

CONCLUSIONS PRATIQUES POUR L'AVENIR DE LA LUTTE ANTIPALUDIQUE

Ce chapitre est consacré aux conclusions pratiques qu'il convient de tirer des observations faites sur le terrain à Garki et du travail théorique qui a été nécessaire pour interpréter logiquement ces observations ; celles-ci, de même que leur interprétation, sont considérées à la lumière des résultats obtenus par de précédents chercheurs.

Le premier groupe de conclusions (pp. 326-331) a trait à l'importance du paludisme en tant que problème de santé publique et à la lutte antipaludique dans une aire écologique africaine déterminée, la savane soudanienne. On peut assurément extrapoler les résultats du projet de Garki aux zones rurales de toute la savane soudanienne, qui s'étend à travers le continent africain et est habitée par une nombreuse population (voir Fig. 2 pour l'Afrique occidentale ; la savane soudanienne s'étend encore vers l'est, à travers la République-Unie du Cameroun, le Tchad, la République centrafricaine et le Soudan). Les principaux vecteurs (*A. gambiae*, *A. arabiensis* et *A. funestus*) sont communs à toute la savane soudanienne, de même que les facteurs écologiques et climatiques. Les enquêtes, les études épidémiologiques et les essais de lutte effectués jusqu'ici ont fait apparaître une remarquable similitude en ce qui concerne les indices plasmodiques, la capacité vectorielle et le type de réponse aux insecticides à effet rémanent, aux médicaments et à leur association. Les résultats peuvent aussi, probablement, être extrapolés à la savane guinéenne, qui s'étend entre la savane soudanienne et la forêt, et dont la population est également nombreuse ; mais, étant donné qu'elle est plus humide, il est probable qu'on ne trouve pas d'*A. arabiensis* dans les zones rurales de sa moitié sud. La région de Bobo-Dioulasso, en Haute-Volta, qui va faire l'objet de certaines comparaisons, est située à la limite des zones de végétation soudanienne et guinéenne. Les résultats obtenus à Garki concernent une collectivité qui n'avait pas encore bénéficié de services de santé locaux modernes, dans

laquelle on n'avait pratiquement rien fait pour réduire les contacts entre les vecteurs du paludisme et l'homme, et qui ne disposait pratiquement pas de médicaments antipaludiques, ni dans le commerce, ni par les services de santé.

De toutes les zones de paludisme endémique connues, celle de Garki était l'une de celles où la prévalence de l'infection, le risque de transmission et l'incidence des infections nouvelles étaient le plus élevés. A la saison sèche, la transmission était très limitée dans la plus grande partie de la zone étudiée, mais elle restait facilement mesurable là où il persistait des eaux superficielles, comme autour du village de Sugungum ; on peut en conclure qu'à défaut de mesures appropriées, le développement de l'irrigation prolongera la saison de la transmission intense du paludisme.

Le deuxième groupe de conclusions (pp. 331-333) concerne la planification et l'évaluation de la lutte antipaludique en général, c'est-à-dire en dehors de la situation et de l'environnement particuliers qui ont été directement étudiés à Garki.

La lutte antipaludique dans la savane soudanienne d'Afrique

Insecticides à effet rémanent

Les pulvérisations intradomiciliaires de propoxur seules n'ont eu qu'un impact très limité sur le paludisme. La capacité vectorielle (c'est-à-dire le risque de transmission) en a été réduit d'environ 90 %; mais la prévalence de *P. falciparum* n'a été, en moyenne, diminuée que d'environ 25 % et, dans les villages où la transmission avait été la plus élevée à l'origine, il s'est établi déjà après deux ans un nouvel équilibre (autrement dit, des pulvérisations supplémentaires n'auraient pas amélioré le résultat). Ces observations concordent avec les médiocres résultats précédemment obtenus par d'autres qui ont appliqué divers insecticides à effet rémanent dans la savane soudanienne d'Afrique, en particulier dans le Sokoto occidental (18, 47), au Cameroun septentrional (23, 24) et dans la région de Bobo-Dioulasso, en Haute-Volta (26).

