

LES PARTICULARITES DU PALUDISME CHEZ L'ENFANT

J.-Y. LE HESRAN

RESUME • Même s'il est reconnu par tous que le paludisme est chez l'enfant en Afrique intertropicale l'une des premières cause de mortalité et/ou de morbidité, l'évaluation exacte de l'impact de cette pathologie reste difficile à mesurer. En effet, les systèmes de recueil de données et les moyens techniques de dépistage ne permettent pas actuellement une évaluation correcte de ces deux indicateurs. Mais plus encore, le diagnostic même de l'accès palustre chez l'enfant reste le principal problème à résoudre. En raison des contacts répétés avec le parasite et de la mise en place progressive d'une immunité antipalustre, la susceptibilité de l'enfant va sans cesse évoluer avec l'âge. De plus, chaque enfant va être soumis à des facteurs de risque ou de protection, facteurs de nature génétique, physiologique ou environnementale, qui vont influencer à différents moments et à des degrés divers sur l'expression clinique, parasitologique ou immunologique de la maladie. L'ensemble de ces particularités va rendre, dès les premiers jours de vie puis tout au long de l'enfance, très complexe le diagnostic de paludisme chez l'enfant. Une meilleure compréhension des phénomènes qui conditionnent l'expression du paludisme chez l'enfant est une condition indispensable à une bonne prise en charge des accès palustres et à l'amélioration de l'efficacité des stratégies de lutte mises en place en Afrique pour diminuer la morbidité et la mortalité due au paludisme.

MOTS-CLES • Paludisme - Enfant - Facteurs de risque - Facteurs de protection - Mortalité - Morbidité.

SPECIAL FEATURES OF MALARIA IN INFANTS

ABSTRACT • *Malaria is generally recognized as the main cause of infant mortality and/or morbidity in tropical regions of Africa. However the exact impact of the disease is still difficult to evaluate due to the lack of adequate facilities for data collection and screening. Another major unsolved problem involves diagnosis of malarial attacks in infants. Due to repeated exposure to the parasite and progressive development of immunity to malaria, a child's susceptibility changes with age. In addition the clinical, parasitological and immunological form of the disease varies from one child to another depending on his or her risk and protection factors as well as genetic, physiological and environmental factors. Because of these special features, diagnosis of malaria is complicated not only in the neonatal period but also throughout infancy. A better understanding of these features, which determine the expression of the disease in infants, will be required to optimize management of malarial attacks and improve preventive measures implemented in Africa to lower malaria-related morbidity and mortality.*

KEY WORDS • *Malaria - Infant - Risk factor - Protection factor - Mortality - Morbidity.*

Med. Trop. • 2000 • 60 • 92-98

En Afrique subsaharienne, le paludisme représente une des premières causes de morbidité et de mortalité chez l'enfant (1). Toutefois, l'infection palustre elle-même est le plus souvent asymptomatique. En zone d'holo et d'hyperendémie palustre, lors d'enquêtes transversales pour déterminer l'indice plasmodique dans une région, plus de 50 p. 100 des enfants d'âge scolaire présentent des gouttes épaisses positives sans aucune symptomatologie associée (2, 3) ; les densités parasitaires sont alors le plus souvent basses. Pour des raisons encore mal connues, vraisemblablement liées, pour

partie, au niveau d'immunité acquise des sujets et à la virulence des souches de *Plasmodium falciparum*, le parasite va pouvoir se multiplier et l'apparition d'une densité parasitaire supérieure à un seuil pyrogène va entraîner l'apparition d'un accès palustre. Chez les sujets non prémunis que sont les jeunes enfants, et dans le cas de *Plasmodium falciparum* uniquement, l'état clinique peut rapidement s'aggraver pour évoluer vers un paludisme neurologique ou une anémie sévère. Ces deux complications sont responsables de la forte mortalité due au paludisme.

En zone de paludisme stable, l'enfant va progressivement acquérir, plus ou moins rapidement fonction de l'intensité de la transmission, une immunité protectrice qui le mettra à l'abri des manifestations graves du paludisme. Les mécanismes d'action de cette immunité antipalustre sont mal connus et nous ne disposons pas encore de marqueurs immunologiques nous permettant de la mesurer. A ces facteurs immunologiques s'ajoutent des facteurs génétiques, phy-

• Travail de l'Unité de Recherche Santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical (J.Y.L., Chargé de Recherche IRD), Institut de Recherche et Développement, Dakar, Sénégal.

• Correspondance : J.Y. LEHESRAN, UR Santé de la mère et l'enfant en milieu tropical, IRD, Dakar, Sénégal • Fax : 00 221 832 16 75 • e-mail : lehesran@ird.sn •

• Article sollicité.

siologiques et environnementaux. L'ensemble de ces phénomènes, exprimés à des degrés divers et à des moments différents de l'enfance, va influencer sur la relation hôte-parasite et moduler l'expression de l'infection et de la maladie palustre pendant les premières années de la vie.

LES FACTEURS CONDITIONNANT L'EXPRESSION DU PALUDISME CHEZ L'ENFANT

La transmission materno-fœtale d'anticorps.

Les premières infections sanguines néonatales apparaissent dès le premier mois de vie, mais les densités parasitaires restent faibles et les accès palustres sont rares avant l'âge de quatre mois (4). Les raisons de cette relative non-susceptibilité du nouveau-né ne sont pas complètement élucidées. Différents mécanismes sont évoqués dont la présence d'un fort pourcentage d'hémoglobine fœtale (HbF) (5), l'allaitement exclusif durant les premiers mois de vie (6) et le passage d'anticorps antipalustres de la circulation maternelle dans la circulation fœtale (7, 8).

