UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE PHARMACIE

Année 2009 N° 11

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Dhyana Mulliah-Ballanger

Présentée et soutenue publiquement le 22 Avril 2009

Eradication du Paludisme: Rêve ou réalité

L'exemple de l'Ile Maurice

Président: M. Christian Merle, Professeur de Pharmacie Galénique

Membres du jury:

M. Fabrice Pagniez, Maître de Conférences de Parasitologie

Mme Muriel Darniche, Pharmacien

Plan

Plan 2
Remerciements 5
Introduction 6
1ere partie : Le Paludisme 8
I) Epidémiologie 9
II) Le cycle du parasite 12
2.1 Phase hépatique 12
2.2 Phase sanguine 12
III) Biologie des vecteurs 15
3.1 Le cycle de l'anophèle 16
3.2 Le comportement du vecteur 17
3.3 Le régime alimentaire de l'anophèle 19
3.4 L'influence des facteurs naturels. 20
3.5 L'influence des facteurs humains. 21
IV) Symptomatologie et diagnostic du paludisme. 22
4.1 Les symptômes. 22
4.2 Le diagnostic. 23
4.2.1 Diagnostic clinique. 23
4.2.2 Diagnostic parasitologique. 24
4.2.3 Identification des espèces plasmodiales. 24
4.2.4 Microscopie optique. 25
4.2.5 Tests de diagnostic rapide. 26
4.2.6 Immunodiagnostic et méthodes de détection moléculaire basées sur le PCR. 27
V) Médicaments curatifs et préventifs. 28
5.1 Chloroquine. 28
5.2 Proguanil. 30
5.3 Atovaquone. 33
5.4 Artémisine. 35
5.4.1 Dérivés. 37
5.4.1.1 Artéméther. 38
5.4.1.2 Artésunate. 38
5.4.1.3 Dihydroartémisinine. 39
5.4.1.4 Artémotil. 40
5.5 Luméfantrine. 41
5.6 Sulfadoxine. 43
5.7 Pyriméthamine. 45
5.8 Quinine. 46
5.9 Doxycycline. 49
5.10 Clindamycine. 50
5.11 Méfloquine. 52
VI) Prévention non médicamenteuse. 54
6.1 Les moustiquaires. 54
6.1.1 Les moustiquaires imprégnées à longue durée d'action. . . 55

6.1.2 Les moustiquaires imprégnées par trempage manuel. 57
6.1.3 Le lavage des moustiquaires. 57
6.2 Les répulsifs. 58
6.2.1 Les répulsifs d'origine naturelle. 59
6.2.1.1 Différentes huiles essentielles. 59
6.2.1.2 Pyrèthre. 61
6.2.2 Les répulsifs de synthèse. 61
6.2.2.1 Diméthylphtalate. 61
6.2.2.2 Ethylhexanediol. 62
6.2.2.3 Diéthyltoluamide. 62
6.2.2.4 Icaridine. 63
6.2.2.5 IR3535. 63
6.2.2.6 Citriodiol. 64
6.3 Les Insecticides. 66
2ème partie: Pourquoi l'éradication n'a pas été possible?. 72
I) L'éradication. 74
II) Les difficultés de l'éradication. 75
2.1 Les difficultés climatiques et géographiques. 75
2.2 Les difficultés liés à l'homme. 76
2.2.1 Agriculture. 76
2.2.2 Elevage. 76
2.2.3 Circulation humaine. 76
2.2.4 Croyances et Coutumes. 77
2.3.Les difficultés liés aux anophèles. 77
2.3.1 Migrations. 77
2.3.2 Résistances. 78
III) Le contrôle du paludisme. 79
IV) Les perspectives d'avenir de lutte contre le paludisme 79
4.1 Aide des pays riches aux pays impaludés. 79
4.2 Moustiques transgéniques. 79
4.3 Baisse des prix des médicaments. 80
4.4 Méthodes de diagnostic rapide. 80
4.5 Lutte contre les résistances. 80
4.6 Les vaccins. 81
3eme partie : L'exemple de l'Ile Maurice. 84
I) Avant1911. 88
1.1 Etat des connaissances sur le paludisme. 88
1.2 Situation du paludisme à Maurice. 88
1.3 Moyens de lutte contre le paludisme. 89
1.4 Résultats. 91
II) De 1911 à 1924 : un contrôle progressif. 91
2.1 Etat des connaissances sur le paludisme. 91
2.2 Situation du paludisme à Maurice. 91
2.3 Moyens de lutte contre le paludisme. 92
2.4 Résultats. 92
III) De 1924 à 1948 : Contrôle ou éradication. 93

3.1 Etat des connaissances sur le paludisme. 93
3.2 Situation du paludisme à Maurice. 94
3.3 Résultats. 94
IV) De 1948 à 1952 : Vers l'éradication. 95
4.1 Etat des connaissances sur le paludisme. 95
4.2 Situation du paludisme à Maurice. 95
4.3 Moyens de lutte contre le paludisme. 95
4.4 Résultats. 96
V) De 1952 à1976 : “L'éradication”. 97
5.1 Etat des connaissances sur le paludisme. 97
5.2 Moyens de lutte contre le paludisme. 97
5.3 Résultats. 97
VI) De 1976 à1985 : ne pas baisser la garde. 99
6.1 Etat des connaissances sur le paludisme. 99
6.2 Situation du paludisme à Maurice. 100
6.3 Moyens de lutte contre le paludisme. 102
6.4 Résultats. 103
VII) De1985 à 1994: Surveillance. 103
7.1 Etat des connaissances sur le paludisme. 103
7.2 Situation du paludisme à Maurice. 104
7.3 Moyens de lutte contre le paludisme. 105
7.3.1 La Surveillance. 105
7.3.1.1 Le Dépistage Actif. 105
7.3.1.2 Le Dépistage Passif. 106
7.3.1.3 Le Dépistage Passif Activé. 107
7.3.1.4 Le Dépistage Dirigé. 108
7.3.1.5 Le Dépistage du paludisme transfusionnel. 108
7.3.1.6 La Surveillance des voyageurs. 108
7.3.1.7 L'étude des lames. 109
7.3.2 Lutte antivectorielle.. 111
7.3.2.1 Lutte imagocide. 111
7.3.2.2 Lutte antilarvaire. 112
7.3.2.3 Surveillance des frontières. 113
7.3.2.4 Chimioprophylaxie. 114
7.3.2.5 Traitement et Suivi médical. 114
7.4 Résultats. 114
VIII) Evolution des années 95 à nos jours. 115
8.1 Etat des connaissances sur le paludisme. 115
8.2 Moyens de lutte contre le paludisme. 116
8.3 Résultats. 117
Conclusion -perspectives. 118
Annexe 120
Bibliographie 124
Documents électroniques 126

Remerciements

A monsieur le professeur Christian Merle, pour avoir accepté de présider mon jury, pour l'aide à la recherche de documents et votre gentillesse.

A monsieur Fabrice Pagniez, merci pour votre disponibilité, votre patience, vos corrections, l'aide à la recherche de documents et surtout merci d'avoir cru en mon travail.

A madame Muriel Darniche, merci pour ta relecture. Tes encouragements et ta sincérité m'ont beaucoup touchés.

A monsieur le docteur Chinien Ragavoodoo, merci pour les documents.

A monsieur Navin Luckwa, merci pour ton aide et ta patience dans l'aide à la recherche de documents.

A mes parents, merci pour votre aide et votre soutien pendant toutes ces longues années. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée. Merci d'être là. Merci pour votre amour.

A mon frère J, merci d'être toujours présent malgré la distance.

A Frédéric, merci pour tes encouragements et ton aide précieuse. Merci d'avoir été là depuis le début des études, sans toi cette belle aventure n'aurait pas été possible.

A mes deux p'tits loups, Anjalie et Satya, merci d'être si sages.

INTRODUCTION

Pourquoi l'éradication du paludisme n'a pas été possible dans le monde à ce jour ? Pourquoi n'est-ce même plus un objectif pour l'OMS ? L'Ile Maurice est-elle une exception ?

Pour répondre à ces questions, nous commencerons par rappeler l'importance épidémiologique du fléau paludisme sur la planète : un million de morts par an dans le monde, des dépenses de santé considérables dans les pays à faibles revenus, souvent issus du tourisme. Une description précise de cette parasitose et de son vecteur, indispensables pour comprendre les moyens de lutte contre le paludisme, sont également l'objet de cette première partie.

Dans un deuxième temps nous essaierons de comprendre pourquoi l'éradication, qui était le principal objectif de l'OMS jusqu'en 1962, a échoué. Nous décrirons également les nouveaux objectifs de contrôle de la maladie. Les recherches en cours et les perspectives d'avenir sont également décrites.

Les services de santé locaux et l'OMS ont déclaré le paludisme éradiqué de l'Ile Maurice en 1973. Cette certification a été rendu possible par un travail acharné des autorités et de la population locales pendant un siècle. Aujourd'hui, 36 ans après, ce travail est-il vraiment terminé ?

Enfin, nous porterons notre réflexion sur les perspectives d'avenir de la lutte contre le paludisme.

1ère PARTIE

I) Epidémiologie

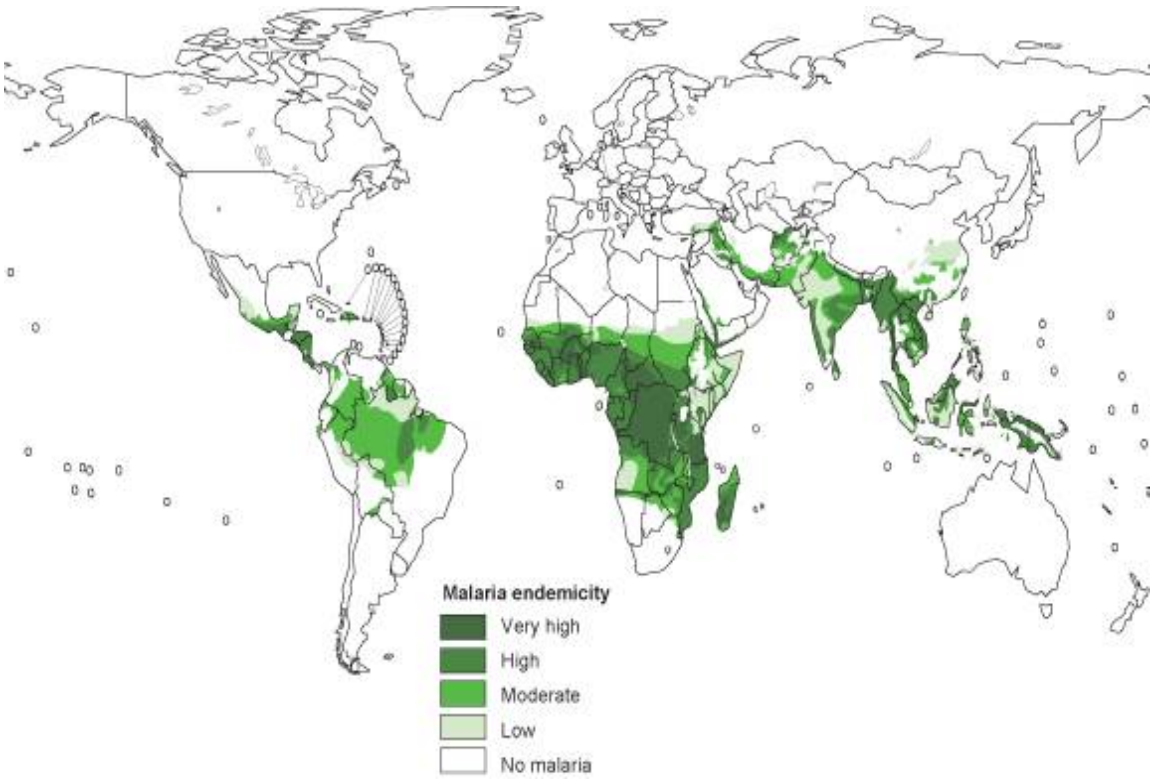
Chaque année, le paludisme est la cause de 400 à 900 millions de cas de fièvres, et provoque entre un et trois millions de morts, soit en moyenne un mort toutes les 30 secondes.
Les victimes sont majoritairement des enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes étant aussi particulièrement vulnérables, le placenta constituant une cible où les parasites (*Plasmodium falciparum*) peuvent s'accumuler.

La transmission de la maladie et le développement de ses manifestations cliniques ne s'effectuent que si un ensemble de facteurs est réuni (Mouchet et al., 2004). Ce sont les déterminants du paludisme.
La plupart de ces déterminants sont entremêlés; par exemple, la répartition des vecteurs, critères biogéographiques, est modulée par les modifications de l'environment; la survie des anophèles en altitude, augmente en fonction de la qualité de l'habitat et de la présence du bétail. Il est quasiment impossible d'isoler chaque déterminant; leur prise en compte globale est indispensable pour envisager l'ensemble des évènements qui conditionne la maladie.

Les principaux facteurs sont:
-facteurs biologiques liés au parasite et à son cycle,
-facteurs de transmission liés au comportement du parasite chez le vecteur,
-facteurs biogéographiques qui régissent la répartition des vecteurs et éventuellement des parasites,
-facteurs climatiques: variation des températures et des précipitations,
-facteurs environnementaux : modifications des couvertures végétales, manipulation des eaux de surface, urbanisation, pratiques culturales et élevage,
-facteurs humains: ethniques, démographiques ou migratoires,
-facteurs opérationnels : développement et/ ou cessations de la lutte antipaludique.

Malgré les efforts entrepris pour réduire la transmission de la maladie et améliorer son traitement, il y a eu peu d'évolution depuis le début des années 1990. Il y a plus grave : si la prévalence du paludisme continue à son rythme actuel, le taux de mortalité pourrait doubler dans les vingt prochaines années. Les statistiques précises sont difficiles à obtenir, en raison de la prévalence de la maladie dans les zones rurales, où les gens n'ont ni accès à un hôpital ni les moyens de se soigner. La plupart des cas ne sont pas documentés.
La co-infection avec le VIH n'accroît pas la mortalité mais contribue à leur propagation mutuelle : le paludisme accroît la charge virale et l'infection du VIH augmente la probabilité d'une infection de paludisme.

Le paludisme est endémique dans les zones intertropicales dans les Amériques, dans de nombreux endroits d'Asie, et dans la majorité de l'Afrique. C'est toutefois dans l'Afrique sub-saharienne que l'on trouve 85 à 90 % des morts du paludisme. La distribution géographique de la maladie au sein de grandes régions est complexe, et l'on trouve ainsi des zones paludiques et non-paludiques proches l'une de l'autre. En 2008, le paludisme était endémique dans 109 pays, dont 45 situés dans la région africaine de l'OMS (www.afrik.com).



Source: www.OMS.com

Dans les régions sèches, les périodes de paludisme peuvent être prédîtes sans trop d'erreurs en utilisant les cartes de précipitation. À l'opposé de la dengue, le paludisme est davantage présent dans les campagnes que dans les villes. Par exemple, les villes du Viêtnam, du Laos et du Cambodge sont pratiquement exemptes de paludisme, mais celui-ci reste présent dans les campagnes.

En Afrique en revanche, le paludisme est présent aussi bien dans les zones rurales qu'urbaines, même si le risque est diminué dans les grandes villes. Les niveaux endémiques mondiaux de la maladie n'ont pas été cartographiés depuis les années 1960.

Au final, le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde (de priorité de 1er rang pour l'OMS), tant par ses ravages directs que par ses conséquences socio-économiques : une improductivité aboutissant à la sous-alimentation et au sous-développement.

II) Cycle du parasite chez l'homme

2.1 Phase hépatique

Mince fuseau de 12 µm de long et de 1 µm de large, le sporozoïte infectieux est injecté à l'homme sain lors de la piqûre d'une femelle d'anophèle infectieuse. Il circule dans le sang et atteint le foie en une demi-heure et pénètre dans un hépatocyte: c'est le début d'une crise pré-érythrocytaire hépatique qui va durer 6 jours pour *P. falciparum*, 8 jours pour *P. vivax*, 9 jours pour *P. ovale* et probablement 12 jours pour *P. malariae.* Le *Plasmodium* cryptozoïte va subir, dans l'hépatocyte, une intense multiplication asexuée (divisions cellulaires pendant 10 à 15 jours) aboutissant au corps bleu, énorme schizonte mûr de 40 à 80 microns. Ce corps bleu bourgeonne alors de manière à émettre des vésicules contenant les jeunes mérozoïtes. (OMS, 2006)

2.2 Phase sanguine

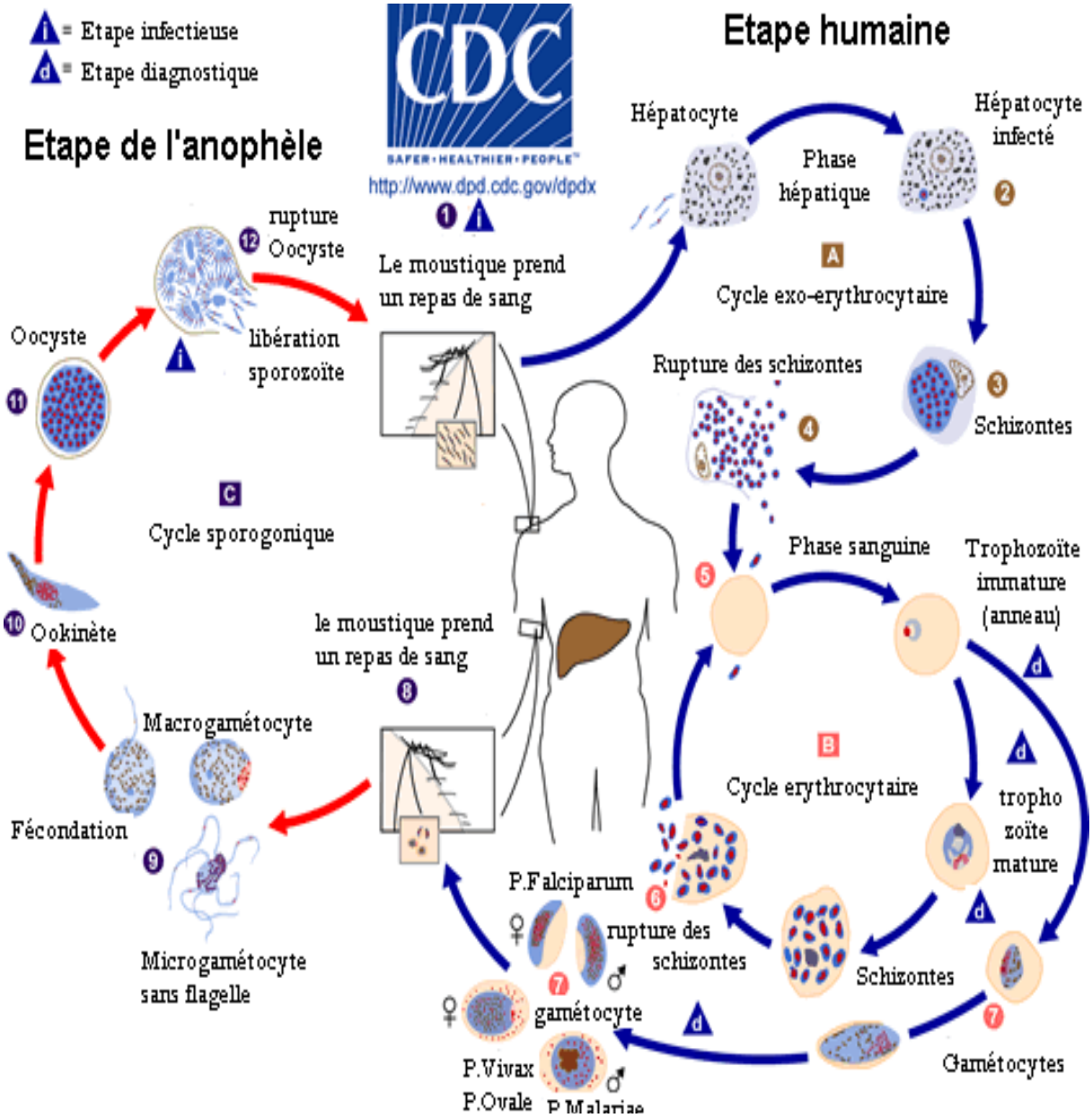
Les vésicules sont libérées dans les sinusoïdes hépatiques pour rejoindre ensuite la circulation sanguine et infecter les globules rouges.

C'est une véritable technique de « Cheval de Troie » qui est ici utilisée pour passer des cellules hépatiques au sang. C'est le début de la longue phase sanguine: les mérozoïtes s'accolent aux érythrocytes (margination), les envahissent, s'y développent en trophozoïtes puis s'y divisent (schizontes). En se diffusant, les mérozoïtes font éclater les hématies (hémolyse). Ce sont ces éclatements brutaux et synchrones qui sont à l'origine des accès de fièvre. Le temps qui s'est écoulé entre la pénétration d'un parasite dans un globule rouge et l'éclatement de celui-ci atteint chez l'être humain 48 heures pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum* (fièvres tierces) et 72 heures pour *P. malariae* (fièvre quarte).

La destruction des hématies provoque une anémie et, dans le cas du paludisme cérébral, la mort intervient à la suite d'une obstruction des vaisseaux sanguins du cerveau par les globules rouges infectés. Cette destruction de globules rouges s'accompagne de la libération d'hémozoïne, qui va perturber le fonctionnement de l'hypothalamus et causer de très fortes fièvres qui peuvent aller jusqu'à l'hyperpyrexie.

L'éclatement des schizontes mûrs ou « rosaces » termine le premier cycle schizogonique érythrocytaire en libérant dans le sang, avec les déchets du métabolisme plasmodial (pigments et débris cellulaires), une nouvelle génération de *Plasmodium*, les mérozoïtes érythrocytaires.
Une succession régulière de cycles semblables va suivre, qui sera progressivement remplacée, les défenses immunitaires s'organisant, par des cycles érythrocytaires gamogoniques préparant les formes sexuées: les trophozoïtes, au lieu de se diviser, modifient leur rapport nucléo-plasmatique et donnent des formes à noyau volumineux et cytoplasme densifié, les gamétocytes mâles et femelles, qui vont demeurer en attente dans le sang (OMS, 2006). Les parasites, lors de cette phase, n'ont aucune chance de survie dans l'être humain : ils restent vivants une vingtaine de jours puis disparaissent. Ils ne pourront poursuivre leur évolution que chez le moustique.

À ce moment si un anophèle pique une personne malade, elle absorbe des gamétocytes contenus dans le sang, et un nouveau cycle, sexué cette fois, débute dans le moustique. Les sporozoïtes produits par cette reproduction passent dans la salive du moustique, qui peut infecter un autre hôte, et ainsi débuter ainsi un nouveau cycle.



Avec *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*, certains mérozoïtes pré-érythrocytaires, ne gagnent pas le sang, mais s'attaquent à de nouveaux hépatocytes: c'est le début des cycles exo-érythrocytaires secondaires qui vont entretenir dans le foie la parasitose pendant 3 à 5 ans ou plus pour *P. vivax*, 2 ou 3ans pour *P. ovale* et pendant la vie entière pour *P. malariae.* Cette phase du parasite est appelée phase dormante: le *Plasmodium* ne se réplique pas mais dort, prenant alors le nom d'hypnozoïte.

Il n'existe pas de cycle au niveau hépatique pour *P. falciparum*.

III) Biologie des vecteurs

Les anophèles sont des moustiques de l'ordre des Diptères, holométaboles (à métamorphoses complètes), de la famille des *Culicidae* sous famille des *Anophelinae* appartenant au genre *Anopheles*, et qui sont responsables de la transmission du paludisme à l'homme. Plus de 450 espèces d'anophèles sont décrites à ce jour, mais seules environ 80 d'entre elles sont des espèces vectrices responsables de la transmission du parasite à l'homme. Ces vecteurs sévissent principalement en Afrique ainsi qu'en Asie, mais également en Amérique intertropicale, Caraïbes comprises.

En Afrique, cinq espèces sont considérées comme vecteurs majeurs du paludisme. Il s'agit de : *A. gambiae sensu stricto*, *A. arabiensis*, *A. funestus*, *A. nili* et *A. moucheti*. D'autres tels que *A. melas*, *A. merus*, *A. paludis*, *A. pharoensis*, *A. hancocki* sont des vecteurs d'importance locale, dits "secondaires" (pour l'Afrique centrale).

Source: www.google image

Anopheles gambiae

L'anophèle femelle est dit vecteur du paludisme car c'est lui qui assure une partie du cycle de développement des *plasmodium* ainsi que leur transmission :
- il absorbe les parasites sous forme de gamétocytes chez le sujet parasité ;
- il est le lieu de la fécondation et du développement des protozoaires inoculés à l'homme lors de ses piqûres.

3.1 Le cycle de l'anophèle

Le cycle de l'anophèle comprend quatre stades. Les trois premiers stades, dits pré-imaginaux", comprennent les œufs, larves et nymphes et sont aquatiques. Le dernier stade, adulte ou imago, est aérien.

La larve, détritiphage, se nourrit en surface; elle grossit de façon discontinue en subissant quatre mues successives ; au cours de chaque mue, elle se débarrasse de sa cuticule, ou exuvie, et sécrète une nouvelle cuticule plus ample qui lui permet d'augmenter de volume et de taille, passant de 1 à 2 mm pour les plus grosses espèces. La quatrième mue se termine par la nymphose. Le stade nymphal dure en général moins de 48 heures. Pendant cette période, la nymphe (ou pupe) qui ne se nourrit pas, est le siège de remaniements morphologiques profonds, la métamorphose, à la fin desquels l'imago émerge et gagne le milieu aérien.

