

WHO/Mal/67.609

FRANCAIS SEULEMENT
(with summary in English)



CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUSTRE ET ANTICORPS FLUORESCENTS

(Rapport préliminaire)

par

P. Mattern,¹ R. Michel,² J. L. Oudart¹ et J. Pillot³

Le présent travail a pour but d'étudier l'influence de la chimioprophylaxie sur le taux des anticorps antipalustres responsables du phénomène d'immuno-fluorescence (anticorps dits "fluorescents").

A cet effet, on a choisi au Sénégal occidental deux villages dont l'un a servi de témoin (village "placebo" de M'Bamane), et l'autre a fait l'objet d'une chimioprophylaxie méthodique pendant une année au sulfate de chloroquine (village "chloroquine" de Poukhan-Toc). Les deux villages ont été soumis à cette occasion également à une surveillance parasitologique et clinique longitudinale (à raison d'un examen tous les 40 jours).

1. Physiographie

Les deux villages sont situés dans la région géographique du Sine (département de Fatick, arrondissement de Diakhao). C'est une région de savane boisée, au sol sablonneux, reposant sur une couche de marne peu perméable. Cette région

¹ Service d'Immunologie, Institut Pasteur de Dakar, Sénégal.

² Service de Lutte antipaludique, Thiès, Sénégal.

³ Institut Pasteur de Paris, France.

est bordée par le Sine, rivière fossile dans les 3/4 supérieurs de son cours. C'est cette partie fossile qui nous intéresse ici; elle se remplit à l'occasion des précipitations atmosphériques, constituant alors des marigots vaseux d'août à fin octobre. Les deux villages, distants l'un de l'autre d'environ 5 km, sont situés à environ 1,5 km à l'est des premiers marigots. Le climat est de type subtropical : il est caractérisé par une saison de pluies de juillet à fin octobre (environ 800 mm de précipitation) avec une température assez uniforme (30-36°C), et un degré hygrométrique élevé (humidité relative : 60 à 70 %) et par une saison sèche qui dure de novembre à juin et qui présente des écarts thermiques diurnes (>30 à 40°C) et nocturnes (14 à 18°C). La population y est paysanne, sédentaire, d'éthnie sérère; elle entreprend quelques déplacements en saison sèche.

2. Epidémiologie

La région considérée est une zone d'endémie palustre hyper- et holoendémique dont la faune anophélienne est constituée presque uniquement par Anopheles gambiae, fortement anthropophile, à la fois endo- et exophage.

Les gîtes larvaires principaux de saison humide sont constitués par les marigots du Sine. De ces gîtes, les adultes viennent infester les villages en pondant dans les flaques d'eau, les trous à banco et les céanes (sorte de puits ne dépassant pas deux mètres et remplis d'eau boueuse). En saison sèche, ces céanes constituent les gîtes larvaires d'entretien. La densité anophélienne d'A. gambiae par habitation est à son maximum en saison humide; (100 à 150 dans certaines cases) pour descendre à moins de 0,1 en saison sèche; les indices sporozoïtiques, atteignent leur maximum fin septembre - début octobre (4 à 5 %). Ils n'ont pas été déterminés en saison sèche.

Les différents plasmodiums sont présents dans les proportions moyennes suivantes : Plasmodium falciparum, 75 %; P. malariae, 24 %; P. ovale, 1 %. Des associations parasitaires sont fréquentes, surtout en hivernage.

Ces conditions entraînent une infestation annuelle massive de mi-août à mi-octobre qui se traduit par des manifestations cliniques bruyantes chez le jeune

enfant, avec un indice parasitaire supérieur à 50 % dans le groupe 2 à 9 ans; cet indice est maintenu constamment à ce niveau par des reviviscences schizogoniques et des transmissions sporadiques en saison sèche.

Les indices amorcent une chute dès l'âge de 10 ans et celle des indices spléniques est très caractéristique, ces derniers étant très faibles chez l'adulte (tableau 1).

3. Protocoles de prophylaxie

Le village de Poulkham Toc a été soumis du 16 mars 1962 au 2 février 1963 à une chimioprophylaxie bimensuelle à la chloroquine en prise unique, par comprimés de 200 mg de produit actif, selon la posologie suivante :

0 à 11 mois	= 100 mg/base
12 mois à 4 ans	= 200 mg/base
5 à 9 ans	= 400 mg/base
plus de 9 ans	= 600 mg/base

Les comprimés ont été dissous pour les nourrissons et les petits enfants; 77 % des enfants ont reçu au moins 22 doses sur 24 distributions.

