

a 61950



1er juin 1961

ORIGINAL : ANGLAIS

Supplément au document WHO/Mal/294

Sommaire

	<u>Page</u>
1. Principes régissant la planification et l'organisation des essais pratiques de médicaments antipaludiques .....	2
2. Amélioration des pulvérisateurs et des becs de buse .....	8
3. Difficultés rencontrées dans le sud de l'Iran .....	11
4. Utilisation pratique de médicaments antipaludiques dans les programmes d'éradication du paludisme .....	13
5. Paludisme des singes .....	16
6. Transfert de parasites du sang entre gouttes épaisses au cours des opérations de coloration massive .....	17

## 1. PRINCIPES REGISSANT LA PLANIFICATION ET L'ORGANISATION DES ESSAIS PRATIQUES DE MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

La planification et l'organisation des essais pratiques de médicaments antipaludiques étaient un sujet inscrit à l'ordre du jour de la Réunion technique sur la chimiothérapie du paludisme qui s'est tenue à Genève en novembre 1960.

L'évaluation de l'activité chimiothérapeutique des médicaments antipaludiques se fait aujourd'hui selon une procédure type qui commence au laboratoire avec la préparation du composé chimique, se poursuit par une succession d'opérations de sélection jusqu'au point où la toxicité et l'activité thérapeutique sont éprouvées sur l'homme au moyen d'une série d'essais cliniques en général de petite envergure. Ce n'est qu'une fois ces étapes franchies que le médicament est soumis à un essai en grand sur le terrain. L'administration expérimentale d'un médicament à une population assez nombreuse ne constitue pas un moyen rapide d'évaluer l'activité d'un médicament; elle ne diminue pas non plus, en quoi que ce soit, la nécessité d'une étude préalable très sérieuse au laboratoire et sur le plan clinique. Avant d'envisager l'exécution d'un essai pratique en grand, on doit avoir réuni suffisamment de renseignements généraux sur le mode d'action et la valeur du nouveau médicament. Il faut notamment être déjà renseigné sur la dose utile, le taux d'absorption, la durée et le mode de l'action antiplasmodienne, et posséder des indications complètes sur sa toxicité et ses effets secondaires.

En bref, le but des essais pratiques n'est pas de fournir des données de base sur la dose et l'action du médicament, mais de confirmer ces données dans les conditions rencontrées sur le terrain et d'apporter des informations générales sur l'utilité du nouveau produit dans les campagnes d'éradication du paludisme.

Dès lors qu'il s'agit essentiellement d'éprouver l'efficacité d'une arme chimiothérapique dans l'éradication du paludisme, cette arme - le médicament - doit d'abord répondre à certaines conditions essentielles. Il ne doit produire aucun effet secondaire, bénin ou grave, susceptible d'éveiller la méfiance de la population; d'autre part, il doit exercer une action satisfaisante sans avoir besoin d'être pris trop souvent, et de préférence après administration d'une dose unique.

Une fois que le principe d'un essai sur l'homme a été accepté, les opérations qui permettront d'évaluer l'efficacité du nouveau médicament doivent se dérouler dans l'ordre suivant :

- 1) essais cliniques dans les hôpitaux;
- 2) essais pratiques (premier stade) sur de petits échantillons de la population;
- 3) essais pratiques (deuxième stade) sur des échantillons comptant au moins 1000 personnes.

1) Les essais cliniques dans les hôpitaux (hôpitaux psychiatriques, volontaires), soigneusement contrôlés, tendent :

- a) à déterminer la réponse clinique et parasitologique immédiate;
- b) à recueillir des données pharmacologiques sur l'absorption, l'élimination, la concentration dans le plasma, la durée des teneurs efficaces dans le sang;
- c) à effectuer des observations toxicologiques et à apprécier les contre-indications;
- d) à fixer la dose efficace et la voie d'administration;
- e) à révéler les effets de recrudescence et de rechute.

2) Les essais pratiques (premier stade) sont ceux où le maximum de contrôle est exercé dans les meilleures conditions. L'activité du médicament à l'essai doit être appréciée par rapport à un médicament de référence dont l'effet est connu. Ces deux médicaments doivent être dosés de manière à protéger le groupe le moins immun de la population intéressée. Les essais pratiques seront conçus de façon à fournir la réponse à certaines questions précises (par exemple : quelle est la valeur d'un schéma d'administration éprouvé pour un échantillon relativement petit ?) et ils devront pouvoir donner les indications suivantes :

- a) dose et schéma d'administration optimums;
- b) nouvelles précisions sur les effets secondaires ;
- c) signes d'une résistance ou d'une résistance croisée éventuelles;
- d) acceptabilité du médicament pour la population.