Les lieux de ponte de l'anophèle (ou gîtes larvaires) :

- les oeufs, entre 40 et 100, sont pondus à la surface de l'eau et mesurent 0.5 mm. Ils sont munis de flotteurs et éclosent au bout de 24 à 48 heures selon la température. Chaque œuf donne naissance à une larve, sans siphon (contrairement aux *Aedes* et aux *Culex)*, qui se tient parallèle à la surface de l'eau (Mouchet et al., 2004).

La larve se développe ensuite et peut atteindre 2 mm.
L'eau doit être relativement propre (faiblement polluée et plus ou moins boueuse ou vaseuse selon les espèces) ; elle doit être quasi-stagnante et subsister au moins une quinzaine de jours. Selon les espèces, les gîtes sont ensoleillés ou ombragés. *A. gambiae* se développe plutôt dans de petites collections d'eaux claires, ensoleillées et sans végétation. *A. arabiensis* peuple les environnements plus secs jusqu'en bordure du Sahara (Coetzee et al., 2000). *A. funestus* peuple les marais à végétation dressée. *A. nili* se développe sur les bords des rivières à courant rapide et *A. moucheti* se développe dans les fleuves à courant lent, dans le bloc forestier d'Afrique centrale. Certaines espèces (*A. melas, A. merus*) se développent dans les eaux saumâtres des zones côtières, tolérant une concentration en sel comprise entre 5 à 37 g par litre.

- après la ponte, l'anophèle femelle regagnera son gîte de repos et cherchera une nouvelle cible où trouver son prochain repas de sang.

Un anophèle adulte mâle vit entre sept et dix jours, la femelle entre deux à quatre semaines en région tropicale. Leur longévité peut être augmentée chez les femelles en zone tempérée, avec le phénomène de diapause hivernale.

3.2 Le comportement du vecteur

Le vol de l'anophèle

Son vol est silencieux.
Dans une zone où les hôtes à piquer sont nombreux, l'anophèle ne parcourt pas plus de quelques centaines de mètres entre le lieu de ponte et le lieu de son repas de sang. Mais il peut voler jusqu'à 5 kilomètres lorsqu'il ne trouve pas de cible à proximité.
Il vole de préférence la nuit, aux heures humides, pour éviter de trop se déshydrater. Mais il arrive qu'il entre dans la maison aux heures de la journée (Développement et Santé, 2008)

La cible de l'anophèle

L'anophèle est attiré par les odeurs mais aussi par les couleurs sombres, la chaleur, le CO2.
Selon les espèces, il préfère piquer soit l'homme adulte, soit les animaux.

Espèce d'Anophèle	Hôte préféré	Heure de piqûre	Lieu de piqûre	Lieu de repos	Site de ponte
A. gambiae	Homme	Surtout après minuit	Intérieur	Surtout à l'intérieur	Sites temporaires ensoleillés, rizières
A. funestus	Homme	Surtout après minuit	Intérieur et extérieur	Intérieur	Sites avec végétations avec faibles courants
A. arabiensis	Homme et animal	Surtout après minuit	Intérieur et extérieur	Intérieur et extérieur	Sites temporaires, rizières

Source:Développement et Santé, n°189, 2008

Les heures de piqûre

Même si la plupart des espèces piquent majoritairement en deuxième partie de nuit (après minuit), les anophèles femelles piquent toute la nuit (mais l'essentiel des piqûres intervient entre 23 heures et 5 heures du matin). Dans tous les cas, le risque existe du coucher au lever du soleil.

Le lieu de la piqûre

Les moustiques prennent leur repas à l'intérieur des maisons (endophages) ou à l'extérieur (exophages). La plupart des espèces sont endophages.

Le lieu de repos

Après la piqûre, s'il n'est pas dérangé, l'anophèle se repose pendant 24 heures pour digérer son repas de sang : dans la maison (endophile), de préférence dans les coins sombres et humides, sur les murs, sous les meubles ou à l'extérieur (exophile).

3.3 Le régime alimentaire de l'anophèle

La femelle s'accouple généralement une seule fois au cours de sa vie contrairement au mâle. Alors que le mâle ne se nourrit que de jus sucrés, fournisseurs d'éléments énergétiques, la femelle, outre l'absorption de jus sucrés, se met en quête d'un repas de sang qu'elle prélève tous les deux à trois jours sur un hôte vertébré.

Elle trouve dans ce repas les éléments protéiques nécessaires au développement des ovocytes. Au cours du repas de sang, elle prélèvera jusqu'à quatre fois son volume de sang; ce repas se fait en général en une fois, mais il peut être interrompu et fractionné si l'insecte est dérangé .

Un moustique femelle peut pondre tous les trois jours jusqu'à sa mort ; elle doit donc prendre régulièrement des repas de sang. Lorsque la nourriture des larves a été insuffisante, on observe souvent que la jeune femelle prend un repas de sang peu de temps après son éclosion afin de se procurer un supplément, alors même qu'elle n'est pas encore capable de faire des oeufs.

Cette faculté d'utiliser le sang pour ses propres besoins en énergie peut amener la femelle à piquer plus souvent si elle ne peut pas disposer facilement d'autres sources d'énergie. L'idée de supprimer les fleurs autour des maisons afin de ne pas nourrir les moustiques est donc sans doute bonne pour d'autres espèces de moustiques, mais non pour les anophèles femelles.

Après un repas sanguin, il faut, selon la température, 10 à 14 jours pour que le parasite puisse se développer dans le moustique. Comme les femelles ne vivent que quelques semaines, la proportion de moustiques capables de transmettre le paludisme est toujours très faible (Développement et Santé, n°189, 2008).

3.4 L'influence des facteurs naturels

-La pluviométrie influe sur la présence du moustique:

Les anophèles pondent dans l'eau : le nombre de gîtes larvaires dépend donc de la nature du réseau hydrographique et des gîtes de pluie temporaires, deux éléments liés à la pluviométrie. En l'absence de pluie, les larves ne survivent pas à l'assèchement des gîtes ; en cas de pluies trop fortes, les gîtes peuvent être "lessivés".

-La température favorise la présence du moustique et du parasite:

La température idéale de développement pour *P. vivax* est 22°C, et de 25 °C pour *P. falciparum*. Si les limites inférieures sont de 15 °C pour *P. vivax* et de 18°C-19°C pour *P. falciparum*, la limite supérieure est de 35°C. En dessous de cet optimum, la durée du cycle s'allonge, la proportion des spécimens atteignant l'âge épidémiologiquement dangereux diminue, et donc la transmission diminue. Au contraire, la transmission augmente lorsque la température s'élève au-dessus des minima de transmissibilité. C'est Macdonald, en 1957, qui modélise l'influence de la température sur le taux d'infection des anophèles (Macdonald, 1957).

Par exemple, le *Plasmodium falciparum* ne se développe qu'entre 15°C et 35°C, l'optimum se situant à 25°C : plus on s'écarte de cet optimum, plus la durée du cycle de reproduction du parasite s'allonge et donc plus le taux d'infection des anophèles diminue.

-L'altitude influe sur la transmission:

La plupart des espèces d'anophèles ne peuvent pas vivre dans des milieux en altitude. La

transmission est très réduite au-dessus de 1000 mètres mais il existe des espèces capables de piquer jusqu'à 2 500 mètres.

3.5 L'influence des facteurs humains

-Les facteurs humains augmentant le nombre de moustiques :

L'apparition ou l'accumulation d'eaux stagnantes augmente le nombre de sites de ponte potentiels dans un rayon de quelques kilomètres:

-Rizières et cultures maraîchères

-Canaux et canalisations mal entretenus, barrages

-Gouttières, puits, citernes non scellées

-Travaux, déforestation : ornières dans les pistes, trous, tranchées, fosses d'emprunt de terre...

-Les facteurs humains augmentant la transmission:

Migrations et grands travaux peuvent augmenter l'exposition aux piqûres, d'autant plus sur des populations dont l'immunité n'est pas toujours développée.

-Les phénomènes qui favorisent le rapprochement entre l'homme et le moustique:

Urbanisation anarchique, développement d'une agriculture urbaine : installation de populations faiblement immunes sur des zones marécageuses ou inondables, accroissant le risque d'épidémie.

IV) Symptômatologie et diagnostic du paludisme

4.1 Les symptômes

Les symptômes du paludisme incluent la fièvre, des tremblements intermittents, des arthralgies (douleurs articulaires), des nausées et vomissements, de l'anémie (causée par l'hémolyse), l'hémoglobinurie, et des convulsions. Des sensations de picotements peuvent apparaître dans la peau, notamment quand le paludisme est causé par *P. falciparum*.

Le symptôme le plus classique du paludisme est la répétition cyclique d'une sensation de froid soudaine suivie de frissons et de fièvre et de sudations durant quatre à six heures. Cette sensation survient tous les deux jours avec les infections dues à *P. vivax* et *P. ovale*, tous les trois jours pour celles dues à *P. malariae*. *P. falciparum* peut entraîner des fièvres toutes les 36-48 heures, ou une fièvre continue et moins prononcée.
Pour des raisons encore peu comprises, mais pouvant être liées à la pression intracrânienne, les enfants atteints du paludisme ont souvent une posture anormale, indiquant de sévères dommages cérébraux comme des retards cognitifs. Le paludisme cause une anémie générale alors que l'enfant vit une période de développement cérébral rapide, entraînant des dommages cérébraux directs.

On distingue 2 types de paludisme, selon la gravité:

- Le paludisme grave, dû principalement à *P. falciparum,* survient généralement 6 à 14 jours après l'infection. Ce type de paludisme non traité peut entraîner le coma et la mort. Les symptômes incluent la splénomégalie, des céphalées sévères, l'ischémie cérébrale, l'hépatomégalie, l'hypoglycémie, l'hémoglobinurie ainsi que des problèmes rénaux. Les enfants et les femmes enceintes sont particulièrement vulnérables. La progression peut être extrêmement rapidement et causer la mort en quelques jours voire quelques heures. Dans les cas les plus graves, le taux de mortalité peut dépasser 20 %, même avec des soins importants.

Dans les zones endémiques, les traitements sont souvent peu satisfaisants et le taux de mortalité global pour tous les cas de paludisme peut atteindre un sur dix. Toutefois, les symptômes diminuent pour les populations locales vivant dans les zones d'endémies. Ces populations dèveloppent une certaine immunité si elles sont régulièrement piquées par le vecteur. Cette prémunition les protège de la maladie.

- Le paludisme chronique dû à *P. vivax* et *P. ovale*. Dans ce cas, la maladie peut réapparaitre plusieurs mois ou années après l'exposition, en raison de la présence latente de parasites dans le foie. Ainsi, on ne peut dire qu'un sujet est guéri du paludisme simplement en observant la disparition des parasites du flux sanguin (OMS, 2006).
La période d'incubation la plus longue rapportée pour *P. vivax* est de 30 ans.

Environ un cas de paludisme *P. vivax* sur cinq dans les zones tempérées implique l'hibernation par les hypnozoites (les rechutes commencent l'année après la piqûre du moustique).

4.2 Le diagnostic

Le diagnostic du paludisme est basé sur des critères cliniques (diagnostic clinique), complété par la détection des hématozoaires dans le sang (diagnostic parasitologique ou de confirmation). Le diagnostic clinique seul a une très faible spécificité et, dans de nombreuses régions, le diagnostic parasitologique n'est actuellement pas disponible. La décision de fournir un traitement antipaludique en pareil cas doit être basée sur la probabilité préalable qu'il s'agisse d'un paludisme. Il faut bien peser le bénéfice - risque entre: refuser un traitement antipaludique à un malade qui présente un accès palustre et administrer un traitement antipaludique à un malade non impaludé (OMS, 2006).

4.2.1 Diagnostic clinique

Les signes et symptômes de l'accès palustre ne sont pas spécifiques. Celui-ci est

diagnostiqué cliniquement, principalement par la présence d'une fièvre ou d'antécédents de fièvre. Les recommandations de l'OMS qui suivent sont toujours considérées comme valables pour le diagnostic clinique.

• En général, dans les zones où le risque de paludisme est faible, le diagnostic clinique d'un cas de paludisme simple doit être basé sur le degré d'exposition au paludisme et sur la survenue de fièvre au cours des 3 jours précédents sans autre signe d'autres maladies graves.

• Dans les zones où le risque palustre est élevé, le diagnostic clinique doit être basé sur une notion de fièvre au cours des 24 heures précédentes et/ou sur la présence d'une anémie, pour laquelle la pâleur palmaire semble être le signe le plus fiable chez le jeune enfant.

4.2.2 Diagnostic parasitologique

Les deux méthodes en usage pour le diagnostic parasitologique sont l'examen au microscope optique et les tests de diagnostic rapide (TDR).
L'examen microscopique a l'avantage d'être peu coûteux, très sensible et très spécifique lorsqu'il est utilisé par un personnel rompu à son usage. Les TDR qui servent à la détection des antigènes parasitaires sont généralement plus coûteux, mais les prix de certains de ces produits ont récemment baissé dans des proportions qui font que leur déploiement est rentable dans certaines situations. Leur sensibilité et leur spécificité sont variables et leur vulnérabilité aux températures élevées et à l'humidité est un inconvénient important. Malgré tout, les TDR permettent d'avoir plus souvent recours au diagnostic de confirmation. Comme pour la microscopie, le déploiement de ces tests doit être accompagné d'un système d'assurance de la qualité (OMS, 2006).

4.2.3 Identification des espèces plasmodiales

Dans les régions où l'on rencontre communément au moins deux espèces de *Plasmodium*, seule une méthode parasitologique permettra un diagnostic précis. Là où la mono-infestation par *P. vivax* est courante et où l'examen microscopique n'est pas possible,

il est recommandé d'utiliser un test de diagnostic rapide associé contenant un antigène pan-spécifique. Autrement, on peut utiliser des TDR spécifiques du paludisme à *P. falciparum* et ne donner un traitement antipaludique à *P. vivax* qu'aux sujets chez lesquels le test est négatif mais chez qui l'on soupçonne fortement un accès palustre d'après des signes cliniques. Là où *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale* se présentent presque toujours comme des co-infestations de *P. falciparum*, un test de diagnostic rapide permettant de mettre en évidence uniquement *P. falciparum* est suffisant.

4.2.4 Microscopie optique

En plus de fournir un diagnostic ayant un degré de sensibilité et de spécificité élevé lorsqu'il est pratiqué correctement, l'examen microscopique permet de dénombrer les plasmodies et d'identifier l'espèce infectante. Il est peu coûteux, entre US$ 0,40 et 0,70 par lame et est considéré comme l'« étalon or » en fonction duquel la sensibilité et la spécificité des autres méthodes doivent être évaluées. Un technicien expérimenté est capable de déceler les formes asexuées à des densités inférieures à 10 par µl de sang, mais dans les conditions de terrain habituelles la limite de sensibilité est d'environ 100 hématozoaires par µl (OMS, 2006).

La microscopie optique présente des avantages importants :
-coûts directs faibles si l'infrastructure nécessaire au maintien de ce service est disponible ;
-sensibilité élevée si la qualité de l'examen est bonne ;
-différenciation entre les espèces plasmodiales ;
-détermination des densités parasitaires ;

Elle peut être utilisée pour diagnostiquer de nombreuses autres affections. Il peut être difficile de maintenir des examens microscopiques de qualité pour diverses raisons : nécessité d'une formation suffisante et d'une supervision du personnel de laboratoire, nécessité d'avoir recours à l'électricité durant la nuit, retards dans la fourniture des résultats aux malades et nécessité de maintenir l'assurance et le contrôle de la qualité des services de laboratoire.

De nombreuses tentatives ont été faites pour améliorer l'examen microscopique, mais aucune ne s'est avérée supérieure à la méthode classique de coloration *Giemsa* et d'examen en immersion d'huile pour l'application dans le cadre des soins de santé habituels.

4.2.5 Tests de diagnostic rapide

Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont des tests immunochromatographiques qui détectent des antigènes spécifiques dans un échantillon de sang prélevé par ponction digitale. Certains tests ne détectent qu'une seule espèce (*P. falciparum*), d'autres une ou plusieurs des trois autres espèces qui infestent l'homme (*P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*).
Ces tests de diagnostic rapide sont disponibles sous différentes formes dans le commerce : bandelettes, cassettes ou cartes. Les cassettes et les cartes sont plus faciles à utiliser dans des conditions difficiles en dehors des centres de santé.
Les tests de diagnostic rapide sont simples à utiliser et à interpréter, et n'exigent ni électricité ni matériel spécial. L'OMS recommande qu'ils aient une sensibilité > 95% pour déceler les *Plasmodium* à des densités supérieures à 100 hématozoaires par µl de sang.

Les tests actuels sont basés sur la détection de la protéine 2 riche en histidine (HRP2), spécifique de *P. falciparum*, de la lactate déshydrogénase (pLDH) parasitaire pan-spécifique ou spécifique d'espèces, ou d'autres antigènes pan-spécifiques telle l'aldolase.
Ces antigènes présentent différentes caractéristiques, qui peuvent faire qu'ils conviennent ou non dans différentes situations, et il faudrait en tenir compte lors de l'élaboration d'une politique concernant les tests de diagnostic rapide.

Ces tests peuvent avoir de nombreux avantages potentiels, notamment :
-la rapidité d'obtention des résultats ;
-des exigences moindres en matière de formation et de personnel spécialisé (un agent de santé général peut être formé en une journée) ;
-une confiance plus grande du malade dans le diagnostic et dans les services de santé en général.

Ils présentent également des inconvénients potentiels, à savoir :

-la possibilité d'une erreur d'interprétation d'un résultat positif

-un coût élevé;

-une sensibilité imprévisible sur le terrain, principalement parce que la réalisation du test est grandement modifiée par des conditions environnementales défavorables, par exemple une température et une humidité élevées.

Les degrés de sensibilité des tests de diagnostic rapide publiés pour *P. falciparum* vont d'une sensibilité comparable à celle obtenue avec un examen microscopique de qualité réalisé sur le terrain (> 90% à 100-500 hématozoaires/µl de sang) à une sensibilité très faible (40-50%) pour certains produits largement employés.

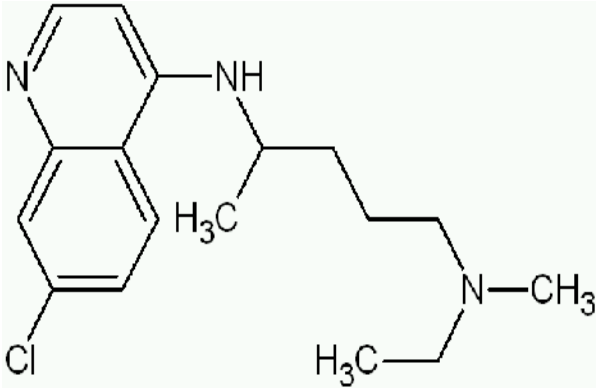
4.2.6 Immunodiagnostic et méthodes de détection moléculaire basées sur la PCR

La détection des anticorps dirigés contre les hématozoaires, qui peut être utile pour des études épidémiologiques, n'est ni sensible, ni spécifique, ni suffisamment rapide pour être employée dans le cadre de la prise en charge de malades présumés impaludés .

Les techniques de détection de l'ADN parasitaire basées sur l'amplification génique (PCR) sont extrêmement sensibles et très utiles pour dépister les infestations mixtes, en particulier lorsque les densités parasitaires sont faibles. Elles sont également utiles pour les études sur la pharmacorésistance et autres enquêtes épidémiologiques spécialisées, mais elles ne sont généralement pas disponibles dans les zones d'endémie du paludisme.

V) Médicaments curatifs et préventifs

5.1 Chloroquine



Poids moléculaire : 436,0

La chloroquine est une amino-4-quinoléine qui a été employée à grande échelle pour le traitement et la prévention du paludisme. Une résistance largement répandue l'a désormais rendue pratiquement inutilisable contre les infestations à *P. falciparum* dans la plupart des régions du monde, bien qu'elle reste extrêmement efficace pour le traitement des infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

Comme pour les autres amino-4-quinoléine, elle ne permet pas d'obtenir une cure radicale. La résistance est liée à des modifications génétiques au niveau des transporteurs (PfCRT, PfMDR), qui réduisent les concentrations de chloroquine sur son site d'action, à savoir la vacuole nutritive de l'hématozoaire.

Pharmacocinétique

La chloroquine est rapidement et presque complètement absorbée à partir des voies digestives lorsqu'elle est administrée par voie orale, bien que son pic de concentrations plasmatiques puisse montrer des variations considérables.

L'absorption est également très rapide à la suite d'une administration intramusculaire et sous-cutanée. La chloroquine est très largement distribuée dans les tissus de l'organisme, y

compris le placenta et le lait maternel, et a un volume de distribution total apparent énorme. Le volume relativement faible de distribution du compartiment central signifie que des concentrations transitoirement cardiotoxiques peuvent apparaître après administration intraveineuse, sauf si l'on contrôle strictement la vitesse de la perfusion. Près de 60% de la chloroquine se fixent aux protéines plasmatiques et le médicament est éliminé lentement de l'organisme par les reins, avec une demi-vie d'élimination terminale estimée 1 à 2 mois.
La chloroquine est métabolisée dans le foie, principalement en monodéséthylchloroquine, qui a la même activité contre *P. falciparum* (OMS, 2006).

Posologie

Elle est utilisée en chimioprophylaxie: 100mg en une prise par jour pour les pays du groupe 1 et associé à 200mg de proguanil en une prise par jour pour les pays du groupe 2. Dans les 2 cas, cette chimioprophylaxie est à débuter le premier jour du séjour et est à poursuivre durant les 4 semaines suivant le retour..

Effets indesirables-Toxicité

La chloroquine a une très faible marge de sécurité et est très dangereuse lorsqu'elle est surdosée.

Dans la pratique, les principaux effets indésirables qui en limitent l'utilisation sont son goût désagréable, qui peut contrarier les enfants, et le prurit qu'elle provoque qui peut être sévère chez les sujets ayant la peau foncée . Parmi les autres effets secondaires moins fréquents, on peut citer : les céphalées, diverses irruptions cutanées et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées.

Plus rarement, on observe une toxicité pour le système nerveux central entraînant des convulsions et des troubles mentaux. L'utilisation chronique (> 5 ans en continu à titre prophylactique) peut conduire à des troubles oculaires, notamment à une kératopathie et à une rétinopathie. Une myopathie, une baisse de l'acuité auditive, une photosensibilité et la

perte des cheveux constituent d'autres effets rares. Des troubles hématologiques tels que l'anémie aplasique sont extrêmement rares .

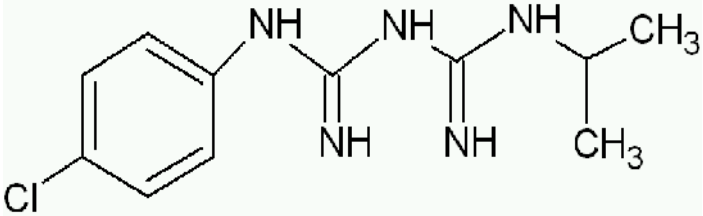
Le surdosage aigu est extrêmement dangereux et le décès peut survenir en quelques heures. Le malade présente des vertiges et une somnolence accompagnés de céphalées et de troubles gastro-intestinaux, puis s'installent brutalement des troubles visuels, des convulsions et une hypokaliémie, une hypotension et des arythmies cardiaques.

Il n'y a pas de traitement spécifique au surdosage bien que l'administration simultanée de diazépam et d'épinéphrine (adrénaline) soit bénéfique .

Interactions médicamenteuses

Il y a théoriquement un risque accru d'arythmies lorsque la chloroquine est administrée en même temps que de l'halofantrine ou d'autres médicaments qui allongent l'espace QT ; un risque éventuellement augmenté de convulsions avec la méfloquine ; une absorption réduite avec les anti-acides ; un métabolisme et une élimination réduits avec la cimétidine ; un risque accru de réactions dystoniques aiguës avec le métronidazole ; une biodisponibilité réduite de l'ampicilline et du praziquantel ; un effet thérapeutique réduit de la thyroxine ; un effet antagoniste possible sur les effets anti-épileptiques de la carbamazépine et du valproate de sodium ; et des concentrations plasmatiques accrues de cyclosporine (OMS, 2006).

5.2 Proguanil



Poids moléculaire : 253,7

Le proguanil est un biguanide métabolisé dans l'organisme par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP2C19 polymorphique du cytochrome P450 en son métabolite actif, le cycloguanil.

Près de 3% des populations blanches et africaines et 20% des populations orientales sont de « mauvais métaboliseurs » et montrent une biotransformation considérablement réduite du proguanil en cycloguanil. Le cycloguanil inhibe la dihydrofolate-réductase plasmodiale. Le proguanil a une faible activité antipaludique intrinsèque, dont le mécanisme est inconnu. Il peut être actif contre les formes pré-érythrocytaires de l'hématozoaire et constitue un schizontocide sanguin lent. Le proguanil a également une activité sporontocide, rendant les gamétocytes non infestants pour le moustique vecteur.

Il n'est pas utilisé seul pour le traitement, car la résistance contre lui apparaît très rapidement. Le cycloguanil était auparavant administré sous forme d'embonate dans une suspension huileuse par injection intramusculaire.

Pharmacocinétique

Le proguanil est rapidement absorbé au niveau des voies digestives après administration orale. Le pic des concentrations plasmatiques s'observe au bout d'environ 4 heures, et ces dernières sont réduites au troisième trimestre de la grossesse. Près de 75% du médicament se fixent aux protéines plasmatiques.

