétique des adultes, bien que très bas, pourrait néanmoins constituer un petit réservoir pour l'infection du vecteur.

Il est donc vrai que l'administration en grand de médicaments antipaludiques a donné des résultats impressionnants dans plusieurs zones rurales relativement petites et/ou dans des circonstances spéciales. Mais il est non moins vrai que les difficultés logistiques que comporte une administration fréquente et contrôlée de médicaments en Afrique tropicale augmenteront en raison directe de la fréquence des distributions et en raison inverse de la densité de la population. On a fait observer que l'on pourrait parfois confier au personnel chargé d'opérer les pulvérisations le soin de distribuer les médicaments à tous les groupes ou à des groupes sélectionnés de la population (Pampana, 1955). S'il existait un médicament antipaludique à longue action "rémanente", il est très probable qu'on pourrait pleinement exploiter cette idée en traitant la population à l'époque des pulvérisations. Cependant, même avec des cycles de pulvérisations trimestriels, la durée de l'action chimiothérapique des médicaments existants serait trop courte.

On doit mentionner les possibilités offertes par la méthode de Pinotti qui consiste à ajouter un antipaludique au sel de cuisine. Il semble que l'application standardisée de cette méthode soit impossible dans la Nigeria, puisque la consommation de sel y varie beaucoup selon les régions : nettement plus de 15 g par jour dans le sud, alors que dans le nord elle ne dépasse pas souvent 5 g. Ces inégalités dans la consommation de sel des différentes tribus d'Afrique rendrait difficile l'utilisation d'une concentration uniforme de chloroquine. De plus, un pourcentage considérable de la population, surtout dans les territoires septentrionaux, préfère consommer le sel "indigène" provenant du Sahara qui est meilleur marché que le sel raffiné importé.

Les considérations formulées ci-dessus ne doivent pas être interprétées comme signifiant que nous répugnons à associer la chimiothérapie de masse aux pulvérisations d'insecticides à action rémanente dans les régions rurales de l'Afrique occidentale. Il faut cependant bien comprendre que l'application de cette méthode nous place devant une situation toute nouvelle, qu'il nous faut analyser avec sang-froid, à la lumière de l'expérience, pour dresser des plans d'action efficaces.

La conscience des difficultés inhérentes à l'application massive de la chimiothérapie en Afrique tropicale ne doit pas nous empêcher de recourir à cette méthode dans des circonstances spéciales, au reste plus nombreuses qu'un examen hâtif ne le laisse supposer.

Le cas de Freetown (Sierra Leone) représente sans doute un exemple des situations où l'éradication du parasite peut apporter une solution à la lutte antipaludique. Dans la capitale du Sierra Leone, la lutte antipaludique reposant sur l'emploi des larvicides et (depuis quelque temps) des insecticides à action rémanente a été menée avec une énergie et un soin dignes d'éloges pendant les dix dernières années et a eu pour résultat de ramener la densité anophélienne au niveau très bas de 0,02 par jour/pièce d'habitation pendant toute la saison des pluies (Thomas, communication personnelle). Il semble toutefois que cette densité anophélienne, quoique très faible, laisse subsister une certaine transmission, d'où un indice parasitaire chez les enfants de l'ordre de 10 %. Avec un taux de survie journalier des anophèles de 0,97, la densité du vecteur est très proche de

la densité minimum théorique à laquelle la transmission reste possible. Il apparaît que, dans ce cas particulier, l'emploi de la chimiothérapie de masse pendant une brève période se justifierait pleinement et ne soulèverait pas de trop grandes difficultés pratiques dans une population urbaine, surtout si le traitement est limité aux enfants. L'association de la chimiothérapie de masse à la pulvérisation d'insecticides à action rémanente pourrait également donner de bons résultats dans les régions très peuplées et relativement accessibles du sud-est de la Nigeria où la campagne de masse actuelle contre le pian connaît une pleine réussite et où la population locale est suffisamment préparée pour qu'on puisse étendre l'application des méthodes modernes de lutte contre les maladies endémiques.

3. Choix des médicaments

Quittant les considérations générales, il convient maintenant de dresser le bilan des médicaments auxquels on pourrait recourir pour le traitement de masse de courte durée en Afrique tropicale. L'excellente monographie de Covell, Coatney, Field et J. Singh (1955) fait le point de nos connaissances actuelles à ce sujet. Il serait impossible d'apporter des éléments nouveaux.

Les considérations qui suivent ne sont donc que des réflexions sur le problème particulier de la chimiothérapie envisagée au point de vue de son application en masse dans les régions rurales de l'Afrique tropicale.