Divers auteurs (voir notamment 16, 78, 80, 122, 169) ont recherché et étudié les causes des médiocres résultats obtenus dans le passé. On a estimé que les causes des échecs passés étaient les suivantes : 1) insuffisances opérationnelles (en particulier, couverture incomplète) et difficultés administratives à l'origine de ces insuffisances (16, 99) ; 2) inefficacité de l'insectide due à une résistance des moustiques, particulièrement à la dieldrine (18,24), irritation du vecteur, limitant son exposition (voir notamment 89, 123,124, ou mortalité insuffisante du vecteur

(due à la dose appliquée, à l'intervalle entre applications successives et à la nécessité d'une forte mortalité quand le niveau de transmission est élevé à l'origine (voir réf. 99, 144 et texte ci-après)) ; 3) perte d'insecticide par absorption dans les murs de terre (99), par usure et détérioration des murs et des toits de paille ou de chaume (24) et par replâtrage des murs ; 4) immigration dans les zones traitées de personnes infectées, de vecteurs, ou des deux, venant de zones non traitées (facteur d'échec tenant à l'étendue limitée des zones traitées (167)) ; 5) niveau de transmission initial très élevé et relative exophilie du vecteur (26).

A Garki, les ressources investies dans les opérations de lutte et dans leur évaluation ont été telles qu'il est possible d'expliquer de façon sûre et exhaustive pourquoi le propoxur employé seul n'a abouti qu'à un contrôle médiocre du paludisme. Les reconnaissances géographiques ont été minutieuses et leurs résultats régulièrement tenus à jour ; les pulvérisations de propoxur ont été faites à de courts intervalles et sous une supervision stricte, et la couverture en termes de temps et d'espace a été probablement, à peu de choses près, aussi complète que possible. Les chiffres extrêmement faibles des captures après pulvérisations de pyrèthre et dans les pièges de sortie, ainsi que la forte mortalité observée lors des tests biologiques sur les murs et dans l'air, démontrent que les pulvérisations de propoxur à effet rémanent ont été extrêmement meurtrières pour les vecteurs exposés. On peut donc exclure les causes 1, 2 et 3, ce qui ne veut pas dire qu'elles ne soient pas, dans d'autres situations, d'importants facteurs d'échec. La cause 4 (étendue limitée de la zone traitée par pulvérisations) n'a pas été un facteur significatif. En effet, l'effet entomologique du propoxur dans l'essai principal (sur 165 villages) a été sensiblement le même que dans l'essai préliminaire à l'échelle du village, la variation de l'effet entomologique du propoxur n'a pas été en rapport avec la distance depuis les villages non traités, et la comparaison parasitologique entre la partie stable et la partie mobile de la population humaine a démontré que la mobilité de cette population ne causait pas un accroissement significatif du réservoir de parasites. Seule subsiste, par conséquent, la cinquième série de causes d'échec. La capacité vectorielle (c'est-à-dire le risque de transmission) initiale était effectivement très élevée, le vecteur local *A. gambiae*.l. témoignait d'un haut degré d'exophilie, tant en ce qui concerne *A. gambiae*.s. (espèce A) qu'*A. arabiensis*, (espèce B), c'est-à-dire les deux membres du complexe *gambiae* présents dans la zone. Ce comportement exophile du vecteur est, en partie du moins, d'origine génétique. Il en résulte que, dans une proportion significative, les populations vectrices échappent à l'exposition et ont une longévité normale. Les conséquences en sont les suivantes : 1) la transmission peut continuer même si, lors d'une unique exposition, l'insecticide est efficace à 100 % ; 2) la réduction réelle de la

capacité vectorielle (du risque de transmission), correspondant à une réduction donnée de la densité et de l'âge moyen de la population vectrice, est inférieure à la réduction calculée selon la méthode habituelle, qui suppose une exposition uniforme des vecteurs à l'insecticide.

Selon toute vraisemblance d'autres insecticides, moins coûteux, auraient donné des résultats inférieurs à ceux qui ont été obtenus avec le propoxur, qui exerce un effet de knock-down très puissant et rapide ainsi qu'un effet de fumigation toxique. Il est probable que l'impact beaucoup plus fort du fénitrothion sur la transmission par *A. gambiae* s.l. obtenu à Kisumu, au Kenya (64), par comparaison avec celui du propoxur à Garki, a été en fait dû à l'endophilie supérieure du vecteur à Kisumu, et non à une plus grande efficacité du fénitrothion contre les vecteurs exposés.

Déjà modestes, les résultats obtenus grâce au propoxur peuvent être réduits à néant par l'apparition, au bout de quelques années, d'une résistance au produit chez le vecteur. On peut en conclure que, dans les zones rurales de la savane soudanienne d'Afrique, les pulvérisations à effet rémanent ne doivent pas être recommandées comme méthode de lutte antipaludique. Leur éventuelle combinaison avec l'administration massive de médicaments est examinée dans la section qui suit.