Le village de M'Bamane a reçu des comprimés de placebo de présentation identique à la chloroquine. Les cas de paludisme sévère y ont été traités par une dose curative unique de chloroquine.

4. Résultats parasitologiques et cliniques

L'activité de la chloroquine s'exerçant sur les formes asexuées, on a étudié séparément un indice parasitaire "formes asexuées" et l'indice gamétocytaire ainsi que les indices spléniques correspondants. Les résultats concernant les "formes asexuées" sont consignés dans le tableau 1.

Pour le village de Poulkham Toc : après une chute très importante des indices "formes asexuées" très évidente dans les groupes 2 à 4 ans, 5 à 9 ans

et 10 à 14 ans, la descente continue en dent de scie et se poursuit jusqu'au dernier contrôle, qui a lieu 46 jours après la dernière prise de chloroquine. Les indices gamétocytaires sont nuls après la 4ème prise de chloroquine, ils le restent presque constamment jusqu'à la fin de l'expérimentation. La chute des indices spléniques est plus lente mais très importante en fin d'opération.

Pour le village de M'Bamane : après une chute saisonnière assez sensible en avril-mai, les indices "formes asexuées" remontent pour atteindre simultanément dans tous les groupes d'âge leur maximum fin septembre. Une descente s'amorce ensuite jusqu'à janvier suivie d'une remontée en mars.

Parallèlement aux indices, les densités parasitaires diminuent considérablement chez les quelques étalements positifs des sujets de Poukham Toc, dans lesquels on ne trouve plus que P. falciparum. Dans le village de M'Bamane les densités restent très élevées, avec association fréquente de P. falciparum et de P. malariae. De plus les manifestations cliniques de la maladie ont disparu dans le village traité.

En résumé, l'administration régulière de chloroquine a amené une diminution considérable des parasites dans le sang circulant, en particulier à un moment où l'infection aurait dû être maximale (fin septembre).

5. Résultats concernant les anticorps "fluorescents"

Le tableau 2 et le graphique 1 s'y rapportent.

1. Pour le village "placebo" de M'Bamane on peut étudier la corrélation entre l'âge des enfants et le taux des anticorps.
2. La différence des taux d'anticorps d'un village à l'autre est nettement marquée.

L'étude des courbes de régression du graphique 1 est significative, elle montre que :

- a) la régression du titre moyen logarithmique est pratiquement linéaire et que le taux d'accroissement de ce titre est pratiquement le même, dans les deux groupes (traité et témoin) à partir de la classe d'âge 1 an à 23 mois;

- b) dans le groupe témoin un accroissement relatif du titre moyen beaucoup plus important se vérifie entre les classes d'âge 0-11 mois et 1 an-23 mois;
- c) dans toutes les classes d'âge, le groupe témoin présente des titres moyens considérablement plus élevés que le groupe traité.

Précisons que les taux des anticorps "fluorescents" furent déterminés selon la technique indirecte d'immunofluorescence employant le sérum conjugué anti- γ G à la dilution de 1/200 selon la méthode de McGregor et coll. (1965).¹

Nous nous proposons de refaire d'autres études avec un conjugué anti- γ S et anti- γ M, afin d'éclaircir le problème de la localisation des anticorps sur les différentes immunoglobulines.

5. Conclusion

Les résultats qui précèdent nous amènent à conclure sur des questions :

- a) Quelle est la signification de cette diminution importante du taux des anticorps "fluorescents" dans toutes les tranches d'âge des enfants de 0 à 14 ans, après seulement une année de chimioprophylaxie antipalustre ?
- b) Y a-t-il une baisse proportionnelle des anticorps protecteurs, c'est-à-dire de l'immunité ?

Ce sont d'importantes questions en raison de leurs implications pratiques.

Remerciements

Le Dr I. A. McGregor, Medical Research Council Laboratories, Fajara, Gambie a assuré à cette étude le concours précieux de son expérience et de ses conseils. Les auteurs lui expriment leurs vifs remerciements.

¹ McGregor I. A. et coll. (1965) Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 59, 395.

