

261914



WHO/Mal/281
19 décembre 1960

ORIGINAL : ANGLAIS

ETUDE SUR L'INFECTIOSITE DES MALADES A L'EGARD DES MOUSTIQUES
DURANT LES PHASES ASYMPTOMATIQUE, SYMPTOMATIQUE ET POST-SYMPTOMATIQUE
DES RECHUTES PARASITAIRES DANS LES INFECTIONS A P. VIVAX PROVOQUEES
(SOUCHE DE MADAGASCAR)

par

P. G. Shute & M. Maryon
Malaria Reference Laboratory,
Horton Hospital, Epsom, Surrey (Angleterre)

Le septième rapport du Comité OMS d'experts du Paludisme (1959) fait allusion aux connaissances très limitées dont on dispose au sujet de la faible densité de parasites et de gamétocytes et de la relation existant avec l'infection ultérieure des anophèles. "Dans les campagnes d'éradication du paludisme, il est important de savoir si les personnes ayant une très faible densité de parasites et de gamétocytes sont capables d'infecter les moustiques. Diverses recherches ont prouvé que les moustiques peuvent être infectés par des porteurs à faible gamétocytémie, mais le nombre des oocystes qui se développent est petit et le pourcentage de moustiques infectés est négligeable. D'après nos connaissances actuelles, il est hautement probable que l'infection n'est contractée que par un petit nombre des anophèles qui piquent ces porteurs "occultes" et que les chances de survie de ces moustiques infectés et le risque d'une transmission tant soit peu importante sont très faibles. En outre, il est très probable que les moustiques qui ne sont porteurs que de quelques oocystes n'infecteront qu'une faible proportion des personnes qu'ils piqueront. Il serait utile de recueillir davantage de données sur ce sujet." (pages 16-17)

Dans la présente communication, nous nous proposons de présenter quelques observations fondées sur l'étude d'un certain nombre de personnes ayant des densités élevées et faibles de gamétocytes et qui ont subi des épreuves destinées à établir l'infectiosité pour les moustiques à partir du début d'une première atteinte en passant par le stade aigu pour aboutir au stade chronique. Nos études se sont bornées à P. vivax car c'est la seule espèce de Plasmodium actuellement utilisée dans notre

laboratoire pour la paludothérapie. La question d'un malade asymptomatique susceptible d'infecter les moustiques doit être examinée par rapport aux diverses phases qui se succèdent au cours de la maladie.

1. Au début du stade de l'infection primaire, avant l'apparition des symptômes cliniques.
2. Après la disparition des symptômes cliniques provoquée par la médication.
3. Pendant la période précédant immédiatement une rechute clinique.
4. Après une guérison clinique spontanée, lorsqu'il peut se présenter une parasitémie prolongée, le malade étant, cependant, en mesure de mener une vie normalement active.

Dans deux communications antérieures (Shute & Maryon, 1957, 1959) nous avons décrit les constatations faites par nous en ce qui concerne l'infectiosité de l'homme pour le moustique, 1) dans les stades de début de la première atteinte, 2) dans la phase asymptomatique des rechutes parasitaires d'infections à P. vivax.

Dans la seconde de ces communications, nous décrivions les résultats obtenus lorsque les moustiques étaient alimentés quotidiennement sur onze malades à rechute, à partir du premier jour de la parasitémie dépistée par l'examen de gouttes épaisses et en continuant jusqu'à l'apparition de la fièvre. Les moustiques avaient été nourris, chaque jour, sur les mêmes onze malades, pendant toute la durée de la rechute clinique jusqu'à ce que la fièvre eût disparu spontanément ou eût été interrompue par la médication. Des lots de 50 à 100 Anopheles stephensi stephensi, élevés en laboratoire, avaient été alimentés en chaque occasion et, après avoir été maintenus à une température de 27°C, vingt insectes avaient été disséqués le septième jour et un examen avait été effectué sur les viscères en vue de la découverte d'oocystes.

Les comptes rendus de sept cas parmi ces malades, chez lesquels l'atteinte s'est terminée par une guérison spontanée, sont donnés ci-dessous. Dans les six premiers de ces cas, les résultats nous semblent avoir quelque rapport avec le problème de la faible densité de parasites et de gamétocytes et de la relation existant avec l'infection des moustiques.

