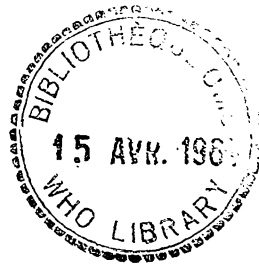


WHO/Mal/431  
19 février 1964

ORIGINAL : ANGLAIS



a 63714

OBSERVATIONS CONCERNANT LA LONGEVITE DE PLASMODIUM FALCIPARUM

par le

Dr J. Verdrager, Paludologue de l'OMS, Ancien Conseiller  
de l'OMS pour le programme d'éradication du paludisme,  
Ministère de la Santé de l'Ile Maurice

Introduction

On admet généralement que, dans les infections à P. falciparum, les rechutes bien qu'assez fréquentes ne se produisent généralement pas au-delà d'une année après l'infection. Il est néanmoins certain que des rechutes de paludisme à P. falciparum peuvent survenir plusieurs années après l'infection - soit à cause des particularités de la souche, soit en raison de quelque autre différence par rapport à la forme typique de l'infection.

Eyles & Young (1951) ont constaté qu'une souche de l'Etat de Caroline (USA), - la souche Santee Cooper - se maintenait en moyenne pendant 222 jours (avec un écart en plus ou en moins de 25 jours) chez 22 sujets auxquels l'infection avait été artificiellement inoculée; dans un cas même, l'infection a persisté pendant 480 jours, c'est-à-dire pendant 16 mois. On en a conclu qu'une infection contractée vers la fin d'une saison de transmission du paludisme peut persister tout au long de la saison suivante et même pendant une troisième saison de transmission.

Jeffery & Eyles (1954), qui ont inoculé expérimentalement une souche panaméenne à 39 sujets, ont enregistré une durée de l'infection allant de 114 à 503 jours, et qui, dans cinq cas, s'est prolongée pendant plus d'une année. Les mêmes auteurs (1955) ont alimenté des moustiques, à tous les stades de l'infection, sur 88 malades infectés

par la souche panaméenne et la souche de Caroline du Sud du paludisme à P. falciparum. L'infection a été fréquemment constatée avec des densités de moins de 10 par mm<sup>3</sup> de sang, et elle s'est manifestée très tardivement, notamment le 321<sup>ème</sup> jour de la période de patence de la parasitémie pour la souche de Caroline du Sud, et le 410<sup>ème</sup> jour pour la souche panaméenne. On en a conclu que la durée prolongée de la parasitémie de ces souches de P. falciparum peut jouer un rôle épidémiologique considérable dans certaines zones d'endémicité.

Récemment, des trophozoïtes de P. falciparum ont été trouvés dans le sang d'une femme nigérienne vivant à Londres et qui n'avait plus été exposée à l'infection depuis 19 mois (Walters, 1960). Logan (1953) mentionne le cas d'un Américain adulte chez qui l'on a continué de trouver des P. falciparum quatre ans après son départ du Congo. Ciuca et al. (1955) - se fondant sur l'expérience, peut-être unique, qui a été faite en Roumanie d'un paludisme à falciparum provoqué - ont estimé à 27 mois la durée maximum de l'infection avec ces souches. James et al. (1933) mentionnent le cas de Ziemann, qui a eu un accès de paludisme à P. falciparum 18 mois après avoir quitté le Cameroun et alors qu'il n'avait pas été exposé à la réinfection durant cette période.

Il ressort d'observations récentes faites au Bechuanaland (OMS, 1962) que P. falciparum peut survivre chez l'hôte humain pendant au moins 18 mois. Dans les mines de l'Afrique du Sud qui sont situées dans une zone de non-endémicité, les indices parasitaires, chez les mineurs immigrés, atteignaient encore 6,5 % après 16 ou 18 mois de séjour.

Russell et al. (1963) signalent, de leur côté, le cas d'un étudiant de l'Ecole de Médecine de l'Université Harvard, qui, en 1934, pendant qu'il suivait un cours de pathologie clinique, a été en mesure de démontrer à diverses reprises la présence de croissants de P. falciparum dans ses frottis de sang, bien qu'il n'eût jamais été exposé à l'infection depuis le séjour qu'il avait fait en Afrique, en 1930. Il avait été infecté à plusieurs reprises entre 1926 et 1930, à l'époque où il dirigeait un dispensaire médical au Congo belge et il était rentré aux Etats-Unis

en 1930. Lors de ses séjours à Pittsburg et Meadville (Pennsylvanie), et à Durango (Colorado), en 1931 et 1932, de même qu'à Boston en 1933, il eut plusieurs rechutes typiques de paludisme avec, parfois, des frottis de sang positifs pour P. falciparum. Les accès ont été coupés grâce à l'administration de quinine. A aucun moment entre son retour aux Etats-Unis en 1930 et les prélèvements positifs de son sang effectués en 1934, cet étudiant ne s'était trouvé exposé à l'infection paludique. Une cure prolongée de quinine a permis de le guérir définitivement. (Ainsi que l'indique Macdonald (1937), il ne faut pas croire que ces séries limitées d'exemples comprennent forcément les extrêmes qui peuvent se rencontrer dans la nature.)