Le proguanil est métabolisé dans le foie en son métabolite actif antifolique, le cycloguanil, et le pic des concentrations plasmatiques du cycloguanil s'observe 1 heure après celui du proguanil. Les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil sont d'environ 20 heures. Environ 50% du proguanil sont éliminés dans les urines, dont 60% tel quel et 30% sous forme de cycloguanil, et le reste est en partie excrété dans les fèces. De petites quantités sont présentes dans le lait maternel. L'élimination du cycloguanil est déterminée par celle du proguanil. La biotransformation du proguanil en cycloguanil par

l'intermédiaire de la CYP2C19 est réduite pendant la grossesse et chez les femmes qui prennent une pilule contraceptive (OMS, 2006).

Posologie

En chimioprophylaxie: une prise quotidienne de 200mg en post prandial en association avec la chloroquine 100mg/jour (Savarine®) pour les pays du groupe 2. Cette chimioprophylaxie doit être prise pendant toute la durée du risque de l'impaludation et pendant les 4 semaines suivant le retour.

Pour la chimioprophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* dans les zones de chloroquino-résistance: une prise quotidienne de 100mg en association avec 150mg d'atovaquone (Malarone®) la veille du départ, pendant toute la durée du séjour et 7 jours après le retour.

Effets indesirables-Toxicité

En dehors d'une intolérance gastrique bénigne, d'une diarrhée, d'une ulcération aphteuse occasionnelle et d'une perte des cheveux, il y a peu d'effets indésirables associés aux doses habituelles de chlorhydrate de proguanil. Des modifications hématologiques (anémie mégaloblastique et pancytopénie) ont été rapportées chez des malades atteints d'une insuffisance rénale grave.

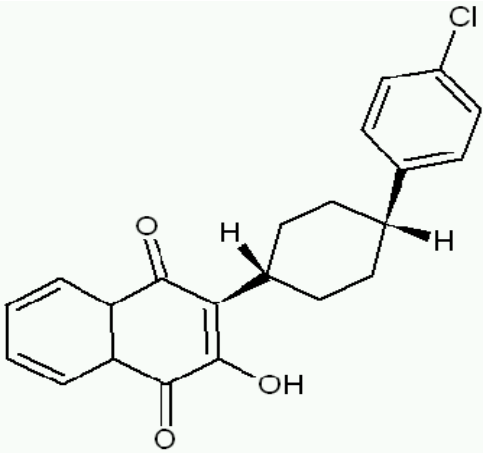
Le surdosage peut provoquer un inconfort épigastrique, des vomissements et une hématurie. Le proguanil doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant une insuffisance rénale, chez qui la dose sera alors réduite en fonction de l'importance de l'insuffisance (OMS, 2006).

Interactions médicamenteuses

Des interactions peuvent se produire lors de l'administration concomitante de

warfarine. L'absorption du proguanil est réduite lors de l'administration concomitante de trisilicate de magnésium.

5.3 Atovaquone



Poids moléculaire : 366,8

L'atovaquone est une hydroxynaphtoquinone qui agit contre toutes les espèces de *Plasmodium*. Elle inhibe également le développement pré-érythrocytaire dans le foie, et le développement des oocystes chez le moustique. Elle est associée au proguanil pour le traitement du paludisme – avec lequel elle agit en synergie. L'atovaquone interfère avec le transport des électrons du cytochrome.

Pharmacocinétique

L'atovaquone est mal absorbée au niveau des voies digestives, mais sa biodisponibilité après administration orale peut être améliorée lorsqu'on la prend avec des aliments gras. Sa biodisponibilité est réduite chez les sujets atteints d'un SIDA. L'atovaquone se fixe à 99% aux protéines plasmatiques et a une demi-vie plasmatique d'environ 66 à 70 heures, du fait de son recyclage entéro-hépatique.
Elle est excrétée telle quelle, presque exclusivement dans les fèces. Ses concentrations plasmatiques sont sensiblement réduites en fin de grossesse .

Posologie

En chimioprophylaxie: 150mg associé à Proguanil 100mg (Malarone®) en une prise par jour. Cette prophylaxie est à prendre au cours d'un repas, pendant toute la durée du risque de l'impaludation et pendant la semaine suivant le retour pour les pays du groupe 2 et groupe 3. En traitement de l'accés palustre simple à *P. falciparum*: 4 comprimés de 250mg/jour en une prise à renouveler 2 fois à 24 heures d'intervalle au cours d'un repas (soit 12 comprimés au total sur 48 heures). Ces comprimés sont à prendre pendant les repas avec des aliments riches en graisse.

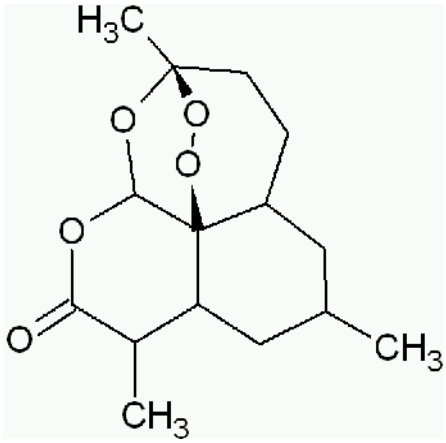
Effets indesirables-Toxicité

L'atovaquone est en général bien tolérée . On a signalé différents effets secondaires : rashs cutanés, céphalées, fièvre, insomnies, nausées, diarrhées, vomissements, élévation des transaminases hépatiques, hyponatrémie et, très rarement, troubles hématologiques tels qu'anémie et neutropénie.

Interactions médicamenteuses

Des concentrations plasmatiques réduites peuvent apparaître lors d'une administration concomitante de métoclopramide, de tétracycline et peut-être aussi d'aciclovir, d'antidiarrhéiques, de benzodiazépines, de céphalosporines, de laxatifs, d'opioïdes et de paracétamol. L'atovaquone diminue le métabolisme de la zidovudine et du cotrimoxazole. Théoriquement, elle peut évincer d'autres médicaments fortement liés aux protéines des sites de fixation aux protéines plasmatiques (OMS, 2006).

5.4 Artémisine



Poids moléculaire : 282,3

L'artémisinine, également connue sous le nom de qinghaosu, est une lactone sesquiterpène extraite des feuilles d'*Artemisia annua* (armoise). Elle est utilisée en Chine pour le traitement de la fièvre depuis plus de mille ans.

C'est un schizontocide sanguin puissant et d'action rapide, actif contre toutes les espèces de *Plasmodium*. Elle a une activité inhabituellement importante contre les hématozoaires asexués, tuant tous les stades, depuis les stades annulaires jeunes jusqu'aux schizontes. Dans le paludisme à *P. falciparum*, l'artémisinine tue également les gamétocytes - y compris ceux de stade 4, qui autrement ne sont sensibles qu'à la primaquine. L'artémisinine et ses dérivés inhibent une calcium adénosine triphosphatase essentielle, la PfATPase 6.

L'artémisinine a désormais largement laissé la place à la dihydroartémisinine plus puissante et à ses dérivés, l'artéméther, l'artémotil et l'artésunate. Ces trois derniers dérivés sont reconvertis en dihydroatrémisinine *in vivo*. Ces médicaments doivent être administrés sous forme de traitement associé pour les protéger d'une résistance éventuelle.

Effets indesirables-Toxicité

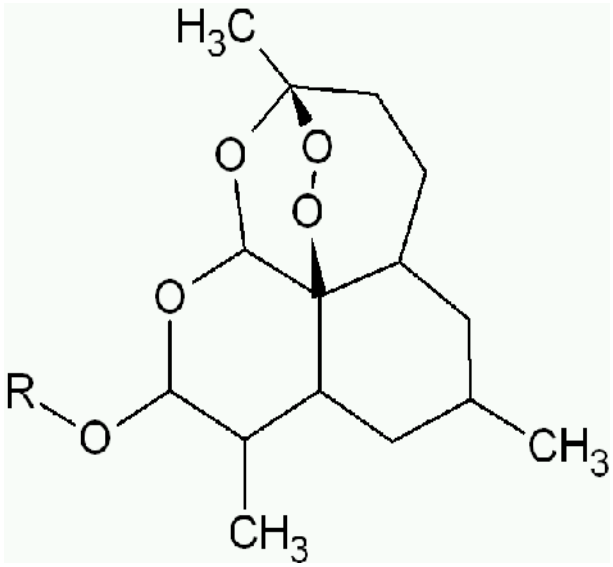
L'artémisinine et ses dérivés sont sans danger et remarquablement bien tolérés. Le seul effet indésirable potentiellement grave rapporté avec cette classe de médicaments est une réaction d'hypersensibilité de type 1 chez environ 1 malade sur 3000. Sa neurotoxicité a été rapportée dans des études chez l'animal, en particulier avec de très fortes doses d'artémotil et d'artéméther administrées par voie intramusculaire, et n'a pas trouvé confirmation chez l'homme .

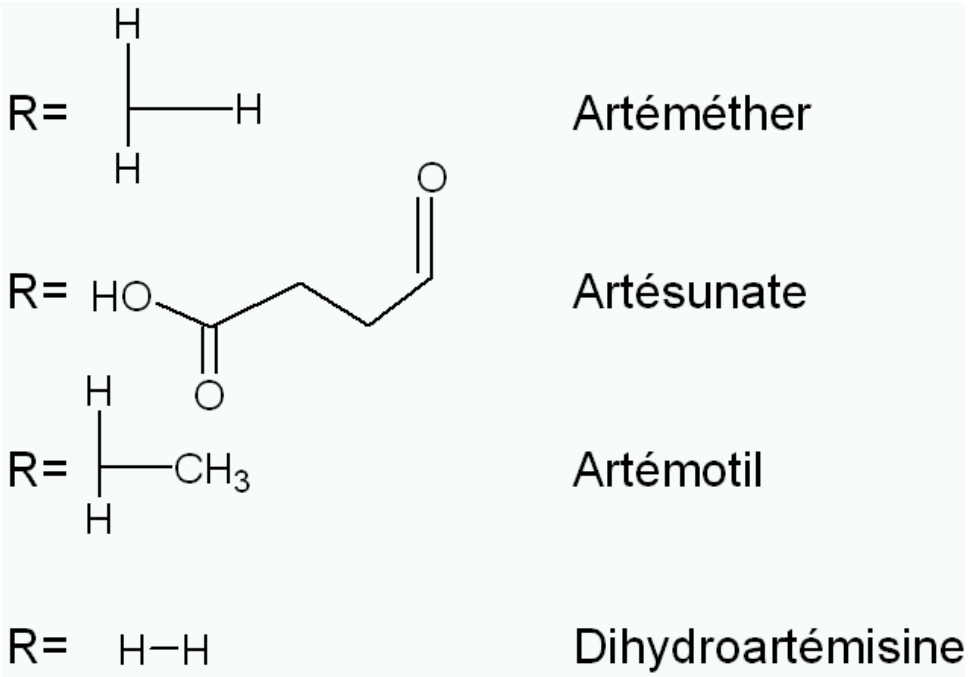
De la même façon, des décès d'embryons et des anomalies morphologiques en début de gestation ont été mis en évidence dans des études sur les animaux . L'artémisinine n'a pas été évaluée au premier trimestre de la grossesse et doit donc être évitée pendant cette période chez les patientes présentant un paludisme simple jusqu'à ce que l'on dispose de davantage d'informations (OMS, 2006).

Interactions médicamenteuses

Aucune connue.

5.4.1 Dérivés


H3C
O
O
O
O
R
O
CH3
CH3


R=
H
H
H
Artéméther
R=
HO
O
O
Artésunate
R=
H
CH3
H
Artémotil
R=
H–H
Dihydroartémisine

5.4.1.1 Artéméther

L'artéméther est le méthyléther de la dihydroartémisinine. Il est davantage soluble dans les lipides que l'artémisinine ou que l'artésunate. Il peut être administré en solution pour injection intramusculaire à base d'huile ou par voie orale. Il est également formulé avec de la luméfantrine (précédemment connue sous le nom de benflumétol) pour un traitement associé.

Interactions médicamenteuses

Aucune connue.

5.4.1.2 Artésunate

L'artésunate est le sel sodique de l'hémisuccinate d'artémisinine, un ester. Il est soluble dans l'eau mais peu stable en solution aqueuse à pH neutre ou acide. Dans la forme injectable, on prélève l'acide artésunique dans une solution de bicarbonate de sodium pour former de l'artésunate sodique immédiatement avant l'injection. L'artésunate peut être administré par voie orale, rectale, intramusculaire ou intraveineuse. Il n'existe aucune formulation associée disponible actuellement (OMS, 2006).

Pharmacocinétique

L'artésunate est rapidement absorbé, les pics de concentrations plasmatiques survenant au bout de 1 heure et demie, 2 heures et une demi-heure après administration orale, rectale et intramusculaire, respectivement. Il est presque entièrement métabolisé en dihydroartémisinine, son métabolite actif.

L'élimination de l'artésunate est très rapide et l'activité antipaludique est déterminée par l'élimination de la dihydroartémisinine (demi-vie d’environ 45 minutes). On ignore

qu'elle est l'importance de sa fixation aux protéines. Aucune modification des doses n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (OMS, 2006).

Effets indésirables - Toxicité

Identique à celle de l'artémisinine.

Interactions médicamenteuses

Aucune connue.

5.4.1.3 Dihydroartémisinine

La dihydroartémisinine est le principal métabolite actif des dérivés de l'artémisinine, mais elle peut également être administrée par voie orale et rectale en tant que médicament. Elle est relativement insoluble dans l'eau, et exige une formulation avec les excipients voulus pour être suffisamment absorbée. Elle permet d'obtenir des taux de guérison analogues à ceux de l'artésunate pour voie orale. Une formulation en doses fixes avec la pipéraquine est actuellement en cours d'évaluation en tant qu'association médicamenteuse comportant de l'artémisinine (CTA) prometteuse.

Pharmacocinétique

La dihydroartémisinine est rapidement absorbée après administration orale et les pics de concentrations sont atteints au bout de 2 heures et demie environ. L'absorption par la voie rectale est un peu plus lente, avec des pics de concentrations obtenus environ 4 heures après administration. Près de 55% de la dihydroartémisinine se fixent aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 45 minutes du fait qu'elle est éliminée par glycuronidation intestinale et hépatique (OMS, 2006).

Effets indésirables - Toxicité

Analogue à celle de l'artémisinine.

Interactions médicamenteuses

Aucune connue.

5.4.1.4 Artémotil

L'artémotil, précédemment connu sous le nom d'arté-éther, est l'éthyléther de l'artémisinine et est étroitement apparenté à l'artéméther, plus largement employé. Il est en solution huileuse donc insoluble dans l'eau. Il n'est administré qu'en injection intramusculaire.

Pharmacocinétique

Il y a moins de données publiées sur l'artémotil que sur l'artéméther. Son absorption est plus lente et plus irrégulière, certains malades présentant des concentrations plasmatiques d'artémotil indécelables jusqu'à plus de 24 heures après administration (OMS, 2006).

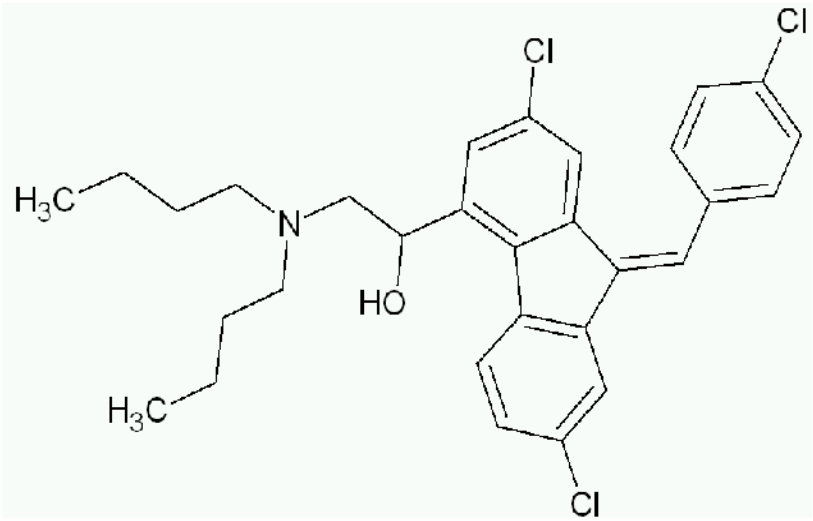
Effets indésirables - Toxicité

Analogue à celle de l'artémisinine.

Interactions médicamenteuses

Aucune connu.

5.5 Luméfantrine (benflumétol)



Poids moléculaire : 528,9

La luméfantrine appartient au groupe des amino-alcools qui comprend également la quinine, la méfloquine et l'halofantrine. Elle a le même mécanisme d'action. La luméfantrine est un dérivé racémique du fluor mis au point en Chine.

Elle n'est disponible que sous forme de préparation pour voie orale dans laquelle elle est associée à de l'artéméther. Cette CTA est très efficace contre *P. falciparum* multirésistant.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale est variable et hautement dépendante de l'administration concomitante d'aliments gras. L'absorption augmente de 108% après un repas et est plus lente chez les malades présentant un accès palustre aigü que chez les convalescents. Le pic des concentrations plasmatiques s'observe environ 10 heures après administration. Sa demi-vie d'élimination terminale est d'environ 3 jours.

Posologie

Toujours associé à l'artéméther (Riamet®)

En traitement curatif: 4 comprimés de 120mg chez l'adulte et l'enfant de plus de 35 kg. Ce traitement s'effectue en 6 prises de 4 comprimés à H0, H8, H24, H36, H48, H60 (2 fois par jour pendant 3 jour) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 comprimés au total en 60 heures).

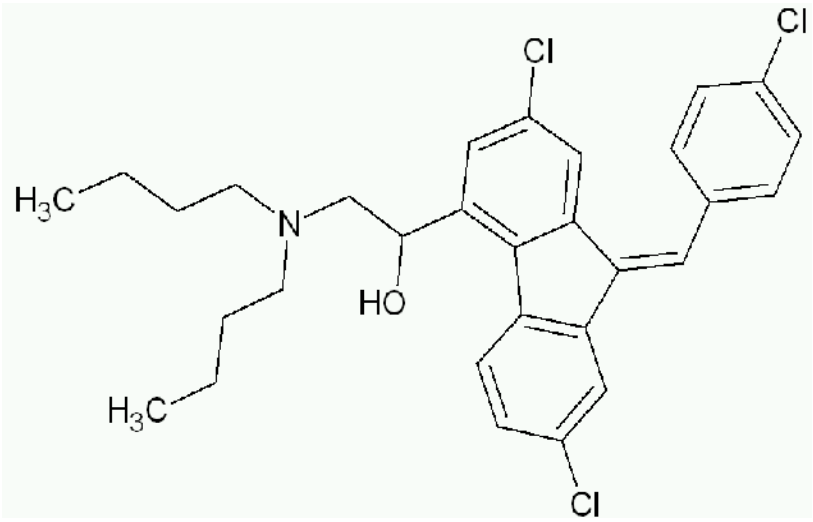
Effets indésirables - Toxicité

Malgré des similitudes de structure et de propriétés pharmacocinétiques avec l'halofantrine, la luméfantrine n'allonge pas de façon importante l'espace QT et n'a aucune autre toxicité importante. En réalité, ce médicament semble être remarquablement bien toléré. Les effets secondaires signalés sont en général bénins - nausées, inconfort abdominal, céphalées et vertiges - et sont impossibles à distinguer des symptômes de l'accès palustre aigü.

Interactions médicamenteuses

Le fabricant de l'artéméther-luméfantrine recommande d'éviter l'administration des substances suivantes : jus de pamplemousse; antiarythmiques tels que l'amiodarone, le disopyramide, le flécaïnide, le procaïnamide et la quinidine; antibactériens tels que les macrolides et les quinolones ; tous les antidépresseurs ; antifongiques tels qu'imidazoles et triazoles; terfénadine; autres antipaludiques; tous les antipsychotiques; et les bétabloquants tels que le métoprolol et le sotalol (OMS, 2006).
Cependant, rien ne permet de penser que la coadministration de ces médicaments présente un danger.

5.6 Sulfadoxine



Poids moléculaire : 310,3

La sulfadoxine est un sulfamide qui s'élimine lentement. Elle est très légèrement soluble dans l'eau. Les sulfamides sont des analogues structurels et des antagonistes de l'acide p-aminobenzoïque agissant par compétition. Ce sont des inhibiteurs compétitifs de la dihydroptéroate-synthétase, enzyme bactérienne responsable de l'incorporation de l'acide p-aminobenzoïque dans la synthèse de l'acide folique.

Posologie

Toujours associé à la Pyriméthamine (Fansidar®). Dans le traitement curatif de certains paludisme en prise oral unique: 2 à 3 comprimés de 500 mg de Sulfadoxine et de 25 mg de Pyriméthamine. Souvent associé à l'acide folinique (Lederfoline®) chez la femme enceinte.

Effets indésirables - Toxicité

La sulfadoxine partage le profil des effets indésirables des autres sulfamides, mais peut provoquer des réactions allergiques graves à cause de son élimination lente. Nausées,

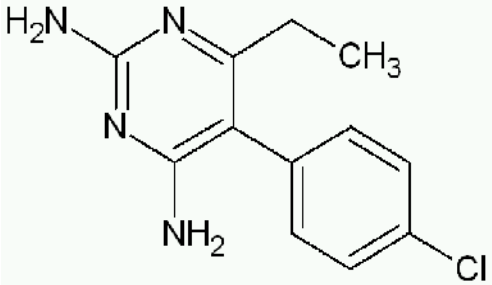
vomissements, anorexie et diarrhée peuvent apparaître. Une crystallurie provoquant des douleurs lombaires, une hématurie et une oligurie sont rares si on la compare à d'autres sulfamides plus rapidement éliminés. Des réactions d'hypersensibilité peuvent toucher différents organes. Les manifestations cutanées peuvent être graves et comprennent : prurit, réactions de photosensibilité, érythrodermie, érythème noueux, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et syndrome de Stevens-Johnson.

Le traitement par la sulfadoxine doit être interrompu chez tout malade présentant une éruption cutanée à cause du risque de réactions allergiques graves. L'hypersensibilité à la sulfadoxine peut également provoquer une néphrite interstitielle, des douleurs lombaires, une hématurie et une oligurie. Celles-ci sont dues à la formation de cristaux dans les urines (crystallurie) et peuvent être évitées en hydratant bien le malade de façon à maintenir un débit urinaire important.

L'alcalinisation des urines rendra également les cristaux plus solubles. Des troubles hématologiques ont été rapportés notamment des cas d'agranulocytose, d'anémie aplasique, de thrombopénie, de leucopénie et d'hypoprothrombinémie.
L'anémie hémolytique aigüe est une complication rare, qui peut survenir par une médiation anticorps ou être associée à un déficit en glucose6-phosphate-déshydrogénase (G6PD).
Les autres effets indésirables, qui peuvent être des manifestations d'une réaction d'hypersensibilité généralisée, sont les suivants : fièvre, néphrite interstitielle, syndrome ressemblant à la maladie sérique, hépatite, myocardite, éosinophilie pulmonaire, alvéolite fibrosante, neuropathie périphérique et vascularites systémiques, y compris une périartérite noueuse (OMS, 2006).

Des réactions d'anaphylaxie n'ont été rapportées que rarement. Les autres réactions indésirables signalées sont les suivantes : hypoglycémie, ictère du nouveau-né, méningite à liquide clair, somnolence, fatigue, céphalées, ataxie, vertiges, convulsions, neuropathies, psychose et entérocolite mucomembraneuse.

5.7 Pyriméthamine



Poids moléculaire : 248,7

La pyriméthamine est une diaminopyrimidine utilisée en association avec un sulfamide, en général la sulfadoxine ou la sulfadiazine. Elle exerce son activité antipaludique en inhibant la dihydrofolate réductase plasmodiale et en bloquant ainsi indirectement la synthèse des acides nucléiques chez l'hématozoaire.

C'est un schizontocide sanguin d'action lente qui peut également être actif contre les formes pré-érythrocytaires et qui inhibe le développement des sporozoïtes chez le moustique vecteur. Elle est efficace contre les quatre types de paludisme rencontrés chez l'homme, même si une résistance est apparue rapidement.

La pyriméthamine est également employée dans le traitement de la toxoplasmose et de l'isosporose, ainsi qu'à titre prophylactique contre la pneumopathie à *Pneumocystis carinii*. La pyriméthamine n'est plus utilisée seule comme antipaludique ; elle n'est utilisée qu'en association synergique avec des sulfamides d'élimination lente pour le traitement (sulfadoxine, sulfalène) ou avec la dapsone pour la prophylaxie.

Effets indésirables - Toxicité

La pyriméthamine est généralement bien tolérée. Son administration pendant des périodes prolongées peut provoquer une dépression de l'hématopoïèse due à son interférence avec le métabolisme de l'acide folique. Des éruptions cutanées et des réactions

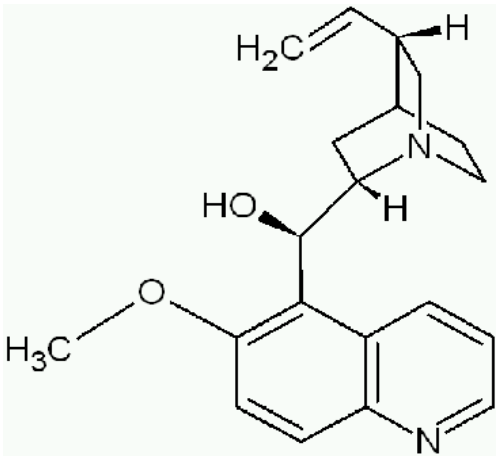
d'hypersensibilité peuvent également se produire.