A ce stade, on a besoin de certaines données précises : durée d'élimination du parasite, taux et densités parasitaires, indications sur l'effet sporontocide, etc. (On peut déterminer l'effet sporontocide sur des moustiques sauvages ou colonisés que l'on gorge sur des porteurs de gamétocytes.)

3) Les essais pratiques (deuxième stade) sont effectués sur des groupes plus nombreux et dans des conditions moins rigoureusement contrôlées. Ils doivent s'étendre à plusieurs zones, afin de fournir des renseignements sur les différences locales de réponse. On ne doit pas perdre de vue que la dose de médicament doit être assez forte pour protéger le groupe le moins immun de la population de chaque zone, groupe qui aura été déterminé au cours de l'essai pratique du premier stade.

Les renseignements paludométriques doivent être complétés par une évaluation de variations de l'indice sporozoïtique chez les vecteurs locaux. Dans certaines zones, il sera utile d'observer les taux de rechute.

Un essai pratique en grand est entrepris pour observer les effets d'une médication massive sur une population choisie. On peut donc normalement s'attendre à ce que :

- a) il confirme (ou infirme) la valeur intrinsèque du médicament et son action à une dose déterminée;
- b) il indique si le médicament est acceptable pour la population et, partant, quelle pourra être son utilité dans les campagnes d'éradication du paludisme;
- c) il démontre, en liaison avec les enquêtes entomologiques requises, l'effet de l'administration du médicament sur les indices de transmission du paludisme dans la région considérée;
- d) il révèle, peut-être à un stade précoce, l'existence de souches de plasmodium résistantes à l'action du médicament.

Dans les essais relativement modestes, on peut trouver des groupes témoins dans la zone où se déroule l'essai et examiner ces groupes en même temps que le groupe traité. Dans les essais pratiques du second stade, on sera d'ordinaire obligé

d'administrer le médicament à tous les habitants de la zone d'épreuve; les bases de référence seront alors fournies, soit par les indications recueillies dans la même zone antérieurement au traitement (les facteurs afférents à la saison et à la transmission restant identiques), soit par les données recueillies dans un deuxième secteur semblable au premier du point de vue épidémiologique (cependant un tel secteur est en général très difficile à trouver).

Dans la planification des essais en grand de médicaments antipaludiques, trois facteurs sont à considérer : a) la population et l'infection paludique à traiter; b) le médicament et sa posologie; c) les aspects administratifs et opérationnels qui permettront d'assurer la distribution régulière du médicament à tous les sujets.

Dans tous les essais pratiques, il faut que la population soit aussi stable que possible, entièrement disposée à coopérer et prête à se soumettre à l'examen préalable, puis à la médication, puis aux examens ultérieurs aussi longtemps qu'ils seront nécessaires. Pour obtenir cette coopération, il importe qu'une bonne campagne d'éducation sanitaire, organisée en fonction de la population considérée, précède et accompagne l'essai pratique. Le meilleur moyen d'établir des "relations publiques" satisfaisantes consiste en général à enrôler la participation active de quelques notables aux travaux de l'équipe mais, dans certaines circonstances, le concours d'un ethnologue connaissant bien les croyances et les coutumes locales est un excellent atout.

Quoi qu'il en soit, les meilleures relations publiques seront éphémères si l'essai du médicament ne répond pas à quelques exigences essentielles : ne provoquer qu'un minimum de perturbations dans la vie normale de la communauté, ne pas entraîner un nombre appréciable d'effets secondaires fâcheux et apporter à la population des avantages évidents.

Tous les renseignements utiles sur la population (nombre, densité, distribution géographique, recensements, possibilités d'accès, stabilité, coutumes locales, conditions socio-économiques) doivent être réunis avant le début de l'essai. La décision concernant le nombre d'habitants à inclure dans l'essai est très importante et doit être prise en consultation avec un statisticien : la collectivité devra être assez nombreuse pour répondre aux nécessités de la statistique sans cependant dépasser les limites au-delà desquelles la surveillance médicale deviendrait insuffisante.