Le rôle protecteur de ces anticorps et leur mécanisme d'action sont difficiles à mettre en évidence. Les résultats d'une étude au Liberia suggèrent que les nouveau-nés présentant un haut niveau d'anticorps anti-MSP1 p19 (*merozoite surface antigen*) ont un risque moindre de présenter un accès clinique. Cependant, il semblerait que cet effet protecteur durerait au-delà du délai d'action couramment admis pour les anticorps materno-transmis (9). Une étude réalisée au Cameroun a, par ailleurs, montré une variabilité de l'expression des sous-classes d'IgG dans le sang du cordon (10). Ce rôle de protection des IgG intéresse la survenue d'accès cliniques mais ne semble pas limiter la survenue d'infections palustres. Les mécanismes d'action restent donc encore à préciser en prenant notamment en compte l'existence d'infection palustre chez la mère et dans le placenta à l'accouchement (11).

Les facteurs génétiques.

Outre l'absence de déterminants antigéniques du groupe érythrocytaire Duffy qui procure à la majorité des individus en Afrique intertropicale une protection contre *Plasmodium vivax*, le plus connu et le plus étudié des facteurs génétiques qui confèrent une protection contre le paludisme est le gène de l'hémoglobine S (HbS). La fréquence élevée de ce gène dans les populations subsahariennes pourrait résulter d'un équilibre entre d'une part la mortalité précoce qu'entraînent les manifestations cliniques de la drépanocytose chez les sujets homozygotes (SS) et, d'autre part, la protection vis-à-vis des accès simples et des accès graves, respectivement 60 p. 100 et 90 p. 100 (12) que confère le gène aux sujets hétérozygotes (AS). Cette protection, qui consiste en un ralentissement de la croissance du parasite dans les globules rouges contenant de l'HbS, n'est pas totale et s'exprime essentiellement chez les enfants jeunes (13). Au-delà de six ans en zone d'hyper et d'holo-endémie palustre, il semble que la protection immunitaire soit assez performante pour mas-

quer l'avantage dont pourraient bénéficier les sujets porteurs du trait drépanocytaire (14).

Les travaux de Hill en 1991 ont montré que la présence de l'antigène HLA-Bw 53, fréquent en Afrique de l'ouest, entraînait une baisse de 40 p. 100 du nombre des neuropaludismes et des anémies sévères (15). La protection liée au complexe majeur d'histocompatibilité serait expliquée par une augmentation de la réponse humorale ainsi que par la stimulation des lymphocytes T cytotoxiques agissant contre le stade intrahépatocytaire du parasite (16). Cependant, le polymorphisme génétique du parasite et les variations géographiques importantes limitent le caractère protecteur de cet antigène HLA et sa diffusion dans les populations exposées au paludisme (16).

Mac Guire et Coll., en 1994, ont mis en évidence le rôle protecteur du gène promoteur du TNF α contre les accès pernicioeux (17). De nombreux autres facteurs génétiques sont étudiés (G6PD, ovalocytose, thalassémies). Toutefois, pour la plupart de ces facteurs génétiques, l'action protectrice semble plus limitée et il est difficile de déterminer leur rôle par des études cliniques et parasitologiques (18). Il existerait également d'autres facteurs génétiques, polyalléliques. En utilisant les analyses de ségrégation qui visent à détecter l'existence et à préciser la nature de facteurs génétiques susceptibles d'expliquer les distributions familiales observées d'un trait donné, Abel et Coll. ont mis en évidence un gène majeur récessif prédisposant à de forts niveaux d'infection (19).

Les facteurs physiologiques.

Tous les enfants bénéficient d'un facteur inné de protection d'origine physiologique. En effet, l'HbF freine la croissance de *Plasmodium falciparum* dans les hématies (5). Ceci expliquerait, en partie, la disparition rapide des parasites lors des infections congénitales et les faibles densités parasitaires rencontrées au cours des infections survenant pendant les premières semaines de vie. Cette protection disparaît progressivement avec le remplacement de l'HbF par l'hémoglobine A.

Les facteurs environnementaux.

D'autres facteurs liés au mode de vie de l'enfant vont avoir un rôle dans la survenue des infections palustres. L'allaitement maternel, le plus souvent exclusif en Afrique pendant les premiers mois de la vie, protège l'enfant. En effet, l'absence d'acide para-aminobenzoïque (PABA) dans le lait maternel, limite le développement du parasite qui en a besoin pour la synthèse de son ADN (6). Des facteurs plus difficiles à apprécier peuvent également avoir un rôle dans la protection antipalustre comme la moindre exposition des nouveau-nés aux moustiques comme le port de vêtements ou la plus grande affinité des moustiques pour les adultes que pour les enfants (20). Enfin, les nouveau-nés et les très jeunes enfants sont l'objet de soins attentifs. Ils vont parfois bénéficier de moustiquaire ou de chimioprophylaxie. Ces moyens de protection sont le plus souvent rapidement abandonnés dès que l'enfant devient autonome.

LA RESISTANCE ACQUISE

Après plusieurs années de contacts répétés avec le parasite, l'enfant va construire ses propres défenses immunitaires, ce que les frères Sergent ont appelé la prémunition (21). C'est une protection incomplète, labile. L'individu tolère le parasite dans son organisme mais en limite la multiplication. En zone d'endémie stable, cette immunité se met en place plus ou moins rapidement, entre six et dix ans selon le niveau de transmission. Les connaissances sur cette protection découlent essentiellement de constatations cliniques et parasitologiques. Les mécanismes immunologiques restent encore très mal connus (22).