Cas 1. Pendant la phase préclinique de la première rechute, une parasitémie a été constatée durant six jours consécutifs. Les moustiques alimentés au cours des deux premiers jours n'ont pas été infectés et des recherches prolongées effectuées sur les lames de sang n'ont pas révélé de gamétocytes.¹

L'infection s'est produite dans des lots alimentés au cours de chacun des quatre jours suivants. Le jour 3 il n'a été trouvé que des macrogamétocytes. Les jours 4, 5 et 6 on a constaté la présence de 10, 30 et 50 microgamétocytes par cmm. La phase clinique a duré trois jours, la fièvre étant quotidienne et se terminant par une guérison spontanée. Les moustiques alimentés lors de chacun des trois jours ont été infectés. Les jours 1, 2 et 3 il a été dénombré 50, 40 et 50 microgamétocytes par cmm, mais, comme on pouvait s'y attendre, le nombre des oocystes par canal a été plus élevé que les chiffres rencontrés lors de la phase préclinique. Au cours de la phase post-clinique, les moustiques ont été infectés chaque fois qu'un lot était alimenté pendant une période de 21 jours. La densité des gamétocytes peut être illustrée au moyen des constatations faites lors des jours 9 et 21. Le jour 9, on a constaté la présence de 50 microgamétocytes par cmm et, le jour 21, il n'en a pas été découvert. Il est intéressant de noter que, sur les 20 moustiques alimentés le jour 21, deux seulement ont été infectés et, dans chaque cas, avec un seul oocyste. Par contre, 95 % d'un lot de 20 moustiques, alimentés durant le neuvième jour post-clinique, ont été infectés, le nombre des oocystes par canal variant entre zéro et 100.

Cas 2. Au cours de la phase préclinique de la première rechute, il a été constaté une parasitémie durant cinq jours consécutifs. Les moustiques alimentés au cours des deux premiers jours n'ont pas été infectés mais l'infection a été constatée dans des lots alimentés au cours de chacun des trois jours suivants. Les jours 3 et 4, on n'a trouvé que des macrogamétocytes, mais, le jour 5, on a constaté la présence de 25 microgamétocytes par cmm. La phase clinique était une tierce classique, avec deux accès fébriles seulement, suivis d'une guérison spontanée. Les moustiques alimentés

¹ Il en était ainsi de cinq des six autres malades étudiés.

chaque jour de la phase clinique étaient plus fortement infectés que pendant la période préclinique. Les jours 1, 2 et 3, 30, 50 et 25 microgamétocytes par cmm ont été dénombrés. Le malade en question présentait un intérêt particulier parce que, au cours de la phase post-clinique, alors que l'on comptait 50 microgamétocytes par cmm, il a infecté 85 % des moustiques le premier jour. Pendant les cinq jours suivants, il a été pratiquement non infectant, mais, lorsqu'une alimentation au hasard a été pratiquée, le quinzième jour post-clinique, on a constaté que 85 % des moustiques étaient de nouveau infectés, que beaucoup d'entre eux comptaient 30 oocystes et qu'il y avait de nouveau 50 microgamétocytes par cmm.

Cas 3. Pendant la phase préclinique de la première rechute, on a constaté la présence d'une parasitémie pendant quatre jours consécutifs. Les moustiques alimentés pendant les deux premiers jours n'ont pas été infectés mais une infection a été enregistrée dans des lots alimentés au cours de chacun des deux jours suivants, où l'on a compté 10 et 20 microgamétocytes par cmm. La phase clinique a duré quatre jours; la fièvre était quotidienne mais faible (maximum 102,4⁰F) et s'est terminée par une guérison spontanée. Les jours 1, 2, 3 et 4 les microgamétocytes étaient au nombre de 20, 70, 20 et 10 par cmm. Il n'y a eu qu'une très légère différence dans le pourcentage des moustiques infectés pendant la phase clinique et pendant la phase préclinique. Au cours de la phase post-clinique, les lots de moustiques n'ont été infectés qu'en quatre occasions. Le pourcentage des moustiques infectés était plus faible et le nombre des oocystes par canal était moindre qu'au cours des autres phases.

Cas 4. Pendant la phase préclinique de la première rechute, on a noté une parasitémie pendant trois jours consécutifs mais, seuls les moustiques alimentés pendant le troisième jour ont été infectés et l'on n'a observé que des macrogamétocytes. La phase clinique a duré cinq jours et la fièvre était une fièvre tierce se terminant par une guérison spontanée. Pendant les jours 1, 2, 3, 4 et 5, la densité des microgamétocytes était de 20, 50, 100, 150 et 100 respectivement. Une proportion plus élevée des moustiques alimentés durant cette phase ont été infectés que cela n'a été le cas pendant la phase préclinique. Au cours de la phase post-clinique les lots de moustiques ont été infectés en trois occasions mais, dans la dernière de ces trois occasions, l'infection n'a été observée que chez un seul insecte; on n'a trouvé qu'un seul oocyste et pas de gamétocytes.

Cas 5. Il s'agissait d'un jeune garçon de 16 ans, le seul individu de la série qui ait présenté une atteinte antérieure de paludisme. Il avait contracté le paludisme (l'espèce du parasite était inconnue) alors qu'il était enfant et qu'il vivait en Egypte où ses parents se trouvaient en poste. Il est manifeste que, à la suite de cette infection, il avait acquis un certain degré d'immunité.