Des doses plus importantes peuvent provoquer des symptômes digestifs, des effets hématologiques et des effets sur le système nerveux central : céphalées et vertiges. Un surdosage aigu de pyriméthamine peut provoquer des effets gastrointestinaux et une stimulation du système nerveux central avec vomissements, excitabilité et convulsions, qui peuvent être suivis d'une tachycardie, d'une dépression respiratoire, d'un collapsus cardiovasculaire et du décès du patient. En cas de surdosage, on appliquera un traitement de soutien (OMS, 2006).

Interactions médicamenteuses

L'administration de pyriméthamine en même temps que d'autres antagonistes de l'acide folique, tels que le cotrimoxazole, le triméthoprime, le méthotréxate, ou en même temps que de la phénytoïne peut exacerber une dépression médullaire osseuse. Administrée en même temps que certaines benzodiazépines, elle présente un risque d'hépatotoxicité.

5.8 Quinine



Poids moléculaire : 324,4

La quinine est un alcaloïde tiré de l'écorce du *Cinchona* (quinquina). Quatre alcaloïdes antipaludiques peuvent être tirés de cette écorce : la quinine (alcaloïde principal),

la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine. La quinine est le stéréoisomère L de la quinidine. La quinine agit principalement sur les trophozoïtes mûrs et n'empêche pas la séquestration ni le développement ultérieur des stades annulaires circulants de *P. falciparum*. Comme les autres antipaludiques ayant la même structure, la quinine tue également les stades sexués de *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*, mais pas les gamétocytes parvenus à maturité de *P. falciparum*. Elle ne tue pas les stades pré-érythrocytaires des plasmodies. On pense que les mécanismes de son action antipaludique passent par l'inhibition de la détoxication de l'hème parasitaire dans la vacuole nutritive, mais ils ne sont pas bien élucidés.

Posologie

En traitement curatif : 1 comprimé de 500 mg 3 fois par 24 heures soit 8mg/kg/8heures pendant 7 jours. En cas de sensibilité diminuée à la quinine, associer de la doxycycline (200mg/jour pendant10 jours).

Effets indésirables - Toxicité

L'administration de quinine ou de ses sels provoque régulièrement un complexe de symptômes connus sous le nom de cinchonisme, caractérisé dans sa forme bénigne par un acouphène, une altération de l'audition des aigüs, des céphalées, des nausées, des vertiges et une dysphorie, parfois accompagnés de troubles de la vision .
Les manifestations plus graves comprennent des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et d'importants vertiges. Les réactions d'hypersensibilité à la quinine vont de l'urticaire, du bronchospasme, des bouffées vasomotrices accompagnées de fièvre jusqu'au syndrome hémolytique et urémique engageant le pronostic vital, en passant par une thrombopénie à médiation anticorps et une anémie hémolytique (OMS, 2006). Une hémolyse massive avec insuffisance rénale (fièvre bilieuse hémoglobinurique) a été reliée épidémiologiquement et historiquement à la quinine, mais son étiologie reste mal connue.

L'effet indésirable le plus important au cours du traitement du paludisme grave est

une hypoglycémie hyperinsulinémique. Elle est particulièrement fréquente pendant la grossesse (50% des femmes atteintes de paludisme grave en fin de grossesse et traitées par la quinine). Les injections intramusculaires de dichlorhydrate de quinine sont acides (pH2) et douloureuses, entraînant une nécrose en foyer et dans certains cas la formation d'un abcès et, dans les zones d'endémie, elles sont souvent à l'origine d'une paralysie du nerf sciatique.

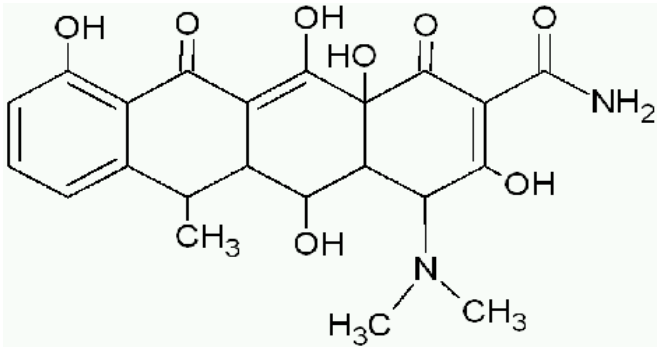
La quinine a été utilisée comme abortif, mais rien ne permet de penser qu'elle puisse provoquer un avortement, un travail prématuré ou des anomalies foetales lorsqu'elle est utilisée à des fins thérapeutiques (OMS, 2006).

Le surdosage de quinine peut être à l'origine d'une toxicité oculaire, notamment d'une cécité due à sa toxicité rétinienne directe, et d'une cardiotoxicité et peut donc être mortel. Les effets cardiotoxiques sont moins fréquents qu'avec la quinidine et comprennent des troubles de la conduction, des arythmies, un angor, une hypotension conduisant à un arrêt cardiaque et à un collapsus circulatoire.

Interactions médicamenteuses

Théoriquement, les médicaments qui risquent d'allonger l'espace QT ne doivent pas être administrés en même temps que la quinine, bien que l'on n'ait pas déterminé avec certitude si la quinine augmente ou non le risque de tachy-arythmie ventriculaire iatrogène. Il convient probablement d'éviter les anti-arythmiques tels que le flécaïnide et l'amiodarone. Il pourrait y avoir un risque accru d'arythmies ventriculaires avec les antihistaminiques comme la terfénadine et avec les antipsychotiques comme le pimozide et la thioridazine.

5.9 Doxycycline (Voir également tétracycline)



Poids moléculaire : 444,4

La doxycycline est un dérivé de la tétracycline qui s'utilise de la même façon que cette dernière. On peut la préférer à la tétracycline à cause de sa demi-vie plus longue, de son absorption plus fiable et de son meilleur profil d'innocuité chez les sujets présentant une insuffisance rénale, chez qui elle doit être utilisée avec prudence. Elle est relativement peu hydrosoluble mais très liposoluble. Elle peut être administrée par voie orale ou intraveineuse.

Elle est disponible sous forme de chlorhydrate ou de complexe phosphate, ou encore d'un complexe préparé à partir du chlorhydrate et de chlorure de calcium.

Posologie

En chimioprophylaxie en cas de méfloquino-résistance, contre indication ou intolérance à la méfloquine: 100mg de monohydrate de doxycycline en une prise par jour, le soir pendant toute la durée du séjour et 4 semaines après, pour les pays du groupe 3.

Effets indésirables - Toxicité

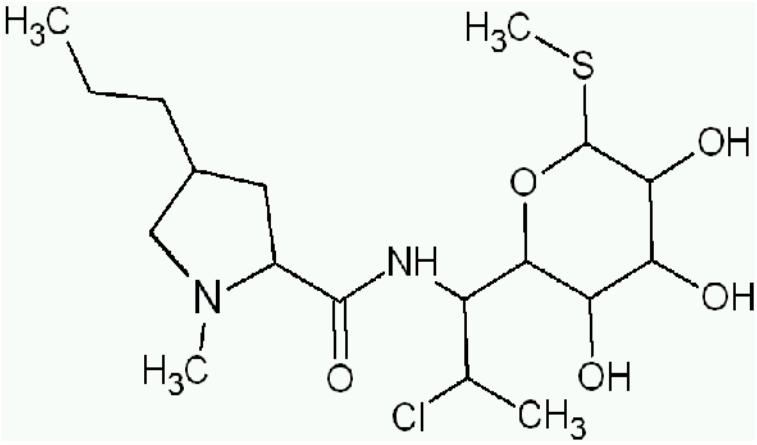
Analogue à celle de la tétracycline. Les effets gastro-intestinaux sont moins nombreux, bien que l'ulcération oesophagienne puisse quand même poser un problème si le

malade n'a pas bu suffisamment d'eau avec les comprimés ou les gélules. Elle s'accumule moins chez les malades présentant une insuffisance rénale. La doxycycline est à proscrire chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 8 ans.

Interactions médicamenteuses

La doxycycline se lie moins facilement avec le calcium que les autres tétracyclines, de sorte qu'elle peut être ingérée en même temps que des aliments ou du lait. Toutefois, les antiacides et le fer peuvent quand même modifier son absorption. Son métabolisme peut être accéléré par des inducteurs des transaminases hépatiques comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou la rifampicine, ainsi que par un alcoolisme chronique. (OMS, 2006).

5.10 Clindamycine



Poids moléculaire : 425,0

La clindamycine est un lincosamide, c'est-à-dire un dérivé chloré de la lincomycine. Elle est très soluble dans l'eau. Elle inhibe les stades précoces de la synthèse des protéines par un mécanisme analogue à celui des macrolides. Elle peut être administrée per os sous forme de gélules contenant le chlorhydrate, ou sous forme de préparations liquides contenant le chlorhydrate de palmitate. La clindamycine est administrée par voie parentérale

sous forme de phosphate, en injection intramusculaire ou intraveineuse. Elle est utilisée pour le traitement des infections bactériennes à germes anaérobies et Gram-positifs, de la babésiose, de la toxoplasmose et de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii*.

Posologie

En curatif, la clindamycine à 7mg/kg est associé à 2mg/kg d'artésunate à raison de 2 fois par jour pendant 3 jours. Elle peut aussi à la même posologie être associé à la quinine à 15mg/kg à raison de 2 fois par jour pendant 3 jours.

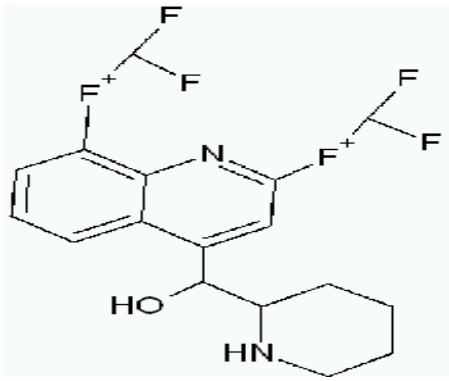
Effets indésirables - Toxicité

De 2 à 20% des malades présentent une diarrhée. Chez certains, une entérocolite muco-membraneuse peut apparaître pendant ou après le traitement et peut être mortelle. D'autres signalent des effets gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales et goût désagréable dans la bouche. Près de 10% des malades présentent une réaction d'hypersensibilité qui peut prendre la forme d'un rash cutané, d'une urticaire ou d'une anaphylaxie.
Parmi les autres effets indésirables, on peut citer : leucopénie, agranulocytose, éosinophilie, thrombopénie, érythème polymorphe, polyarthrite, ictère et lésion hépatique. Certaines formulations parentérales contiennent de l'alcool benzylique qui peut provoquer un « syndrome de gasp » mortel chez le nouveau-né (OMS, 2006).

Interactions médicamenteuses

La clindamycine peut renforcer les effets des médicaments ayant une activité de blocage neuromusculaire et comporte un danger potentiel de dépression respiratoire. Des effets de dépression respiratoire supplémentaires peuvent également se produire avec les opioïdes. Par ailleurs, la clindamycine peut antagoniser l'activité des parasympathomimétiques.

5.11 Méfloquine



Poids moléculaire : 378,3

La méfloquine est une 4-quinoléine-méthanol apparentée à la quinine. Elle est soluble dans l'alcool, mais n'est que très légèrement soluble dans l'eau. Elle doit être protégée de la lumière. C'est un médicament efficace contre toutes les formes de paludisme.

Posologie

En chimioprophylaxie: 250mg en 1 prise par semaine 10 jours avant le départ, pendant toute la durée du séjour et 3 semaines après pour les pays du groupe 3. En traitement curatif: 25mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures. En pratique cela représente 3 comprimés puis 2 comprimé (puis 1 comprimé pour patient supérieur à 60 kg).

Effets indésirables - Toxicité

Des effets indésirables mineurs sont fréquents après un traitement par la méfloquine et l'on rencontre le plus souvent des nausées, des vomissements, une douleur abdominale, une anorexie, une diarrhée, des céphalées, des vertiges, des pertes d'équilibre, une dysphorie, une somnolence et des troubles du sommeil, notamment des insomnies et des rêves anormaux. Des troubles neuropsychiatriques (convulsions, encéphalopathie, psychose) apparaissent chez près de 1 voyageur sur 10 000 recevant une prophylaxie par la

méfloquine, 1 malade sur 1000 traités en Asie, 1 malade sur 200 traités en Afrique et 1 malade sur 20 touchés par un paludisme grave. Parmi les autres effets secondaires signalés plus rarement on citera : les éruptions cutanées, le prurit et l'urticaire, la perte des cheveux, la faiblesse musculaire, les troubles de la fonction hépatique et, très rarement, une thrombopénie et une leucopénie.

Les effets cardio-vasculaires sont les suivants : hypotension orthostatique, bradycardie et, rarement, hypertension, tachycardie ou palpitations et modifications mineures de l'électrocardiogramme. Aucun décès n'a été signalé après un surdosage, même si l'on peut observer des symptômes cardiaques, hépatiques et neurologiques (OMS, 2006).

La méfloquine ne doit pas être administrée en même temps que l'halofantrine, car elle exacerbe l'allongement de l'espace QT. Rien ne permet de penser qu'il y ait une interaction indésirable avec la quinine.

Interactions médicamenteuses

Il est possible qu'il y ait un risque accru d'arythmies si la méfloquine est administrée en même temps que des bêtabloquants, des inhibiteurs calciques, de l'amiodarone, du pimozide, de la digoxine ou des antidépresseurs ; il est également possible qu'il y ait une majoration du risque de convulsions avec la chloroquine et la quinine. Les concentrations de méfloquine sont augmentées lorsqu'elle est administrée avec de l'ampicilline, une tétracycline et du métoclopramide. La prudence est de rigueur avec l'alcool.

VI) Prévention non médicamenteuse

6.1 Les moustiquaires

Les moustiquaires ont essentiellement deux formes : conique (à base ronde) ou rectangulaire. Les moustiquaires coniques n'ont qu'un point d'attache et sont donc faciles à installer. Il est important que ces moustiquaires soient soigneusement bordées, c'est-à-dire bien passées sous le matelas de façon à maintenir la moustiquaire loin de la peau.

Source: www.wikipédia.fr

Les moustiquaires rectangulaires sont plus difficiles à installer, car il faut quatre points pour les fixer et il faut prendre garde que les liens de fixation soient suffisamment longs pour qu'elles descendent de 15 à 20 cm au-dessous du niveau du sommier afin de la border sous le matelas.

Pour les personnes dormant par terre, sans matelas, il faudra laisser la moustiquaire traîner sur le sol. Les moustiquaires sont faites pour être utilisées à l'intérieur de la maison ; jusqu'à présent, aucune de celles qui ont été mises sur le marché n'a été testée pour un usage à l'extérieur.

Les moustiquaires non traitées aux insecticides ne sont efficaces que si elles ne sont pas trouées ou bien placées. Si le corps du dormeur touche la moustiquaire pendant la nuit, les moustiques peuvent le piquer. Depuis la deuxième moitié des années 80, il a donc été recommandé de traiter (imprégner) les moustiquaires avec des insecticides comme des pyréthrinoïdes, qui allient un effet répulsif à un effet létal pour les insectes.

6.1.1 Les moustiquaires imprégnées à longue durée d'action

En 1993, une étude de grande ampleur a été développée pour évaluer des moustiquaires imprégnées en usine où l'insecticide était incorporé dans la fibre, donc relargué lentement, durant plusieurs années. La moustiquaire Olyset Net® en polyéthylène imprégnée par la perméthrine à 2%, fut la première moustiquaire à longue durée d'action recommandée par l'OMS. En pratique, elle peut être utilisée et lavée fréquemment tout en demeurant efficace pendant 5 ans. Cependant, quelques études montrent que la grande largeur de la maille de la tulle permet aux moustiques de pénétrer à travers et de piquer l'homme (Skovmand O.,2008).

La moustiquaire Permanet® est imprégnée de deltamethrine à raison de 50mg/m². En polyester, elle est traitée exactement comme les moustiquaires trempées dans l'insecticide. Le traitement est effectué en usine à une température plus élevée ce qui rend l'imprégnation beaucoup plus résistante. Sa maille est suffisamment étroite pour empêcher les moustiques de traverser la tulle. Par contre elle n'est efficace en moyenne que 2,5 ans.

En décembre 2007, deux moustiquaires en polyéthylène ont reçu une recommandation provisoire de l'OMS : Netprotect® et Duranet®. Elles sont différentes de Olyset Net® (Tableau I) car elles ont un fil solide à brin unique plus souple et une maille beaucoup plus étroite.

Les moustiquaires en polyéthylène présentent une plus grande résistance mécanique ce qui augmentent leur durée de vie: de 4 à 6 ans.

Tableau I

Tableau comparant les avantages et inconvénients des moustiquaires à longue durée d'action. *Ces 5 moustiquaires sont recommandées par l'OMS.*	
Olyset ®	**Permanet ®**
Avantages	
Une maille large et un fil monobrin permettent une bonne ventilation. Insecticide incorporé au brin Très solide et durable grâce au fil de polyéthylène monobrin (5 ans selon une étude).	Une maille étroite (24 trous au cm^2) protège des piqûres de moustiques même lorsque ceux-ci sont résistants à l'insecticide (tant que la moustiquaire est intacte). Douce comme du coton.
Inconvénients	
Les moustiquaires à texture rigide sont souvent peu appréciées. Dans les zones de résistance les mailles larges (4 mm sur 4) laissent passer les moustiques.	Les moustiquaires en polyester sont fragiles (durée de vie de 2,5 ans) L'insecticide non incorporé au brin est décapé lors des lavages (durée de vie de six mois selon les deux études de l'OMS).
Netprotect® Polyéthylène monobrin Bonne ventilation Mailles de 21 trous au cm^2 (ne laisse pas passer les moustiques) Tulle souple et solide Insecticide incorporé au brin (peu de pertes au lavage).	
Duranet® a des spécifications très proches de celles de **Netprotect®.** **Interceptor®** est très proche de **Permanet®**,mais avec un dosage en insecticide beaucoup plus fort.	

Source : Intelligent Insect Control – Montpellier

Concernant la résistance au lavage, qui est un des paramètres pris en compte dans le programme d'évaluation de l'OMS, les données disponibles montrent que Netprotect® ne perd que 1 % à 2 % de son insecticide après des lavages avec de l'eau savonneuse et Permanet® perd 8 % à 10 %.

Les moustiquaires à longue durée d'action coûtent à peu près le double d'une

moustiquaire non traitée. Mais du fait du coût de l'organisation des imprégnations (le prix des insecticides et des moustiquaires selon la fréquence des ré-imprégnations au bout d'un an), la moustiquaire à un coût supérieur à celui des moustiquaires imprégnées à longue durée d'action.

6.1.2 Les moustiquaires imprégnées par trempage manuel

Le traitement des moustiquaires à domicile n'est plus recommandé par l'OMS parce que l'expérience a montré qu'on ne peut le faire qu'à une trop petite échelle. Cependant, le traitement à domicile des moustiquaires peut avoir une efficacité d'une durée de 6 mois à 12 mois, après lesquels il est nécessaire de procéder à une réimprégnation.
L'efficacité dépend du nombre de lavages et de l'usage qui en est fait. Le traitement à domicile ne se fait pratiquement plus aujourd'hui qu'avec des comprimés ou des sachets d'insecticide, à raison d'une unité par moustiquaire (Skovmand O.,2008).
Les moustiquaires en cours d'utilisation doivent être lavées avant d'être ré-imprégnées. En règle générale, il faut ré-imprégner une moustiquaire après 6 mois ou deux lavages, mais un nouveau produit, KO tab plus®, peut résister à plus de lavages et durer plus longtemps entre deux imprégnations. Ce produit pourrait améliorer les coûts de l'imprégnation par trempage (Développement et Santé, 2008).

Les produits d'imprégnation sont des pyréthrinoïdes (Tableau III) à faible toxicité pour l'homme (deltaméthrine, lambdacyhalothrine, alpha cyperméthrine, cyfluthrine, perméthrine, éthofenprox pour les plus utilisés). Mais beaucoup de familles ne savent pas, ne peuvent pas ou ne veulent pas réimprégner les matériaux.

6.1.3 Le lavage des moustiquaires

Les moustiquaires sont lavées lorsqu'elles sont sales. Une moustiquaire blanche paraît vite sale et on préfère souvent les moustiquaires de couleur. Dans certains pays, le blanc est la couleur des linceuls des morts et ne peut être acceptée pour des personnes qui dorment. Les moustiques ne sont pas attirés par une couleur plutôt qu'une autre lorsqu'ils

cherchent à piquer, mais pour les gîtes de repos ils préfèrent les couleurs sombres.

La poussière s'attache plus facilement à des moustiquaires en fil multibrin comme le polyester, qu'à des moustiquaires en fil monobrin comme le polyéthylène, mais Permanet®, par exemple, a subi un traitement de surface spécial pour pallier au moins partiellement ce problème (Skovmand O.,2008).

Un lavage énergique va plus facilement ôter l'insecticide d'une moustiquaire imprégnée en surface que d'une moustiquaire dont l'insecticide est contenu dans le fil. Les moustiquaires très sales ont une efficacité réduite, mais il est recommandé d'effectuer des lavages plutôt légers sans trop frotter.
Les détergents à l'eau de Javel détruisent l'insecticide des moustiquaires imprégnées et doivent être évités.

6.2 Les Répulsifs

Les répulsifs encore appelés repellents ou insectifuges sont des substances chimiques visant à repousser les insectes ou à les empêcher d'attaquer l'homme et les animaux. Ils provoquent chez l'insecte une altération de la conduite de repérage de l'hôte, aboutissant à une déviation du vol, l'éloignant de sa cible potentielle. Cette définition détermine la différence entre les repellents et les insecticides. Ces derniers tuent l'insecte mais après le contact, ils n'empêchent donc pas la piqûre (Combemale P.).

Les répulsifs agissent sur de nombreux arthropodes (moustiques, mouches, simulies, moucherons, taons, tiques, puces, acariens...) mais restent inefficaces sur l'abeille et la guêpe. Le choix d'un répulsif est difficile car il n'existe pas de molécule universellement active. Il devra tenir compte des propriétés de chaque molécule (toxicité, durée d'efficacité) et des conditions dans lesquelles elle sera utilisée (climat, écosystème…)

Les répulsifs les plus utilisés sont les répulsifs de contact. Actuellement, qu'ils soient d'origine naturelle ou de synthèse, ils constituent le seul moyen efficace de protection

individuelle.

6.2.1 Les répulsifs d'origine naturelle

D'origine végétale, ils sont représentés surtout par les huiles essentielles dont la principale est la citronnelle (famille des graminées) et le pyrèthre.

6.2.1.1 Différentes huiles essentielles

-L'huile essentielle de citronelle

L'huile essentielle de citronnelle est la plus efficace. Deux sont utilisées :

*l'huile essentielle de Ceylan extraite de *Cymbopogon nardus*. Le principal composant est le citronellal (20 p. 100 environ), responsable en grande partie de l'odeur ;
*l'huile essentielle de Java, extraite de *Cymbopogon winterianus*, est moins utilisée car elle est très odorante. Sa concentration est plus forte en citronellal (40 p. 100).

Elles sont moins efficaces que les repellents de synthèse, mais leur distance d'action est plus importante grâce à leur forte volatilité. Le citronellal est surtout responsable d'eczéma.

-Les autres huiles essentielles

Pour certains, l'huile de Neem (*Azadirachta indica*), dont le principal composant est l'azadirachidine, serait la plus efficace. En Inde, il est considéré comme un remède universel car toutes ses parties ont des vertus thérapeutiques. Certains textes sacrés hindous l'appellent aussi "sarve roga nirvarini", c'est-à-dire celui qui guérit toutes les affections. De la famille des Melicées, ses feuilles servent de médicaments pour soigner le paludisme dans la pharmacopée traditionnelle.

Source: www.odhpe.org (février 2009)

Dès le mois de mai, le Neem fait apparaître des fleurs violettes en forme d'étoile, odorantes et disposées en grappes descendantes.

Source: www.neem.fr (mars 2009)

Elles se transforment en petits fruits jaunes comestibles (qui ressemblent à de petits abricots) que l'on récolte au moment de la mousson. Ils sont ensuite séchés au soleil avant d'être broyés. L'amande que l'on extrait du noyau est transformée en huile de Neem. C'est cette huile que les agriculteurs d'Inde utilisent comme répulsif contre les moustiques et les mouches en vaporisation sur la peau et les vêtements. De nombreuses plantes ont une

activité repellente. On peut citer le vétiver, la menthe, le pouliot, le basilic, l'œillet, la fleur d'oranger, la cannelle, le palmerose, le géranium…

6.2.1.2 Pyrèthre

Les principes actifs issus du *Chrysanthemum cinerariifolium* sont les pyréthrines I et II. Ce sont des insecticides de contact puissants et rapides. Leur repellence est faible. *Tanacetum cinerariifolium* est l'espèce la plus employée. Les fleurs, rappelant par leur forme les marguerites, sont broyées et séchées. La poudre obtenue est diluée au 1/10ème dans de l'eau. L'effet est augmenté par l'addition d'adjuvants, tel que le piperonyl butoxyde. Peu toxiques, les pyréthrines sont très vite dégradées dans la nature. Elles sont actives contre de nombreux insectes.

6.2.2 Les Répulsifs de synthèse

Ce sont les molécules les plus connues, les plus étudiées et pour lesquelles on a le plus grand recul. Elles sont au nombre de trois, dont le DEET qui sert de référence.

6.2.2.1 Diméthylphtalate

Le diméthylphtalate (DMP ou diméthylbenzène 1-2-dicarboxylate) fut découvert en 1929. Son efficacité n'excède pas 1 h 30 et il est peu résistant à la chaleur : de 23 à 40 °C son pouvoir répulsif est divisé par dix. C'est le moins efficace des repellents de synthèse, sauf contre certaines espèces de tiques. Sa concentration optimale est à 40 p. 100.