Le choix de la population du point de vue de la fréquence globale du paludisme, ainsi que du degré et de la durée de la transmission dépend, dans une certaine mesure, du médicament particulier que l'on veut essayer. S'il s'agit d'un composé dont on désire éprouver la valeur suppressive ou sporontocide, il est préférable de choisir des conditions où la transmission est forte et prolongée. En revanche, on ne peut déterminer les propriétés anti-rechute d'un médicament que dans les zones où la transmission a été interrompue ou n'atteint qu'un niveau très bas. Actuellement, la plupart des essais pratiques d'antipaludiques ne peuvent être réalisés sur un grand nombre de sujets infectés que dans les zones d'hyperendémicité ou d'holoendémicité, où les habitants présentent un certain degré d'immunité à l'égard de la maladie.

Il convient d'appliquer les indices suivants pour évaluer les résultats des essais de médicaments par rapport à la base de référence établie : 1) indice parasitaire brut; 2) indice de densité parasitaire et durée d'élimination du parasite; 3) fréquence de l'espèce; 4) indice et densité gamétocytaires; 5) indice splénique et rate hypertrophiée moyenne; 6) indices sporozoïtiques pour chaque espèce vectrice.

De toute évidence, il est nécessaire de disposer d'un système d'enregistrement précis dont l'élaboration sera soigneusement préparée durant les premiers stades. Il devra non seulement permettre de consigner tous les renseignements essentiels mais fournir des relevés se prêtant bien à l'analyse statistique. Il est très important d'assurer l'identification précise de chacun des membres de la population.

Dans les pays peu développés, le prestige et la personnalité des agents qui procèdent à l'essai sont des éléments essentiels du succès. D'où la nécessité d'assurer que non seulement le chef d'équipe, mais chaque membre de l'équipe qui entre directement en contact avec la population possède des aptitudes personnelles en harmonie avec sa tâche.

D'autre part, il conviendrait de préposer aux relations publiques une personnalité bien connue et respectée de la communauté locale. Les membres de l'équipe ayant des compétences médicales doivent être disposés, en plus de leurs fonctions normales, à examiner et à traiter les malades dépistés au cours de l'essai.

L'effectif du personnel, les moyens de transport et l'équipement devront être suffisants pour permettre l'administration régulière du médicament et l'examen ultérieur de la population.

Le plus grand problème dans l'administration massive d'un médicament est d'obtenir que le médicament soit effectivement pris par ceux à qui il est destiné. La seule méthode d'administration satisfaisante consiste à faire distribuer le médicament par les membres de l'équipe d'après une liste nominative et à leur faire observer et consigner l'ingestion. Tous les effets secondaires seront notés immédiatement mais la plus grande prudence s'imposera dans la façon d'interroger les individus sur les effets toxiques éventuels. On évitera toujours les questions directes, car elles risquent d'éveiller la méfiance et la crainte de l'action médicamenteuse.

Il est prudent de prévoir l'échec de la chimiothérapie. Dans ce cas, il faudra en analyser les causes en considérant les possibilités suivantes : 1) défaut d'absorption du médicament; 2) dose trop faible; 3) toxicité du médicament ou vomissements; 4) résistance du parasite au médicament.

Pendant toute la période d'observation postérieure au traitement, on apportera le plus grand soin à dépister toute lame positive. Si l'on en repère une, on contrôlera immédiatement les doses absorbées par le donneur. Si le relevé indique que l'ingestion du médicament a été satisfaisante, et sous réserve que des vomissements ne se soient pas produits peu de temps après la prise - ce point doit toujours être vérifié, à ce stade, par des questions directes - on envisagera la possibilité d'une résistance au médicament. Il est fort difficile d'affirmer de façon certaine qu'une résistance au médicament est apparue car la persistance de la parasitémie après une administration apparemment réussie du médicament peut encore s'expliquer par un échec de la médication plutôt que par une propriété intrinsèque du parasite. L'échec du médicament peut être dû à quelque anomalie du malade, telle que son inaptitude à absorber une quantité efficace de l'agent thérapeutique, ou à un métabolisme anormal du produit après l'ingestion. Une conclusion définitive n'est possible que si l'on démontre qu'il y a eu persistance de la parasitémie malgré un traitement adéquat et après que le parasite a été transplanté sur un nouvel individu sensible, soit par sous-inoculation de sang, soit par la piqûre d'un moustique infecté par le premier sujet. Une telle recherche n'est pratiquement pas réalisable sur le terrain et c'est pourquoi il serait utile d'établir dans une région non impaludée un centre international qui effectuerait des études précises sur les parasites "résistants" dépistés au cours des campagnes.