L'antipaludique parfait reste à découvrir. Ce produit idéal assurerait la prophylaxie causale et la prophylaxie clinique, exercerait une action curative rapide et complète, définirait les sporontes, ne créerait pas de résistance chez le parasite, n'aurait qu'une faible toxicité, s'éliminerait très lentement, aurait une saveur agréable et (pour être le dernier, ce facteur n'est pas le moins important) il serait bon marché.

Parmi les médicaments synthétiques modernes, nous pouvons mentionner ici cinq groupes. Leurs avantages relatifs au point de vue de l'action spécifique sur le parasite du paludisme sont résumés dans le tableau 1.

Les amino-acridines (mépacrine) ont été remplacés par des médicaments plus nouveaux et il est peu probable que leur fabrication reprenne jamais sur une aussi grande échelle qu'auparavant. Les médicaments de la série des amino-8 quinoléines (type primaquine) présentent peu d'utilité dans la zone équatoriale de l'Afrique tropicale, où P. vivax est très rare, bien qu'au nord du 15ème degré de latitude nord et au sud du 10ème degré de latitude sud ce parasite soit beaucoup plus répandu.

En revanche, P. malariae s'observe souvent en Afrique tropicale et, chez les enfants de la classe d'âge 3-7 ans, en Afrique occidentale, ce parasite peut atteindre une fréquence relative de 20 % ou plus de toutes les infections.

On ignore complètement l'importance que pourraient présenter les rechutes de fièvre quarte dans une population africaine libérée de la transmission active par la lutte contre les vecteurs, mais il est douteux qu'elle soit considérable (Pampana, 1955). Il serait néanmoins prudent de ne pas perdre cette éventualité de vue et d'en tenir compte dans toute enquête future. Outre qu'ils constituent de mauvais schizontocides, les médicaments de la série des amino-8 quinoléines ont une marge étroite de toxicité et ne conviendraient pas à une distribution en grand sans surveillance médicale rigoureuse.

En écartant pour le moment ce groupe de médicaments, il nous reste quatre antipaludiques : soit deux représentants du groupe des amino-4 quinoléines (chloroquine et amodiaquine), le proguanil et la pyriméthamine.

Il ne fait aucun doute que la chloroquine et l'amodiaquine sont de loin les meilleurs médicaments pour le traitement du paludisme aigu et qu'ils constituent de puissants agents de prophylaxie clinique. Leur toxicité est relativement faible et on n'a pas observé jusqu'ici qu'ils provoquaient des phénomènes de résistance. D'après Coatney (1955), l'amodiaquine est légèrement moins active et un peu plus toxique que la chloroquine, mais la différence est négligeable.

Tableau 1
Action des médicaments antipaludiques de synthèse

Groupe de médicaments	Sporozoïtes	Stade tissulaire précoce (pendant la période d'incubation)	Phase érythrocytaire		Stade tissulaire tardif (pendant la période de latence suivie de rechutes)	Développement des gamétocytes chez le moustique (action antisporengique)
			Parasites asexués	Parasites sexués (gamétocytes)		
Amino-acridines	Pas d'action	Pas d'action	Action rapide	Pas d'action directe	Pas d'action	Pas d'action
Amino-4 quinoléines	Pas d'action	Pas d'action	Action rapide	Pas d'action directe	Pas d'action	Pas d'action
Amino-8 quinoléines	Pas d'action	Actives, mais seulement aux doses toxiques	Faible activité	Action directe et rapide sur toutes les espèces	Actives	Quelques indications d'action
Biguanides	Pas d'action	Actifs, surtout contre <u>P. falciparum</u>	Actifs, mais relativement lents	Pas d'action directe	Pas d'action directe	Actifs
Diamino-pyrimidines	Pas d'action	Actives, surtout contre <u>P. falciparum</u>	Actives, mais relativement lentes	Pas d'indication d'action directe	Quelques indications d'action directe sur <u>P. falciparum</u>	Actives

Davey (1955) a souligné combien peu d'expériences réellement critiques ont été faites pour comparer la chloroquine et l'amodiaquine. Il pense que la posologie de l'amodiaquine ne peut différer que très légèrement de celle de la chloroquine et il se demande si le premier médicament est réellement supérieur au second. A en juger par nos essais d'application pratique (Bruce-Chwatt et Archibald, 1953), il semblerait que, bien que l'élimination des infections à P. falciparum soit légèrement plus rapide avec l'amodiaquine qu'avec la chloroquine, la différence (3 à 5 heures) est trop faible pour jouer un rôle dans la pratique. Aucun des deux médicaments n'exerce d'action gamétocide directe. Un avis analogue a été exprimé par un groupe de chercheurs en Malaisie (Edeson, Wilson, Turner et Laing, 1955). Une étude plus récente visant spécialement à comparer chez des groupes d'écoliers africains l'action des deux médicaments administrés à des doses identiques a fait apparaître les temps suivants pour l'élimination de P. falciparum (Charles et Bruce-Chwatt, renseignements non publiés).