Il est irritant à forte concentration. Il occasionne des brûlures oculaires ou des muqueuses. Son ingestion entraîne une dépression du système nerveux central et du système respiratoire, des nausées et des vertiges. Son inhalation provoque des douleurs de gorge, une toux et des vertiges (Combemale P.).

Il n'est actuellement plus utilisé.

6.2.2.2 Éthylhexanediol

Le 2-éthylhexanediol (EHD ou Rutgers 612) fut découvert en 1935. La protection ne dépasse pas 2 heures. Il est peu efficace en atmosphère sèche (< 35 p. 100 d'humidité) et peu résistant à la chaleur. La durée de protection passe de115 minutes à 26 °C à 10 minutes à 40 °C. À faible concentration, il aurait un pouvoir attractif. Sa concentration optimale est de 30 et 50 p. 100. Il est bien toléré, responsable à forte concentration d'irritation. Son application péri-orificielle doit être évitée. Ingéré, il entraîne une dépression du système nerveux central. Il n'est actuellement plus utilisé.

6.2.2.3 Diéthyltoluamide

Le diéthyltoluamide (DEET ou N,N-diéthyl-m-toluamide), découvert en 1953, il appartient à la famille des N,N-diéthylamides dont seul l'isomère méta est utilisé. Le DEET est le répulsif cutané de référence, d'efficacité démontrée vis-à-vis des principaux moustiques vecteurs d'infections. Sa durée d'efficacité dépend de la dose appliquée, atteignant souvent 3 heures à 7 heures, selon la quantité, la concentration et la surface d'étalement.

Les effets indésirables graves sont exceptionnels, généralement liés à un surdosage par utilisation excessive (en surface corporelle ou en fréquence d'application). Les effets indésirables les plus fréquents sont l'irritation cutanée ou oculaire.

Son odeur, sa consistance graisseuse et son effet agressif sur certaines matières freine son emploi en routine; mieux vaut prévenir les utilisateurs du risque de détérioration des lunettes, des montres et autres objets en plastique. Mieux vaut utiliser le DEET sur des surfaces du corps restreintes, en quantité modérée, selon une fréquence d'autant plus faible que la quantité appliquée a été importante: on utilise habituellement du DEET à 50% environ chez les adultes, et à 30% chez les enfants (Combemale P.).

Chez les enfants, surtout chez les nourrissons, une prudence particulière s'impose. Lorsque le risque d'infection grave véhiculée par les moustiques est élevé, l'application de DEET a une balance bénéfices-risques favorable à partir de l'âge de 2 mois, sous réserve de précautions contre un emploi excessif. Mieux vaut une application peu étendue de DEET à 30% et peu fréquente, et miser surtout sur le port de vêtements couvrants, imprégnés de perméthrine ou dérivés. Une protection par moustiquaire imprégnée de perméthrine ou dérivés, dès la naissance, est d'efficacité démontrée (Revue Prescrire, 2008).

6.2.2.4 Icaridine

L'HIPC (hydroxyléthyl-isobutyl pipéridine carboxylate) ou KBR 3023 dérivé de la pipéridine, est d'origine allemande (1990). L'icaridine dosée de 20% à 25% a une efficacité et des effets indésirables similaires à ceux du DEET à 50%. Son recul d'utilisation est un peu moindre que celui du DEET, mais elle a l'avantage d'être sans odeur, de consistance sans particularité et de ne pas détériorer les objets en plastique, ce qui facilite son emploi en routine (Revue Prescrire, 2008).

6.2.2.5 IR3535

L'IR3535 (ou N-Butyl, N-acétyl-3 éthylaminopropionate) dosé à 35% est une alternative au DEET et à l'icaridine, souvent un peu moins efficace. L'IR3535 semble un peu moins irritant que le DEET et l'icaridine. Son utilisation est justifiée lorsqu'il s'agit simplement de diminuer le nombre de piqûres de moustiques, sans enjeu de prévention d'infections graves (Revue Prescrire, 2008).

Du point de vue efficacité, sa protection dépasse les 6 heures. Il a été préféré à tout les autres en raison de son meilleur profil en termes d'innocuité chez les femmes enceintes. Les autres répulsifs ont été écartés par précaution car ne disposant pas d'études spécifiques chez la femme enceinte (excepté le DEET qui a fait l'objet d'une étude chez la femme enceinte aux cours des 2ème et 3ème trimestres de grossesse).

6.2.2.6 Citriodiol

Cette molécule d'origine anglaise (1990), est dérivée de l'essence naturelle d'eucalyptus. Le citriodiol (ou p-menthane diol (PMD)) n'a pas d'avantage démontré sur les autres répulsifs. Son évaluation est moindre et son recul d'utilisation faible.
Il y a une analogie de cette molécule avec les terpènes connus pour leur toxicité chez les jeunes enfants. Le citriodiol peut entraîner une diminution du seuil épileptogène chez les enfants de 30 mois.

L'absence de données suffisantes de toxicité pour la reproduction chez l'animal et d'études chez la femme enceinte justifie de ne pas préconiser l'emploi de produits contenant du citriodiol chez la femme au cours de la grossesse.

Du point de vue réglementaire, les répulsifs relevaient jusqu'à présent, en France, de la peu contraignante classe des cosmétiques : pas de test d'efficacité exigé et dossier toxicologique minimum.

Cela a basculé du fait de la nouvelle réglementation européenne sur les biocides, comprenant insecticides et répulsifs, qui se met progressivement en place. C'est ainsi que le diméthylphtalate et l'éthyl-hexanediol ont disparu en 2006, car ces produits n'ont pas été « notifiés» par les fabricants auprès des autorités européennes. Sont surtout présents sur le marché français l'IR 3535, le KBR 3023, le DEET et le citriodiol. Le Tableau II récapitule les recommendations de l'AFSSAPS dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomaire en 2008.

Tableau II

âge	Substance active	Concentration	Fréquence maximum d'application	exemples de formulations commerciales
30 mois-12 ans	citriodiol	20-50%	2 fois/24h	Mosiguard (spray)
	IR 3535	20-35%		Akipic(gel), Cinq sur Cinq Tropic lotion, Duopic lotion Manouka lotion citronelle zones tropicales, Mouskito(spray ou roller), Moustifluid lotion protectrice jeunes enfants, Moustifluid lotion protectrice zones tempérées, Prébutix zones tropicales(gel ou lotion), Prébutix antimoustique(lait corporel)
	DEET	20-35%		Mouskito Tropic(spray ou roller), Mouskito Travel stick, Mouskito Tropical spray
	KBR 3023	20-30%		Insect écran peau enfant, Mousticologne spécial zone infestées(lotion)
enfant>12 ans adulte	citriodiol	30-50%	3 fois/24h	Idem ci-dessus
	IR 3535	20-35%		Idem ci-dessus
	DEET	20-50%		Insect écran peau adulte(gel ou spray), King, Pikpa adultes, Repel insect adultes
	KBR 3023	20-30%		Insect écran spécial tropiques
femme enceinte	IR 3535	20-35%	3 fois/24h	Idem ci-dessus

Source:Recommandations de l'AFSSAPS, BEH 2008

6.3) Les insecticides

Étymologiquement, les insecticides sont des substances actives ou des préparations ayant la propriété de tuer les insectes, leurs larves et/ou leurs œufs. Ils font partie de la famille des pesticides, eux-mêmes inclus dans la famille des biocides, tous deux réglementés en Europe par des directives spécifiques. Dans la lutte contre le paludisme, plusieurs familles d'insecticide sont utilisées. Elles sont définies selon les modes d'action des insecticides, fondés par exemple sur la neurotoxicité de certaines molécules, ou sur leur impact sur la respiration cellulaire, la formation de la cuticule chitineuse, ou de la perturbation de la mue.

Ce sont principalement :

- Les organochlorés (DDT et Malathion) sont des toxiques neurotropes qui altèrent le fonctionnement des canaux sodium indispensables à la transmission de l'influx nerveux. Leur spectre d'action est large. La toxicité aiguë des organochlorés envers l'homme est relativement faible, dans les conditions normales d'utilisation, mais ce sont des substances très stables et bioaccumulables, donnant des produits de dégradation et de biotransformation (métabolites) encore plus stables, peu solubles dans l'eau, à faible tension de vapeur, d'où des problèmes d'accumulation dans les organismes et les écosystèmes via les chaînes alimentaires. Certains peuvent persister très longtemps dans les sols, les tissus végétaux et les graisses, ce pourquoi ils ont été interdits dans bon nombre de pays (Combemale P.).

- Les organophosphorés (Fénitrothion, Pirimiphos méthyl et Téméphos), n'ont guère de points communs entre eux, si ce n'est leur origine, une certaine liposolubilité et leur mode d'action sur le système nerveux.

Ce sont des inhibiteurs de la cholinestérase, qui est bloquée sous une forme inactive : l'acétylcholine s'accumule au niveau de la synapse, empêchant la transmission de l'influx nerveux et entraînant la mort de l'insecte. Ce mode d'action explique leur haute toxicité vis-

à-vis de l'homme et des animaux à sang chaud. Ils se situent à l'opposé des organochlorés avec une toxicité aiguë élevée mais une faible rémanence. Leur faible rémanence nécessite souvent la répétition des traitements pour assurer une longue protection. Ils pénètrent facilement dans l'organisme des insectes par leur liposolubilité élevée. Certains sont spécifiquement acaricides.

- Les carbamates agissent comme les organophosphorés ; en inhibant la cholinestérase. Certains ont des actions spécifiques (aphicide, molluscicide). Le propoxur, bendiocarbe et dioxacarbe sont utilisés en lutte paludique pour leur grande rémanence.

- Les pyréthrinoïdes de synthèse dits « insecticides de troisième génération », sont copiés sur les pyrèthres naturels, en cherchant à augmenter leur toxicité et leur photostabilité. Dotés d'une toxicité considérable et agissant par contact, ils tuent presque instantanément les insectes par effet choc neurotoxique, permettant de les utiliser à des doses très réduites. Comme les organochlorés, ils tuent l'insecte en bloquant le fonctionnement des canaux sodium indispensables à la transmission de l'influx nerveux.

Réputés peu toxiques pour l'homme, on leur attribue le coefficient de sécurité (rapport des toxicités pour les insectes et pour les mammifères) le plus élevé parmi les insecticides chimiques. Très biodégradables, ils sont très toxiques pour certains organismes aquatiques (poissons) ainsi que pour les auxiliaires de l'agriculture (dont les abeilles). Ils possèdent des propriétés diverses.

Ces quatre familles d'insecticides sont utilisés pour des pulvérisations intra domiciliaire (Mouchet et al., 2004). Ces insecticides existent sous différentes formes: poudres mouillables, concentrés liquides et émulsions. Les poudres mouillables ont en général un effet plus durable. Elles peuvent se présenter sous forme de granules dispersibles dans l'eau dont le maniement est plus simple et produit moins de poussière.

Les concentrations à obtenir en pulvérisation intradomiciliaire sont :
-DDT : 1 à 2 g de DDT par m^2

-Pyréthrines : environ 20mg de substance active par m²

Les présentations en microcapsules (lambdacyhalotrine) ont une durée d'efficacité plus longue mais sont plus chères. La perméthrine et l'etofenprox sont aussi des pyréthrines et la dose efficace est identique à celle de la DDT. Les composés organophosphorés sont dosés de 1 à 2 g de produit actif par mètre carré : malathion, fenitrothion, pirimiphos-méthyl. De même, les carbamates, bendiocarb et propoxur sont dosés à 1 à 2 g de produit actif par mètre carré.

L'usage des organophosphorés et des carbamates impose de prendre plus de précautions pour protéger les travailleurs et les habitants que lorsqu'on utilise des pyréthrines.

D'autres parts ces insecticides peuvent être utilisés sur les moustiquaires pour augmenter leur efficacité. Ces produits d'imprégnation sont des pyréthrinoïdes (Tableau III) à faible toxicité pour l'homme (deltaméthrine, lambdacyhalothrine, alpha cyperméthrine, cyfluthrine, perméthrine, éthofenprox pour les plus utilisés), qui allient un effet répulsif à un effet létal pour les insectes. En général, le produit persiste de six à douze mois après lesquels il est nécessaire de procéder à une réimprégnation.

Tableau III

Molécule	Classe[o]	PI[1]	MI[1]	Dosage[2]	T.orale[3]	T.dermique[3]	CT de Molécule*	CT de Formulation*	Durée d'action sur mur	Durée d'action sur MI
DDT	OC	+		2 g/m²	113	200/ 500	II	III	6 mois	
Malathion	OC	+		2 g/m²	1370 à 2100	4000	III	III	2/3 mois	
Fénitrothion	OP	+		2 g/m²	500	3500	II	III	3/6 mois	
Pirimophos-méthyl	OP	+		½ g/m²	2000	>4500	III	III	2/3 mois	
Bendiocarb	C	+		0,1/0,4g/ m²	40 à 126	>560	II		2/6 mois	
Propoxur	C	+		½ g/m²	95	>2400	II	III	3/6 mois	
Alpha cyperméthrine	P	+	+	20/30 mg/m²	72	>2000	II	III	3/6 mois	6 à 12 mois
Cyfluthrine	P	+	+	25/50 mg/m²	250	>5000	II	III	3/6 mois	6 à 12 mois
Deltaméthrine	P	+	+	10/25 mg/m²	128	2940	II	III	3/6 mois	6 à 12 mois
Lambdacy-halothrine	P	+	+	20/30 mg/m²	79	632	II	III	3/6 mois	6 à 12 mois
Bifenthrine	P	+		20/40 mg/m²	54	700	II	III	3/6 mois	6 à 12 mois
Perméthrine	P		+	500 mg/m²	540	2690	III	III	2/3 mois	6 à 12 mois

Source : Mouchet et al., 2004

º : Classe: OC = organochloré ; OP = organophosphoré ; C = carbamate ; P = pyréthrinoïde ;
NP = néopyréthrinoïde
[1] : PI = pulvérisation intradomiciliaires ; MI = moustiquaires imprégnées
[2] : Les dosages des OC, OP et C sont exprimés en g/m² ; les dosages des P et NP sont exprimés en mg/m²
[3] : T. orale = Toxicité orale exprimé en mg/kg et T.dermique = Toxicité dermique exprimé en mg/kg
*: CT = catégorie toxique

On évalue la toxicité des insecticides d'après leur dose létale (DL50), orale ou dermique. C'est la dose en mg de produit toxique par kg de poids de corps nécessaire pour tuer 50% d'une population importante de l'animal test, en l'occurence le rat. Une échelle a ainsi été établie qui permet de classer le produit en fonction de sa toxicité (tableau IV). Plus que la toxicité du produit les autorités sanitaires demandent à connaître les doses (DL50) des formulations. Les formulations recommandés par l'OMS, pour les traitements domiciliaires appartiennent à la classe III et sont basées sur des molécules appartenant aux classes II et III.

Tableau IV

Classe	**DL50 pour le rat (mg/kg poids de corps)**			
	Toxicité orale		**Toxicité dermique**	
	Solides	Liquides	Solides	Liquides
Ia	< 5	<20	< 10	< 40
Ib	5-50	20-200	10-100	40-400
II	50-500	200-2000	100-1 000	400-4000
III	> 500	>2000	> 1 000	>4000

Source : Mouchet et al.,2004

Conclusion de la première partie :

Pour lutter contre le paludisme, on a donc fait appel à des médicaments, des moustiquaires, des répulsifs et des insecticides. L'état des connaissances et les progrés scientifiques dans ces domaines ont amené l'OMS à envisager l'éradication du paludisme en 1954.

2ème PARTIE

L'Eradication est elle possible?

En 1820, Pelletier et Caventou extraient la quinine de l'écorce de quinquina. C'est la première thérapie contre le paludisme. Les découvertes, à la fin du XIXème siècle, de l'agent pathogène et de son mode de transmission changent l'attitude de la communauté médicale vis-à-vis du paludisme. Non seulement on posséde un médicament curatif et préventif, la quinine, mais on peut identifier le parasite et supprimer la transmission de la maladie en éliminant son vecteur.

À partir de 1887, la prévention de la maladie par suppression du maillon intermédiaire, l'anophèle, est considérée comme la base de la lutte antipaludique dans le cadre d'opérations de santé publique planifiées.

Le XIXème et le début du XXème siècle sont marqués en Europe par la disparition du paludisme. En Italie, en 1920, on assiste à l'assainissement des villages (picola bonifica), la protection par moustiquaire, la lutte antilarvaire par empoissonnement des pièces d'eau par *Gambusia affinis* ou par épandage de vert de Paris ou d'huiles minérales, la zooprophylaxie, etc. Le nombre de morts passe de 70 pour 100 000 habitants en 1897 à 1 en 1939 (Najera, 2001). On donne priorité au traitement des cas, et des stocks de médicaments sont prévus pour pallier d'éventuelles épidémies.

Mais une épidémie de paludisme persiste dans les Balkans, en Hollande et surtout en URSS où il y a encore 2 millions de cas en 1941, séquelle de la grande pandémie qui suit la Révolution bolchévique. En Amérique, la lutte antipaludique doit consister en la prévention de l'infection par suppression de la transmission (Hackett et al., 1938).

Le paludisme est proportionnel à la densité des anophèles et la diminution du nombre de piqûres entraîne une baisse du nombre de cas.

En Afrique du Sud, on réalise des pulvérisations spatiales hebdomadaires de pyréthrine (Swellengrebrel et al.,1931). Elles se fondent sur la constatation que la maison est le point de passage obligatoire des anophèles à la recherche de leur hôte, étant donné que l'activité de ces insectes est nocturne. Ce type de traitement est également appliqué au Brésil et en Égypte pour éliminer *A. gambiae*, ainsi qu'à Panama et en Hollande.

I) L'éradication

L'éradication en elle même débute avec la découverte de l'effet insecticide du DDT par Muller en 1939. En effet, la rémanence du produit, bon marché et de manipulation facile, permet de ne renouveler les traitements que tous les six à douze mois. À partir des premiers essais dans la vallée du Mississipi en 1943 (Gahan et Lindquist, 1945), les traitements intradomiciliaires se généralisent aux États-Unis, au Venezuela, en Guyane-Britannique, puis dans le Bassin méditerranéen, l'Inde, le Moyen-Orient, etc.
En 1949, des campagnes débutent à Madagascar, l'Ile Maurice et La Réunion. En 1954, il devient évident que le paludisme est éliminé des États-Unis, du Venezuela, de Guyane-Britannique, d'Italie, de Grèce, de Corse, etc.

Devant ces résultats, la Conférence sanitaire panaméricaine (PASB/WHO) adopte, en 1954, un plan pour l'éradication du paludisme dans les Amériques (OMS,1957). Un programme soutenu par l'UNICEF et le Bureau régional est lancé en Amérique centrale. En 1951, les premiers signes de résistance au DDT sont observés en Grèce chez *A. sacharovi* (Livadas et al., 1953). Ceci incite les Organisations internationales à accélérer les opérations de lutte pour que le paludisme soit éliminé avant que les résistances ne se déclarent.

L'OMS reconnaît les problèmes afférents à l'Afrique, à savoir: comportements d' *A. gambiae*, longueur de la saison de transmission, ubiquité du paludisme et transmission

extrêmement élevées, difficultés de transport et d'administration. Elle décide de différer l'application de l'éradication à l'Afrique et la création de zones pilotes représentatives des différentes régions africaines (Mouchet et al., 2004).

Le terme d'éradication (ex-radicis = éliminer les racines) est un faux sens et tout au plus pouvait-on parler d'élimination (ex-liminis = hors des limites), spatialement restreinte.

II) Les difficultés de l'éradication

Les difficultés de l'éradication sont dues aux facteurs climatiques, aux facteurs humains, aux facteurs vectoriels et à la résistance du vecteur aux insecticides, à la résistance des *Plasmodium* aux médicaments.

2.1 Les difficultés géographiques et climatiques

Les larves d'anophèles se développent dans les régions humides. La présence et le nombre de gîtes larvaires dépendent de phénomènes géographiques: présence de cours d'eau et collections d'eaux stagnantes. Inversement, la sécheresse amène le tarissement des gîtes. Mais l'arrêt saisonnier des écoulements peut entraîner la formation de collections d'eau résiduelle qui entraînent à leur tour une prolifération des moustiques.

La température est un autre facteur influençant l'éradication. En effet, comme nous l'avons vu, la durée du cycle sporogonique de l'anophèle varie en fonction de la température du site dans lequel se déroule le cycle. Le taux d'anophèles infectants dépend de la durée du cycle de reproduction des parasites dans le moustique, durée qui est liée à la température.

La température et l'eau sont donc deux des facteurs climatiques majeurs de l'évolution de la maladie. L'évolution parallèle du paludisme et du climat au cours de l'histoire de l'humanité a bien été étudiée en particulier par Mouchet et al., 2004. Les hypothèses sur l'évolution actuelle et future à court terme du climat auront probablement de fortes implications dans la prise en charge du paludisme dans les décennies à venir.

2.2 Les difficultés liées à l'homme

2.2.1 Agriculture

La déforestation, préalable souvent inévitable à la mise en place d'une agriculture intensive, perturbe les équilibres biologiques en place. *A. minimus* et *A. dirus complex*, espèces vivants dans la forêts, sont défavorisées par la déforestation et tendent donc à disparaître au profit *A. gambiae*, espèce héliophile, préférant donc les zones déforestées. Ainsi on comprend que la déforestation agricole va favoriser le développement d'*A. gambiae* pourvoyeuse de *P. falciparum* et des formes graves de malaria qui lui sont liés.

L'agriculture utilise des engrais pour augmenter la production et protéger les cultures des insectes. Les pesticides (fongicides, herbicides, insecticides) appliqués touchent toute les formes de vie. Ainsi les moustiques, en modifiant certains canaux sodiques de leur paroi cellulaire de façon à empêcher l'accés des pesticides à leur système nerveux, vont acquérir une résistance. Cette altération entraîne également une résistance au DDT, aux carbamates, aux pyréthrinoïdes et aux organophosphorés habituellement utilisés dans la lutte contre les moustiques vecteurs du paludisme.

2.2.2 Elevage

Le bétail est source de sang, donc de nourriture pour les anophèles femelles. Les besoins en eau des troupeaux impliquent des forages. Cet apport d'eau favorise bien sûr la création de gites larvaires, ceci d'autant plus que le piétinements des animaux à sabots crée des trous facilitant la formation de collections d'eau lorsque les pluies reviennent.

2.2.3 Circulation humaine

L'exode rural vers les villes et l'entassement des populations dans les villes vont être à l'origine du paludisme urbain. Les villes sont occupées de plus en plus par des

infrastructures, des habitations, des locaux de stockage, des canalisations, des égoûts etc, lieux où prolifèrent les moustiques. Les nouveaux habitants des villes visitent régulièrement leur village et gardent ainsi le lien avec les vecteurs. Ce type de circulation humaine du parasite a été mis en évidence par plusieurs auteurs: Trape et Zoulami à Brazzaville en 1987 (Trape JF et al., 1987) et par El Sayed et al. à Kartoum en 2000 (El Sayed BB et al., 2000) . Les migrations humaines influent sur la transmission du paludisme. La réduction actuelle de la durée des transports permet à un parasite ou à un vecteur d'atteindre n'importe quel point du globe en moins de 48 heures.

2.2.4 Croyances et Coutumes

Les sociétés humaines, en particulier sub sahariennes et asiatiques, sont organisées selon leur propre règles culturelles et croyances traditionnelles. La maladie peut être dans certain cas considérée comme un sort, une malédiction, et il faut alors, pour la conjurer, aller voir un guérisseur ou un sorcier. Les traitements médicamenteux ne viennent qu'en troisième voire quatrième intention.

2.3 Les difficultés liés aux anophèles

2.3.1 Migrations

L'introduction des anophèles peut se faire par transport actif ou par transport passif (bateau, avions, trains ou camions) comme cela est évoqué au paragraphe précédent. Le transport est dit actif lorsque les moustiques ne bénéficient pas d'aide technique autre que celle du vent pour se déplacer. Ainsi, en 1868, la Réunion a probablement été envahie par des *A. gambiae* entraînés de Maurice par une tempête tropicale (Julvez et al., 1990). Le transport passif par bateaux est limité car même, si les anophèles ne vivent pas plus d'un mois, la durée du voyage ne doit pas dépasser une semaine à dix jours.

L'avion est le moyen le plus important de dissémination des anophèles. Ainsi, à

l'aéroport de Paris Charles de Gaulle, devant l'augmentation du paludisme d'aéroport, en 2001, une recherche de moustiques réalisée dans plusieurs gros porteurs venant d'Afrique de l'ouest, a permis de retrouver des individus *A. gambiae s.s.* (Karch et al., 2001). En fonction des conditions locales, les implantations d'anophèle peuvent ensuite être pérennes ou saisonnières.

2.3.2 Résistances

La dieldrine, produit non irritant, à longue rémanence, est probablement le meilleur insecticide utilisé en traitement intradomiciliaire mais son emploi est devenu caduc en raison des résistances. La résistance à la dieldrine inhibe les récepteurs GABA (gamma-amino-butyric-acid) de l'insecte.

Les résistances au DDT (Dichloro-Diphényl Trichloréthane) et aux pyréthrinoïdes dues au gène kdr (knock down resistance) résultent d'une altération du canal sodium de l'anophèle. Elles peuvent aussi être d'origine enzymatique: le glutathion S-transférase provoque des détoxifications du DDT. Par exemple, la déshydrochlorinase transforme le DDT en DDE moins toxique pour l'insecte.

