



Malaria : une espèce en voie de disparition ?

Rev Med Suisse 2010 ; 6 : 950-4

V. D'Acromont
B. Genton

Dr Valérie D'Acromont
Pr Blaise Genton
Centre de vaccination et de médecine
des voyages
PMU, 1011 Lausanne
Swiss tropical and public health institute
Université de Bâle, 4002 Bâle

Pr Blaise Genton
Service des maladies infectieuses
CHUV, 1011 Lausanne
Valerie.Dacromont@chuv.ch
Blaise.Genton@hospvd.ch

Malaria : an endangered species ?

The implementation at scale of preventive measures and the use of effective treatments in populations living in endemic areas has led to a drastic reduction of the burden of malaria in all continents. The considerable investment of international agencies to support local governments in the fight against malaria allows hoping to achieve the millennium goals for malaria and child mortality in several countries. Malaria elimination, and even eradication becomes a realistic objective, especially so because a vaccine may be soon available to complement the armamentarium. For travelers, the tendency will be to reduce the number of countries where chemoprophylaxis or stand-by treatment is recommended and to insist on the rigorous use of measures to prevent mosquito bites such as repellents and insecticide-impregnated bednets.

L'application à large échelle des mesures de prévention et l'utilisation de traitements efficaces dans les populations vivant en zone d'endémie ont permis une réduction drastique de la malaria au niveau de tous les continents, et ceci grâce aux investissements importants de la communauté internationale et à l'engagement des autorités locales. L'élimination de la malaria dans plusieurs régions devient un objectif réaliste. Pour les voyageurs, la tendance se dessine vers une réduction du nombre de pays où une chimioprophylaxie est nécessaire, et probablement l'abandon du traitement de réserve, qui est relativement peu utilisé par les voyageurs, pour mettre plutôt l'accent sur les mesures de prévention d'exposition, à savoir une utilisation rigoureuse des lotions anti-moustiques et, selon les conditions, des moustiquaires imprégnées d'insecticide.

MALARIA: THE SERIAL KILLER NUMBER ONE?

Trois milliards trois cents millions de personnes qui vivent dans des zones à risque de malaria, 500 millions de cas cliniques et un million de décès par année, un enfant africain qui meurt toutes les 30 secondes, tels sont les chiffres régulièrement clamés par les médias, les avocats du paludisme et les scientifiques en mal d'argent pour leurs recherches. La situation sur le terrain est bien différente. Des progrès considérables ont en effet été accomplis dans le contrôle de la malaria durant cette dernière décennie (2009 World malaria report: www.who.int/malaria/world_malaria_report_2009/en/index.html). Les cibles définies par la World health assembly pour la malaria à échéance 2010 ou 2015 vont être atteintes dans certains pays. L'objectif d'éliminer la malaria dans les pays où l'incidence est basse actuellement devient réaliste. Les fonds internationaux alloués à la lutte contre la malaria ont augmenté de 0,3 milliard US\$ en 2003 à 1,7 milliard en 2009, ceci étant principalement dû à l'émergence du Fonds mondial contre le sida, malaria et tuberculose ainsi qu'aux engagements plus importants de la President malaria initiative et de la Banque mondiale notamment. Ces importantes ressources financières ont permis une mise à l'échelle nationale d'interventions visant à lutter contre le paludisme, qui ont résulté en une réduction significative de la morbidité et de la mortalité dues à la malaria. Les moyens utilisés concernent autant la prévention, sous la forme de distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide et d'aspersion intradomiciliaire, que le traitement avec des combinaisons de médicaments à base d'artémisinine. Plus d'un tiers des 108 pays endémiques pour la malaria (neuf pays africains et 29 en dehors de l'Afrique) ont documenté une réduction des cas de malaria de plus de 50% en 2008 comparés à l'an 2000. Dix pays déploient actuellement un programme d'élimination au niveau national.

Même si ces résultats sont encourageants, il existe encore une grande disparité entre régions d'un même pays avec des zones privilégiées où les gens ont un excellent accès aux mesures de prévention et de traitement et des zones beaucoup plus éloignées où la population paie encore un lourd tribut à la malaria.



Si cette réduction de la malaria nécessite de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques sur le terrain, elle influence également les recommandations faites aux voyageurs. Le but de cet article est de fournir des informations sur la dynamique de la transmission de la malaria ainsi que la charge de morbidité dans les différents continents pendant la dernière décennie et de mettre ces changements en perspective pour adapter, si nécessaire, les recommandations concernant la prévention et le traitement de la malaria chez les voyageurs.

Comment estimer la charge de malaria?

La fiabilité des méthodes d'information sur la situation sanitaire dans les pays d'endémie reste toujours un problème majeur pour évaluer de façon précise la situation de la malaria sur le terrain. Il existe plusieurs moyens d'estimer la charge du paludisme: 1) les statistiques des centres de santé pour évaluer la morbidité et la mortalité intrahospitalières et 2) les enquêtes de communauté pour évaluer le niveau de transmission (prévalence de parasitémie et d'anémie notamment) ainsi que la mortalité globale (par le suivi de la morbidité extrahospitalière ou la surveillance démographique). Il est nécessaire de combiner les différentes méthodes pour apprécier la congruence des résultats et ainsi la véracité des trouvailles.