Enfin, à aucun stade des opérations on ne doit oublier qu'un essai pratique en grand constitue un essai en matière de relations publiques. Une entreprise qui exige la bonne volonté et la participation active d'une communauté déjà engagée dans toutes les tâches de la vie quotidienne doit être organisée avec compréhension et exécutée dans un esprit de sympathie et de tolérance.

## 2. AMELIORATION DES PULVERISATEURS ET DES BECS DE BUSE

Une réunion a été convoquée en novembre 1960 au Siège du FISE à New York avec la participation de représentants du Fonds des Nations Unies pour l'Enfance, de l'Organisation mondiale de la Santé (Bureau régional des Amériques), du Service de Santé publique des Etats-Unis et de l'Hudson Company pour examiner diverses modifications qui avaient été apportées ou envisagées au cours des dix-huit derniers mois dans la construction des pulvérisateurs d'insecticides, ainsi que pour prendre connaissance des travaux de recherche actuellement en cours.

### Becs de buse

Le problème des becs de buse est un de ceux qui retiennent l'attention des spécialistes depuis plusieurs années. Actuellement, on livre des becs standards T8002 S.S. fabriqués par la Spraying Systems Company. Cependant, ceux-ci sont loin de donner satisfaction : de fait, il faut les remplacer au moins une fois par mois, ce qui est onéreux. L'ICA s'est servie de becs T8002 S.S. en acier inoxydable durci, également livrés par la Spraying Systems Company; ils coûtent un peu plus cher et leurs performances ne justifient guère cette dépense supplémentaire, le FISE n'a pas utilisé ce bec durci. La Spraying Systems Company, avec le concours du CDC et de l'Hudson Company, a maintenant mis au point un bec fait d'un nouvel alliage et les essais réalisés à ce jour montrent que sa durée d'utilisation devrait atteindre au moins deux à trois mois. Le métal employé est un alliage d'acier inoxydable durci et de nickel et le bec coûte actuellement 69 cents pièce, tandis que le bec standard T8002 S.S. vaut 58 cents.

Le fabricant indique que le nouveau bec, qui portera le No T8002 HSS, est précis à  $\pm 5\%$  pour le débit et à  $\pm 3\%$  pour l'angle de dispersion. On a reconnu que ces tolérances n'étaient pas excessives.

Il a été décidé que le FISE abandonnerait immédiatement le bec T8002 S.S. pour adopter le nouveau modèle T8002 HSS en alliage d'acier durci.

### Bec T8004 en acier inoxydable et régulateur de pression

Un nouveau dispositif a été mis à l'essai et s'est révélé satisfaisant lors d'épreuves pratiques au Guatemala. Il est constitué par un bec T8004 S.S. associé à un petit régulateur de pression et à un presse-étoupe en polyéthylène, cette garniture et le régulateur étant insérés immédiatement derrière le bec de buse; le corps de la buse standard peut recevoir ce nouveau dispositif. L'avantage semble être que le taux de corrosion à l'orifice du bec est environ 35 fois inférieur à celui du bec standard T8002 S.S. actuellement employé, ce qui signifie - si cette affirmation est confirmée par les résultats d'essais pratiques en grand - qu'on devrait pouvoir utiliser le même bec pendant trois mois au moins, sinon pendant toute la saison des pulvérisations, sans avoir besoin de le remplacer.

Le régulateur de pression et sa rondelle coûtent approximativement \$1,00; cependant, les régulateurs ne sont pas encore produits en série et il a semblé que des essais pratiques plus étendus seraient utiles avant que l'on puisse prendre une décision définitive.

On a décidé d'organiser des essais sur le terrain au Guatemala, au Honduras et au Nicaragua pour mettre à l'épreuve le dispositif susmentionné - bec T8004 S.S. et régulateur de pression; cependant, il faudra d'abord savoir si les becs de buse qui avaient été renvoyés du Guatemala après usage lors d'un essai antérieur ont pu être recalibrés de façon satisfaisante. On ne pense pas qu'il sera nécessaire de recourir au bec T8004 HSS, qui coûte plus cher.

### Manomètres

On a constaté sur le terrain que la difficulté souvent rencontrée pour maintenir l'efficacité des manomètres actuels est due à une tendance de l'insecticide à suinter dans l'appareil. On a essayé par divers moyens de remédier à cet inconvénient et il semble actuellement que la meilleure solution consiste à fabriquer l'enveloppe du manomètre en laiton et non pas en acier, à employer du plastique lourd pour la fenêtre du cadran, à élargir l'orifice et à fileter l'orifice interne. La précision du manomètre serait de  $\pm 10\%$  et l'on a convenu que si cette tolérance est acceptable pour l'instant, il conviendrait de poursuivre l'examen de la question.