Les résistances aux organophosphorés et aux carbamates sont de trois origines:
- sensibilité réduite de l'acétylcholinestérase ; l'insecticide ne se fixe plus sur ces enzymes mutés
- à des oxydases qui affectent le noyau thiophosphate du téméphos
- à des carboxyestérases qui affectent les chaînes latérales ; c'est le cas de la résistance au malathion qui n'est généralement pas croisée avec la résistance à d'autres organophosphorés (Davidson, 1982).

Tous ces facteurs n'évoquent que partiellement les difficultés de l'éradication en Afrique et ailleurs.

III) Le contrôle du paludisme

En 1969, l'OMS reconnaît officiellement l'échec de l'éradication. Il lui faudra treize années pour définir la politique du contrôle.
Cette stratégie mondiale de contrôle du paludisme repose sur:
-Prise en charge des cas: diagnostic rapide et le traitement efficace
-Prévention: la planification et la mise en œuvre de mesures sélectives et durables
-Epidémies: prévention, détection et contrôle
-Evaluation : amélioration des capacités locales pour permettre une évaluation permanente de la situation du paludisme.

IV) Les perspectives d'avenir de lutte contre le paludisme

Au delà de cette politique de contrôle, nos recherches bibliographiques nous ont amené à une réflexion sur les moyens d'avenir.

4.1 Aide des pays riches aux pays impaludés

Une aide financière plus importante des pays riches aux pays impaludés afin de diminuer les décès. A noter qu'à ce jour, le Fond mondial a alloué 650 millions de dollars US, ce qui a permis de distribuer 18 millions de moustiquaires et de traiter 23 millions de cas de paludisme par les combinaison thérapeutiques à base d'artémisine (ACT) (www.afrik.com) (voir en annexe).

4.2 Moustiques transgéniques

Un moustique génétiquement modifié (Rasgon J., 2007) a été conçu. Il est porteur d'un gène SM1 (*Schistosoma mansoni* 1) qui empêche le parasite de pénétrer dans l'organisme de l'anophèle. Mais, les expériences de l'équipe américaine ont été menées sur

des souris qui ont été infectées par le *Plasmodium berghei*. L'isolement des moustiques transgéniques réfractaires au *Plasmodium*, ouvre des perspectives à long terme, quand on connaîtra les moyens de les introduire dans les populations « sauvages» d'anophèles.

4.3 Baisse des prix des médicaments

Un travail auprès des laboratoires pharmaceutiques serait judicieux pour obtenir une réduction du prix des médicaments antipaludéens prophylactiques et curatifs.

4.4 Méthodes de diagnostic rapide

Les méthodes de diagnostic, simples et rapides, des *Plasmodium* (Dipstick® ou Paracheck® par exemple) ont fait beaucoup de progrès malgré un coût élevé et un nombre non négligeable (10 % à 20 %) de résultats faussement négatifs.

4.5 Lutte contre les résistances

En ce qui concerne les moustiques: la mise au point de nouveaux insecticides ou d'agents de lutte biologique est pour l'instant au point mort. En ce qui concerne les *Plasmodium*s, la lutte peut se faire par des associations de médicaments antipaludiques contre *P. falciparum* et *P. vivax*:

-le pyronaridine + artésunate à dose fixe est testé sur des jeunes gabonais de 2 à 14 ans atteints de malaria non compliqué à *P. falciparum*. Les résultats obtenus sont prometteurs. (Ramharter M. et al., 2008)

-artémether + luméfantrine contre *P. falciparum* et dihydroartemisine + piperaquine contre *P. vivax* ont été efficace sur les enfants de 6 mois à 5 ans en Papua Nouvelle Guinée. (Karunajeewa H.A et al., 2008)

-artésunate. + amodiaquine est mise au point par le laboratoire pharmaceutique Sanofi

Aventis en mars 2007. Ce médicament ne sera pas breveté, permettant à tous les laboratoires soumis au contrôle qualité de le produire.

Enfin, il existe des espoirs de découvrir des molécules cibles de médicaments et/ou d'insecticides grace au séquençage du génome humain, du génome des *P. falciparum* et du génome d'*A. gambiae*.

4.6 Les vaccins

Il existe trois approches :

- vaccin dirigé contre les formes pré-érythrocytaires (sporozoïtes et formes hépatiques)
- vaccin contre les formes érythrocytaires asexuées
- vaccin contre les stades sporogoniques

Ils ont chacun leurs spécificités et leur mode d'action.

La tendance actuelle de la recherche est la combinaison de plusieurs antigènes qui couvriraient la biologie des différents stades du parasite et de toutes les formes de *Plasmodium* humain. Car selon Richie et Saul (Richie TL et al., 2002), chaque stade du développement du *Plasmodium* exprime différents antigènes et chaque protéine de ces antigènes a un fort polymorphisme. En effet, au cours de l'accés palustre chronique, chaque vague successive de parasites exprime un nouveau variant de l'antigène de surface, permettant la multiplication du parasite en dépit de la présence d'anticorps dirigés contre la vague précédente.

En décembre 2008, Le vaccin expérimental RTS,S/AS02 contre le paludisme mis au point par le laboratoire britannique GlaxoSmithKline (GSK) a pu réduire de 65% à 53% la maladie et les épisodes de crise chez des enfants lors de deux essais cliniques effectués en Afrique, selon deux études rendues publiques (Collins et al., 2008).
La première étude a été menée auprès de 340 enfants de moins d'un an en Tanzanie. Elle a montré une baisse de 65% du nombre d'infections.

La deuxième, auprès de 894 enfants âgés de cinq à 17 mois au Kenya, était destinée à mesurer l'efficacité et la sûreté du vaccin en utilisant un adjuvant différent, censé améliorer la réponse immunitaire au vaccin. Elle a montré que les épisodes de paludisme diminuaient de 53% sur une période de huit mois. Le vaccin, a été testé sur des volontaires aux États-Unis, avant que GSK mette en place en 2001 un partenariat avec l'ONG Malaria Vaccine Initiative (MVI) afin de le tester sur des enfants africains. Au début de 2009 doit débuter dans différents pays d'Afrique, la phase finale des essais cliniques, la dernière avant une demande d'homologation auprès des autorités, afin de confirmer et d'évaluer l'efficacité du vaccin.

Conclusion de la 2ème partie:

Ces perspectives sont prometteuses, tant au niveau de l'éradication du paludisme que du contrôle de la maladie. Même si, jusqu'à présent, l'éradication n'a pas été possible dans le monde, le Programme mondial d'éradication de paludisme de l'OMS n'a pas eu que des côtés négatifs. Il a permis une réduction du paludisme dans les zones impaludées du monde et de la prévalence de la malaria. Il a aussi permis une diminution de la mortalité attribuée au paludisme de l'ordre de 71 à 100 % dans certains pays (aux Philippines, le taux de mortalité due au paludisme passa de 15,6 ‰ à 2,9 ‰ en 1969).

Cette même année à l'Ile Maurice, grâce à la lutte antivectorielle, on trouve seulement 17 cas de paludisme.

3ème PARTIE

L'exemple de l'Ile Maurice

L'île Maurice est situé dans l'Océan Indien entre les latitudes 19°58’ et 20°32’ Sud et entre les longitudes 57°17’ et 57°46’ Est.

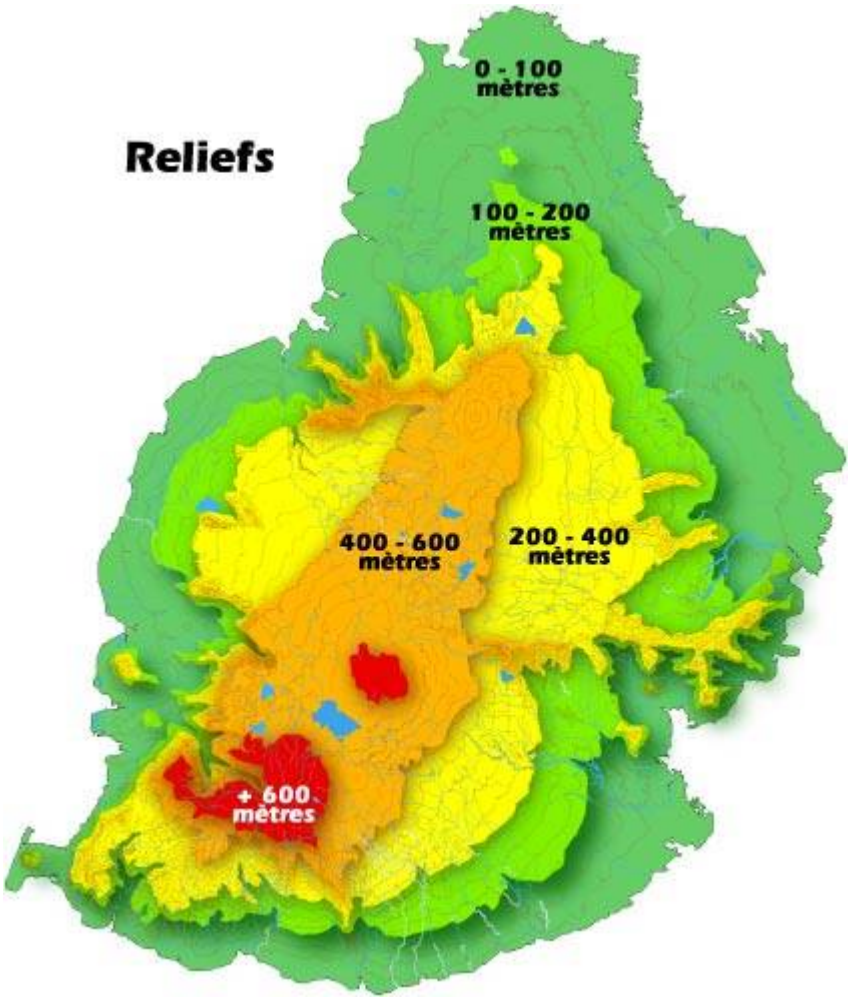
Source: http://www.carte-du-monde.net/10-ile-maurice.html

Elle a une petite superficie d'environ 1850km² et un plateau central dont la partie la plus haute est d'environ 650m au dessus du niveau de la mer.

Plus des deux tiers des terres sont cultivées. Environ la moitié de cette surface est cultivée en canne à sucre, essentiellement sur les côtes. Sur les terres élevées, on trouve des plantations de thé et des forêts de pins.

24 types climatiques ont été répertoriés sur l'île, en fonction de l'humidité et de la température (système Thornthwaite); (Halais & Davy 1968).
Les températures varient entre 22°C en hiver et 28°C en été au niveau de la mer, et de 17°C en hiver à 22°C en été sur les hauteurs du plateau central. La température sur le côté exposé au vent est en générale de 1 à 2°C inférieur à la température correspondante à la même altitude sur le côté non venteux. La température minimale descend en-dessous de 12°C et le maximum dépasse rarement les 30°C à l'ombre. L'intervalle de variation des températures est limité à la valeur très basse de 35%. Ceci reflète le peu de variations saisonnière typique des climats océaniques. (Halais & Davy 1968).
Les vents du Sud-Est soufflent presque toute l'année sauf lors des cyclones estivaux.

La saison des pluies se situe en été (décembre à avril). Cependant il pleut aussi beaucoup pendant les mois d'hiver (mai à octobre), plus particulièrement sur les terres élevées et les régions exposées au vent du Sud-Est. En octobre et novembre les pluies sont plus rares, allant parfois jusqu'à la sècheresse. En générale, les pluies augmentent des régions côtières vers le centre, avec une moyenne annuelle de pluviométrie d'environ 1000mm sur la région la plus sèche qui est l'ouest et jusqu'à 4000mm sur le plateau central. Les taux d'humidité relative varient entre 65 à 90% et atteignent parfois 100% sur le plateau central. Ce plateau a un sommet central qui commence au sud-ouest à environ 600m au dessus du niveau de la mer et se termine à environ 300m au nord-est au dessus du niveau de la mer. Ce sommet est la plus importante ligne de partage des eaux de l'île.



Source: http://www.seeyhoo.com/carte_des_reliefs.php3

Comme il pleut la plupart du temps pendant l'année sur les terres élevées, quelques rivières et ruisseaux descendent du plateau centrale jusqu'à la côte. Les ruisseaux ont des débits torrentiels en amont où les anophèles ne prolifèrent pas. Vers l'aval le débit devient plus doux et une végétation de plantes aquatiques et d'algues flottantes (dont la croissance est probablement favorisée par les égoûts des villages et les engrais des champs avoisinants) apparaît. Les anophèles viennent pondre sur ces algues. Les larves d'anophèles se nourrissent de celles de *Cyprindontidae* comme *Gambusia affinis* et *Lebistes reticulatus* (guppies). A noter que les guppies ont justement été introduits dans les cours d'eau

mauriciens comme prédateurs des larves de moustiques.

L'eau de pluie n'atteint la côte ni par drainage ni par infiltration dans les systèmes souterrains des rivières. Ce système est le résultat de l'origine volcanique de l'île et de sa formation géologique spécifique : des couches souterraines de laves poreuses dans certaines parties du plateau central, un système de cavernes souterraines plus particulièrement sur le versant sud. Le drainage interne est apparemment la raison pour laquelle il y a de nombreuses collections d'eau stagnantes et des marécages non loin des côtes; et quand le paludisme fît surface dans le pays, ces lieux furent les endroits de proliférations des anophèles. Les marais situés sur le plateau central n'ont jamais été colonisés par les *Anopheles gambiae* et c'est le cas encore aujourd'hui.

I) Avant 1911

1.1 Etat des connaissances sur le paludisme

500 avant J.C. : des écrits chinois, grecs, arabes et romains évoquent la décimation d'armées entières atteintes de fièvre récurrente après des séjours en régions humides.
16ème siècle : de nombreux écrivains font la relation entre les symptômes et la présence de marécages à proximité.
17ème siècle : la quinine arrive en Europe et apparaît efficace contre la maladie
1880 : Le Français Charles Louis Alphonse Lavéran met en évidence le rôle du parasite protozoaire *plasmodium* falciparum dans la maladie.
1897 : Le Dr Ronald Ross met en évidence le mode de transmission de ce parasite par l'anophèle et publie par la suite ses travaux sur les techniques de prévention de la transmission de la maladie .

1.2 Situation du Paludisme à Maurice

En 1865, les premiers cas d'une fièvre de cause inconnue sont déclarés à Maurice. En 1867 des épidémies meurtrières ravagent l'île (Antelme F.,1888).

La mortalité cette année atteint 12% de la population. Ce taux était de 3.2% en 1866. Concernant le paludisme, les premiers chiffres date de 1867 : sur une population de 360378 personnes, 31920 décès sont dus au paludisme (Rankine A., 1951) . Dès lors, de nombreuses hypothèses sont proposées avant les découvertes du docteur Ronald Ross en 1889.

Depuis 1866 et pendant les vingt ans qui ont suivi, les commissions qui sont mises en place à Maurice, ne trouvèrent pas la cause de ces décès. Du fait de la proportion importante de la population indienne à Maurice et de l'existence de symptômes identiques en Inde, la maladie est nommée un temps la «Bombay fever».

Le lien ayant été fait avec le moustique et son lieu de reproduction (l'eau), dès le début du 20eme siècle d'importantes sommes d'argent sont dépensées par le gouvernement colonial pour l'amélioration des surfaces de drainage, le nettoyage des forêts, l'assèchement des marécages et la distribution de quinine. L'épidémie semble contrôlée. Mais en 1906 une autre commence.

Ainsi, jusqu'en 1906, l'importante prévalence de la malaria affecte l'économie du pays: Les hommes sont de plus en plus faibles et malades et ne peuvent plus travailler efficacement dans les champs. Comme les anglais ont à cette époque pour souci majeur la production de sucre, ils demandent au docteur Ross un rapport (Ross R., 1908) sur les méthodes possibles pour obtenir un meilleur contrôle de la maladie. Il arrive sur l'île en 1907 et y passe un an.

1.3 Moyens de lutte contre le Paludisme

Les recommandations issues de ce rapport sont les suivantes:

-Drainage de l'île
-Reforestation
-Nettoyage des berges des rivières

-Déplacement des villages avoisinants les marécages et rivières

-Bon fonctionnement du système sanitaire

-Moustiquaire sur chaque lit et sur chaque porte et fenêtre

-Mise en place de feux de camp à la nuit tombée près des habitations

-Arrosage de pétrole sur les bords des mares, marécages, ruisseaux et rigoles

-Administration journalière de quinine à tous: à l'école, dans les bureaux dans les prisons et les hôpitaux

En pratique, Ross (Ross R., 1908) a pu mettre en place 3 mesures préventives :

1.Réduction de l'anophèle

Par le drainage des marécages et des lacs et l'introduction de '*gambusia*', un poisson qui mange les larves de moustiques.

Source: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gambusia_affinis_01.jpg

2.Traitement des patients

Par l'administration de quinine à visée curative et en prophylaxie.

3.Isolation

Toutes les personnes infectées sont isolées des moustiques et transférées loin des zones infestées. Toute personne pénétrant en zone infestée est examinée.

1.4 Résultats

De 1905 à 1909, le taux de mortalité lié au paludisme pour 1000 habitants est de 15,23 contre 88,6 pour 1000 en 1867. Il s'agit des premiers chiffres connus.

II) De 1911 à 1924 : un contrôle progressif

2.1 Etat des connaissances sur le paludisme

En 1922, le dernier des quatre plasmodies (les trois étant *Plasmodium vivax*, *malariae* et *falciparum*) humaines, *Plasmodium ovale*, est découvert par Stephens. Environ 50 ans après la découverte de Laveran, et après la découverte des quatre plasmodies, le scepticisme est encore de mise dans les écrits médicaux. On peut, par exemple, trouver dans une encyclopédie médicale de 1921 une discussion à propos de ces parasites : « On discute encore cependant si, comme le veut Laveran, il s'agit d'un même animal se présentant sous trois formes diverses (en d'autres termes, si c'est toujours l' *Haemamoeba malariae* que l'on distingue en parva, agent de la fièvre tropicale ; en tertiana, agent de la fièvre tierce ; et en quartana, agent de la fièvre quarte) ou si l'on doit admettre trois espèces bien distinctes : *Plasmodium proecox*, de la fièvre tropicale ; *Plasmodium vivax*, de la fièvre tierce bénigne ; *Plasmodium malariae*, de la fièvre quarte
(Josserand M., 2000).

2.2 Situation du paludisme à Maurice

Les conseils de Ross sont mal suivis du fait d'un manque d'information à la population qui n'est donc pas motivée, pas assez consciente, ni du danger, ni de l'intérêt de suivre les recommandations de Ross (Ross R., 1908) :

- Observance aléatoire de la prise de Quinine

- Travaux de nettoyage et de drainage effectués de manière discontinue

2.3 Moyens de lutte contre le paludisme

Pendant cette période de 1911 à 1924, l'évolution des moyens de lutte est marquée par les éléments suivants :

-Généralisation de la distribution de quinine,
-Meilleure formation des employés de l'unité antimalarique et du personnel médical. les équipes antimalariques semblent plus méticuleuses et persévérantes. L'acquisition d'une expérience de terrain est probablement un facteur important également.
-Formations pour les enseignants des écoles. Objectif : sensibiliser la population via les enfants.
-examens sanguins et visites médicales régulières des écoliers
-investissement financier plus important du gouvernement pour la réalisation des travaux.

2.4 Résultats

A partir de 1913 il existe une baisse du nombre de cas de paludisme. Les chiffres de cette époque sont rares mais la consultation des écrits (Rankin A., 1951) permet cependant de recueillir quelques indices : 618 décès dus à la malaria en 1913.
L'hypothèse communément admise pour expliquer la diminution des cas à cette période est celle d'une hausse des températures et d'une diminution des pluies. D'ailleurs, dans les premiers mois de la même année on note des petits pics malariques en rapport avec des épisodes de pluies intenses.

En 1915, les fortes pluies et les nombreux cyclones font momentanément augmenter l'intensité de l'épidémie.
Ce n'est qu'après 9 ans de travaux, que l'unité antimalarique obtient finalement des résultats significatifs. En effet trois mille cas de malaria sont enregistrés en 1920 contre seulement 1739 en 1924 .

Périodes	1910 à 1914	1915 à 1919	1920 à 1924
Taux de mortalité* annuel moyen pour 1000 habitants	11,59	9,8	7,77

*du au paludisme

III) De 1924 à 1948 : Contrôle ou Eradication

3.1 Etat des connaissances sur le paludisme

En 1931, la description dans un traité médical des manifestations du paludisme ne fait état que de la fièvre. L'auteur note les prodromes inconstants suivants: "courbatures, lassitude, urines chargées et violent mal de tête". Puis il décrit les trois stades successifs de frisson, chaleur, et sueur. La périodicité des accès fébriles est classée en quotidienne, tierce, quarte ; s'y ajoutent des formes cliniques non habituelles mais possibles : la fièvre doublée (consistant en deux accès dans la même journée), la fièvre quintane, sextane, septane, octane . Dans le chapitre de l'accès pernicieux, il est fait mention de coma, délire, convulsions, paralysies, vomissements, diarrhées, douleur abdominale et anurie.

Dans le paludisme " chronique ", l'auteur parle de l'anémie qui est un des premiers symptômes pour lui : "Les malades atteints de fièvre paludéenne sont vite en proie à l'anémie". La splénomégalie est consignée, ainsi que l'hépatomégalie, la cachexie, l'état de "congestion pulmonaire", et le "teint jaune et cireux des gens de retour des colonies".

En 1944, Hackett met en place une méthode de mesure du degré d'endémie paludéenne : l'indice splénique, suivant une échelle qu'il établit (Josserand M., 2000).
Dans la littérature, des auteurs eux-même malades ont raconté leur symptômes, comme Ronsard, qui dut en mourir, et qui " attend que ses veines se séparent de cette horrible fièvre quarte qui consume son corps et son cœur et le font vivre dans une extrême langueur ".

3.2 Situation du Paludisme à Maurice

En 1927, un certain Malcolm Mac Gregor visite l'île. Il réforme la campagne antimalarique de Ross et divise l'île en section. A chaque section, il attribue une équipe de vingt hommes. Ces équipes ont pour but de maintenir les travaux déjà mis en place (Mc Gregor M.,1927). Depuis le début de la campagne jusqu'en 1930, les résultats des travaux sont convaicants. En effet, la baisse de la mortalité est constante. En 1931, un cyclone dévaste l'île ruinant ainsi les travaux entrepris. Cette même année, la situation de l'île est revue et de nouvelles mesures sont mise en place.

3.3 Résultats

Le manque d'organisation des équipes mises en place, le manque de personnel, de moyens et de motivation des équipes et des populations expliquent des résultats décevants. En particulier, entre 1925 et 1945, soit en 20 ans, il n'y a aucune variation significative du taux de mortalité spécifique au paludisme à Maurice (Tableau 1).

Tableau 1

Périodes	1925 à 1929	1930 à 1934	1935 à 1939	1940 à 1944
Taux de mortalité* pour 1000 habitants	5,14	7,49	5,14	6,37

*dû au paludisme

Toutefois, premier espoir sur cette période, en 1948, on note 46395 cas de paludisme pour 59107 cas en 1944.

IV) De 1948 à 1952 : vers l'éradication

4.1 Etat des connaissances sur le paludisme

En 1948, Short, Garnham, Covell et Shute identifient les formes tissulaires intrahépatocytaires des hématozoaires (corps bleu), ils identifient le cycle hépatique chez le singe. Ils prouveront par l'inoculation d'un broyat de 500 *Anopheles maculipennis* infectés par *Plasmodium cynomolgi*, qu'ils se développent dans des hépatocytes. Chez l'homme, ils en font la preuve par une biopsie hépatique effectuée le septième jour après une inoculation intraveineuse de 200 glandes salivaires de moustiques porteurs.

Des étapes tissulaires de *Plasmodium falciparum* (Short, 1949), *Plasmodium ovale* (Garnham, 1954), *Plasmodium malariae* (Bray, 1959) sont découvertes plus tard. Ils permettent ainsi de compléter la connaissance du cycle du parasite et d'expliquer les rechutes de la maladie observées dans certaines formes plasmodiales (Josserand M., 2000).

4.2 Situation du paludisme à Maurice

La population mauricienne augmente: les naissances excédent nettement les décès. En 1949, l'île subit des inondations continues qui, en favorisant un drainage permanent de l'eau (qui n'est donc plus stagnante), gênent la reproduction des moustiques. De plus l'unité antimalarique poursuit son travail d'assèchement des sites de reproduction du moustique.

4.3 Moyens de lutte contre le paludisme

En 1948 le gouvernement Anglais décide de traiter les maisons par des insecticides (DDT dichloro-diphényl-trichloroéthane, hexachlorocyclohexane (HCH ou BHC), ou Gammexan).

Il fait un nouvel effort financier (Proag N., 1988). Des recherches rigoureuses sont réalisées pour déterminer les types d'insecticides les plus efficaces, sur quelles espèces d'Anophèles ils agissent (*A.arabiensis*, *A.gambiae* et *A.funestus*…), par quels mécanismes (action répulsive, délai de l'action insecticide, rémanence du produit..).

Ce travail de pulvérisation insecticide dans les maisons est probablement l'origine d'un net recul de la malaria à Maurice, principalement grâce à la disparition de l'environnement immédiat des habitants, de l'espèce *A. funestus.* La presse commence à publier des informations sur les risques et les moyens de prévention du paludisme: la population se sent de plus en plus concernée et impliquée dans la lutte contre le fléau.