SUMMARY

The authors have carried out a study of the influence of chloroquine chemoprophylaxis on the level of malaria antibodies as demonstrated by the fluorescent antibody technique. For this purpose two villages 5 km apart were selected in the Sine region of Senegal: in one of the villages a placebo was given and in the other chloroquine was administered at the following dosages every fortnight: 0-11 months: 100 mg base; 1-4 years: 200 mg base; 5-9 years: 400 mg base; above 9 years: 600 mg base. The Sine region is hyper- or holoendemic, Anopheles gambiae is markedly anthropophilic; its daily density per house reaches a maximum (100-150) during the rainy season and is as low as 0.1 during the dry season. Sporozoite indices are at their highest by the end of September - beginning of October (4-5 per cent.). Plasmodium falciparum accounts for 75 per cent. of the total infections, 24 per cent. of which are due to P. malariae and 1 per cent. to P. ovale. Parasite rate in the group 2-9 years is above 50 per cent. during the period from mid-August to mid-October.

The clinical and parasitological response to therapy has been excellent, showing a considerable reduction of parasites indices in all age-groups. There has been a considerable decrease of the titres of fluorescent antibodies using only the anti- γ G conjugated serum but their meaning and their relationship with the protective malaria antibodies are still to be elucidated.

TABEAU 1. INDICES PALUDOMETRIQUES
VILLAGE "PLACEBO"

	Inférieur ou égal à 11 mois		1 an - 23 mois		2 ans - 4 ans		5 ans - 9 ans		10 ans - 14 ans	
	Indice parasitaire P %	Indice splénique R %	Indice parasitaire P %	Indice splénique R %	Indice parasitaire P %	Indice splénique R %	Indice parasitaire P %	Indice splénique R %	Indice parasitaire P %	Indice splénique R %
Enquête préliminaire	$\frac{35}{56}$	$\frac{18}{56}$	$\frac{48}{56}$	$\frac{25}{56}$	$\frac{53}{69}$	$\frac{20}{69}$	$\frac{109}{172}$	$\frac{67}{172}$	$\frac{27}{75}$	$\frac{11}{75}$
Dernier contrôle	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{6}$	$\frac{15}{17}$	$\frac{18}{17}$	$\frac{26}{35}$	$\frac{14}{35}$	$\frac{70}{86}$	$\frac{42}{88}$	$\frac{16}{30}$	$\frac{5}{35}$
VILLAGE "CHLOROQUINE"										
Enquête préliminaire	$\frac{29}{39}$	$\frac{15}{39}$	$\frac{20}{25}$	$\frac{5}{25}$	$\frac{52}{56}$	$\frac{24}{56}$	$\frac{66}{91}$	$\frac{24}{91}$	$\frac{22}{61}$	$\frac{9}{61}$
Dernier contrôle	$\frac{0}{6}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{0}{15}$	$\frac{1}{15}$	$\frac{5}{43}$	$\frac{3}{43}$	$\frac{2}{81}$	$\frac{6}{81}$	$\frac{3}{55}$	$\frac{2}{55}$

P : Nombre de sujets avec présence de formes asexuées par rapport au nombre de sujets examinés.

R : Nombre de sujets avec une rate augmentée de volume par rapport au nombre de sujets examinés.

TABLEAU 2. COMPARAISON DES TAUX DU TEST D'IMMUNOFLUORESCENCE
ENTRE LE VILLAGE "CHLOROQUINE" ET LE VILLAGE "PLACEBO"