On continuera à étudier l'opportunité d'insérer un manchon de plastique rempli d'huile (ou un grillage métallique) au-dessous du manomètre dans l'orifice interne fileté.

On a reconnu que l'enveloppe en laiton et les autres modifications apportées au manomètre constituaient un progrès incontestable sur l'ancien modèle et devaient être immédiatement adoptées. Le FISE a déjà commandé des manomètres de ce type pour plusieurs programmes récents.

#### Spécifications pour les pulvérisateurs

Au moment de la Réunion, le représentant du United States Public Health Service était précisément en train de revoir les spécifications de l'ICA applicables aux pulvérisateurs et il a formulé l'espoir que les nouvelles normes seraient aussi acceptées par le FISE, ce qui permettrait de réaliser une standardisation plus complète. Il a proposé d'apporter aux spécifications les modifications suivantes :

- 1) ajouter le cuivre à la liste des métaux dont peuvent être faites les parties de l'appareil qui sont en contact avec les insecticides;
- 2) autoriser, dans certaines conditions qui seront précisées, l'utilisation d'alliages spéciaux à base d'acier inoxydable pour la fabrication des ressorts;
- 3) augmenter de 1 pouce la hauteur totale admissible du réservoir (donc, porter la hauteur maximum à 22 pouces au lieu de 21);
- 4) préciser le diamètre maximum du réservoir;
- 5) perforer les agrafes des bretelles de façon qu'elles puissent recevoir une goupille empêchant la bretelle de se détacher accidentellement;
- 6) autoriser l'emploi de soudures fondantes sur le raccord.

#### Divers

On a mentionné l'inclusion d'un raccord "en col de cygne" de 8 pouces parmi les accessoires accompagnant normalement tous les pulvérisateurs fournis par le FISE. On a estimé que cet accessoire n'était pas nécessaire car il est rarement utilisé, mais on a convenu de se renseigner auprès des autres régions sur la nécessité de continuer à inclure cette pièce dans l'équipement standard.

### 3. DIFFICULTES RENCONTREES DANS LE SUD DE L'IRAN

Dans les parties septentrionales de l'Iran, y compris le littoral de la Caspienne et le plateau central, où les vecteurs principaux sont A. maculipennis et A. superpictus, des progrès considérables ont été réalisés depuis l'intensification de la lutte antipaludique, en 1950, et un programme d'éradication a pu être lancé en 1957. En revanche, dans le sud et le sud-est du pays, dans les Ostans de Chechom, d'Haftom et d'Hashtom on s'est trouvé en présence de difficultés beaucoup plus grandes.

Le Dr Mofidi, Directeur de l'Institut de Parasitologie et de Paludologie de Téhéran a consacré une étude récente (publication No 824 de l'Institut, novembre 1960) à l'examen de ces problèmes. Dans ces régions méridionales on rencontre plusieurs vecteurs : A. stephensi, A. fluviatilis, A. superpictus, A. sacharovi et même A. culicifacies dans la partie orientale, chacun d'eux posant des problèmes particuliers. Certaines zones ne connaissent qu'une saison de transmission, qui est longue, tandis que d'autres en comptent deux. Les habitudes des populations - nomades sujets à des migrations saisonnières, dormant à l'extérieur et ne possédant pas d'habitations permanentes - ne facilitent pas la solution du problème, tandis que la configuration du pays et le manque de moyens de communication font des investigations et de l'acheminement du matériel des opérations longues et laborieuses. Ajoutons qu'il n'existe pas de service rural de santé. Pour compliquer les choses, une résistance est apparue chez A. stephensi d'abord au DDT, puis à la dieldrine.

Dans l'Ostan de Chechom ou Khouzistan, qui occupe le fond du Golfe Persique et s'étend vers l'intérieur au nord et à l'est d'Abadan, une résistance de A. stephensi au DDT est apparue pour la première fois en 1957. Par la suite, des flambées de paludisme se sont déclarées dans la région et l'on a remplacé le DDT par la dieldrine. Mais des épreuves de sensibilité effectuées à la fin de 1959 et au début de 1960 ont révélé qu'une résistance à la dieldrine était également apparue chez A. stephensi bien que la résistance au DDT fût deux fois moins forte qu'en 1957.