Dose unique	Médicament	Temps d'élimination
300 mg	Amodiaquine	2,02 jours
	Chloroquine	2,40 jours
200 mg	Amodiaquine	2,33 jours
	Chloroquine	2,54 jours

Ces données préliminaires suggèrent que, pour le traitement du paludisme sub-clinique chez les sujets semi-immuns, la supériorité éventuelle de l'amodiaquine sur la chloroquine est faible et sans importance pratique.

Le proguanil et la pyriméthamine sont de bons schizontocides, bien que leur action soit lente; en outre, ils ont un effet antisporegonique marqué qui empêche le développement ultérieur des gamétocytes dans l'organe du moustique. Ils agissent également sur les formes exo-érythrocytaires de P. falciparum. Ils ont une réelle valeur en prophylaxie causale et leur toxicité aux doses usuelles est faible.

Le schéma d'administration indiqué pour les collectivités partiellement immunisées, s'il diffère en ce qui concerne les doses, est identique quant à la fréquence (hebdomadaire dans les deux cas). Néanmoins, s'il est peu probable que des doses mensuelles soient efficaces avec le proguanil, elles pourraient éventuellement l'être dans le cas de la pyriméthamine.

Malheureusement, ces deux médicaments sont soupçonnés de provoquer des phénomènes de résistance chez les parasites du paludisme. Covell, Coatney, Field et Singh (1955) ayant déjà étudié le problème à fond, il nous est inutile de répéter ce qu'ils ont dit. Les principaux facteurs qui favorisent l'apparition de phénomènes de ce genre sont l'administration de doses faibles et/ou espacées et une forte parasitémie concomitante, circonstances qui se produiraient certainement dans toute campagne d'administration de masse en Afrique.

Théoriquement, le danger devrait être moindre avec le proguanil qu'avec la pyriméthamine, le premier de ces deux médicaments étant rapidement éliminé, tandis qu'avec le second on risque une exposition prolongée du parasite à une très faible concentration du médicament ou de l'un de ses principes actifs. Si l'on songe combien il est facile de provoquer expérimentalement une résistance au proguanil et à la pyriméthamine chez les parasites du paludisme, il est étonnant que des cas de résistance naturelle vis-à-vis des deux médicaments n'aient pas été signalés plus souvent.

Bien que des phénomènes de résistance à l'égard du proguanil se soient certainement produits en Malaisie, il n'est pas encore prouvé qu'il en soit de même en Afrique; toutefois, certaines indications indirectes inclinent à penser dans ce sens.

En revanche, l'existence d'une résistance vis-à-vis de la pyriméthamine a été démontrée en Afrique orientale par Jones (1954) et par Clyde et Shute (1954). Ces deux derniers auteurs ont prouvé que la résistance apparaissait rapidement après l'administration de trois doses mensuelles assez fortes de pyriméthamine. Un rapport préliminaire sur une nouvelle étude entreprise par Clyde et Shute (1955) semble montrer que, malgré l'administration hebdomadaire régulière d'une dose standard de pyriméthamine, un certain nombre d'habitants de l'Afrique

orientale continuent à accuser une légère parasitémie à P. falciparum. On peut provisoirement en conclure que, dans la région en question, les souches de P. falciparum possèdent une meilleure tolérance vis-à-vis de la pyriméthamine, bien que l'action du médicament sur le cycle sporogonique reste à établir.

Et pourtant, ni Vincke (1955) au Congo belge, ni Miller (1955) au Libéria n'ont démontré que la pyriméthamine, administrée à intervalles d'une semaine ou d'un mois, à la moitié de la dose utilisée en Afrique orientale, provoque la moindre apparition de souches résistantes. L'étude à laquelle nous avons nous-même procédé pendant deux ans dans le sud de la Nigeria (Archibald et Bruce-Chwatt, 1955) conduit à des conclusions analogues. Une faible proportion d'écoliers africains suivant un traitement hebdomadaire à la pyriméthamine accusaient par moments une légère parasitémie. Néanmoins, la dose suivante de pyriméthamine éliminait l'infection.