Les observations suivantes - les deux premiers exemples en tout cas - paraissent indiquer que, dans l'île Maurice, P. falciparum peut survivre chez l'hôte humain pendant une période allant jusqu'à trois ans. Après cette période, l'infection devient asymptomatique et entre dans une période de subpatence (parasitémie submicroscopique et/ou de brève durée). Des recherches plus poussées seraient nécessaires pour établir l'influence épidémiologique de ce phénomène sur la persistance de la transmission dans d'anciens foyers résiduels de la maladie.

#### 1. Données épidémiologiques

L'île Maurice a été ravagée par de vastes épidémies de paludisme qui atteignirent leur point culminant en 1867, année où le quart des habitants de Port Louis, la capitale, périrent et où le taux de mortalité générale atteignit dans l'île 120 pour mille. Ce territoire est demeuré fortement impaludé jusqu'en 1950, date à laquelle une campagne très poussée de pulvérisations de DDT permit de mettre "pratiquement fin" à la maladie. A. funestus, le principal vecteur, qui était semble-t-il entièrement endophile et anthropophile a été extirpé du territoire. En revanche, A. gambiae, fortement exophile et zoophile, s'est maintenu avec une forte densité.

Un projet d'éradication du paludisme a été mis en oeuvre en 1960, avec l'assistance de l'OMS; basé sur une campagne de surveillance vigilante, avec dépistage à la fois actif et passif des cas, ce projet a révélé une incidence globale de deux pour mille, qui tomba en 1962 à 0,3 pour mille. (L'île compte actuellement 670 000 habitants.) Il a été également établi que la transmission est maintenue par un vecteur qui ne pique l'homme que de façon relativement rare; d'autre part, la température du pays, pendant une bonne partie de l'année, n'est pas favorable à l'achèvement rapide du cycle extrinsèque, de sorte que le paludisme dû à ce vecteur est de type instable.

La transmission a été interrompue en 1963 dans l'ensemble de l'île, sauf dans trois petits villages très rapprochés (comptant au total 1200 habitants) situés sur la côte occidentale où dix cas à P. falciparum ont été dépistés. L'enquête effectuée comprenait une enquête hématologique de masse, en sus des campagnes habituelles de dépistage actif et passif des cas, avec contrôle épidémiologique ultérieur.

La zone où la presque totalité des cas de P. falciparum ont été observés est la plus chaude et la plus sèche de l'île.

2. Infection de longue durée décelée par une enquête épidémiologique concernant un cas d'accès pernicieux cérébral, consécutif à une transfusion sanguine<sup>1</sup>

Ce cas a été découvert au cours d'investigations épidémiologiques concernant un cas de paludisme cérébral survenu après une transfusion de sang. Le sujet, qui se trouvait dans le coma depuis deux jours et dont les hématies étaient, dans la proportion de 15 %, parasitées par P. falciparum, se rétablit à la suite d'un traitement classique (chloroquine). Le donneur a été trouvé négatif lors de l'examen sanguin usuel; considéré néanmoins comme suspect à cause des accès fébriles dont il avait souffert antérieurement, il a été maintenu sous une étroite surveillance.

<sup>1</sup> On trouvera une description complète de cette observation dans une autre étude : A case of Cerebral Malaria after Blood Transfusion (en préparation).

C'est seulement lors du septième contrôle, pratiqué trois mois et demi après la transfusion, qu'on a décelé chez ce donneur de sang une parasitémie extrêmement faible à P. falciparum. Lors de l'examen de l'une des lames considérées comme négatives, le paludologue a découvert un croissant femelle sur un étalement épais et une forme annulaire sur l'autre lame. Un second croissant a été identifié ultérieurement par le technicien de laboratoire. En dépit d'un examen prolongé, aucun autre parasite n'a été dépisté. Dix autres étalements épais, effectués trois jours après celui qui avait été positif, s'avérèrent de nouveau négatifs et l'application de la méthode de centrifugation ne donna non plus aucun résultat.