4.4 Résultats

Du coté de la prise en charge médicale des malades, les progrès sont importants et permettent de mieux soigner les cas résiduels de paludisme, limitant là aussi le nombre de décès. De fait *A.funestus* disparaît complètement de l'Ile Maurice et *A.gambiae* n'est retrouvé que dans les zones côtières.

Le nombre cas de paludisme va ainsi diminuer continuellement tout au long de cette période. En 4 ans (Verdrager J., 1964 et Rankine A., 1951) on passe de plus de 46000 malades en 1948 à seulement 23 malades en 1952. (voir Tableau 2)

Tableau 2

Années	1948	1949	1950	1951	1952
Nombre de cas de paludisme	46395	23746	6021	1255	23

V) De 1952 à 1976 : « L'éradication »

5.1 Etat des connaissances sur le paludisme

L'halofantrine (Halfan®) qui appartient aux phénantrènes-méthanols est synthétisée en 1941-1945 et utilisé en thérapeutique à partir de 1971 (Josserand M., 2000). Il est principalement utilisé en traitement curatif. Redécouverte dans les années 1970 de l'artémisine extraite du Qingaoshu qui est connue et utilisée par les Chinois depuis plus de deux mille ans. Au cours de la guerre du Vietnam, les premiers essais cliniques de la méfloquine (Lariam®), qui est connue depuis la deuxième guerre mondiale, sont effectués par les Américains (1971).

5.2 Moyens de lutte contre le paludisme

Les insecticides sont testés afin d'optimiser leurs effets en fonction des sous espèces d'anophèles et des conditions d'utilisation (Proag N., 1988). L'expérience de terrain des équipes de lutte contre le paludisme est également de plus en plus importante.

5.3 Résultats

On assiste à la disparition de *A. funestus* et à une diminution rapide du nombre de cas de paludisme. En 1960, le cyclone Carol apporte les conditions climatiques favorables au dèvelopement des anophèles et on atteint un nombre record de 1179 cas de paludisme (Histogramme 1). En 1967, on retrouve le dernier cas connu de paludisme à *P. falciparum* à Maurice. Il faut attendre 1973 pour que l' Organisation Mondiale de la Santé certifie l'éradication du paludisme à l'île Maurice.

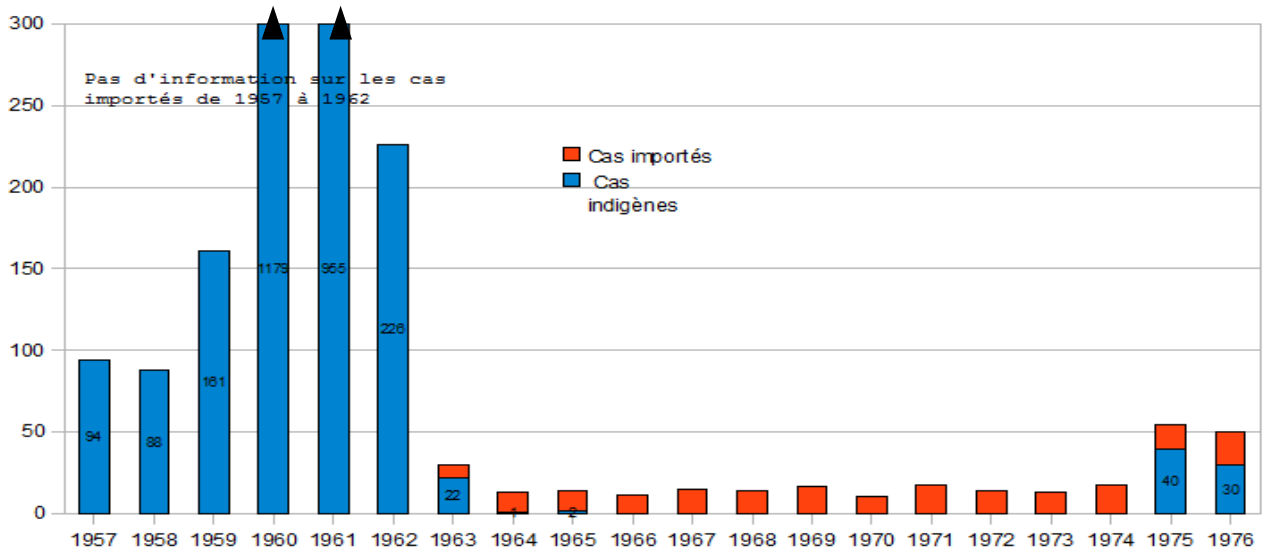
Au début de l'année 1975, une ré-augmentation des cas de paludisme s'explique par plusieurs facteurs :

- plusieurs cyclones favorisent les accumulations propices à la prolifération des anophèles
- arrivée de nombreux travailleurs étrangers impaludés

- retards dans la détection des cas de paludisme

Ainsi cette résurgence de paludisme s'est essentiellement localisée à Roche Bois (à côté de la capitale Port-Louis) et dans l'ouest de l'île, à proximité du port où les travailleurs immigrants résidaient.

Histogramme 1: Cas de paludisme répertoriés à Maurice de 1957 à 1976



Cas importé: cas provenant d'une zone impaludée.

Cas introduit: cas secondaire à un cas importé.

Cas indigène: cas infecté localement

VI) De 1976 à 1985 : ne pas baisser la garde

6.1 Etat des connaissances sur le paludisme

En 1976, a lieu la première culture *in vitro* de *Plasmodium falciparum* par Trager et Jensen. Cette même année, des scientifiques israéliens (Josserand M., 2000) découvrent le Bti (*Bacillus thuringiensis var israelis* H-14) en observant que de nombreuses larves de moustiques meurent dans certains étangs. Des prélèvements d'eau leur permettent d'isoler le bacille. Le Bti peut tuer des larves de moustiques mais son coût est prohibitif.
Des chercheurs de l'institut de médecine tropicale Alexander von Humboldt de Lima au Pérou tentent, en 1988, de multiplier cette spore bactérienne en la faisant fermenter à l'aide de fruits locaux comme la banane ou l'ananas.
La noix de coco s'avère être le meilleur choix. Un coton-tige imbibé de Bti est inséré dans la noix par un trou percé dans la coquille, on bouche le trou avec de l'ouate, puis on le scelle avec de la cire à bougies. La noix de coco possède les acides aminés et les hydrates de carbone nécessaires à la reproduction de la bactérie. Après 2 à 3 jours de fermentation, on ouvre les noix de coco et on verse leur contenu dans les étangs infestés. Les larves de moustiques consomment alors les bactéries en même temps que les algues, le bacille les tue en détruisant leur muqueuse gastrique. Cette technique est peu onéreuse et non nuisible pour l'environnement. Lors d'essais, le Bti a détruit la quasi-totalité des larves d'un étang et stoppé leur reproduction pendant 12 à 45 jours (Josserand M., 2000). Deux ou trois noix de coco suffisent pour traiter un étang moyen. « Sur le terrain, la noix de coco peut remplacer la boîte de Pétri et le laboratoire. » (Palmira Ventosilla, microbiologiste et chef de l'équipe de recherche.)

Lysenko formule en 1976-78 une théorie sur le polymorphisme des sporozoïtes de *Plasmodium vivax*. Bray et Garnham pensent que quelques sporozoïtes restent latents dans le foie (hypnozoïtes) et sont responsables des reviviscences. Ils élucident ainsi en 1982 la question de ces accès survenant à distance.

6.2 Situation du paludisme à l'île Maurice

La situation du paludisme se déteriore et atteint des proportions épidémiques en 1980. Une expertise est demandée à l'OMS (Histogramme 2). Au début du projet de l'OMS en 1984, il y avait 143 cas de malaria, dont 102 cas indigènes. En 1985 seulement 54 cas sont recensés dont 16 cas indigènes: le nombre de cas importés dépasse celui des cas indigènes (Histogramme 2).

Pour comprendre l'origine de ces cas indigènes, on réalise, entre autres travaux, des prélèvements des eaux de pluies accumulées sur les toits, à la recherche de larves d'anophèle. On trouve des larves d'*Anopheles arabiensis* dans ces eaux de pluies dans 29% des cas. La corrélation avec la présence de cas de paludisme indigène au sein des maisons concernées est nette.

Pourquoi y a-t-il de l'eau sur les toits à Maurice ? L'histoire remonte en février 1960, le cyclone prénommé Carol avec des rafales ayant atteint les 160 km à l'heure, avait causé des dégâts importants sur l'île (Histogramme 2). De nombreuses maisons avaient été détruites. Les gens qui avaient les moyens financiers réalisèrent alors des constructions plus résistantes aux cyclones, en parpaing. La nécessité d'une bonne résistance aux cyclones, donc un minimum de prises au vents, imposa à ces construction d'avoir des toits plats (Gopaul A.R et al.,1988).

En 1974, un boom économique survient, en corrélation avec le prix élevé du sucre sur les marchés mondiaux. Certaines personnes, plus particulièrement des planteurs de cannes à sucre dans les zones rurales, gagnent assez d'argent pour améliorer leurs conditions de vie. Ils commencent eux aussi à construire des maisons plus confortables. Les huttes de boue et de paille laissent place dans un premier temps à des cabanes de bois et de tôles. Ces structures facilement détruites par le feu ou les termites sont progressivement remplacées par des maisons en parpaing, toujours au toit plat (appelé aussi toit en terrasse) dans les années 80.

Source:www.wikipédia.fr

La construction de ces maisons surmontées d'une terrasse a cependant l'inconvenient majeur de permettre la constitution de retenues d'eau sur le toit, endroits idéaux pour la prolifération de *Anopheles arabiensis*, le vecteur local de transmission du paludisme. Lorsque cette évidence apparait à la lumière des travaux de l'OMS, les mesures correctives sont progressivement mises en place.

L'utilisation du larvicide Temephos (Abate®) sur les toits a un succès partiel car il pleut de manière intermittente dans la plupart des régions, surtout en été, et seulement quelques maisons ont accès à leur toit. Des briques d'Abate® constituées de sable, ciment et d'émulsion d'Abate® concentré sont préparées; mais leur effet sur l'eau des toits ne dure pas assez pour être efficace. Au départ elles sont sphériques, environ 4cm de diamètre, mais comme les étendues d'eau sont en général de moins de 4cm de profondeur, seule une partie de la sphère est en contact avec l'eau (Gopaul A.R et al.,1988).
On fabrique alors des briquettes sous forme de disque d'environ 1cm d'épaisseur et 5cm de diamètre, afin que la surface totale soit en contact avec l'eau.
Malgré cela, le contrôle des larves de moustiques ne dure pas et le projet est abandonné.

Le poisson mangeur de larves *Lebistes reticulatus*, est introduit sur les toits. Ces poissons, lâchés dans des flaques d'eau de 2 cm de profondeur, ne survivent que quelques jours. Un autre poisson, le *Tilapia* est introduit par les habitants sur les toits de deux

maisons, aucune larve de moustiques n'est retrouvée. Les études réalisées par la suite vont déterminer que, pour permettre la survie, donc l'efficacité de ces poissons, l'étendue d'eau doit être relativement profonde. Il ne doit y avoir ni algue, ni feuille morte, car les larves peuvent en faire des abris.

6.3 Moyens de lutte contre le paludisme

L'OMS établit alors un plan d'action :

1.Amélioration du système de surveillance
2.Pulvérisation de DDT, à l'intérieur des domiciles pendant une période de plus de 3 ans
3.Opération de dissémination d'insecticides dans des régions spécifiques
4.Utilisation de larvicide
5.Gestion de l'environnement
6.Renforcement des services d'entomologie et de laboratoires
7.Education de la santé
8.Provision pour un support logistique

L'éducation de la santé, via radio et télévision est entreprise, pour convaincre les gens de ne pas laisser l'eau stagner sur leurs toits, et les tentatives pour renforcer les contrôles au niveau des toits sont efficaces.

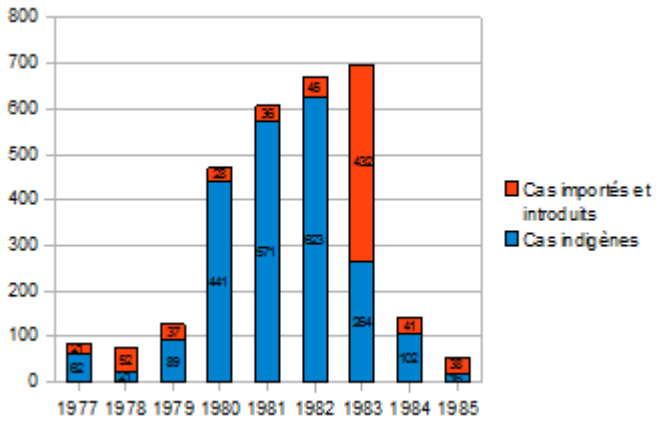
Quand les étendues d'eau des toits sont dues aux gouttières bouchées, on demande aux habitants de les déboucher. Les larves qui sortent avec l'eau ne meurent pas une fois au sol, et le développement des larves peut continuer dans l'eau sur le sol si la flaque formée ne s'asséche pas rapidement. De plus, les larves viennent respirer à la surface de l'eau, si bien que de répandre un produit huileux qui formant une pellicule imperméable, peut les tuer (www.wikipédia.org/anophèle).

Pour ces raisons, on conseille aux habitants d'étendre du kérosène sur l'eau des toits avant de les vider.

6.4 Résultats

Après l'intervention de l'OMS en 1985, nous assistons à une diminution des cas indigènes. En 1982, pic de cette nouvelle épidémie, 623 des cas liés au paludisme sont des cas indigènes, contre 16 seulement en 1985 (Histogramme 2).

Histogramme 2: Cas de paludisme répertoriés à Maurice de 1977 à 1985



VII) De 1985 à 1994: Surveillance

7.1 Etat des connaissances sur le paludisme

La méfloquine est un dérivé de quinoline-méthanol, structurellement proche de la quinine (Josserand M., 2000). Son introduction en thérapeutique et prévention du paludisme a lieu en 1986. Dès sa mise sur le marché, l'importance des ventes a témoigné du besoin qui existait du remplacement des antipaludiques inefficaces sur les *plasmodium* chimiorésistants ou peu maniables.

Disponible en France depuis 1993, l'arteméter (Paluter®), est disponible en autorisation temporaire d'utilisation à titre nominatif (ATU). Alors que ce traitement est indiqué dans le traitement urgent des accès à *Plasmodium falciparum* résistant aux amino-4-quinoléine et à la quinine, il faut plusieurs jours pour l'obtenir après avoir fait la demande d'autorisation, via une pharmacie hospitalière.

En 1993, en utilisant la noix de coco comme milieu d'incubation, trois collectivités du Nord du Pérou produisent le Bti et le répandent dans les milieux de reproduction larvaire.

7.2 Situation du paludisme à Maurice

A Maurice, le problème résiduel est essentiellement constitué par le paludisme d'importation. Le nombre des cas importés augmente à partir de 1985 et se maintient pendant la période 1990-1994 (Tableau 10).

Cette croissance a plusieurs causes:

1. Une augmentation du flux des passagers, mauriciens et étrangers, en provenance des zones d'endémie. Les voyageurs viennent principalement d'Inde, de Madagascar, des Comores et d'Afrique Continentale.

2. La situation d'endémie des différents pays pourvoyeurs de cas importés.

3. Le plein emploi nécessitant des travailleurs étrangers, dont un nombre important vient de pays impaludés. Ils sont employés dans des usines de textiles, le bâtiment, les travaux de génie civil et dans la restauration.

Les espèces plasmodiales varient selon la région d'origine des cas. Pour la période 1985-1994, sur un total de 619 cas importés, 68.5% était de l'espèce *Plasmodium falciparum* (parfois en infection mixte), 28.6% de *P. vivax*, 2.6% d'infection mixte et 2.9%

non identifiés. Il n'y avait aucun cas de *P. ovale* ou de *P. malariae*.

7.3 Moyens de lutte contre le paludisme à Maurice

Les moyens de lutte consistent en la surveillance, la lutte anti-vectorielle, la chimioprophylaxie, la surveillance des frontières, le traitement et le suivi médical.

7.3.1. La Surveillance

7.3.1.1 Le Dépistage Actif

Le pays est divisé en secteurs; à chaque secteur est affecté un agent de surveillance qui passe régulièrement à domicile. Pour tout cas de fièvre - présente - ou récente il prélève une goutte épaisse de sang sur lame. Ceci définit le dépistage actif (Tableau 5).

L'agent visite aussi les voyageurs venant de zones impaludées, répertoriés par le service de surveillance à l'aéroport.

L'objectif du dépistage actif est de:

1. dépister et traiter précocément les cas indigènes ou importés qui pourraient relancer une chaîne de transmission;

2. mettre en évidence la poursuite de la transmission et l'identification des foyers actifs

Cette méthode représente environ 50% du nombre total de lames prélevées et est à l'origine de la découverte de 2 à 9% des cas de paludisme (Tableau 5).

TABLEAU 5

Dépistage Actif
(1990-1994)

	1990	1991	1992	1993	1994(oct)
Total des lames de goutte épaisse	67673	60018	74718	67266	49241
Nombre de lames D/A *	32505	28168	30548	29542	20464
% du total	48,00%	46,90%	40,90%	43,90%	41,60%
Total des cas dépistés	54	48	66	54	60
Cas dépisté par D/A *	1	2	6	1	3
% cas dépisté par D/A *	1,9%	4,2%	9,1%	1,9%	5%

Source : Malaria Control Unit Statistics, Ministry of Health, Mauritius

D/A*: Dépistage actif

7.3.1.2 Le Dépistage Passif

Le dépistage passif se fait dans les hôpitaux, les centres de santé, les cliniques, les laboratoires. Les patients se rendant à l'hôpital se font dépister par prélèvement de goutte épaisse sur lames.

La rentabilité du dépistage passif est supérieure à tous les autres modes (Dépistage actif, dépistage dirigé, dépistage du paludisme transfusionnel (Tableau 5 et Tableau 6).

TABLEAU 6

Dépistage passif
(1990-1994)

	1990	1991	1992	1993	1994
Total lames obtenues	67673	60018	74718	67266	49241
Nombre de lames D/P *	380	388	719	757	538
% du total	0,6%	0,6%	1%	1,1%	1,1%
Total cas dépistés	54	48	66	54	60
Cas dépistés par D/P*	2	7	11	12	13
% cas dépistés par D/P*	3,7%	14,6%	16,7%	22,2%	21,7%

Source : Malaria Control Unit Statistics, Ministry of Health

D/P*: Dépistage passif

Ce dépistage permet de révéler entre 3 et 22% des cas de paludisme (Tableau 6). Malgré une obligation règlementaire, le corps médical n'applique pas le dépistage systématique demandé pour les cas de fièvre. Le nombre de lames examinées grâce au dépistage passif reste donc faible. C'est pour pallier à cette insuffisance que le mode dépistage dit passif activé est alors mis en place (Cf Paragraphe suivant).

7.3.1.3 Le Dépistage Passif Activé

Les agents de surveillance interviennent dans les centres de santé et prélèvent des gouttes épaisses à tous les patients fébriles. Leurs interventions sont régulières dans les

zones à risques et épisodiques dans les autres régions. Ce type de dépistage permet de recueillir environ 18 à 20% de la totalité des lames prélevées. Le dépistage passif activé a permis la découverte de 22% du total des cas dépistés de 1990 à 1994.

7.3.1.4 Le Dépistage Dirigé

C'est ainsi que sont regroupées les lames prélevées lors des enquêtes qui sont faites dans les foyers de paludisme, après détection d'un cas.

7.3.1.5 Dépistage du paludisme transfusionel

Appliqué dans des centres de transfusion sanguine, il a été abandonné en 1982 pour cause de rareté de cas.

7.3.1.6 La surveillance des voyageurs

Le contrôle effectué à l'arrivée à l'aéroport et au port recense les voyageurs en provenance direct ou indirect des pays impaludés, et ceux y ayant séjourné pendant les six derniers mois. On note leurs noms et adresses à l'île Maurice, puis ces fiches sont transmises aux agents de surveillance des différentes régions concernées. Ces agents visitent les voyageurs et prélèvent une goutte épaisse sur lame. La première visite s'effectue dans les 48 heures suivant la réception de la fiche, puis trois fois à quinze jours d'intervalle.
Le nombre de lames collectées par cette filière de 1990 à 1994 représente en moyenne 30% du total des lames prélevées pendant cette période. Ce dépistage a permis la découverte de 83% des cas en 1990, de 37% et 40% des cas en 1993 et 1994 respectivement.
Le contrôle sanitaire de cette population de voyageurs se heurte a des difficultés importantes. Certains d'entre eux refusent de coopérer avec l'agent de santé ou préfèrent consulter leur médecin traitant. Les étrangers, quant à eux, sont mobiles, dispersés dans l'île, avec une adresse souvent incertaine.

Parfois, l'agent de santé n'a pas de contact direct avec les touristes séjournant dans les hôtels. Il doit se contenter d'informations provenant du personnel médical attaché à l'hôtel. Enfin, un nombre important d'étrangers quittent le pays avant les visites. Finalement, malgré toutes ces difficultés, très peu de mauriciens échappent à ce système de surveillance : 0,46% en 1994.

7.3.1.7 L'étude des lames

Les lames obtenues (Tableau 7) par ces différentes méthodes de dépistage sont acheminées au laboratoire pour être examinées. Le personnel du laboratoire étudie en priorité les gouttes épaisses prélevées:

- chez le sujet présentant des symptômes évocateurs
- dans les zones de transmission active
- chez le voyageur à risques

Une double lecture est systématiquement pratiquée pour 5 à 10% des lames négatives, afin de contrôler la fiabilité des résultats.
Toute lame positive est immédiatement signalée au poste sanitaire qui l'a prélevée, afin que le patient reçoive au plus tôt le traitement curatif.

Tableau 7

RESUME DES DIFFERENTES ACTIVITES DE SURVEILLANCE

	1987	**1988**	**1989**	**1990**	**1991**	**1992**	**1993**	**1994**	**1995**
T.A.E.H*	8%	8,2%	7%	6,3%	5,5%	6,2%	5,6%	5,3%	4,3%
I.P.A**	0,12%	0,16%	0,08%	0,05%	0,05%	0,05%	0,04%	0,06%	0,04%

Source: Malaria Control Unit Statistics, Ministry of Health

* Taux annuel d'examens hématologiques (pourcentage de lames prélevées annuellement)

** Indice parasitaire annuel (pourcentage de patients examinés présentant des hématozoaires dans le sang)

Pour tout cas de *Plasmodium falciparum* l'épreuve de chimiorésistance in vivo de 7 jours avec contrôle quotidien de la parasitémie est faite.

Les enquêtes épidémiologique et entomologique établissent l'origine du cas, et permettent de classer le cas en indigène, importé ou introduit. La surveillance et le traitement qui seront appliqués à ces foyers diffèrent suivant le contexte épidémiologique. (Tableau 8).

Tableau 8

EPREUVE IN VIVO DE 7 JOURS - CAS RESISTANTS

Cas Résistants	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993
RI*	-	-	8	8	4	1	3	2	6
RII**	-	-	-	2	-	-	1	3	1
RIII***	1	-	1	-	3	-	1	-	-

Source of data: Malaria Control Unit Statistics, Ministry of Health

*: cas indigènes
**: cas importés
***: cas introduits

7.3.2 Lutte anti-vectorielle

7.3.2.1 Lutte imagocide

La lutte contre les adultes se fait par la pulvérisation à l'intérieur des maisons de DDT 2g/m². L'*Anopheles arabiensis* est toujours sensible au DDT, malgré une faible résistance dans l'ouest de l'île.

On procède par :

1. Une pulvérisation dans un périmètre de 500 mètres autour des cas autochtones, des cas introduits et en milieu urbain. Les étables et les bâtiments en bois sont traités avec de la poudre mouillable à 75%, et les bâtiments en dur avec de la DDT (technical 100%) dissoute dans du kérosène (Tableau 9).

2.Tous les bâtiments d'un village ou d'une région sont traités si

(a) un nouveau cas autochtone a été repertorié ou des cas ont été signalés régulièrement pendant une période de 3 ans.

(b) trois cas ou plus sont répertoriés dans les différentes régions.

A Maurice, traditionnellement, les familles réalisent leur « grand nettoyage de printemps » avant les fêtes de fin d'année, période qui correspond au début de la saison de transmission du paludisme. Pour éviter la destruction des produits appliqués par cette tradition, les foyers actifs sont donc traités juste après ce grand nettoyage, en janvier et ce pendant 3 années consécutives.

TABLEAU 9

Nombre de bâtiments traités et DDT utilisée

(1985 - 1994)

Années	Nombres de bâtiments traités	DDT 100% (kg)	DDT 75% (kg)
1985	23184	1381	1331
1986	10982	828	539
1987	3408	361	137
1988	4145	1407	435
1989	2775	987	516
1990	333	38	6
1991	253	25	12
1992	1802	86	535
1993	2301	710	191
1994	2888	134	863

Source of data: Malaria Control Unit Statistics, Ministry of Health

Les enceintes du port et de l'aéroport sont aussi traitées à intervalle régulier, tous les 6 mois. La pulvérisation de DDT devient de plus en difficile. En effet, la population accepte mal les pulvérisations à l'intérieur des domiciles et les refus sont de 55% en 1992. Les mauriciens ont tendance à lessiver les murs dans les semaines qui suivent les pulvérisations. Une autre alternative est alors discutée; celle du remplacement de la DDT par des pyréthrénoïdes synthétiques. Mais ces derniers restent assez couteux.

7.3.2.2 Lutte anti-larvaire

Les principaux élements sont les suivants :

1.Traitement des gîtes semi-permanents avec du Temephos (Abate®) au dosage de 2ppm à intervalle régulier de 2 semaines.