On reconnaît deux types d'immunité. Une immunité antitoxique se met en place vers la troisième année de vie et permet à l'enfant de tolérer de fortes parasitémies sans développer de signes cliniques. Cette acquisition de l'immunité clinique est marquée par une inflexion forte de la courbe de mortalité. Elle semble décliner au fur et à mesure que l'individu développe, au contact répété du parasite, une immunité antiparasitaire. Celle-ci permet à l'individu de contrôler le niveau de densité parasitaire et de le maintenir au dessous d'un seuil de pathogénicité, ce qui explique la baisse progressive de l'incidence des accès palustres avec l'âge. Cette immunité antiparasitaire, qui implique l'intervention de cellules T mémoires, se renforcerait progressivement avec la répétition des infections, alors que l'immunité antitoxique qui repose principalement sur les IgM, du fait de l'absence d'épitopes T sur les toxines parasitaires, aurait besoin d'être en permanence entretenue par le parasite. Ce point expliquerait pourquoi des densités parasitaires qui sont de plus en plus basses avec l'âge sont encore susceptibles d'occasionner un accès palustre.

LA MORBIDITE ET LA MORTALITE LIEES AU PALUDISME CHEZ L'ENFANT

Le diagnostic de l'accès palustre simple.

Les seuls indicateurs épidémiologiques actuellement disponibles sont des indicateurs cliniques de morbidité et de mortalité et parasitologiques. Toutefois, la définition de ces indicateurs reste complexe en raison de la multiplicité des situations possibles. En zone d'endémie stable, une grande part des enfants porteurs de parasites sont asymptomatiques. L'utilisation de nouvelles méthodes comme la PCR, dont le seuil de détection est inférieur à celui de la goutte épaisse qui est l'examen de référence, montre que le nombre d'enfants porteurs asymptomatiques est encore sous-estimé (23). Dans ces zones où les sujets développent progressivement une prémunition, la seule présence de parasites dans le sang d'un sujet ne permet donc pas de diagnostiquer un accès palustre. De plus, la symptomatologie présentée par les patients au dispensaire est très variable; elle est fonction de l'âge du sujet et est souvent modifiée par une automédication prise en première intention avant de décider d'aller consulter quand la symptomatologie persiste. Enfin, la majorité des

malades étant des enfants en bas âge, l'interrogatoire se réduit à la description des symptômes par la mère, critère fiable pour certains (24), incertain pour d'autres (25). Dans ces conditions, il est difficile pour le personnel soignant de faire un diagnostic de paludisme. Ainsi, dans une étude, seulement 45 p. 100 des sujets consultant pour fièvre chez qui avait été porté le diagnostic d'accès palustre souffraient effectivement de cette maladie (26). *A contrario*, parmi des sujets souffrant de fièvre et chez qui une autre pathologie avait été diagnostiquée, 15 p. 100 souffraient de paludisme (27).

L'ajout d'un seuil parasitaire de pathogénicité, parasitémie au delà de laquelle l'individu a un grand risque de développer un accès palustre, améliore de façon importante la spécificité du diagnostic, mais en réduit la sensibilité. Ce critère diagnostique, très séduisant au premier abord, est dépendant de l'âge du sujet (28) et du niveau de transmission du paludisme dans la région. En effet, ces deux facteurs conditionnent le développement de l'immunité palustre chez l'enfant et sa capacité à contrôler la parasitémie. Plusieurs équipes ont calculé des seuils (3, 29-31). Toutefois, l'intervalle de confiance de ces seuils est large et son choix dépendra de la sensibilité et de la spécificité recherchée. Rooth et Bjorkman, pour porter le diagnostic d'accès palustre, préconise un seuil de 400 parasites/ μ L chez les enfants âgés de plus de 1 an, pour une sensibilité de 96 p. 100, et pas de seuil chez les enfants âgés de moins de 1 an (32). Dans une étude réalisée chez des enfants âgés de moins de 6 ans en zone de forte endémicité, Smith et Coll. trouvent, pour un seuil de 5 000 parasites/ μ L, une sensibilité et une spécificité de 80 p. 100 (3). Le seuil de parasitémie pyrogène est donc un bon outil d'évaluation épidémiologique mais difficile à utiliser dans un but de diagnostic clinique (33). De plus, d'un point de vue pratique, pour que ce critère d'approche diagnostique soit applicable, il faudrait que les centres de santé possèdent l'équipement nécessaire à la réalisation des gouttes épaisses ou des frottis sanguins et l'expertise de la lecture des lames ce qui n'est pas le cas dans la majorité des centres périphériques et même souvent dans les centres de recours de deuxième ligne (26).

Différents algorithmes cliniques ont été proposés pour affiner le diagnostic d'accès palustre comme la durée et l'intensité de la fièvre (34) ou l'absence de toux, la taille de la rate, la présence de fièvre, de vomissements, de selles normales, l'absence de symptômes pulmonaires (35). Tous apportent des améliorations en terme de spécificité pour des pertes de sensibilité réduite. Toutefois, de nombreuses remarques peuvent être faites, portant en particulier sur les conditions expérimentales de l'évaluation de ces algorithmes. Ils ne tiennent en particulier pas compte des habitudes des patients en matière d'automédication. Celles-ci peuvent modifier temporairement les critères choisis (36). D'autre part, ils s'accompagnent d'une baisse de sensibilité du diagnostic et donc d'un certain nombre de cas non traités dont on ne peut prévoir l'évolution (37, 38). Ces réticences sont partagées par Petersen et Coll. qui rapportent des observations sur un sous-groupe d'enfants qui présentaient des symptômes corporels basses malgré des hautes densités parasitaires et qui suggèrent que cet état clinique pourrait être un

indicateur de survenue d'accès grave chez l'enfant (39). Enfin, de nombreux autres facteurs peuvent intervenir, comme la précarité du lieu d'habitation, les visites prénatales, l'allaitement, les vaccinations (40), le niveau socio-économique et le niveau d'éducation de la mère (41). De ce fait, pour une même zone de transmission, les tableaux cliniques pour des enfants de même âge peuvent être très différents et l'application des algorithmes difficile à mettre en place.