De plus, le niveau de documentation du diagnostic de malaria est primordial pour une estimation précise de la situation. Nous avons récemment observé une diminution drastique du nombre de cas de malaria à la suite de l'introduction de tests rapides fiables. Ceux-ci ont permis de confirmer que toutes les fièvres ne sont pas dues au paludisme, la fraction attribuable de la malaria passant de 50% (à l'ère du diagnostic présomptif ou de la mauvaise microscopie de routine) à 8% (à l'ère des tests rapides) à Dar es-Salaam en Tanzanie (D'Acromont et Kahama, communication personnelle 2008). La réduction de la malaria était donc purement artificielle, due à un test diagnostique plus spécifique.

CHARGE DE MALARIA DANS LES PAYS D'ENDÉMIE

En Afrique

Transmission de la malaria (par enquêtes transversales communautaires)

La distribution des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action dans les pays africains à haute endémie a fait un bond pour passer de cinq millions en 2004 à près de 60 millions en 2008. Les mêmes chiffres s'appliquent au nombre de personnes protégées par ≥ 1 cycle d'aspersion intradomiciliaire durant la même période. En ce qui concerne le diagnostic, le nombre de tests diagnostiques rapides distribués est passé de zéro en 2005 à onze millions en 2008. Pour les traitements, le nombre de personnes ayant reçu un traitement combiné à base d'artémisinine est passé de quelques milliers en 2004 à 80 millions en 2007 dans les mêmes régions. L'application de l'ensemble de ces mesures a entraîné une réduction de la transmission de malaria dans les pays où ces stratégies ont été déployées de façon massive et rigoureuse. En Tan-

zanie par exemple, la prévalence de *Plasmodium falciparum* dans la population générale lors des enquêtes de communauté est passée de 35% à 10% dans deux districts ruraux sentinelles de 2000 à 2008 (Genton et Mulokozi, communication personnelle) (figure 1). En ce qui concerne les zones urbaines, le taux de parasitémie dans la population vivant à Dar Es-Salaam est passé de 24% en 2004 à 4% en 2008 (Smithson, communication personnelle 2009). Dans le même temps, les enquêtes nationales chez les enfants de moins d'un an ont montré une prévalence d'anémie qui est passée de 15% à 10% durant la même période. Des réductions d'amplitude similaire ont été observées au Mozambique, au Swaziland et en Afrique du Sud.¹ Une large étude a étudié la distribution spatiale du *Plasmodium falciparum* à partir d'une collection de toutes les enquêtes transversales pratiquées dans le monde. Les résultats montrent une réduction considérable de la prévalence du parasite chez les enfants âgés de deux à dix ans, de 37% avant l'an 2000 à 17% dans la décennie suivante.²



Figure 1. Prise de sang capillaire dans l'enquête de communauté en Tanzanie pour estimer la prévalence de parasitémie et d'anémie (Photo B. Genton).

Charge de morbidité et mortalité

D'une manière générale, la qualité des informations fournies par les 35 pays de haute endémie est relativement pauvre. Dans cinq pays où des mesures de prévention ont été utilisées à large échelle, une réduction considérable du nombre de cas cliniques et de décès (de 50% à 95%) dus à la malaria a été observée (voir figure 2 pour les données d'Erythrée, Rwanda, Zambie, Sao Tomé et Príncipe et Zanzibar). En dehors des statistiques nationales, plusieurs études épidémiologiques dans des zones géographiques bien délimitées ont été publiées. En Gambie par exemple (Afrique de l'Ouest), les hospitalisations dues à la malaria sont passées de 20% en 2001 à 5% de l'ensemble des admissions en 2007 et les décès dus à la malaria de 15% à 0% respectivement.³ Dans la zone de Kilifi au Kenya (Afrique de l'Est), le nombre de décès dus au paludisme est passé de 8 à 1/10 000 enfants/année de 1999 à 2007.⁴ Enfin, une revue systématique de la littérature sur

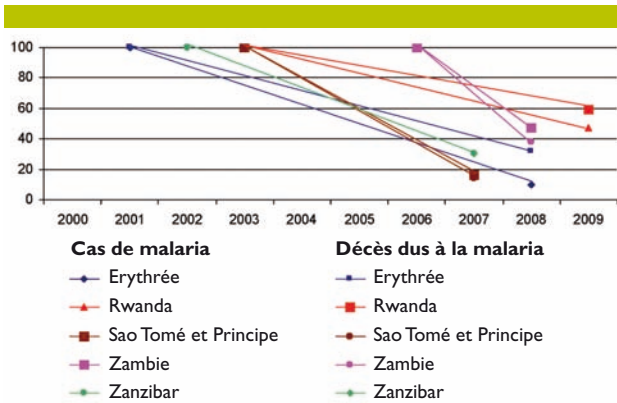


Figure 2. Diminution de la morbidité et de la mortalité dues à la malaria dans cinq pays à haute endémie

(Selon données World Malaria Report 2009).
L'ordonnée est le pourcentage de réduction.

la fraction attribuable des fièvres dues à la malaria en Afrique subsaharienne a montré une proportion de 44% dans les années avant 2000 vs 22% durant la dernière décennie.⁵

Des réductions de plus de 50% ont également été observées dans cinq pays de basse endémie (Botswana, Cap-Vert, Namibie, Afrique du Sud et Swaziland).

