

Vaincre le paludisme (0)

Introduction générale

Le paludisme, ou malaria, infection due à un parasite transmis à l'homme par un moustique, tue chaque année plus d'un million de personnes. Cette maladie, parmi les plus meurtrières sur la planète, menace un tiers de l'humanité, essentiellement dans les régions tropicales. Obstacle majeur au développement, le paludisme représente un véritable défi pour la recherche.

Trois protagonistes entrent en jeu dans la transmission du paludisme : un parasite, un moustique, un homme. Un moustique, infecté par un humain porteur du parasite, contamine à son tour un autre homme, et ainsi de suite. La transmission ne s'effectue donc pas directement d'humain à humain, sauf en cas de transfusion sanguine ou, parfois, de la mère à l'enfant pendant la grossesse ou à l'accouchement.

BRÈVE HISTOIRE NATURELLE DU PALUDISME

Le paludisme (de l'ancien français palud, lui-même dérivé du latin 'palus'= le marais et 'udus'= chargé d'eau), est une maladie infectieuse due à un parasite microscopique. La transmission du parasite est essentiellement réalisée par la piqûre d'un moustique anophèle. Le terme paludisme est synonyme de 'malaria' (de l'italien ancien 'mal aria'= mauvais air), terme privilégié par les anglophones.

Le paludisme est causé par un parasite protozoaire uni-cellulaire du genre *Plasmodium*. Son cycle évolutif implique deux hôtes obligatoires : l'Homme et un moustique du genre *Anopheles*.

L'Homme et le moustique

Chez l'Homme. Les Plasmodium sont inoculés dans la peau lors de la piqûre de moustique. Via la circulation sanguine, ils rejoignent le foie et pénètrent dans des hépatocytes où ils se multiplient. Les parasites retournent dans le sang où ils pénètrent dans les globules rouges, s'y multiplient en détruisant les globules parasités, parasitent à nouveau d'autres globules rouges et ainsi de suite. La phase parasitaire intra-hépatique est parfaitement bien tolérée, au contraire de la phase sanguine qui déclenche une crise de paludisme. Chez l'Homme, ce développement dure au minimum 8 jours, mais en absence de traitement, il peut perdurer plusieurs années.

Chez le moustique femelle (chez les moustiques, seule la femelle est hématophage). Les Plasmodium sont ingérés avec le repas sanguin. La fécondation entre un gamète mâle et un gamète femelle du parasite se réalise dans l'estomac du moustique. Après la formation d'un œuf (ou zygote), le parasite s'échappe du tube digestif du moustique en franchissant la paroi de l'estomac. Il se multiplie intensément puis migre dans les glandes salivaires d'où il sera injecté lors d'une piqûre, pour ré-initier un nouveau cycle biologique. Chez le moustique, ce développement dure 8 à 16 jours, selon l'espèce plasmodiale et la température.

La transmission interhumaine sans intervention du moustique est possible, mais uniquement par transfusion sanguine, greffes d'organes, ou encore par voie trans-placentaire de la mère au fœtus.

Quatre espèces parasitaires

Le paludisme est causé par 4 espèces parasitaires. L'espèce *Plasmodium falciparum* est responsable de la quasi-totalité des formes graves ; en Afrique, cette espèce cause plus de 90% des infections plasmodiales. Une autre espèce importante en santé publique est *P. vivax* qui sévit surtout en Asie, en Amérique latine et dans des régions plus tempérées. Les deux autres espèces sont *P. malariae* et *P. ovale* (espèce la plus rare, sauf en Afrique de l'Ouest).

On a rapporté des cas d'infections humaines avec des espèces parasitant habituellement les singes, dont *P. knowlesi*.

Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle pour laquelle on distingue cliniquement des cas simples et des cas compliqués.

- Les cas simples associent classiquement fortes fièvres, frissons et céphalées. Un traitement efficace, pris à temps, apporte la guérison sans aucune séquelle. Un cas initialement simple peut évoluer en cas compliqué si le traitement n'est pas adapté, mais les complications peuvent aussi survenir d'emblée.
- Les cas compliqués se caractérisent par une atteinte simultanée de plusieurs organes. Ils se présentent avec un ou plusieurs de ces signes ou symptômes : essentiellement coma (on parle alors de neuropaludisme), état de choc, hémolyse massive, détresse respiratoire aiguë, insuffisance rénale aiguë, infection bactérienne associée, etc. Ces tableaux engagent le pronostic vital, même lors d'une prise en charge dans les services de réanimation les plus performants.