L'accès palustre grave.

Seulement 1 à 2 p. 100 des enfants présentant un accès palustre vont développer un accès grave. L'incidence maximale des accès perniciose en zone d'holo et d'hyperendémie palustre survient vers 45 mois tandis que les anémies sévères surviennent plus tôt vers 28 mois (42). De multiples hypothèses ont été avancées pour expliquer les causes d'une évolution vers un accès grave (43). L'inoculum initial, éventuellement engendré par plusieurs piqûres d'anophèles, pourrait raccourcir le délai d'apparition de fortes parasitémies, délai alors trop bref pour permettre à l'enfant de développer une réponse immunitaire adaptée et suffisante pour contrôler la multiplication des parasites. Ce phénomène expliquerait l'efficacité des moustiquaires imprégnées qui, sans permettre une réduction importante de la morbidité, aurait un impact sur la mortalité (44). La virulence des souches, qui peut être variable, a été également évoquée (45). Cette virulence pourrait s'exprimer à travers la capacité de la souche à faire sécréter du TNF par les cellules. Ce dernier est impliqué dans la physiopathologie de l'accès perniciose. Mendis et Carter évoquent l'hypothèse selon laquelle la sensibilisation au parasite prédisposerait l'individu à la survenue d'un accès grave (46). La production d'interféron γ par les cellules activées potentialiserait l'activation de monocytes à produire du TNF. La chimiorésistance des souches pourrait également avoir un impact sur le risque d'évolution vers un accès grave. En effet, la persistance du parasite malgré le traitement augmenterait le risque d'évolution vers une complication.

A l'inverse, certains facteurs liés à l'hôte sont connus pour avoir un rôle protecteur. A côté des facteurs génétiques, de nombreux autres facteurs ont été évoqués sans que l'on puisse évaluer de façon précise leur importance, tel l'état de malnutrition et le déficit en fer (16, 47). Les facteurs socio-culturels comme la capacité de la mère à reconnaître la symptomatologie palustre et à traiter rapidement l'enfant pourraient permettre une baisse du risque de survenue d'un accès grave (41). A l'inverse, l'hyperprotection de l'enfant, d'où son exposition à une faible transmission, ralentirait l'acquisition de son immunité antipalustre et prolongerait la période de risque de survenue d'un accès grave (48).

Le paludisme congénital.

Au regard des prévalences élevées de placenta parasités, qui peuvent atteindre plus de 30 p. 100 dans les régions de forte endémicité, la fréquence du paludisme congénital rapportée dans la grande majorité des études est basse, le plus souvent comprise entre 0 et 10 p. 100 (49). La faible fréquence des infections congénitales ne semble pas due à une

impossibilité de passage des globules rouges parasités vers la circulation fœtale. Des parasites ont été mis en évidence dans le foie et la rate d'enfants mort-nés prouvant la possibilité d'infections fœtales par le parasite (50). Il est toutefois probable que l'incidence du paludisme congénital infection défini par la présence de parasite sans signes cliniques associés, est sous-estimée. En effet, un faible nombre de parasites passent la barrière placentaire. De plus, ces parasites vont disparaître du sang circulant en quelques jours (51, 52). Leur mise en évidence dépendrait donc du seuil de détection de la technique diagnostique adoptée. Cette hypothèse va dans le sens des résultats de Reed et Coll. qui montrent que la présence de parasites dans le sang de cordon est liée à la densité parasitaire dans le sang périphérique de la mère à l'accouchement et à la densité parasitaire dans le placenta (53). Si les parasites sont détectés entre 7 et 28 jours après la naissance, on ne peut exclure une transmission du paludisme par une piqûre d'anophèle. On parlera alors de paludisme néonatal (50).

L'estimation de l'incidence du paludisme congénital maladie, présence de parasite avec signes cliniques associés, est encore plus complexe. En effet, les symptômes apparaissent après un long délai d'incubation (de 15 à 60 jours). De plus, ces formes cliniques sont le plus souvent paucisymptomatiques (54).

Les conséquences sur l'état de santé de l'enfant.

• L'anémie

L'enfant arrive le plus souvent, avec ou sans traitement, à contrôler les accès palustres qui surviennent. Toutefois, ces infections à répétition ne sont pas sans conséquences sur son état de santé général et sur sa capacité à lutter contre les différentes affections et contraintes environnementales auxquelles sont soumis les enfants de ces régions. Les anémies de l'enfant en Afrique ont deux origines principales : une origine nutritionnelle avec les anémies microcytaires dues à une carence en fer et les anémies macrocytaires dues aux carences en vitamine B12 ou en folates (55) et une origine parasitaire avec les parasitoses intestinales et le paludisme (56, 57). La prévalence des anémies varie suivant les zones d'études mais elle est généralement élevée. Elles peuvent toucher plus de la moitié des enfants comme par exemple en Tanzanie, où Premji et Coll. rapportent une prévalence de 74 p. 100 chez des enfants âgés de moins de 3 ans (58). Si ces anémies ne sont généralement pas létales par elles-mêmes, elles diminuent la capacité des enfants à lutter contre les infections et ont des conséquences importantes sur leur l'état de santé. Lackritz et Coll. rapportent une surmortalité hospitalière parmi les enfants les plus anémiés, quelle que soit la cause de l'hospitalisation (59).