Lorsqu'il a été infecté pour des fins thérapeutiques, la fièvre, bien que relativement élevée, a été du type tierce classique pendant toute l'atteinte. Il a eu 12 maximums fébriles au cours d'une période de 24 jours et on lui a alors administré un traitement à la quinine (10 grains par jour pendant 7 jours). Des gouttes épaisses ont été examinées quotidiennement, à partir de la fin de la première semaine après la terminaison du traitement, mais on n'a pas trouvé de parasites avant le vingt-sixième jour. Des moustiques ont été alimentés sur le malade au cours des cinq premiers jours de parasitémie mais aucun n'a été infecté. Les lots alimentés les jours 6 et 7 ont été infectés (10 % le jour 6 et 15 % le jour 7, avec un maximum de deux oocystes par canal); en chacune de ces deux occasions, on a constaté la présence de dix microgamétocytes par cmm. Les moustiques alimentés pendant les jours 8 et 9 n'ont pas été infectés. Le malade est resté asymptomatique pendant toute la période de parasitémie.

Cas 6. Au cours de la phase préclinique de la première rechute, on a noté la présence d'une parasitémie pendant cinq jours consécutifs. Les moustiques alimentés pendant les deux premiers jours n'ont pas été infectés mais l'infection est survenue dans des lots alimentés au cours de chacune des trois journées suivantes. Les jours 3, 4 et 5, on a constaté respectivement la présence de 20, 10 et 50 microgamétocytes par cmm. La phase clinique a duré huit jours; il s'agissait d'une fièvre tierce se terminant par une guérison spontanée. Pendant les jours 1-8, on a dénombré 100, 250, 225, 1350, 350, 350, 150 et 100 microgamétocytes par cmm. Durant cette phase, les moustiques alimentés sur le malade ont été infectés à un point tel que les oocystes étaient trop nombreux pour pouvoir être dénombrés (plusieurs centaines par canal) le pourcentage infecté étant de 95 à 100 %. Pendant les cinq premiers jours post-cliniques, les moustiques alimentés chaque jour ont été infectés; le dernier jour, l'infection a été constatée chez tous les insectes du lot. Le jour 1, on comptait 20 microgamétocytes par cmm et, le jour 5, 30 microgamétocytes. Il n'a pas été possible de suivre ce malade au-delà de la période sus-indiquée.

Cas 7. Ce cas différait des six cas signalés ci-dessus en ce que certains lots de moustiques alimentés sur le malade pendant la période clinique n'ont pas été infectés. Durant la phase préclinique, on a noté une parasitémie pendant quatre jours consécutifs. Les moustiques alimentés pendant les trois premiers jours n'ont pas été infectés mais l'infection a été constatée dans un lot alimenté le quatrième jour (dix microgamétocytes par cmm). Le quatrième jour de la période clinique, on a dénombré 450 microgamétocytes par cmm et 95 % des moustiques alimentés ce jour-là ont été infectés, certains avec 50 oocystes par canal. Toutefois, le cinquième jour de fièvre, bien que les parasites asexués fussent nombreux (4 par 25 champs d'un frottis), les gamétocytes femelles étaient rares et aucun des insectes alimentés n'a été infecté. Aucune infection n'a été constatée dans les lots alimentés durant la période post-clinique.

Les quatre cas restants, chez lesquels la fièvre a été interrompue par médication présentaient, en conséquence, un moindre intérêt. Des lots de moustiques ont été alimentés, dans chaque cas, à compter du premier jour où la parasitémie a été constatée jusques et y compris le jour où la médication a été entreprise.

Ces quatre cas ont, tous, accusé la même évolution, c'est-à-dire que, pendant les deux premiers jours précliniques, les lots de moustiques n'ont pas été infectés, alors que, pendant la phase clinique, l'infection des moustiques s'est produite quotidiennement, dans chaque cas, jusqu'au premier jour de la médication spécifique. Le pourcentage de moustiques infectés et la gravité de l'infection chez les moustiques, considérés individuellement, ont été, comme on pouvait s'y attendre, proportionnés à l'intensité de la parasitémie.