Première parasitose mondiale

En termes de santé publique, le paludisme représente la première parasitose mondiale. Il sévit principalement dans les pays pauvres de la zone tropicale dont le climat est favorable à la transmission vectorielle. On a longtemps estimé que le paludisme causait annuellement 1 million de décès, principalement en Afrique sub-saharienne et chez les enfants de moins de 5 ans. Depuis quelques années, cette situation s'améliore. Parallèlement, de nouvelles méthodes de diagnostic réalisables sur le terrain (tests de diagnostic rapide) ainsi que l'amélioration des déclarations de cas par les états rendent les estimations plus fiables (Hay et al., 2005). Le paludisme resterait cependant responsable de 8% des décès infantiles à l'échelle mondiale, et 16% sur le seul continent africain, où les infections, la morbidité et la mortalité atteignent les niveaux les plus élevés.

Chaque année, le paludisme est la cause de 500 millions de cas. La grande majorité des victimes sont des enfants de moins de 5 ans ; mais les femmes enceintes et les voyageurs sont également vulnérables.

Le paludisme sévit selon deux modes :

- le mode épidémique, lorsque la transmission et les cas sont des événements inhabituels (ces cas peuvent bien entendu survenir massivement pendant une courte période épidémique);
- le mode endémique, lorsque l'inoculation de parasite est un événement répété fréquemment (selon une chronologie saisonnière ou non). Le paludisme fait alors partie de l'environnement humain. L'intimité entre l'Homme et le parasite est étroite, si bien que la stimulation immunologique est répétée, sinon permanente. Il en découle, après plusieurs années, l'instauration d'un état de prémunition qui permet à l'Homme prémuni de réguler la densité de parasites et la fréquence de survenue des accès. Ainsi s'explique dans tel ou tel village africain que plus de la moitié des enfants scolarisés, durablement asymptomatiques et manifestement en pleine santé, se révèlent positifs lors de recherche de parasites sanguins. Le paludisme est endémique dans les zones intertropicales en Afrique, dans les Amériques, dans de nombreux endroits d'Asie.

La situation mondiale s'améliore

Depuis l'an 2000, la situation mondiale du paludisme s'est améliorée, surtout dans les zones de distribution périphérique, mais également dans nombre de pays d'Afrique Noire. Un puissant engagement financier a été initié, avec de nombreux donateurs, en particulier la Fondation Bill et Melinda Gates, l'Union Européenne dont la France, et le Fonds mondial, regroupé dans le partenariat 'Roll back malaria'. Pour le moment il n'existe pas de vaccin disponible contre le paludisme, quoique de nombreux essais vaccinaux soient en cours. De nouveaux outils de prévention ont été utilisés à large échelle, comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide longue durée [MILD], la pulvérisation domiciliaire d'insecticide à effet persistant et les différents programmes de traitement préventif intermittent (TPI) des populations à risques (femmes enceintes et jeunes enfants). Les tests de diagnostic rapide [TDR] permettent un diagnostic plus fiable des cas. De nouveaux médicaments sont devenus disponibles, comme les combinaisons de plusieurs antimalariques, essentiellement

à base d'artémisinine ('Artemisinin-based combination therapy' [ACT]) en traitement des cas ou envisagés pour les TPI en raison des résistances aux produits actuellement utilisés.

Dans les zones favorables, la définition d'une stratégie d'élimination du paludisme est même envisagée. Au cours des quatre dernières années, l'OMS a inscrit trois pays (Maroc, Turkménistan et Émirats arabes unis) sur la liste des pays ayant éliminé le paludisme.

CONTRÔLE, LUTTE, ÉLIMINATION, ÉRADICATION : LES GRANDS BAILLEURS ET LES GRANDS PROGRAMMES

Un peu d'histoire

Devant les succès prometteurs enregistrés par les premières campagnes de pulvérisations intradomiciliaires de DDT1 contre les moustiques vecteurs du paludisme, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lança en 1955 la Campagne Mondiale d'Eradication du Paludisme. Cette campagne permit d'éliminer le paludisme dans de nombreux pays dont les Etats Unis, le Venezuela, l'Italie, l'Espagne, Taiwan... Malgré les succès enregistrés, il est apparu rapidement que l'élimination ne pouvait être atteinte dans toutes les régions du globe et notamment dans de nombreux pays africains et asiatiques. Les causes de ces échecs furent multiples parmi lesquelles on peut citer, le développement de la résistance aux insecticides, l'existence de vecteurs responsables d'une transmission à l'extérieur des habitations et qui échappaient aux traitements, la résistance des parasites aux médicaments.

En 1969, la 22e Assemblée mondiale de la Santé abandonna le concept d'éradication du paludisme, pour une stratégie de contrôle au long cours dans les zones où elle fut mise en échec. La prise de conscience que la lutte contre le paludisme ne pouvait plus être envisagée sur le court terme et la crise des années 70 contribuèrent à la réduction des ressources mobilisées pour son contrôle. Le poids de la maladie s'est progressivement accru dans de nombreuses régions jusque dans les années 90.