En protégeant pendant un an un groupe d'enfants à l'aide de moustiquaires imprégnées, Shiff et Coll. ont relevé une réduction de moitié de la prévalence des anémies par rapport à un groupe d'enfants témoins (60). De plus, ces auteurs rapportent un gain de poids plus important dans le groupe des enfants protégés. Pour l'anémie comme pour le gain de poids, l'amélioration est plus marquée chez les enfants âgés de moins

de deux ans. Si la responsabilité du paludisme dans les anémies n'est pas discutée, la physiopathologie de l'association paludisme-anémie est mal connue. Reed et Coll. ont étudié les principaux facteurs de risque de survenue d'une anémie chez l'enfant âgé de moins de quatre mois (61). La présence de *Plasmodium falciparum* dans le placenta au moment de l'accouchement est le premier facteur lié à la survenue d'une anémie. Les auteurs expliquent cette association par une possible susceptibilité de l'enfant à une hémolyse d'origine immuno-logique ou à une dysérythropoïèse suite au contact avec des antigènes plasmodiaux *in utero*.

Malgré l'augmentation de la prévalence palustre et des densités parasitaires à partir de l'âge de quatre mois (4), la prévalence des anémies baisse avec l'âge (60) ce qui laisse supposer que les facteurs de risques de survenue d'une anémie ont changé et/ou que l'enfant a une meilleure capacité de régénération de globules rouges détruits (62).

• *Le développement staturopondéral*

Encore plus complexes à appréhender sont les relations entre paludisme et développement staturo-pondéral et psychomoteur de l'enfant (63). Shiff et Coll. rapportent une baisse de morbidité et un gain de poids de 150 grammes avec l'âge en moyenne supérieur chez des enfants protégés du paludisme par des moustiquaires imprégnées (60). D'autre part, certaines études ont évoqué le rôle protecteur de la malnutrition dans la survenue d'accès graves (47, 64) mais ce point reste encore très controversé.

• *Les relations avec les autres pathologies*

Il est en fait très difficile de mesurer les conséquences du paludisme sur l'état de santé des enfants et sur la survenue d'autres pathologies. En zone d'endémie palustre, les enfants sont également exposés à un ensemble d'autres pathologies parasitaires, à des problèmes de malnutrition et aux diverses maladies infantiles communes dans les pays en développement. Les liaisons deviennent alors très complexes à analyser et la part relative des différents facteurs étudiés difficile à définir. Le contrôle du paludisme en région d'endémie a en général pour conséquence une amélioration de l'état de santé des enfants supérieure à celle attendue par la simple baisse de morbidité ou de mortalité palustre. Il est néanmoins difficile de faire la part de l'amélioration due à la baisse de morbidité palustre et de celle due à l'amélioration de la prise en charge médicale. Une étude menée en Gambie n'a pas mis en évidence de différence de mortalité par gastro-entérite ou pneumopathie entre enfants protégés et non protégés contre le paludisme (65). Les auteurs signalent toutefois que si une relation entre paludisme et une autre pathologie existe, elle pourrait être non pas liée à une réduction de la morbidité palustre mais plutôt à des modifications de mécanismes notamment immunitaires. Des études expérimentales et vaccinales ont montré que l'infection palustre pouvait être immunodépressive et pouvait donc fragiliser les enfants à d'autres infections (66, 67).

L'estimation de la mortalité et de la morbidité.

L'estimation des taux de mortalité par paludisme provient de deux sources, les données des hôpitaux et des centres de santé et les données recueillies par autopsie verbale auprès des parents de l'enfant. Chez les enfants hospitalisés pour paludisme, le taux de mortalité est très variable, de 21,1 p. 100 pour Greenberg et Coll. au Zaïre (68) et de 7 p. 100 pour Gazin et Coll. au Burkina Faso (69). Marsh et Coll., à l'hôpital de Kilifi, dans le cadre d'une étude sur les indicateurs pronostiques rapportent un taux de mortalité de 3,5 p. 100 (70). La variabilité des quelques chiffres rapportés ici tient à l'âge des sujets et aux conditions de recueil de ces données. Ces chiffres sont issus de données hospitalières où le suivi médical permet dans la majorité des cas de faire un diagnostic *a posteriori*. Toutefois, même en cas d'hospitalisation, l'estimation du taux de mortalité par paludisme est parfois difficile. Les enfants peuvent arriver dans un tableau clinique évolué et le décès rapide ne permet pas toujours de recueillir les éléments cliniques et biologiques nécessaires à un bon diagnostic. On peut observer 62 p. 100 des décès dès l'accueil à l'hôpital avant toute admission dans un service. L'existence de pathologies associées peuvent aussi rendre le diagnostic difficile. Enfin, les différents traitements pris avant l'arrivée à l'hôpital peuvent modifier fortement la symptomatologie présentée (68). D'autre part, une partie importante des décès survient en dehors des structures de soins. A Niakhar, au Sénégal, 40 p. 100 des enfants décédés n'ont pas été vus en consultation lors de la semaine précédant le décès (J.Y. Le Hesran, données non publiées). La recherche des causes de décès se fait alors par autopsie verbale. Cependant, certaines pathologies comme les diarrhées, les pneumopathies et le paludisme, du fait de la non spécificité des symptômes présentés, se prêtent mal à ce type d'investigation (71-73), et la sensibilité de la méthode n'excède pas 50 p. 100 (41). Certains auteurs ont proposé des critères qui permettent d'identifier 71 p. 100 des cas de décès par paludisme mais ceci n'intéresse que les observations médicales bien documentées (73). Toutes les données sur la mortalité dépendent donc de la définition des cas inclus, du niveau d'évolution de la maladie à l'induction, du type de suivi médical, de l'âge des enfants, de la région d'étude et du mode de recueil des données. Les fourchettes de résultats sont très larges et la comparaison entre études difficile. Quels que soient les chiffres rapportés, tous les auteurs s'accordent pour dire que, en zone d'endémie stable, cette mortalité baisse progressivement avec l'âge et que la majorité des décès par cause de paludisme survient avant l'âge de cinq ans. Les résultats publiés dans différentes études vont de 10 à 50 décès pour 1 000 enfants âgés de un à cinq ans (74). Les chiffres officiels varient de 1,5 à 2,7 millions de décès par an (75).