2. Drainage et comblage des marécages.

3. Nettoyage des cours d'eau.

4. Education à la santé au niveau régional pour que les gens suppriment les gîtes artificiels autour de leurs maisons :
-ornières
-réservoirs d'eau non abrités du soleil
-eau accumulée sur les toits plats mal drainés des maisons en dur.

5. Peuplement des cours d'eau avec des poissons larvivores - *Lebistes*.

La lutte contre les anophèles dépend aussi de l'unité d'entomologie du Ministère de la Santé. Cette unité supervise:
-la recherche sur l'écologie du vecteur et son comportement.
-la surveillance de la population d'anophèle.
-le contrôle de la sensibilité de l'anophèle aux insecticides utilisés.

7.3.2.3 Surveillance des frontières

Afin d'éviter tout risque d'importation d'anophèles par voie aérienne on effectue le contrôle sanitaire des avions conformément aux Règlement Sanitaire International (RSI) voté par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les produits insecticides pour la désinsectisation des avions sont la perméthrine et la D-phénothrine. Les pyréthrinoïdes sont en effet largement utilisés dans le cadre de protection de la santé publique en raison de faible risque de toxicité pour l'homme, de leur fort potentiel insecticide à de faibles doses, et de la rapidité des effets recherchés.

7.3.2.4 Chimioprophylaxie

Elle est organisée au centre de vaccination international du Ministère de la Santé. La chloroquine, le paludrine, le doxycycline ou la méfloquine sont fournis gratuitement, suivant les recommandations du médecin, aux mauriciens se rendant en zone d'endémie.

7.3.2.5 Traitement et Suivi médical

Tout cas de paludisme répertorié par le service publique ou privé est traité et suivi par le service de santé. Tous les cas sont suivis pendant une période précise (Mauritius Institute Bulletin,1998).

P. vivax, *ovale*, *malariae*: un frottis et goutte épaisse à la fin du traitement, un frottis mensuellement pendant 3 mois et un trimestriellement pendant 9 mois.
Période de suivi: 1 an.

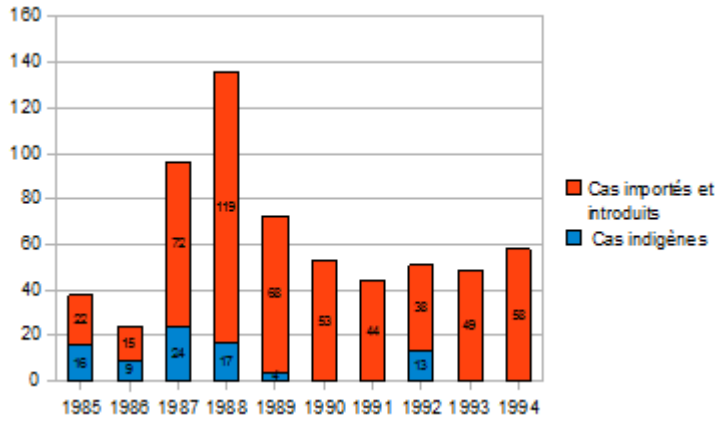
P. falciparum: un frottis quotidien et un frottis pour l'épreuve *in vivo* de la chimiorésistance (7 jours), un hebdomadaire pendant 3 semaines et un mensuellement pendant 3 mois. Période de suivi: 4 mois

Pour les cas de *P. falciparum* résistants un frottis hebdomadaire pendant 1 mois, un mensuellement pendant 3 mois et un après 3 mois. Période de suivie: 7 mois.

7.4 Résultats

Aucun cas autochtone n'est recensé en 1990 et 1991. En 1992 on assiste à une petite recrudescence, 13 cas autochtones, au nord du pays. Cette recrudescence est rapidement maîtrisée. En 1993 et 1994 aucun cas autochtone n'est recensé (Histogramme 3).

Histogramme 3: Cas de paludisme répertoriés à Maurice de 1985 à 1994



VIII Evolution des années 95 à nos jours

8.1 Etat des connaissances sur le paludisme

En 2004, des chercheurs, sous la direction du Docteur Jonathan Vennerstrom, de l'Université du Nebraska aux États-Unis ont réussi à synthétiser de l'acide artémisinique pouvant être converti en artémisinine plus efficace (en tests in vitro) que celle produite naturellement. Cette molécule a été nommée OZ-277 (aussi connue sous le nom de RBx11160). Aucune résistance de la part de *Plasmodium* ne serait actuellement connue.

En mars 2006, des chercheurs du Centre d'études et de recherche des médecins d'Afrique en collaboration avec le centre hospitalier universitaire et le Laboratoire de Chimie de la Coordination (CNRS) de Toulouse ont montré l'efficacité de diverses plantes dont le *Quassia*.

En septembre 2006, une équipe associant l'université Paul-Sabatier de Toulouse, le CNRS, l'IRD, et le Muséum national d'Histoire naturelle de Toulouse, annonce avoir isolé un des principes actifs antipaludiques de la tisane de *Quassia* utilisée par des populations locales de Guyane contre le paludisme.

À la même date, des chercheurs de l'université de Lille I ont annoncé avoir développé une nouvelle molécule, la « ferroquine », en greffant dans la molécule de chloroquine un ferrocène. Cette nouvelle molécule serait jusqu'à 30 fois plus efficace que la chloroquine. On ne connait, pour l'instant, aucun cas de résistance chez *P. falciparum* (aussi bien sur des isolats de terrain que sur des lignées de parasites entretenues en laboratoire).

8.2 Moyens de lutte contre le paludisme à Maurice (Malaria Bulletin)

Les principaux éléments de la stratégie d'entretien sont les suivants :

1. Surveillance des cas de malaria :

Suivi des personnes venant des zones endémies au port et à l'aéroport, avec des prélèvements sanguins si besoin.

2. Prise en charge précoce et suivi des cas diagnostiqués :

-Les examens sanguins gratuits pour toutes les personnes touchées.
-Laboratoire de biologie ouvert 24h sur 24.
-Traitement gratuit des patients dans les secteurs de santé publique et privé
-Tous les cas de malaria à *P. falciparum* sont contrôlés en cas de résistance
-Antipaludéens et guide d'utilisation fournis gratuitement aux malades.
-Suivi à intervalle régulier de tous les cas de malaria survenant à Maurice.

3. Surveillance des moustiques et contrôle des vecteurs:

-Surveillance des lieux de prolifération des moustiques
-Chasse nocturne de moustiques
-Test d'efficacité des insecticides
-Usage de Temephos sur les larves de moustiques
-Encourager la population à participer à l'élimination des lieux de prolifération des moustiques dans leur proche environnement
-Pulvérisation de larvicides et insecticides tous les 6 mois autour du port et de l'aéroport

4. Prophylaxie:

Antipaludéens à usage prophylactique fournis gratuitement à tous les résidents en partance pour des pays impaludés

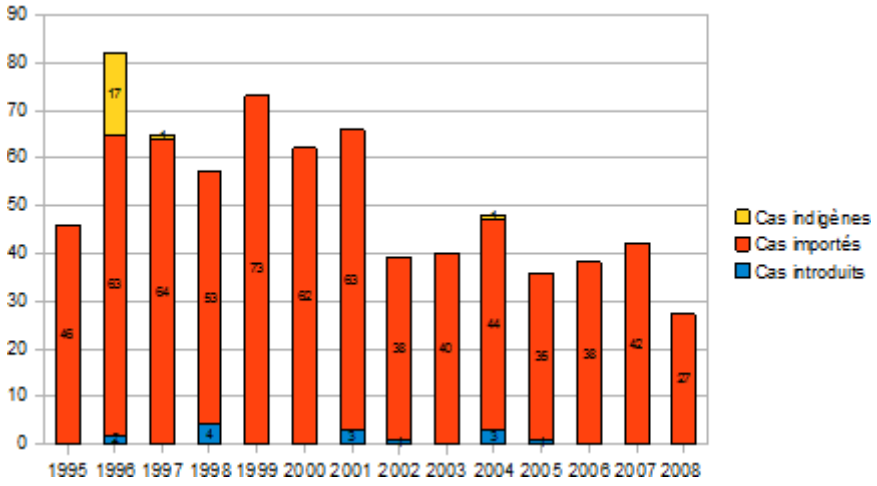
5. Education à la santé

6. Surveillance et évaluation

8.3 Résultats

Deux cas autochtones sont répertoriés dans les 10 dernières années (Histogramme 4).

Histogramme 4: Cas de paludisme répertoriés à Maurice de 1995 à 2008



CONCLUSION-PERSPECTIVES

A l'issue de ce travail, nous pouvons donc dire que l'Ile Maurice a réussi un contrôle extrêmement strict plutôt qu'une réelle éradication (éthymologiquement « élimination définitive des racines ») du Paludisme.

L'Ile Maurice était et reste une zone à risque par son climat et sa proximité géographique relative du continent Africain et de l'Asie. L'isolement relatif rendu possible par la mer, lui permet de contrôler le vecteur de la malaria en rendant plus difficile l'importation des cas. Pour autant le vecteur *Anopheles arabiensis* est toujours présent sur l'île. La vigilance permanente s'impose donc et doit être maintenue pour éviter tout développement de la maladie.

Les difficultés climatiques et géographiques, celles liées à l'homme et au vecteur, rendent actuellement pratiquement impossible l'éradication du paludisme. Depuis 1962 le choix de l'OMS est donc d'organiser un contrôle le plus strict possible de la transmission du parasite. L'exemple de l'Ile Maurice, montre que malgré la difficulté, un contrôle rigoureux peut permettre de limiter les conséquences du paludisme. Celui-ci passe par une bonne compréhension du parasite, de son vecteur et de tous les facteurs épidémiologiques impliqués dans la propagation de la maladie.

Cependant l'importance de la maladie en terme de décès annuels, de coût pour les sociétés en particuliers dans des pays pauvres, incite les scientifiques à poursuivre leurs recherches. Ainsi le génie génétique permettra peut-être, mais probablement à long terme, de reparler un jour d'éradication.

Annexe

Article N°1 Year 2000

A LLOCUTION DU DOCTEUR TIMOTHY STAMPS, MINISTRE DE LA SANTÉ ET DU BIEN-ÊTRE DE L'ENFANT AU ZIMBABWE LORS DE LA SESSION DE CLÔTURE DE LA 3ème CONFÉRENCE PANAFRICAINE SUR LE PALUDISME A NAIROBI, JUIN 1998

Merci Monsieur le Président suppléant,

J'ai trois jeunes enfants et habituellement, je leur lis des histoires d'enfant le soir avant d'aller au lit. Récemment, je leur lisais "Alice au pays des merveilles". Comme vous savez, Alice a commencé à devenir toute petite et elle continue à rapetisser tout au long du livre. A un moment, elle mesure exactement 7 cm de hauteur et, en se promenant dans les hautes herbes, elle se retrouve face à face avec une chenille assise sur un champignon. Alice et la chenille engagent une conversation un peu étrange.

A la fin de la conversation, la chenille dit : "Bien je pense que c'est le moment pour vous de partir si vous ne voulez rester ici pour toujours." Alors Alice dit : "D'accord, quel chemin dois-je prendre ?". Et la chenille dit : "Et bien, cela dépend où vous voulez aller, évidemment". Alors Alice dit : "Peut m'importe où je vais". Alors la chenille répond : "Et bien, si cela vous importe peu, alors allez-y !".

Je pense que cette situation illustre notre problème dans la gestion de certaines situations en Afrique comme le paludisme. Nous voulons aller quelque part, mais nous ne nous inquiétons pas de l'endroit où nous voulons aller dès le moment où nous partons du point où nous sommes. Je pense que cette conférence est très utile ; elle constitue une tentative de concrétiser notre approche due paludisme pour en faire un ensemble conceptuel cohérent. Nous pouvons dèslors focaliser nos activités sur le mandat que nous avons reçu de la Communauté Internationale pour la lutte contre le paludisme et ses conséquences en Afrique, un problème moral qui n'est désormais plus tolérable dans une société civilisée. Le paludisme est devenu un enjeu politique et je vais répéter certaines des opinions déjà exprimées dans ce symposium : nous devons orienter la puissance politique et l'amener dans la direction adéquate qui permettra de vaincre définitivement le paludisme.

Avant tout, il convient de reconnaître les différences entre notre continent et les autres régions du monde où le paludisme est endémique. On constate une très nette différence entre l'Asie du Sud-Est et l'Afrique, avec des taux de mortalité bien plus importants en Afrique qu'en Asie du Sud-Est. Cette négligence des besoins du sud et particulièrement de l'Afrique est la conséquence du processus de décolonisation mondiale,par les pays économiquement puissants,qui a suivi la deuxième guerre.
Pour illustrer l'importance relative des problèmes dans l'esprit de ceux qui ont le pouvoir des décisions, il suffit de comparer la réaction du Nord aux 20 cas du nouveau variant du syndrome de Creutzfeldt-Jacob (encéphalopathie spongiforme subaiguë, BSE) ainsi

quel'importance des montants financiers, du temps et de l'expertise consacrés à ce problème, par rapport aux millions d'enfants qui meurent en Afrique d'une maladie qu'il est possible de prévenir, de traiter et de gérer avec les ressources existantes.

Cela rappelle la citation de Joseph Staline qui, à la mort de sa fille, pleurait amèrement et était inconsolable depuis presque une semaine. Un de ses adjoints vint lui dire : "Monsieur Staline, votre fille est morte mais il y a des milliers de personnes qui meurent chaque jour dans cette guerre avec l'Allemagne". Staline répondit : "Un mort est une tragédie, mille morts, c'est une statistique" ; et probablement qu'un million de morts c'est encore plus qu'une statistique.

Nous avons maintenant à transposer cette statistique en conviction politique réaliste dans la conscience de ceux qui ne sont pas impliqués médicalement et de ceux qui ont la possibilité d'apporter leur aide. Nous avons entendu une communication déprimante ce matin et cette communication a confirmé mes pires craintes : le secteur commercial de l'industrie des spécialités pharmaceutique n'investit pratiquement rien, probablement moins de 30 millions de dollars par an,dans le développement des médicaments antipaludiques.

Alors que nous sommes confrontés avec le spectre d'une résistance aux antipaludiques testés,fiables et bon marché, nous n'avons rien à leur substituer. Cela devrait nous faire réagir de toute urgence en mettant en oeuvre les bras et les jambes, les disponibilités et les méthodes dont nous disposons déjà. Evidemment, le groupe de patients qui devraient bénéficier de nouveaux médicaments est pauvre et incapable d'acheter les médicaments, ce qui a finalement très peu d'importance pour ceux qui se préoccupent de leurs actionnaires plutôt que des intervenants.

Il y a donc très peu d'intérêt de développer un médicament destiné aux pauvres ? Le Docteur Wellcome doit se retourner dans sa tombe.
Il y a des similitudes très étroites entre l'attitude vis-à-vis du paludisme en Afrique et l'attitude vis-à-vis du SIDA aux Etats-Unis au début des années 1980. Tout comme en Afrique, la population cible de la maladie était considérée comme peu importante,économiquement et politiquement. Aux Etats-Unis, le SIDA était considéré comme une maladie visant une communauté dont personne ne voulait entendre parler, les homosexuels ; en conséquence le développement de stratégies pour contrôler ce que l'on appelait le GRIDS fut postposé par choix politique. La situation est peut-être encore pire pour le paludisme.

Tous les antipaludiques, peut-être à l'exception des sulfones, ont été initialement isolés par des chimistes qui ont analysé les traitements phytopharmaceutiques utilisés par les communautés indigènes sujettes au paludisme ; pratiquement aucun antipaludique n'est né dans les pays développés.

Nous devons réclamer le droit d'obtenir ce traitement pour nos populations par tous les moyens à notre disposition, l'alternative étant trop horrible : les pièges polémiques comme Silent Spring de Rachel Carson ont des répercussions significatives en Afrique, parce que nous ne pouvons maintenant plus utiliser de produits anti-vecteurs rémanants qui ont prouvé

leur valeur au cours des années et qui ont contribué au contrôle du paludisme en Amérique du Sud.

Nous devons maintenant utiliser des pyréthroïdes non rémanants et des produits de synthèse coûteux, biodégradables et non rémanants. Nous avons oublié beaucoup des leçons de nos ancêtres. Il reste très utile de se déplacer et d'aller voir sur place dans les zones où des personnes souffrent du paludisme pour identifier la source de l'infection. Nous avons oublié ce type d'initiative de santé publique et nous nous concentrons sur le traitement des cas cliniques.

Nous avons oublié l'utilisation de larvicides au cours de la morte saison, ce qui permet au moins d'éliminer les dernières générations de larves. Nous avons aussi oublié la recherche des sites d'hivernage dans les zones où l'on constate des variations saisonnières. Nous avons même décidé quel était le meilleur moment de l'année pour mettre en oeuvre des mesures environnementales.

Nous avons oublié que Mussolini, parmi les diverses choses négatives qu'il a pu faire, a quand même fait quelque chose de bien, drainer les marais du Tibre. Cela a permis d'éliminer le paludisme d'Italie et les bâtiments actuels de la FAO ont été construits là où se trouvait le tout dernier marais du Tibre.

C'était la dernière zone d'endémie du paludisme de l'Europe continentale.
Nous avons aussi oublié des concepts très simples sur les méthodes mécaniques. Nous pouvons attraper ces bestioles qui se promènent sur les roses et les choux, les écraser et les frotter à la surface de notre peau. Cela ne nous rend pas spécialement attirants pour nos petites amies, mais cela nous rend bien moins attirants pour les moustiques femelles. Nous avons oublié des mesures simples, qui ne coûtent rien ou si peu comme nous couvrir durant les heures d'obscurité, en utilisant des textiles dépourvus d'insecticide. Cette mesure, combinée avec quelques moustiquaires, est très efficace.

Nous avons oublié qu'*arabiensis* préfère les bovins aux humains et que nos ancêtres parquaient le bétail à proximité des maisons pour que les moustiques piquent les bêtes plutôt que la famille.
Nous allons aussi demander les accord TRIPS et de l'OMS pour que tous les avantages économiques issus du développement de nouvelles stratégies, y compris de nouvelles formulations, soient brevetés et restent définitivement en Afrique. On sait que les Etats-Unis ont progressivement réduit la part de leur PIB qu'ils consacrent à l'aide aux pays en développement. L'an dernier, les Etats-Unis n'ont consacré que 0,08 % de leur PIB, soit environ 1/10ème des 0,7 % recommandés par les Nations Unies. Ce montant a aussi diminué de 0,12 % en 1996.

Il doit s'établir en un peu moins de 6 milliards de dollars, y compris la fourniture d'armes à des pays en difficulté comme l'Erythrée. En réalité s'ils avaient donné la même proportion que le donneur le plus généreux (le Danemark), l'allocation se serait élevée à 81 milliards de dollars, ce qui correspond seulement à 1 % du PIB et je crois que ni les Etats-Unis, ni l'Agence américaine pour le Développement International n'auraient ressenti cette petite

piqûre de moustique. D'après la philosophie internationale déterminée par les Etats-Unis, nous devons tous enfiler nos chaussettes même si nous n'avons pas les moyens d'en acheter.

Le total de l'Aide Internationale a chuté de 55,4 milliards de dollars en 1996 à 47milliards de dollars en 1997, soit une chute de 13 %. Pour l'Afrique, le coût économique du seul paludisme en 1995 a été évalué par la banque mondiale à 1,6 milliards de dollars et nous ne parlons que du paludisme. Voici les défis auxquels nous devons faire face et ce n'est pas parce que nous sommes dans la recherche ou dans la pratique médicale ou dans l'industrie pharmaceutique que nous devons fermer les yeux devant ces inégalités, ces injustices et ces problèmes qui ne coûteront pas seulement à l'Afrique, mais aussi aux responsables des pays du Nord qui imposent ces contraintes très significatives en termes de développement et de qualité de vie pour le prochain millénaire.

Bibliographie

- Antelme F. Causerie sur la fièvre de Maurice. Bulletin de la société Médicale de l'Ile Maurice. Port-Louis : Nouvelle Imprimerie Dupuy, 1888

- Coetze M., Craig M., Le Sueur D. Distribution of African mosquitoes complex belonging to the *Anopheles gambiae* complex. Parasitol Today 2000; 16 : 74 -7

- Collins W., Barnwell J. New England Journal of Medicine, mars 2008.

- Davidson G. Likely contacts between insecticides and arthropods of medical importance, Colombo, 1982

- El Sayed BB, Amot DE, Mukhtar MM, et al. A study of the urban malaria transmission problem in Khartoum, Acta Tropica 2000

- Gahan JB, Lindquist AW. DDT residual sprays applied in building to control *Anopheles quadrimaculatus*, 1945.

- Gopaul A.R., Konfortion P. Roof-top breeding of *Anopheles arabiensis*, Malaria 1988

- Hackett LW, Russel PF, Scharff JW, Senior-White R. The present use of naturalistic measures in the control of malaria, 1938.

- Halais P., Davy E. Weather conditions and sugar production in 1968-1969. *Rep. Maurit. Sug. Ind. Res. Inst.* 1968: 93-98.

- Josserand-Debacker M. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine Paludisme : Historique, Mythes, Croyances et Idées Reçues. Créteil, France 2000

- Julvez J., Mouchet J., Ragavoodoo C. Epidémiologie historique du paludisme dans l'archipel des Mascareignes (Océan Indien), 1990.

- Karch S., Delile MF, Guillet P, Mouchet J., African malaria vectors in European aircrafts. Lancet 2001.

- Karunajeewa A.R., Mueller I. et al. A trial of Combination Antimalarial Therapies in Children from Papua New Guinea, The New England Journal of Medicine, december 2008.

- Livadas GA, Georgiopoulos G. Development of resistance to DDT by *Anopheles sacharovi* in Greece. Bull World Health Organ 1953; 8 : 497-511.

- Macdonald G. The Epidemiology and control of malaria. London: Oxford University Press, 1957: 201p

- Mc Gregor M. Mosquito Survey, a handbook for anti-malarial & anti mosquito fieldworkers, 1927

- Malaria Bulletin de 2000 à 2008 de The Ministry of Health of Mauritius

- Mauritius Institute Bulletin vol. 10 part 2, december 1998

- Mouchet J., Carnavale P. Biodiversité du paludisme dans dans le monde.John Libbey Eurotext 2004

- Najera JA, Zaim M. Malaria vector control: insecticides for indoor residual spraying. WHO/CDS/WHOPES/2001.3; 2001: 9p

- OMS. Comité d'experts du paludisme, 6ème rapport. Genève: OMS, 1957: Série Rapports Techniques n°123.

- OMS. Directives pour le traitement du paludisme. WHO/HTM/MAL/2006.1108

- Proag N. Eradication of malaria in Mauritius,1988

- Skovmand O. Prévention du paludisme par la lutte antivectorielle. Intelligent Insect Control - Montpellier, France 2008

- Ramharter M., Kurth F. et al. Fixed-dose Pyronaridine-Artesunate Combination for Treatement of Uncomplicated Falciparum Malaria in Pediatric patients in gabon, The Journal of the Infectious disease, 2008.

- Rankine A. Malaria in Mauritius with future policy in regard to this disease. 1951

- Rasgon J. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America, mars 2007

- Revue Prescrire 1er juin 2008 28(296): 436-445

- Ritchie TL, Saul A. Progress and challenges for malaria vaccines. Nature 2002.

- Ross R., Report on the prevention of malaria in Mauritius, 1908.

- Swellengrebrel NH, Anneke S, de Meillon B. Malaria investigation in Transvaal and Zululand, 1931

- Trape JF, Zoulani A., Malaria and Urbanisation in Central Africa: the exemple of Brazzaville. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1987.

- Verdrager J., Mamet E. La campagne d'éradication du paludisme à l'Ile Maurice (période 1960-1962), 1964

Documents éléctroniques

http://www.afrik.com

- Combemale P.
http://www.therapeutique-dermatologique.org/article.php?article_id=391

- Développement et Santé n°189, 2008
http://devsante.org/article.php3?id_article=10823

UNIVERSITE DE NANTES — Année de la soutenance

FACULTE DE PHARMACIE — 2009

Nom-Prénoms: Mulliah-Ballanger Dhyana Mridula

Titre de la thèse: Eradication du paludisme: Rêve ou réalité. L'exemple de l'Ile Maurice

Résumé de la thèse:

Pourquoi l'éradication du Paludisme n'a pas été possible dans le monde à ce jour ? Pourquoi n'est-ce même plus un objectif pour l'OMS ? L'Ile Maurice est-elle une exception ? Après quelques rappels sur l'épidémiologie, le cycle du parasite, la biologie du vecteur, la symptômatologie, les médicaments et la prévention nous avons cherché à détailler les raisons pour lesquelles l'OMS a choisi, depuis 1962 un contrôle du Paludisme plutôt que son éradication pure et simple. L'exemple de l'Ile Maurice où un contrôle extrêmement rigoureux de la maladie, sans que l'on puisse pour autant parler d'éradication *stricto sensu*, est actuellement obtenu, est ensuite analysé dans le but de comprendre pourquoi et comment un tel résultat a été possible localement. Une discussion sur les perspectives thérapeutiques préventives et curatives à moyen et long terme est enfin menée : l'éradication de cette maladie, qui cause actuellement un million de décès par an, pourrait-elle redevenir un jour envisageable ?

Mots clés : PALUDISME, VECTEUR, PREVENTION, ERADICATION, ILE MAURICE, CONTROLE.

JURY

PRESIDENT : M. Christian Merle, Professeur de Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Fabrice Pagniez, Maître de Conférences de Parasitologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Muriel Darniche, Pharmacien
12 rue Beauséjour 85000 Mouilleron le Captif

Adresse de l'auteur : 111 rue de Renou 85000 la Roche sur Yon