En 1998, la lutte contre le paludisme a connu un nouvel essor avec la création du Partenariat «Roll Back Malaria» par l'OMS, La Banque Mondiale, l'UNICEF et le PNUD. Le Partenariat RBM regroupe des partenaires institutionnels des pays d'endémie palustre, des organisations multilatérales et des bailleurs de fonds, des membres du secteur privé, des ONG, des fondations, des instituts de recherche et des universités. Il élabore le Plan d'Action Mondial contre le Paludisme (GMAP) qui permet d'avoir une stratégie de lutte globale, unique et concertée.

La stratégie mondiale actuelle

Cette stratégie repose sur :

- la lutte antivectorielle basée sur la distribution de moustiquaires imprégnées à longue durée d'action et les pulvérisations intradomiciliaires d'insecticide à effet rémanent ;
- le traitement préventif intermittent des femmes enceintes dans les zones de forte endémicité ;
- l'amélioration du diagnostic notamment par l'utilisation des Tests de Diagnostic Rapide ;
- l'amélioration du traitement par l'utilisation des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) pour les infections à *P. falciparum*.

La mobilisation des ressources financières a été amplifiée par la création en 2002 du Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme. Avec 360 M€ par an, la France est le 1er contributeur européen et 2e contributeur mondial de cette institution internationale. La France a lancé en 2011 une initiative 5% basée sur sa contribution au Fonds mondial, qui vise au financement d'expertises techniques et de projets opérationnels dans les pays prioritaires pour l'aide française au développement. Depuis sa création, le Fonds Mondial fournit chaque année 50 à 70% du financement international pour la lutte contre le paludisme.

Les principaux autres donateurs

- L'Initiative du Président américain contre le Paludisme (PMI) créée en 2005 par le gouvernement des USA. Son objectif majeur est de promouvoir les pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides et les distributions de moustiquaires imprégnées dans 15 pays d'Afrique subsaharienne.
- La Banque Mondiale au travers de son Malaria Booster Program créé en 2005. Il vise à renforcer les programmes nationaux de lutte dans une vingtaine de pays de l'Afrique subsaharienne.
- Le Département du Développement International du Royaume-Uni (DFID), contribue au renforcement des Programmes Nationaux de lutte dans une vingtaine de pays en Afrique et en Asie.
- L'Affordable Medicines Facility-malaria (AMFm) bénéficie d'un financement conjoint du Fonds Mondial, du DFID et de UNITAID; cette initiative créée en 2008 vise à réduire le coût à l'achat des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) par les pays endémiques pour permettre aux populations les plus larges de bénéficier de traitements efficaces.
- La Fondation Bill & Melinda Gates ne finance pas de programmes de lutte mais des activités de Recherche et Développement. Elle soutient également des projets ponctuels auprès d'institutions internationales comme l'OMS ou RBM. Elle finance de nombreux projets de recherches sur les vaccins, la découverte de nouveaux insecticides ou de nouveaux médicaments. Elle finance aussi des consultations internationales comme le Malaria Eradication Research Agenda destiné à faire le bilan des connaissances, des outils et des stratégies à mettre en œuvre pour l'éradication.

Les efforts doivent être poursuivis

Entre 2000 et 2010, l'augmentation des fonds alloués à la lutte contre le paludisme a permis d'accroître de façon spectaculaire le nombre de personnes protégées. En 10 ans le taux de couvertures des ménages par les moustiquaires imprégnées est passé de 2% à 50%, atteignant jusqu'à 80% dans certains pays. En Afrique subsaharienne, le nombre de moustiquaires imprégnées distribuées est passé de 5.5 millions en 2004 à 145 millions en 2010 et le nombre de personnes protégées par les pulvérisations intradomiciliaires de 13 millions en 2005 à 78 millions en 2010. L'accès aux traitements par Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) a considérablement augmenté passant de 11 millions en 2005 à 180 millions en 2010. Les estimations faites par RBM suggèrent que 300 000 décès chez les enfants de moins de 5 ans ont été évités en 2010, représentant au total 1.14 millions d'enfants sauvés depuis 2000. Le nombre de décès dus au paludisme est passé de plus d'un million par an en 2000 à 655 000 en 2010, dont 91% en Afrique et 86% ont touché des enfants de moins de 5 ans. Les efforts doivent être poursuivis pour réduire le poids de la maladie à l'échelle mondiale, et on estime à 5 milliards de US\$/an la somme nécessaire jusqu'à 2015 pour atteindre les objectifs du «Roll Back Malaria» (RBM) :

- Réduire la mortalité mondiale à un chiffre proche de zéro
- Réduire de 75% par rapport à 2000 le nombre de cas de paludisme
- Éliminer le paludisme dans 10 pays supplémentaires (par rapport à 2008).

Auteurs :

« Brève histoire naturelle du paludisme » - **Vincent Robert**

« Contrôle, lutte, élimination, éradication » - **Fabrice Chandre**

Conseillers scientifiques du dossier : **Didier Fontenille, Philippe Deloron**