On sait peu de chose sur les gîtes de repos d'*A. gambiae* à l'extérieur, aussi la possibilité de combattre le vecteur au moyen de pulvérisations à l'extérieur, à un coût acceptable et sans qu'il y ait sélection de génotypes résistants, paraît encore lointaine.

Combinaison de traitements médicamenteux de masse et de pulvérisations à effet rémanent

La combinaison de traitements de masse à la sulfalène-pyriméthamine et de pulvérisations de propoxur à effet rémanent n'a pas permis d'interrompre la transmission pour une période tant soit peu durable, et cela même avec une administration de médicaments toutes les deux semaines à la saison des pluies et toutes les 10 semaines à la saison sèche, avec une couverture de 85 %. Un haut degré de **contrôle** de l'infection a néanmoins été obtenu avec l'administration **des** médicaments à la fréquence indiquée : la prévalence de la parasitémie a diminué très rapidement, variant de 1 à 5 % selon la saison. L'administration de médicaments toutes les 10 semaines tout au long de l'année a aussi considérablement réduit la prévalence, mais celle-ci s'est élevée à 30 % à la saison des pluies de la dernière année, les conditions étant favorables à la reproduction du vecteur. Le traitement médicamenteux de masse a probablement réduit la mortalité des nourrissons et des enfants, et les enquêtes sur la température corporelle, ainsi que les enquêtes anthropo-

métriques nutritionnelles, menées dans les populations bénéficiant du traitement médicamenteux de masse à haute fréquence, ont mis en évidence une régression de la morbidité chez les enfants. Dans la première saison des pluies après un an et demi de traitement médicamenteux de masse à haute fréquence, la prévalence de *P. falciparum* temporairement dépassé le niveau de référence ou celui de la population témoin, illustrant une perte d'immunité parasitologique, sans accroissement correspondant de la prévalence ponctuelle de la fièvre au milieu de la saison des pluies. On peut en conclure qu'il n'y a probablement pas eu de perte significative de l'immunité clinique. Toutefois, personne ne peut dire ce qui se serait passé si la période de lutte effective avait été prolongée.

Les essais précédents faits dans la savane soudanienne d'Afrique pour maîtriser le paludisme par une combinaison de traitements médicamenteux de masse et de pulvérisations à effet rémanent ont réussi à des degrés variables, mais aucun d'eux n'a permis d'interrompre la transmission (24, 53, 54, 81, 26, 169). Le fait qu'on n'ait pas réussi à interrompre la transmission en associant le traitement de masse aux pulvérisations à effet rémanent pourrait s'expliquer par de nombreuses raisons : résistance au médicament, inadéquation de la couverture, du dosage ou de la fréquence, immigration de personnes infectées. Comme pour l'effet des pulvérisations à action rémanente, les moyens consacrés à l'exécution et à l'évaluation du projet de Garki permettent dans ce cas aussi d'interpréter les résultats avec certitude. Les parasites locaux étaient tout à fait sensibles, et la posologie adéquate, comme l'a démontré un essai spécial. La couverture était probablement aussi complète qu'elle peut l'être dans des circonstances favorables (personnel qualifié et motivé, bon encadrement) et il n'aurait probablement pas été possible d'assurer pendant longtemps une couverture adéquate- de fréquence supérieure. L'immigration de personnes infectées a contribué à la transmission, mais celle-ci aurait subsisté sans elle : cela paraît certain avec le traitement de masse à faible fréquence, et probable avec le traitement de masse pratiqué à une fréquence supérieure. L'explication la plus vraisemblable de la persistance de la transmission locale est que la couverture n'est jamais totale alors que la capacité vectorielle (le risque transmission) reste relativement élevée, même après l'application de propoxur. La couverture n'était pas aléatoire, autrement dit, certaines personnes étaient régulièrement manquées par le traitement de masse. Pour la réduction de la transmission, une couverture non aléatoire est loin de valoir une couverture aléatoire. Or la couverture réelle n'est probablement jamais aléatoire, alors qu'on la supposait telle en calculant l'effet prévu du traitement de masse lors d'un essai antérieur (100).