L'enquête épidémiologique portant sur le donneur, un chevrier d'origine indienne âgé de 49 ans, s'est révélée très difficile; elle a néanmoins permis de savoir que cet homme était asymptomatique le jour où le prélèvement positif sur lame avait été effectué. Le donneur a toutefois souffert, le lendemain, d'un très léger accès de fièvre accompagné de céphalalgie. Il était incapable de dire exactement à quel moment s'était produit l'accès fébrile primaire; toutefois, au début de l'exécution du projet de surveillance (avril 1960), on constata que deux autres personnes vivant sous le même toit que lui étaient positives (P. falciparum). Lors de l'enquête épidémiologique concernant ces deux cas positifs, on voulut également examiner le donneur mais il fut impossible de le retrouver à ce moment. Selon les dires des deux cas positifs, le premier accès de fièvre s'était manifesté simultanément chez les trois individus; il est donc probable que l'accès primaire du donneur remontait à avril 1960.

Il semble que l'on soit en mesure de conclure de ce cas que les infections à P. falciparum peuvent persister pendant deux années et demie, mais qu'il est extrêmement difficile de les déceler par la méthode usuelle des étalements épais.

### 3. Infection asymptomatique de longue durée découverte lors d'une enquête de contrôle

Tous les cas à P. falciparum qui avaient été dépistés en 1960 et 1961 ont fait l'objet d'un contrôle au cours de l'enquête épidémiologique de 1963.

Le 29 mars 1963, une femme âgée de 21 ans a été trouvée positive avec un petit nombre de formes annulaires et de croissants (10 par  $\text{mm}^3$ ); elle se plaignait de maux de tête (symptôme observé dans 95 % des cas d'infection à P. falciparum dans l'île Maurice), sans état pyrétique et elle affirmait n'avoir jamais eu précédemment d'accès fébrile.

Cette constatation montre le manque d'exactitude de certaines enquêtes, car la fiche positive de cette femme, portant le numéro 1301, indiquait qu'elle avait été trouvée positive le 5 avril 1960 et qu'elle s'était plainte, à ce moment, de souffrir de fièvre, de frissons et de sueurs depuis le 28 février 1960; on lui avait donné des comprimés de chloroquine pour un traitement de trois doses, qu'elle n'avait sans doute pas absorbés intégralement. Lors du traitement récent, on s'est heurté à des difficultés, la première dose de chloroquine de 600 mg ayant provoqué des vomissements.

Cette malade avait été dépistée en 1960 dans la même localité et rien ne permet de penser qu'elle ait quitté le village au cours de la période écoulée depuis lors. Il est probable que l'interruption a été réalisée dans ce foyer (Tamarin) depuis 1961 et qu'aucune réinfection n'a donc pu se produire au cours des années 1961, 1962 ou 1963.

La preuve de l'interruption de la transmission se fonde sur trois constatations :

- a) Aucun cas positif n'a été décelé dans ce foyer depuis la saison de transmission de 1960, en dépit d'inspections bi-mensuelles (DAC) et de l'existence d'un dispensaire local dans le village (DPC).
- b) Ce foyer était considéré comme une zone spéciale de démonstrations et il a fait l'objet de pulvérisations pratiquées deux fois par an, depuis le mois d'avril 1960.
- c) Ce village du littoral est un lieu de villégiature fréquenté par de nombreux Européens qui viennent y "camper" pendant les week-ends et, si la transmission avait persisté, il est probable que des cas positifs auraient été observés parmi ces Européens.

En outre, l'analyse des symptômes des cas positifs décelés en 1962 - par dépistage actif, dépistage passif, investigations épidémiologiques et aussi par des enquêtes de masse - a montré qu'ils étaient tous symptomatiques avec, à tout le moins, des accès récents de fièvre. Seuls les cas de rechute d'anciens malades, constatés à l'occasion des examens de contrôle, étaient quelquefois asymptomatiques ou, tout au moins, subsymptomatiques (parasitémie asymptomatique secondaire).

On a considéré pour cette raison que ce cas asymptomatique et submicroscopique constitue probablement une rechute de l'infection primaire découverte trois années auparavant, le 5 avril 1960.

### 3.1 Cas suspects

Les dix cas positifs de P. falciparum découverts en 1963 dans les trois foyers résiduels actifs comprenaient deux cas de P. falciparum déjà décelés en 1960. On a cru, tout d'abord, pour cette raison, que ces cas devaient être classés comme indigènes (réinfection), car il est généralement admis que les infections à P. falciparum ne se prolongent normalement pas au-delà d'une année. L'historique de ces cas était, toutefois, assez déroutant.