Il est possible qu'en Afrique occidentale les souches soient moins tolérantes vis-à-vis de la pyriméthamine qu'en Afrique orientale, bien qu'il puisse intervenir d'autres variables telles que le degré d'immunité de la population. A la lumière de l'expérience actuelle, il est difficile de faire un choix entre les amino-4 quinolones (représentées par la chloroquine) et l'un ou l'autre des autres médicaments (proguanil ou pyriméthamine) quand il s'agit d'organiser l'administration de masse. Si la chloroquine exerce une action schizontocide plus rapide, son action gamétocide par dégénérescence est lente et probablement irrégulière dans le cas des infections à P. malariae. Le proguanil et la pyriméthamine (surtout cette dernière) sont des schizontocides presque aussi rapides dans le cas du paludisme des sujets semi-immuns et ils exercent un pouvoir sporontocide. Malheureusement, ces deux derniers médicaments pourraient créer une résistance chez le parasite.

Les essais d'emploi combiné des deux médicaments ont été encourageants (Miller, 1955); l'association de la chloroquine et de la pyriméthamine a donné de meilleurs résultats que chacun des deux médicaments employés isolément.

Le problème de la posologie et de la fréquence d'administration des médicaments antipaludiques est d'une importance considérable. Pour l'administration

de masse à des populations africaines, l'application d'un schéma simplifié se justifie, puisque l'affection est souvent tenue en échec par les forces d'immunité (prémunition). Les doses citées par Covell, Coatney, Field et Singh (1955) conviennent également dans les conditions qui règnent en Afrique.

Nos propres constatations (Charles et Bruce-Chwatt, données non publiées) montrent que l'administration d'une dose unique de 300 mg de chloroquine ou de camoquine aux enfants africains d'âge scolaire empêche la réinfection pendant environ quatre semaines. Nous avons constaté que la période de protection est quelque peu plus brève dans le cas de la pyriméthamine administrée à raison de 25 mg (Archibald et Bruce-Chwatt, 1955), bien que Miller (1955) ait obtenu avec la même dose une protection satisfaisante pendant au moins un mois.

Dans les projets pilotes restreints, un cycle d'administration des médicaments deux fois par mois pourrait donner de bons résultats, mais il faudrait pour cela disposer d'une organisation excellente. Il semble toutefois (d'après ce que l'on a constaté dans un grand projet pilote de pulvérisations d'insecticides à action rémanente) qu'il serait extrêmement difficile d'administrer les médicaments sous contrôle plus d'une fois par mois dans une région rurale comptant de 50 000 à 100 000 habitants avec une densité moyenne d'environ 200 habitants au km². Ce fait, s'il était confirmé, serait très important, car il limiterait fortement l'utilisation des médicaments comme le proguanil, qui sont rapidement éliminés de l'organisme.

Les données reposant sur des essais d'application pratique sont trop fragmentaires pour qu'on puisse évaluer le coût total de l'administration de masse des médicaments antipaludiques. Les coûts relatifs des médicaments indiqués ci-après sont calculés sur la base des prix de gros f.o.b. Lagos pratiqués actuellement (mai 1956); ils ont été rapportés à une unité de population africaine (1000 habitants), en tenant compte de la composition moyenne par âges du groupe, les groupes contenant environ 40 % d'enfants. La dose standard par mois est celle qui a été citée par Covell, Coatney, Field et Singh (1955) pour la prophylaxie collective des collectivités en milieu endémique.

Tableau 2

Coûts comparatifs de certains médicaments antipaludiques

Médicament	Dose unique adulte par mois (mg base)	Prix de gros f.o.b. Lagos mai 1956	Coût par adulte par mois	Coût pour 1000 habitants par mois
Chloroquine	300-600 mg (2-4 comprimés)	1,68 pence (1,98 cents USA par comprimé)	3,36-6,73 pence (3,90-7,80 cents USA)	£11:4-£22:8. (\$31,36-\$62,72)
Amodiaquine	400-800 mg (2-4 comprimés)	2,88 pence (3,34 cents USA par comprimé)	5,76-11,52 pence (6,70-13,40 cents USA)	£19:4-£38:8 (\$53,76-\$107,52)
Proguanil	600-1200 mg (6-12 comprimés)	0,44 pence (0,51 cents USA par comprimé)	2,64-5,28 pence (3,07-6,14 cents USA)	£8:16-£17:12 (\$24,64-\$49,28)
Pyriméthamine	50-100 mg (2-4 comprimés)	0,84 pence (0,98 cents USA par comprimé)	1,68-3,36 pence (1,96-3,92 cents USA)	£5:12-£11:4 (\$15,68-\$31,36)

Il n'est peut-être pas sans intérêt d'indiquer à titre de comparaison que les pulvérisations d'insecticides à action rémanente pour 1000 habitants et par mois (deux séries de pulvérisations par an) représentent à elles seules une dépense allant de £3:6/- (\$9,25) pour l'HCH à raison de 25 mg par pied carré à £5:8/- (\$15,20) pour la dieldrine à raison de 50 mg par pied carré.