C'est pendant les pulvérisations de dieldrine (à partir de 1957) qui commencèrent par éliminer la plupart des A. stephensi que l'on reconnut l'importance de A. fluviatilis en tant que vecteur. Bien qu'anthropophile, ce moustique n'était guère affecté par les pulvérisations normales d'insecticides à cause de ses habitudes exophiles et exophages; il parvint donc à maintenir l'infection paludéenne à un faible degré d'endémicité.

Les équipes d'enquête travaillant dans l'Ostan d'Aftom (Fars) et l'Ostan d'Hashtom (Kerman), sur la côte sud de l'Iran, ont obtenu des résultats analogues. Au Kerman, les équipes ont établi un rapport préliminaire d'où il ressortait :

- que des flambées de paludisme se produisaient dans la région;
- que l'impossibilité de dépister une infection chez les moustiques (A. stephensi et A. fluviatilis) était probablement due à la distribution systématique de pyriméthamine à la population de la région;
- que A. stephensi était résistant à la dieldrine et, dans une moindre mesure, au DDT;
- que A. fluviatilis était encore sensible aux hydrocarbures chlorés;
- qu'il faudrait examiner la possibilité d'employer les insecticides organo-phosphorés associés à la chimiothérapie de masse, procédure qui serait plus coûteuse et plus difficile à organiser.

Résumant les études menées dans le Fars, le Dr Mofidi mentionne les points suivants :

1) de 1958 à août 1960, alors que A. stephensi paraissait avoir disparu de la région, d'autres anophèles et en particulier A. fluviatilis ont continué à maintenir et à transmettre le paludisme;

2) des flambées locales de paludisme se sont déclarées en raison de la résistance à la dieldrine apparue chez A. stephensi et de l'accroissement du nombre des A. fluviatilis et A. superpictus qui ont bénéficié de conditions de prolifération exceptionnellement favorables;

3) les trois vecteurs : A. stephensi, A. fluviatilis et A. superpictus ont tous été reconnus infectés lors des examens entrepris dans plusieurs villages pour la recherche des sporozoïtes ou des oocystes;

4) il est démontré que A. fluviatilis, qui manifeste une tendance naturelle à l'exophilie et à l'exophagie, joue un rôle important dans la transmission et le maintien du paludisme parce que les habitants ont l'habitude de dormir en plein air;

5) il est peu probable que le traitement habituel par pulvérisations à l'intérieur de toutes les habitations parvienne à interrompre la transmission du paludisme par A. fluviatilis, bien que ce vecteur se soit montré sensible aux insecticides des deux groupes.

On a essayé le malathion en pulvérisant  $1 \text{ g/m}^2$  de concentré pour émulsion à 50 % dans deux villages du sud de l'Iran. Les cases aspergées étaient en terre ou en chaume. Ces essais ont montré que l'action rémanente de l'insecticide est de très brève durée : d'après les tests biologiques pratiqués sur les surfaces de terre, l'activité rémanente se prolonge rarement au-delà de 15 jours, tandis qu'elle dure de 35 à 40 jours sur les matériaux non sorbants (chaume, etc.).

Cette étude des problèmes qui se posent actuellement dans le sud de l'Iran met en lumière deux points intéressants pour l'éradication du paludisme : tout d'abord l'importance qu'il convient d'accorder à des enquêtes pré-éradication très approfondies et, deuxièmement, le besoin urgent d'insecticides de remplacement à longue durée d'action.

#### 4. UTILISATION PRATIQUE DE MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES DANS LES PROGRAMMES D'ERADICATION DU PALUDISME

Les recommandations qui ont été formulées lors de la Réunion technique sur la chimiothérapie du paludisme (Genève, novembre 1960) au sujet de l'utilisation des antipaludiques au cours des diverses phases des programmes d'éradication présentent un intérêt considérable.

Le traitement intégral par des pulvérisations d'insecticides à action rémanente représente incontestablement la mesure d'éradication fondamentale, mais la chimiothérapie ne laisse pas de tenir un rôle important à toutes les phases des programmes d'éradication du paludisme. Il est reconnu que l'emploi judicieux de médicaments antipaludiques permet d'abréger considérablement la durée nécessaire pour réaliser l'interruption complète de la transmission et permet, d'autre part, d'éliminer dans le délai le plus rapide toutes les infections résiduelles et, par conséquent, d'empêcher l'apparition de nouveaux foyers de transmission.