Le premier cas était celui d'un agriculteur, âgé de 50 ans, déjà reconnu positif le 16 mai 1960 et porteur de trophozoïtes et de gamétocytes de P. falciparum. Il se plaignait de fièvre, de frissons, de sueurs et de vomissements. Il a été reconnu de nouveau positif le 25 février 1963, lors d'une enquête épidémiologique portant sur les foyers d'endémicité. Il avait souffert de la fièvre pendant approximativement deux semaines et les symptômes étaient de nouveau une température élevée, des frissons, des sueurs, des vomissements, des maux de tête et des douleurs dans les reins. L'examen du sang a permis de constater la présence de gamétocytes non parvenus à maturité et de trophozoïtes de P. falciparum. Le malade a indiqué qu'il souffrait, chaque année depuis 1960, d'accès répétés qui duraient approximativement 15 jours et qui s'accompagnaient des mêmes symptômes. Il a été rapidement mis fin à ces accès au moyen de comprimés combinés (600 mg de chloroquine + 50 mg de pyriméthamine) qui ont été administrés au malade par l'agent de surveillance.

Le second cas est celui d'une fillette de neuf ans, reconnue positive le 6 juin 1960, porteuse de trophozoïtes et de gamétocytes de P. falciparum; elle se plaignait de fièvre, de frissons, de sueurs et de vomissements; elle fut de nouveau trouvée positive le 4 février 1964 et se plaignait alors de souffrir, depuis quelques jours, de fièvre, de frissons, de sueurs, de vomissements, de maux de tête et de douleurs dans les reins. Des frottis de sang furent prélevés par l'agent de surveillance lors de ses visites de porte à porte. Il résulte des explications données par les parents et par la malade elle-même que cette fillette avait présenté les mêmes symptômes en avril 1962 mais non, semble-t-il, en 1961. Cet accès a été enrayé par un traitement suppressif (comprimés combinés) administré par l'agent de surveillance. Un autre cas positif s'était produit dans la famille de cette fillette en 1960.

Ces deux cas présentent des similitudes frappantes :

- a) ils ont été décelés l'un et l'autre pour la première fois au début de la mise en oeuvre du projet de surveillance de 1960. Il a fallu à cette époque, en raison du nombre élevé des cas dépistés, s'en remettre aux malades eux-mêmes pour une partie du traitement radical prescrit. On a, toutefois, pu constater ultérieurement que les doses confiées aux malades ne sont habituellement pas absorbées et il est donc impossible de savoir si les sujets en question avaient intégralement suivi le traitement radical. Pour les mêmes raisons, ces malades n'ont été vus qu'une seule fois par les services de contrôle;
- b) ces malades ont souffert d'accès répétés de fièvre, accompagnés des mêmes symptômes; ils ont été vus de nouveau par les agents de surveillance (lors des visites de porte à porte) et ont reçu des comprimés combinés, après quoi les symptômes n'ont pas tardé à disparaître; mais, pour une raison inconnue, les frottis ont été considérés comme négatifs. Un autre cas s'était produit en 1960 dans la famille de l'un des malades, mais aucun membre de ces deux familles n'avait souffert de paludisme depuis lors. Si nous admettons qu'il s'agissait de cas de réinfection,

il faudrait en conclure que celle-ci se serait probablement produite pendant les saisons de transmission de 1961, 1962 ou, tout au moins, pendant la saison de transmission de 1963. Dans ce cas, il serait très surprenant qu'aucun autre membre des familles de ces malades n'ait été infecté.

Les faits relatés ci-dessus, les antécédents cliniques, les constatations parasitologiques, les effets thérapeutiques et l'absence d'infection dans ces familles portent à penser qu'il s'agit de rechutes cliniques et de recrudescences parasitologiques d'infections antérieures plutôt que de réinfections. Cependant, la possibilité d'une réinfection ne saurait être exclue.

Ces cas suspects d'infection prolongée à P. falciparum ont été tous observés chez des habitants de l'île Maurice d'origine indienne.<sup>1</sup>

#### 4. Conclusions

Il semble, d'après certaines constatations, que les infections à P. falciparum peuvent se prolonger, dans l'île Maurice, pendant une période pouvant atteindre trois ans. Après ce délai, ces infections deviennent habituellement subsymptomatiques ou asymptomatiques et submicroscopiques (infections terminales) et il est alors extrêmement difficile de les déceler au moyen de la méthode usuelle des étalements épais. Toutefois, si l'évolution de la maladie a été modifiée par l'application réitérée d'un traitement suppressif, lequel entraîne probablement l'arrêt du processus d'immunisation, l'infection peut demeurer symptomatique et patente.