La combinaison du propoxur et du traitement médicamenteux de masse, qui a permis un haut degré de contrôle du paludisme avec une

planification, un personnel et une supervision appropriée, est cependant d'un coût trop élevé pour qu'on puisse l'appliquer longtemps sur une grande échelle. De plus, son application prolongée pourrait provoquer une sélection de parasites résistants ou une perte d'immunité chez les enfants plus âgés et les adultes, avec des conséquences dangereuses en cas d'interruption du programme. Son emploi se justifiait pour un projet de recherche limité dans le temps et dans l'espace, visant à mesurer ce qu'on peut et ce qu'on ne peut pas obtenir par les méthodes actuelles de lutte et à étudier l'effet d'une forte réduction de la stimulation antigénique sur la réponse immunitaire.

En conclusion le traitement médicamenteux de masse, seul ou en combinaison avec les insecticides à effet rémanent, n'est pas une méthode recommandée dans les zones rurales de la savane soudanienne d'Afrique.

Chimiothérapie et chimioprophylaxie sélectives

Il n'est peut-être pas possible à l'heure actuelle, dans les zones rurales de la savane soudanienne, de maîtriser le paludisme à un coût acceptable en s'attaquant à la transmission ; il devrait être, cependant, possible de réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme par le traitement des cas cliniques. Les essais de posologies en fonction de l'âge faits à Kano ont montré qu'une unique dose de chloroquine peut guérir une infection à *P. falciparum*, à condition qu'on ne l'ait pas laissée atteindre une forme pernicieuse. A moins que le but visé ne soit une réduction de la transmission, il serait superflu d'administrer également aux malades de la pyriméthamine ou de la primaquine. Sans qu'il y ait changement, du taux de reproduction et de l'indice plasmodique, le nombre des décès précoces et la durée des incapacités dus à la maladie pourraient être considérablement réduits, sans affecter l'acquisition de l'immunité. Les conditions à remplir à cet effet sont les suivantes : 1) dans chaque village, fournir à la population des 4-aminoquinoléines sous forme appropriée, au prix coûtant, et en assurer un réapprovisionnement constant ; 2) mener une intense campagne d'éducation sanitaire simple, pour faire connaître l'effet des médicaments, les doses requises pour les différents groupes d'âge et les avantages de l'auto-administration de médicaments en cas de fièvre.

Cette méthode n'exclut pas, là où les moyens nécessaires existent, l'application de la chimioprophylaxie aux groupes les plus vulnérables, ni le recours à d'autres méthodes de lutte là où les conditions le rendent profitable (par exemple, opérations antilarvaires dans les agglomérations, opérations combinées dans des collectivités choisies ou des zones à mettre en valeur). Le coût de l'application d'une telle méthode serait

évidemment très limité, en particulier si les médicaments étaient vendus aux intéressés au prix coûtant. Le concours du système de services de santé primaires existant ou celui de membres de la population locale pourrait beaucoup faciliter la fourniture des médicaments à la communauté et le réapprovisionnement.

A Garki, c'est un volontaire désigné par le village qui, après une instruction fort simple, a été chargé d'administrer la chloroquine aux cas fébriles en 1974-1975, c'est-à-dire après la fin de la phase d'intervention du projet dans les villages traités par le propoxur et le traitement médicamenteux de masse. Les travailleurs itinérants employés, contre une petite rémunération, à l'enregistrement des naissances, ont également participé à l'approvisionnement des villages en chloroquine. Celle-ci a été fournie gratuitement. Ce modeste programme a été bien accueilli par la population du village mais, en égard aux ressources dont le projet a disposé en 1974-1975, il n'a pas été possible de l'évaluer adéquatement. On ne sait qu'imparfaitement quelles sont les conditions socio-économiques du succès d'un tel programme, et les résultats qu'on peut réellement en escompter en termes de morbidité et de mortalité ; plusieurs essais, cependant, sont en cours à ce sujet depuis quelques années (par exemple, 44, 45).

Il n'est guère probable que la chimiothérapie et la chimioprophylaxie, sélectives provoquent une pression de sélection suffisante pour faire apparaître des souches de *Plasmodium* résistantes.

Utilisation du modèle de transmission du paludisme dans la planification de la lutte antipaludique