Lorsque les applications d'insecticides sont capables à elles seules d'assurer l'interruption complète de la transmission, la chimiothérapie ne s'impose pas pendant la

première année de la phase d'attaque bien que l'emploi conjugué de médicaments puisse faire aboutir plus rapidement la campagne de pulvérisations.

Au cours de la deuxième ou de la troisième année de la phase d'attaque, aussitôt que les mesures de surveillance sont appliquées, l'utilisation des médicaments acquiert de plus en plus d'importance. A ce stade, l'objet de la chimiothérapie est d'abord de soulager immédiatement le malade des symptômes cliniques attribués au paludisme et de le rendre non infectant pour les moustiques, tout au moins pendant quelque temps, en attendant que le résultat de l'examen hématologique soit connu. Dans certaines parties du monde, l'administration d'antipaludiques aux cas fébriles découverts par les agents de surveillance peut stimuler le désir de coopération des habitants. Il semble toutefois qu'on ne soit pleinement justifié à distribuer les médicaments dans cette intention que vers la fin de la phase d'attaque et pendant la phase de consolidation.

L'emploi des antipaludiques revêt une importance primordiale pendant la phase de consolidation, lorsque les pulvérisations intégrales ont pris fin. Les principales mesures pour éliminer toutes les infections résiduelles et empêcher l'établissement de nouveaux foyers de transmission sont l'administration d'une dose unique à toutes les personnes suspectes de paludisme et le traitement radical ultérieur de tous les cas confirmés.

Le traitement radical des infections à rechute doit intervenir de préférence dès la dernière ou les deux dernières années de la phase d'attaque, afin d'éliminer le plus grand nombre possible d'infections avant l'arrêt des pulvérisations.

Enfin, pendant la phase d'entretien, l'administration de médicaments antipaludiques pour la guérison rapide et radicale de tous les cas importés est essentielle afin d'empêcher une nouvelle propagation de la maladie.

La plupart des paludologues s'accordent sur ces principes généraux, mais il se manifeste bien entendu des divergences quant à l'étendue et au calendrier des opérations pratiques découlant de ces principes. C'est ainsi que dans les zones de forte endémicité on tend de plus en plus à associer l'administration massive de médicaments aux pulvérisations à action rémanente dès le début de la phase d'attaque. Dans plusieurs

pays de la Région du Pacifique occidental (Sarawak, Bornéo septentrional, Nouvelle-Guinée néerlandaise) et dans certains projets pilotes d'Afrique (Ouganda), on procède à l'administration systématique d'une dose unique de chloroquine et de pyriméthamine au moment des pulvérisations. On espère que cette méthode aura pour effet d'abrégé la phase d'attaque mais jusqu'à présent aucune preuve ne permet d'affirmer de façon certaine que les mesures chimiothérapeutiques ont effectivement hâté le succès des pulvérisations.

On a reconnu que dans des conditions idéales : population stable et animée d'une volonté de coopération totale, protégée par une chimiothérapie à couverture intégrale dans une zone épidémiologiquement définie, une administration massive et bien organisée de médicaments schizontocides et sporontocides peut aboutir à l'éradication du paludisme en l'espace d'un an, sauf réintroduction de l'extérieur. De telles conditions sont cependant exceptionnelles et ne se rencontrent guère dans les grandes zones peuplées, surtout à l'époque actuelle où la mobilité des collectivités humaines s'est considérablement accrue dans les pays insuffisamment développés. Néanmoins, il serait fort intéressant d'entreprendre un essai sur ces bases et de vérifier cette possibilité.

L'administration massive de médicaments antipaludiques peut constituer une mesure en soi ou, de préférence, être associée à des pulvérisations à action rémanente. Dans les programmes d'éradication, il faut l'appliquer à toute la population d'une zone donnée ou à tout le groupe considéré (lorsqu'il s'agit de nomades ou d'autres communautés non sédentaires).

La périodicité des distributions systématiques de médicaments varie selon que la chimiothérapie est appliquée seule ou conjointement à des pulvérisations à action rémanente. Dans le deuxième cas, cette périodicité dépend des conditions épidémiologiques de la zone, de l'efficacité des mesures anti-moustiques, et aussi des conditions dans lesquelles se déroule le programme; elle peut être supérieure à un mois.