DISCUSSION

Bien que la série de cas ici présentés soit restreinte, nous estimons que les résultats indiquent probablement le tableau général de l'infectiosité de l'homme pour le moustique au cours des phases préclinique, clinique et post-clinique de rechutes de paludisme à P. vivax. Il est évident que la maladie peut présenter un caractère ambulatoire et ne pas obliger les malades à garder le lit, lorsque les parasites sont si peu nombreux que des recherches prolongées sur une goutte épaisse seraient nécessaires pour découvrir un parasite. D'autre part, les parasites peuvent être très nombreux, malgré

l'absence de fièvre, à un moment où le sujet mène peut-être une vie normale à tous égards. L'explication de ce phénomène se relie indubitablement au stade de l'infection c'est-à-dire selon qu'il s'agit d'une première atteinte ou d'une rechute ultérieure. Il ne faut pas oublier que, dans les conditions naturelles qui caractérisent les pays sous-développés, la plupart des sujets infectés ne reçoivent pas de médicaments anti-paludiques, soit à titre prophylactique, soit à titre thérapeutique. C'est dans ces conditions que la véritable histoire naturelle du paludisme pourrait être le mieux étudiée mais il est peu probable que les expériences de transmission comparables à celles de notre série soient possibles car il est difficile d'obtenir la coopération des adultes ou des enfants pour que des lots de moustiques soient alimentés sur leur personne quotidiennement pendant plusieurs semaines ou même plusieurs jours. Dans notre série, la période asymptomatique a été plus longue que la période symptomatique chez presque tous les malades et, en raison du fait que, pendant la première de ces périodes, ils étaient susceptibles d'infecter les moustiques autant, et parfois plus, qu'au cours de la seconde de ces périodes, leur importance pour l'épidémiologiste est considérable.

Nous n'ignorons pas qu'il serait nécessaire de procéder à des investigations de même nature pour les infections à P. falciparum mais, comme il a été indiqué plus haut, cela n'est plus possible dans notre laboratoire. Toutefois il est notoire que les infections à P. falciparum diffèrent de celles à P. vivax, en ce sens que l'on trouve rarement des gamétocytes avant le huitième ou neuvième jour d'une première atteinte et que, lorsque des trophozoïtes et des gamétocytes sont dépistés en même temps dans le sang périphérique, le malade doit avoir été parasité pendant au moins une semaine avant le prélèvement de la lame. Le fait qu'un très faible degré de gamétogonie peut être constaté dans les infections à P. falciparum a été démontré en de nombreuses occasions, et nous avons tout récemment rencontré un cas de ce genre.

Un jeune étudiant en médecine nigérien qui avait résidé en Angleterre pendant environ six mois fut accepté comme donneur de sang. L'intéressé accusa une grave atteinte de paludisme à P. falciparum mais ce ne fut pas avant que nous eussions chacun consacré environ trois heures à l'examen de gouttes épaisses prélevées sur le donneur que nous découvrîmes un parasite. Il s'agissait d'un "croissant" mâle typique et il nous fallut examiner plusieurs autres lames avant de découvrir un très petit nombre

de trophozoïtes. Ce malade aurait-il ou non infecté des moustiques ? Nous ne le savons pas mais nous considérons que la chose est douteuse (Grant, Perinpanayagam, Shute & Zeitlin, 1960).

Le fait déjà constaté que les gamétocytes de P. falciparum n'apparaissent que rarement, sinon jamais, dans le sang périphérique avant environ le huitième jour d'une atteinte, présente une importance considérable pour l'épidémiologiste. Pendant la deuxième guerre mondiale l'un de nous (P.G.S.) fut envoyé par le War Office en Italie. Il avait pour mission d'infecter un lot de moustiques avec P. falciparum et de les alimenter sur les volontaires d'un hôpital situé près de Naples. Le sang de nombreux malades fébriles fut examiné sans que, dans aucune lame, on ne constatât la présence de nombreux gamétocytes. Il fut alors décidé de retrouver certains malades qui avaient quitté l'hôpital au cours de la semaine précédente et qui avaient suivi un traitement à la quinine. Cette recherche comporta des visites à des unités militaires et à des camps de convalescents; les résultats obtenus furent à la fois intéressants et significatifs. Le sang de la plupart des malades ayant récemment quitté l'hôpital contenait, comme on le constata, de nombreux gamétocytes et les moustiques alimentés sur ces malades furent très fortement infectés. Il était évident que ces malades asymptomatiques étaient renvoyés dans leur unité au moment même où ils étaient le plus susceptibles d'infecter des moustiques et qu'ils constituaient ainsi un chaînon important dans la persistance du cycle homme/moustique. Pendant un mois au minimum, et peut-être pour beaucoup plus longtemps, ces porteurs asymptomatiques étaient susceptibles d'infecter les moustiques et étaient probablement beaucoup plus dangereux que dans le cas des infections indigènes où l'atteinte s'est terminée par une guérison spontanée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Comité OMS d'experts du Paludisme, septième rapport (1959)

Shute, P. G. & Maryon, M. (1957) Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 51, 403

Shute, P. G. & Maryon, M. (1959) Etude sur l'infectiosité des malades pour les moustiques dans la phase asymptomatique de rechutes parasitaires d'infections à P. vivax provoquées, WHO/Mal/233

Grant, D. B., Perinpanayagam, M. S., Shute, P. G. & Zeitlin, R. A. (1960) Lancet, 2, 469