De même, l'estimation de la morbidité palustre est difficile à faire. La définition du cas va du simple épisode fébrile au diagnostic parasitologique avec prise en compte d'un seuil de pathogénicité. L'enregistrement se fait à partir de statistiques officielles plus ou moins complètes ou d'enquêtes de surveillance épidémiologiques. La fourchette de résultat est donc extrêmement large. L'OMS estime que le nombre global d'accès palustre par an est de l'ordre de 300 à 500 millions dont 90 p. 100 en Afrique intertropicale (75).

Remerciements • Aux Docteurs P. Deloron et V. Robert pour leur lecture critique de ce document.

REFERENCES

- 1- BURS AUX E. - La recherche antipaludéenne : un parent très pauvre de la recherche biomédicale. *Med. Sci.* 1997 ; **13** : 683-684.
- 2- TRAPE J-F., GREENWOOD B.M. - Approches nouvelles en épidémiologie du paludisme. *Ann. Institut Pasteur/Actualités* 1994 ; **5** : 259-269.
- 3- SMITH T., CHARLWOOD J.D., KIHONDA J. et Coll. - Absence of seasonal variation in malaria parasitaemia in an area of intense seasonal transmission. *Acta Trop.* 1993 ; **54** : 55-72.
- 4- KITUA A.Y., SMITH T., ALONSO P.L. et Coll. - *Plasmodium falciparum* malaria in the first year of life in an area of intense and perennial transmission. *Trop. Med. Int. Health* 1996 ; **1** : 475-484.
- 5- PASVOL G., WEATHERALL D.J., WILSON R.J.M. - Effects of foetal haemoglobin on susceptibility of red cells to *Plasmodium falciparum*. *Nature* 1977 ; **270** : 171-173.
- 6- MAEGRAITH B.G., DEEGAN T., SHERWOOD JONES E. - Suppression of malaria, *Plasmodium berghei*, by milk. *Br. Med. J.* 1952 ; **2** : 1382-1384.
- 7- LOGIE D.E., MACGREGOR I.A., ROWE D.S., BILLEWICZ W.Z. - Plasma immunoglobulin concentrations in mothers and newborn children with special reference to malaria. Studies in the Gambia, Nigeria and Switzerland. *Bull. WHO* 1973 ; **49** : 547-554.
- 8- RASHEED F.N., BULMER J.N., DE FRANCISCO A. et Coll. - Relationships between maternal malaria and malaria immune responses in mothers and neonates. *Parasite Immunol.* 1995 ; **17** : 1-10.
- 9- HOGH B., MARBIAH N.T., BURGHAN P.A., ANDERSEN P.K. - Relationship between maternally derived anti-*Plasmodium falciparum* antibodies and risk of infection and disease in infants living in an area of Liberia, West Africa, in which malaria is highly endemic. *Infect. Immun.* 1995 ; **63** : 4034-4038.
- 10- DELORON P., DUBOIS B., LE HESRAN J-Y. et Coll. - Isotypic analysis of maternally transmitted specific antibodies in Cameroon, and relationship with risk of *Plasmodium falciparum* infection. *Clin. Exp. Immunol.* 1997 ; **110** : 212-218.
- 11- LE HESRAN J-Y., COT M., PERSONNE P. et Coll. - Maternal placental infection with *Plasmodium falciparum* and malaria morbidity during the first two years of life. *Am. J. Epidemiol.* 1997 ; **146** : 826-831.
- 12- HILL A.V. - Malaria resistance genes : a natural selection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; **86** : 225-226.
- 13- LE HESRAN J-Y., PERSONNE I., PERSONNE P. et Coll. - Longitudinal study of *Plasmodium falciparum* infection and immune responses in infants with or without the sickle cell trait. *Int. J. Epidemiol.* 1999 ; **28** : 793-798.
- 14- ALLEN S.J., BENNETT S., RILEY E.M., ROWE P.A. - Morbidity from malaria and immune responses to defined *Plasmodium falciparum* antigens in children with sickle cell trait in the Gambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; **86** : 494-498.
- 15- HILL A.V., ALLSOPP C.E., KWIATKOWSKI D. et Coll. - Common west African HLA antigens associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991 ; **352** : 595-600.
- 16- HILL A.V., ELVIN J., WILLIS A. et Coll. - Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. *Nature* 1992 ; **360** : 434-439.
- 17- MAC GUIRE W., HILL A.V., ALLSOPP C.E.M. et Coll. - Variation in the TNF promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 1994 ; **371** : 508-511.
- 18- COT M., Garcia A. - Résistance constitutionnelle au paludisme : synthèse des hypothèses physiopathologiques. *Bull. Mem. Soc. Anthropol. Paris* 1995 ; **1** : 3-20.