Le modèle simule assez fidèlement l'épidémiologie de *P. falciparum*. Il peut calculer les conséquences parasitologiques 1) de modifications déterminées de la capacité vectorielle (du risque de transmission) ou des éléments entomologiques qui la constituent (densité, longévité, agressivité à l'égard de l'homme) et 2) du traitement médicamenteux de masse appliqué à des degrés déterminés de couverture et de fréquence, avec un médicament protégeant les sujets pendant une période donnée. On peut, grâce au modèle, comparer les résultats de différents plans d'intervention, de la manière suivante : 1) on simule une gamme de situations de référence ; il suffit, à cet effet, d'utiliser une gamme de capacités vectorielles ; l'estimation précise de la capacité vectorielle est compliquée, coûteuse et sujette à une erreur importante ; dans beaucoup de situations, on peut calculer une gamme plausible sur la base de renseignements entomologiques connus ; la capacité vectorielle correspondant à

un niveau donné d'endémicité, pour de faibles niveaux d'endémicité et en l'absence d'une consommation de médicaments sur une grande échelle, peut être lue dans le graphique de la Fig. 83 ; 2) on énumère les stratégies d'intervention qui sont réalisables tant du point de vue opérationnel que du point de vue financier ; 3) les limites de l'effet escompté des différentes méthodes de lutte sur leur cible directe sont précisées (par exemple « la destruction des larves réduira l'éclosion de 60-80 % » ; « les pulvérisations à effet rémanent réduiront la longévité des vecteurs exposés de 50-75 % mais 5-10 % des vecteurs échapperont complètement à l'exposition » ; « le traitement médicamenteux de masse couvrira, à chaque cycle, 60-80 % de la population participante, mais une fraction de 1-5 % de la population n'est jamais atteinte », etc.) ; 4) on procède aux simulations en appliquant les diverses stratégies (qui comprennent chacune une ou plusieurs méthodes de lutte ayant les effets directs précisés ci-dessus) à la gamme des situations de référence ; 5) on compare entre eux les résultats des simulations faites avec les différentes stratégies ; si l'une des stratégies donne un meilleur résultat pour toute la gamme des situations étudiées, on la préférera évidemment aux autres ; 6) si, dans la gamme des hypothèses envisagées, il n'y a pas de stratégie qui donne toujours le meilleur résultat, ou si un résultat-limite (par exemple, l'éradication) n'est obtenu que dans certains cas seulement, des renseignements complémentaires seront nécessaires pour qu'on puisse prendre la meilleure décision ; les simulations auront aidé à déterminer quel est le renseignement crucial qui manque, ou quel est le niveau minimal d'efficacité qu'il faut atteindre avec une méthode de lutte donnée pour obtenir un résultat déterminé ; 7) si aucune des stratégies en cause ne donne de résultat acceptable, on peut en chercher d'autres, ou de nouvelles méthodes de lutte, ou des ressources supplémentaires, ou bien consacrer les ressources disponibles à la solution d'un autre problème.

On voit d'après ce qui précède que les prédictions du modèle sont conditionnelles et comparatives. La possibilité de prédire l'avenir en termes absolus est limitée par l'ignorance où on se trouve au sujet des changements spontanés (par exemple, en ce qui concerne les conditions de reproduction du vecteur) et par l'incertitude quant à l'impact précis d'une méthode de lutte donnée sur sa cible directe (par exemple, la réduction exacte de la capacité vectorielle qui résultera de l'emploi d'un certain insecticide, par une certaine équipe, dans une certaine situation), ou quant à la couverture efficace réelle d'une méthode de lutte donnée (par exemple, le traitement médicamenteux de masse). Dans le cas de la planification, cependant, l'objet des simulations n'est pas tant de prédire l'avenir que de choisir, entre un nombre limité d'interventions possibles, la meilleure ligne d'action. Un effort considérable a été fait, au

cours de ce projet, pour mettre le modèle à l'épreuve en comparant ses résultats avec les observations réelles faites sur le terrain ; il est en effet probable que, de différents modèles, celui qui peut simuler de la façon la plus réaliste l'épidémiologie du paludisme sera aussi le guide le plus sûr dans l'action, même dans des situations sur lesquelles on ne dispose que d'une information limitée.

Les résultats du modèle sont exprimés en termes de parasitémie à *P. falciparum*. Pour simuler l'épidémiologie d'autres parasites du paludisme ou pour utiliser d'autres issues que la parasitémie, par exemple la morbidité ou la mortalité, il faudrait apporter au modèle diverses adaptations. On ne disposerait peut-être pas de données adéquates pour mettre à l'épreuve ces adaptations, mais cela n'interdirait pas obligatoirement de les appliquer à la planification.

Les programmes d'ordinateur représentant le modèle ont été décrits en `FORTRAN IV` (pour l'RBM 370) et en `BASIC` interactif (pour HP 9830). On peut obtenir ces programmes et la documentation correspondante en s'adressant à l'OMS. Les demandes seront satisfaites selon leur mérite et dans les limites des ressources disponibles, contre une participation aux frais.