L'association de la chimiothérapie à la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent sera peut-être le seul moyen d'éliminer le paludisme des régions tropicales où la transmission est extrêmement active. Les connaissances et l'expérience actuelles ne permettent cependant aucune prévision quant au succès ou à l'échec de cette méthode. Nous n'acquerrons les connaissances voulues que par un effort énergique d'essais d'application pratique en milieu rural et en nous attaquant au problème avec toutes les ressources de notre volonté et de notre ingéniosité.

Si nous réussissons, nous pouvons espérer que l'éradication du paludisme dans le continent africain sera possible dès maintenant, c'est-à-dire sans que nous devions attendre que des armes plus puissantes soient mises à notre disposition.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARCHIBALD & BRUCE-CHWATT (1955) Suppression of malaria with pyrimethamine in Nigerian school children, WHO/Lagos W.P.2
2. BERNARD, P. M. (1954) Trois ans de lutte antipaludique à Madagascar, Bull. de Madagascar, 96, 387
3. BRUCE-CHWATT, L. J. & ARCHIBALD, H. M. (1953) Field trials of new antimalarials in West Africa, B.M.J. 1, 539
4. BRUCE-CHWATT, L. J. (1955) Treatment and prophylaxis of malaria in children in West Africa, Courrier Int. Enfance, 5, 487
5. CLYDE, D. F. & SHUTE, G. T. (1954) Resistance of East African varieties of P. falciparum to pyrimethamine, T.R.S.T.M. 48, 495
6. COATNEY, G. R. (1955) Therapy and chemoprophylaxis, Proc. Second Conf. Ind. Council Trop. Health, H.S.P.H. Boston
7. COVELL, G., COATNEY, G. R., FIELD, J. W. & SINGH, J. (1955) La chimiothérapie du paludisme, Série de Monographies de l'OMS No 27
8. DAVEY, D. G. (1955) Therapy and chemoprophylaxis of malaria. Proc. Second Conf. Ind. Council for Trop. Health, Harvard School of Public Health, Boston
9. EDESON, J. F. B., WILSON, T., TURNER, L. H. & LAING, A. B. G. (1955) Studies on chemotherapy of malaria IV, Med. J. Malaya, 9, 252
10. ELLIOTT, R. & RAMAKRISHNA, V. (1955) Résistance aux insecticides dans le Sokoto occidental, WHO/Mal/158 Lagos Conf./30
11. COMITE D'EXPERTS DU PALUDISME, CINQUIEME RAPPORT (1955) Organisation mondiale de la Santé : Série de Rapports techniques No 80
12. FARINAUD, M. E. & CHOUMARA, R. (1954) La prophylaxie du paludisme dans les pays montagnards du Sud Viet-Nam, Bull. Org. mond. Santé, 11, 793
13. JONCOUR, G. (1955) Etat actuel de la lutte contre le paludisme à Madagascar, WHO/Mal/150 Lagos Conf./24
14. JONES, S. A. (1954) Resistance of P. falciparum and P. malariae to pyrimethamine following mass treatment, East Afr. Med. J. 31, 47
15. MILLER, M. J. (1955) La chimiothérapie dans la lutte contre le paludisme, WHO/Mal/137
16. PAMPANA, E. J. (1955) La prophylaxie du paludisme dans le monde, Courrier Int. de l'Enfance, 5, 479
17. PAMPANA, E. J. (1955) Some malaria eradication problems as visualized in 1955, Ind. J. Mal. 9, 361
18. PINOTTI, M. (1955) Chimiothérapie du paludisme par adjonction d'un antipaludique au chlorure de sodium employé dans la préparation quotidienne des repas, WHO/Mal/Inform/1

19. DEUXIEME CONFERENCE ASIENNE DU PALUDISME (1954) Rapport de la Conférence du paludisme pour les Régions du Pacifique occidental et de l'Asie du Sud-Est, WHO/Mal/122
20. VINCKE, I. H. (1954) Prophylaxie médicamenteuse du paludisme en zone rurale, Bull. Org. mond. Santé, 11, 785
21. CLYDE, D. F. & SHUTE, G. T. (1955) Weekly pyrimethamine prophylaxis of malaria, Mkuzi area, Tanganyika, WHO/Lagos Conf. W.P./14