- 19- ABEL L., COT M., MULDER L. et Coll. - Segregation analysis detects a major gene controlling blood infection levels in human malaria. *Am. J. Hum. Genet.* 1992 ; **50** : 1308-1317.
- 20- CARNEVALE P., FREZIL J.L., BESSENO M.F. et Coll. - Etude de l'agressivité de *Anopheles gambiae* en fonction de l'âge et du sexe des sujets humains. *Bull. WHO* 1978 ; **56** : 147-154.
- 21- SERGENT E. - Recherches expérimentales sur l'infection latente et la prémunition dans le paludisme. *Arch. Institut Pasteur Algérie* 1950 ; **28** : 1-70.
- 22- DRUILHE P., PERIGNON J-L. - A hypothesis about the chronicity of malaria infection. *Parasitol. Today* 1997 ; **13** : 353-357.
- 23- BOTTIUS E., GUANZIROLLA., TRAPE J-F. et Coll. - Malaria : even more chronic in nature than previously thought ; evidence for subpatent parasitaemia detectable by the polymerase chain reaction. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996 ; **90** : 15-19.
- 24- PHILIPPS J., RADLOFF P.D., LEHMAN L.G. et Coll. - Clinical diagnosis of malaria : can the patients help us improve ? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996 ; **90** : 42.
- 25- NWANYANWU O.C., REED S.C., ZIBA C. et Coll. - Validity of mother's history regarding antimalarial drug in Malawian children under five years old. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996 ; **90** : 66-68.
- 26- WHO - Meeting pathologie malaria diagnosis : memorandum from a WHO Meeting. *Bull. WHO* 1988 ; **66** : 575-594.
- 27- BAUDON D., GAZIN P., GALAUP B. et Coll. - Fiabilité de l'examen clinique dans le diagnostic des fièvres palustres en zone d'endémie ouest-africaine. *Med. Trop.* 1988 ; **48** : 123-126.
- 28- ROGIER C., COMMENGES D., TRAPE J-F. - Evidence for an age-dependent pyrogenic threshold of *Plasmodium falciparum* parasitemia in highly endemic populations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996 ; **54** : 613-619.
- 29- TRAPE J-F., PEELMAN P., MORAULT-PEELMAN B. - Criteria for diagnosing clinical malaria among a semi-immune population exposed to intense and perennial transmission. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1985 ; **79** : 435-442.
- 30- RICHARD A., LALLEMANT M., TRAPE J-F. et Coll. - Le paludisme dans la région forestière du Mayombe, République Populaire du Congo. III. Place du paludisme dans la morbidité générale. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1988 ; **68** : 317-329.
- 31- ROGIER C., TRAPE J-F. - Etude de l'acquisition de la prémunition en zones d'holo- et de méso-endémie palustre à Dielmo et à Ndiop (Sénégal) : résultats préliminaires, 1990-1994. *Med. Trop.* 1995 ; **55 Suppl. 4** : 71S-76S.
- 32- ROTH I., BJORKMAN A. - Fever episodes in a holoendemic malaria area of Tanzania : parasitological and clinical findings and diagnostic aspects related to malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; **86** : 479-482.
- 33- GENDREL D., KOMBILA M., MARTZ M. et Coll. - Parasitémie au cours des accès palustres à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant. *Presse Med.* 1992 ; **21** : 1805-1808.
- 34- ROUGEMONT A., BRESLOW N., BRENNER E. et Coll. - Epidemiological basis for clinical diagnosis of childhood malaria in endemic zone in West Africa. *Lancet* 1991 ; **338** : 1292-1295.
- 35- GENTON B., SMITH T., BAEA N. - Malaria : how useful are clinical criteria for improving the diagnosis in a highly endemic area ? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994 ; **88** : 537-541.
- 36- CHEESBROUGH J.S., MOLYNEUX M.E., GREEN S.D.R. - When is fever malaria. *Lancet* 1991 ; **338** : 1601.
- 37- VAN DEN ENDE J., VAN GOMPEL A., LYNEN L., VAN DAMME W. - Clinical algorithm for malaria in Africa. *Lancet* 1996 ; **347** : 1327.
- 38- MARSH K., ENGLISH M., PESHU N. et Coll. - Clinical algorithm for malaria in Africa. *Lancet* 1996 ; **347** : 1327-1328.
- 39- PETERSEN E., HOGH B., MARBIAH N. T. et Coll. - Development of immunity against *Plasmodium falciparum* malaria : clinical and parasitologic immunity cannot be separated. *J. Infect. Dis.* 1991 ; **164** : 949-953.