Du point de vue épidémiologique, il n'est pas impossible que ces cas subsymptomatiques et subpatents (qui constituent un réservoir invisible de la maladie) jouent un rôle important dans la persistance de la transmission, mais il serait extrêmement difficile de les déceler. Cela pourrait expliquer pourquoi l'on ne parvient habituellement pas, même après des enquêtes de masse répétées,

---

<sup>1</sup> L'hypothèse de l'auteur, selon laquelle il pourrait s'agir, dans ces cas, de recrudescences ou de rechutes d'infections antérieures, est plausible mais elle ne peut cependant être acceptée qu'avec prudence. Certains de ces cas ont été découverts dans les foyers actifs de transmission qui subsistent; le fait que les membres des familles de ces malades n'ont pas été infectés n'a qu'une portée limitée, étant donné les conditions qui existent dans l'île Maurice. (Note de la Rédaction)

à découvrir la source des nouvelles infections qui se produisent au début de la saison de transmission dans les foyers actifs résiduels.

Non seulement la durée de survie de P. falciparum chez l'hôte humain peut égaler parfois celle de P. vivax, mais son infectiosité peut durer pendant plus longtemps (dans les infections terminales à P. falciparum les gamétocytes sont fréquemment présents, alors qu'ils sont fréquemment absents dans les infections terminales à P. vivax).

En outre, les infections à P. vivax peuvent être plus aisément décelées. L'accès primaire dure habituellement plus longtemps et les rechutes cliniques, au cours de la maladie, sont à la fois plus fréquentes et plus typiques; dans les infections à P. falciparum, par contre, l'apparition d'une parasitémie secondaire asymptomatique est beaucoup plus fréquemment possible.

Dans les régions où les conditions sont également favorables à la transmission de P. falciparum et à celle de P. vivax, on peut donc prévoir comme suit l'évolution de la situation : a) dans le cas où la transmission aura été complètement interrompue, l'infection à P. falciparum disparaîtra en apparence la première, car ses rechutes cliniques sont habituellement beaucoup plus rares que celles de l'infection à P. vivax et ses infections terminales sont submicroscopiques; b) dans le cas où la transmission aura été fortement réduite sans être complètement interrompue, il subsistera un réservoir terminal "invisible" ou "caché" de P. falciparum, dû à l'existence de cas asymptomatiques et en apparence subpatents (parasitémies de brève durée, et/ou de caractère submicroscopique); ce réservoir échappera à l'observation mais continuera à infecter les anophèles et à provoquer de nouveaux cas à la fois symptomatiques et parasitaires.

En d'autres termes, dans les foyers actifs résiduels, les infections à P. falciparum étant plus difficiles à déceler, c'est l'éradication de P. vivax qui devrait être réalisée en premier lieu. Au début de 1961, on avait prévu, sur la base de déductions purement théoriques, l'éradication plus prochaine de P. vivax dans l'île Maurice. Les constatations récentes faites dans ce territoire paraissent justifier ces prévisions; des constatations analogues ont été faites également dans d'autres parties du monde (Amérique).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ciuca, M. et al. (1955) Bull. Sti. Sec. St. med. (Bucarest), 7, 61
- Covell, G. (1960) Bull. Org. mond. Santé, 22, 613
- Eyles, D. E. & Young, M. D. (1951) J. nat. Malar. Soc., 10, 327
- James, S. P., Nicol, W. D. & Shute, P. G. (1932) Proc. roy. Soc. Med., 25, 1153
- Jeffery, G. M. & Eyles, D. E. (1954) Amer. J. trop. Med. Hyg., 3, 219
- Jeffery, G. M. & Eyles, D. E. (1955) Amer. J. trop. Med. Hyg., 4, 781
- Logan, J. A. (1953) The Sardinian Project, Baltimore. Cité par Pampana (1963)
- Macdonald, G. (1957) The Epidemiology and Control of Malaria, Londres
- Organisation mondiale de la Santé (1962) Rapport sur la Troisième Conférence africaine du Paludisme (document de travail non publié WHO/Mal/376-  
AFR/Mal/9/62)
- Pampana, E. (1963) A Textbook of Malaria Eradication, Londres
- Russell, P. F. et al. (1963) Practical Malariology, Londres
- Walters, J. (1960) Brit. med. J., i, 1206

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

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

La parution d'un article dans cette série ne constitue donc pas une publication officielle et un tel article peut donc, avec l'accord de l'auteur et de l'OMS, être publié dans un périodique de l'OMS ou ailleurs.

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