Dans le premier cas, c'est-à-dire lorsque les médicaments constituent le seul moyen de lutte, ils doivent être distribués plus fréquemment. Les agents thérapeutiques actuellement disponibles s'éliminent assez rapidement et les distributions massives doivent avoir lieu une fois par semaine. Il est évident que l'administration systématique de médicaments dans les zones insuffisamment développées peut soulever des difficultés d'ordre pratique telles qu'il soit impossible de faire prendre les antipaludiques sous surveillance adéquate plus d'une fois par mois. Dans le cas des groupes de migrants, il n'y a naturellement pas d'autre solution que l'administration unique.

Si l'ingestion doit être hebdomadaire, le médicament de choix est une amino-4 quinoléine, à la dose d'au moins 300 mg de base pour les adultes. On peut associer cet antipaludique à 30-45 mg de primaquine base ou à 25-50 mg de pyriméthamine ou à 20 mg de chlorproguanil suivant les conditions locales.

S'il s'écoule un mois ou davantage entre deux distributions massives, la dose pour adultes doit être de 450 à 600 mg pour l' amino-4 quinoléine base, de 30 à 45 mg pour la primaquine base. Dans ces conditions, il n'est pas indiqué de recourir à d'autres médicaments, surtout à ceux qui pourraient facilement susciter une résistance du parasite, en particulier s'ils sont employés seuls. L'administration systématique de médicaments est opportune en présence de petits foyers de persistance dans une vaste zone où la transmission a été interrompue. Dans ce cas, il est particulièrement intéressant d'administrer une fois par semaine une combinaison d' amino-4 et d' amino-8 quinoléine, de façon à associer l'effet sporontocide et l'effet curatif radical.

## 5. PALUDISME DES SINGES

Le Dr R. S. Bray de l'Institut libérien de l'American Foundation for Tropical Medicine, Incorporated, Harbel, Libéria, a appelé notre attention sur un point important qui a été passé sous silence dans la section 8 du Huitième rapport du Comité d'experts du Paludisme, 1961 (OMS, SRT, No 205) intitulé "Le paludisme des singes et l'éradication du paludisme humain".

Cette section ne mentionne pas Plasmodium schwetzi, parasite de la fièvre tertiaire bénigne des anthropoïdes africains. Ce parasite, découvert chez un chimpanzé du Congo belge, a été transféré à l'homme par inoculation de sang en 1955<sup>1</sup> par Rhodain et Dellaert. Ces chercheurs belges sont parvenus à infecter expérimentalement A. maculipennis atroparvus jusqu'au stade oocystique. Chez l'homme, ce parasite a suscité une forme tertiaire de paludisme d'une certaine intensité, causant plusieurs effets fâcheux mais qui a été considérée comme bénigne. En 1958, Bray a également tenté de transmettre ce parasite par l'intermédiaire des moustiques, mais sans grand succès.<sup>2</sup> Il conviendrait donc d'inclure P. schwetzi dans la liste des parasites du paludisme des primates quand on étudiera la situation du paludisme en tant que zoonose.

<sup>1</sup> Ann. Soc. belge Méd. trop., XXXV, No 1, 73-76

<sup>2</sup> J. Parasit., 44, 46-51

6. TRANSFERT DE PARASITES DU SANG ENTRE GOUTTES EPAISSES AU COURS DES OPERATIONS DE COLORATION MASSIVE

Nous avons reçu de M. G. T. Shute, technicien de laboratoire de l'équipe antipaludique de l'OMS à Zanzibar, une note relative aux nouvelles recherches qu'il a effectuées pour étudier l'action des détersifs sur la coloration des étalements de sang au Giemsa. On a utilisé des détersifs pour empêcher le transfert de parasites du paludisme d'une goutte épaisse à l'autre. Dans un précédent compte rendu des travaux de M. Shute (cité dans le document WHO/Mal/280), il était fait état de transferts d'hématies et de parasites d'un étalement à l'autre au cours des opérations de coloration massive. M. Shute est maintenant arrivé à la conclusion qu'un produit connu sous le nom de Lissapol N, qui est un détersif non ionique du groupe alcoolique des alcoyl-aryl-polyéthers, ne gêne guère la coloration des parasites du paludisme lorsqu'on l'ajoute à de l'eau distillée ou tamponnée à des concentrations allant jusqu'à 0,1 %, et peut être employé pour empêcher ce transfert. En revanche, l'utilisation d'un autre détersif connu sous le nom de Teepol, qui est un alcool gras sulfaté, est absolument contre-indiqué avec le Giemsa ou les autres colorants Romanovsky, même à une concentration égale ou inférieure à 0,01 %.