- 40 - KUATE DEFO B. - Epidemiology and control of infant and early childhood malaria : a competing risks analysis. *Int. J. Epidemiol.* 1995; **24** : 204-217.
- 41 - SLUTSKER L., KHOROMANA C.O., HIGHTOWER A.W. et Coll. - Malaria infection in infancy in rural Malawi. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; **55 Suppl. 1** : 71-76.
- 42 - BREWSTER D.R., KWIATKOWSKI D., WHITE N.J. - Neurological sequelae of cerebral malaria in children. *Lancet* 1990; **336** : 1039-1043.
- 43 - GREENWOOD B.M., MARSH K., SNOW R.W. - Why do some African children develop severe malaria? *Parasitol. Today* 1991; **7** : 277-281.
- 44 - ALONSO P.L., LINDSAY S.W., ARMSTRONG J.R. et Coll. - The effect of insecticide-treated bed nets on mortality of Gambian children. *Lancet* 1991; **337** : 1499-1502.
- 45 - GUPTA S., HILL A.V., KWIATKOWSKI D. et Coll. - Parasite virulence and disease patterns in *Plasmodium falciparum* malaria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; **91** : 3715-3719.
- 46 - MENDIS K.N., CARTER R. - Clinical disease and pathogenesis in malaria. *Parasitol. Today* 1995; **11** : 1-16.
- 47 - SNOW R.W., BYASS P., SHENTON F.C., GREENWOOD B.M. - The relationship between anthropometric measurements and measurements of iron status and susceptibility to malaria in Gambian children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1991; **85** : 584-589.
- 48 - TRAPE J-F., ROGIER C. - Combating malaria morbidity and mortality by reducing transmission. *Parasitol. Today* 1996; **12** : 236-240.
- 49 - MAC GREGOR I.A. - Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1984; **33** : 517-525.
- 50 - CHONGSUPHAJAISIDDHI T. - Malaria in paediatric practice. In « WERNSDORFER W.H., MCGREGOR I. - Malaria ». Churchill Livingstone ed., Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1988, p 890.
- 51 - CARNEVALE P., BOSSENO M-F., PANGUI E. et Coll. - Observations parasitologiques sur le paludisme congénital à l'hôpital militaire de Brazzaville. *Cahiers ORSTOM* 1985; **2** : 87-94.
- 52 - NYIRJESY P., KAVASYA T., AXELROD P., FISCHER P.R. - Malaria during pregnancy : neonatal morbidity and mortality and the efficacy of chloroquine chemoprophylaxis. *Clin. Inf. Dis.* 1993; **16** : 127-132.
- 53 - REDD S.C., WIRIMA J.J., STEKETEE R.W. et Coll. - Transplacental transmission of *Plasmodium falciparum* in rural Malawi. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; **55 Suppl. 1** : 57-60.
- 54 - CHARMOT G., DRUILHE P., PAYS J-F. - Quelques tentatives de réponse à des questions souvent posées. *Ann. Institut Pasteur/Actualités* 1994; **5** : 330-339.
- 55 - DALLMAN P.R., SIIMES M.A., STEKEL A. - Iron deficiency in infancy and childhood. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; **33** : 86-118.
- 56 - HEDBERG K., SHAFFER N., DAVACHIF. et Coll. - *Plasmodium falciparum*-associated anemia in children at a large urban hospital in Zaïre. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993; **48** : 365-371.
- 57 - GREENWOOD B.M., BRADLEY A.K., GREENWOOD A.M. et Coll. - Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of the Gambia, West Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1987; **81** : 478-486.
- 58 - PREMJI Z., HAMISI Y., SHIFF C. et Coll. - Anaemia and *Plasmodium falciparum* infections among young children in a holoendemic area, Bagamoyo, Tanzania. *Acta Trop.* 1995; **59** : 55-64.
- 59 - LACKRITZ E.M., CAMPBELL C.C., RUEBUSH T.K. et Coll. - Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Lancet* 1992; **340** : 524-528.
- 60 - SHIFF C., CHECKLEY W., WINCH P. et Coll. - Changes in weight gain and anaemia attributable to malaria in Tanzanian children living under holoendemic conditions. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996; **90** : 262-265.
- 61 - REED S.C., WIRIMA J.J., STEKETEE R.W. - Risk factors for anemia in young children in rural Malawi. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994; **51** : 170-174.
- 62 - CORNET M., LE HESRAN J-Y., FIEVET N. et Coll. - Prevalence of and risk factors for anemia in young children in Southern Cameroon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; **58** : 606-611.
- 63 - MACGREGOR I.A. - Malaria : nutritional implications. *Rev. Inf. Dis.* 1982; **4** : 798-804.
- 64 - HENDRICKSE R.G., HASAN A.H., OLUMIDE L.O., AKINKUNMI A. - Malaria in early childhood. An investigation of five hundred seriously ill children in whom a clinical diagnosis of malaria was made on admission to the children's emergency room at University College Hospital, Ibadan. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1971; **65** : 1-20.
- 65 - GREENWOOD B.M., BYASS P., GREENWOOD A.M. et Coll. - Lack of an association between acute gastroenteritis, acute respiratory infections and malaria in young Gambian children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1989; **83** : 595-598.
- 66 - WEIDANZ W.P. - Malaria and alteration in immune reactivity. *Br. Med. Bull.* 1982; **38** : 167-172.
- 67 - GREENWOOD B.M., BRADLEY-MOORE A., BRYCESON A.D., PALITA. - Immunosuppression in children with malaria. *Lancet* 1972; **1** : 166-172.
- 68 - GREENBERG A.E., NTUMBANZONDO M., NTULA N. et Coll. - Hospital-based surveillance of malaria-related paediatric morbidity and mortality in Kinshasa, Zaïre. *Bull. WHO* 1989; **67** : 189-196.
- 69 - GAZIN P., TALL F., TRAORE A., NACRO B. - Morbidité et létalité palustres dans un service de pédiatrie en Afrique de l'ouest. *Cahiers Sante* 1992; **2** : 243-244.
- 70 - MARSH K., FORSTER D., WARUIRU C. et Coll. - Indicators of life-threatening malaria in African children. *N. Engl. J. Med.* 1995; **332** : 1399-1404.
- 71 - SNOW R.W., ARMSTRONG J.R., FORSTER D. et Coll. - Childhood deaths in Africa : uses and limitations of verbal autopsies. *Lancet* 1992; **340** : 351-355.
- 72 - TODD J.E., DE FRANCISCO A., O'DEMPSEY T.J.D., GREENWOOD B.M. - The limitations of verbal autopsy in a malaria-endemic region. *Ann. Trop. Pediatr.* 1994; **14** : 31-36.
- 73 - QUIGLEY M.A., ARMSTRONG SCHELLENBERG J.R., SNOW R.W. - Algorithms for verbal autopsies : a validation study in Kenyan children. *Bull. WHO* 1996; **74** : 147-154.
- 74 - NAJERA J.A., HEMPEL J. - The burden of malaria. WHO ed., document CTD/MAL/96.10, Geneva, 1996.
- 75 - WHO - World malaria situation in 1993 *Wkly Epidemiol. Rec.* 1996; **71** : 17-22.