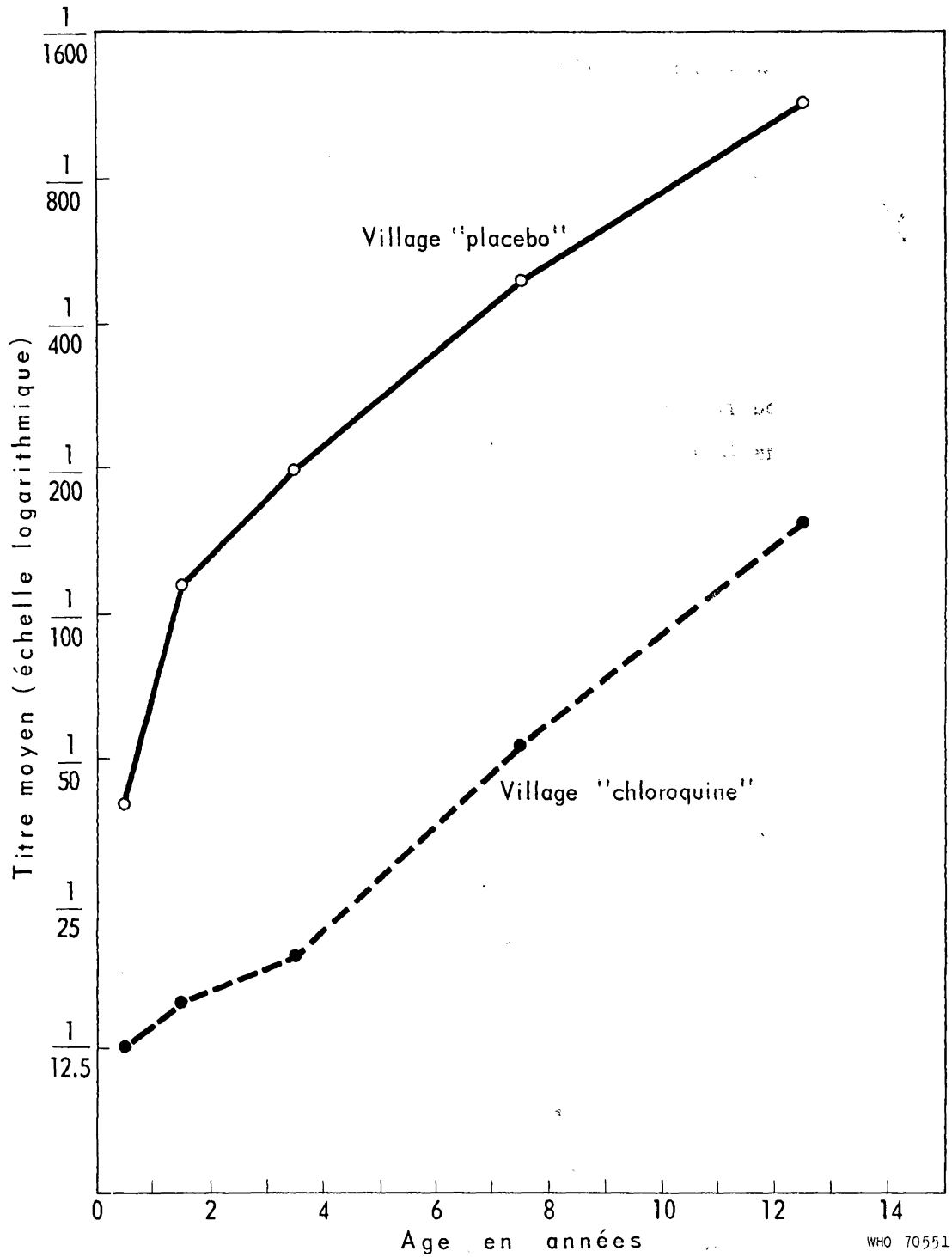
VILLAGE "PLACEBO"

Age	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total	Titre moyen
	$\frac{1}{12,5}$	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{800}$	$\frac{1}{1600}$	$\frac{1}{3200}$	Total	(géométrique)
0-11 mois	2	3	2	4						11	$\frac{1}{41}$
1 an-23 mois			2	6	4					12	$\frac{1}{112}$
2-4 ans				11	16	10				37	$\frac{1}{196}$
5-9 ans					14	34	33	3		84	$\frac{1}{492}$
10-14 ans						1	23	21	3	48	$\frac{1}{1165}$
0-14 ans	2	3	4	21	34	45	56	24	3	192	$\frac{1}{404}$

VILLAGE "CHLOROQUINE"

Age	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total	Titre moyen
	$\frac{1}{12,5}$	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{400}$				Total	(géométrique)
0-11 mois	3									3	$\frac{1}{12,5}$
1 an-23 mois	10	5								15	$\frac{1}{16}$
2-4 ans	18	21	3							42	$\frac{1}{20}$
5-9 ans		26	31	24	2	2				85	$\frac{1}{53}$
10-14 ans				35	26	10				71	$\frac{1}{157}$
0-14 ans	31	52	34	59	28	12				216	$\frac{1}{56}$

Fig. 1 TAUX DES ANTICORPS "FLUORESCENTS" (TITRE MOYEN PAR GROUPE D'AGE)



Le but des documents de la série WHO/Mal est le suivant :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause;
- b) distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

On notera que les résumés de travaux non publiés représentent souvent des rapports préliminaires d'investigations; les conclusions de ces travaux peuvent donc être sujettes à des révisions ultérieures.

La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.