En Amérique Centrale et du Sud

Dans l'ensemble de la région, le nombre de cas a décliné de 1,14 million en 2000 à 572 000 en 2008. Une réduction de plus de 50% a été rapportée par douze pays : Argentine, Belize, Bolivie, Equateur, El Salvador, Guatemala, Guyane, Honduras, Mexique, Nicaragua, Paraguay et Surinam). Cinq pays (Brésil, Colombie, Costa Rica, Panama et Pérou) ont rapporté des fluctuations dans le nombre de cas entre 2000 et 2008 avec une réduction dans les dernières années. Trois pays (République dominicaine, Haïti et République bolivarienne du Venezuela) ont rapporté une augmentation du nombre de cas.

Dans le Sud-Est asiatique

Des réductions de plus de 50% du nombre de cas cliniques entre 2000 et 2008 ont été rapportées par cinq pays (Bhoutan, République populaire démocratique de Corée, Népal, Sri Lanka et Thaïlande). Une réduction de 25 à 50% a été observée en Inde. Une enquête transversale de population au Sri Lanka n'a montré aucun cas de malaria et ceci en utilisant une méthode de détection moléculaire.⁶ Les autres pays endémiques pour la malaria dans la région ont observé soit un nombre stable, soit une augmentation du nombre de cas (Bangladesh, Indonésie, Myanmar et Timor). L'ensemble de ces résultats reflète l'effort consenti pour implémenter les mesures de lutte contre le paludisme dans ces différents pays.

INCIDENCE DE MALARIA CHEZ LES VOYAGEURS

La réduction considérable de la transmission de malaria dans les cinq continents, et notamment en Afrique subsaharienne et dans le sud-est asiatique, les deux destinations

favorites de nos voyageurs, se reflète-t-elle au niveau de l'incidence de malaria importée? L'estimation de l'incidence de la malaria chez les voyageurs est un exercice difficile car peu de pays enregistrent des données fiables sur le nombre de voyageurs en partance pour les différentes destinations. En Angleterre, les données sur les voyages internationaux (dénominateur) peuvent être obtenues à l'Office national des statistiques et les données sur la malaria (numérateur) sont obtenues auprès du Malaria reference laboratory. C'est grâce à ces données précises que le Dr R. Behrens a pu estimer le risque de malaria pour les voyageurs se rendant dans différents continents. Il faut cependant être prudent dans l'interprétation de ces résultats car les données sur l'utilisation ou non de la prophylaxie n'ont pas été enregistrées.

Incidence de malaria chez les voyageurs en provenance d'Afrique de l'Ouest

Entre 1993 et 2006, Behrens et coll. ont montré que l'incidence de malaria importée en Angleterre pour les voyageurs rendant visite à des amis ou parents (le groupe le plus à risque) a diminué de 10% par année (de 196 cas/1000 personnes/année en 1993 à 52 cas/1000 personnes/année en 2006). Le risque pour les voyageurs se rendant pour d'autres raisons dans la même région a diminué de 2,7 fois avec une réduction annuelle de 7% (figure 3).⁷

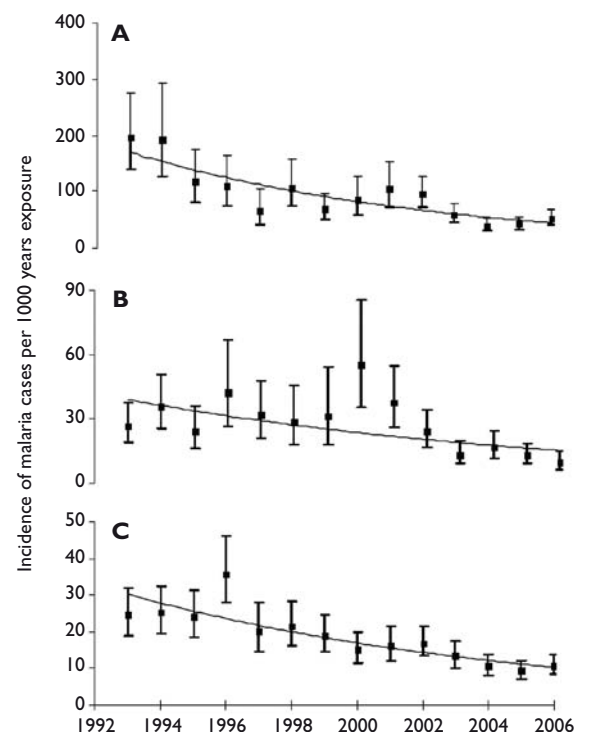


Figure 3. Changement de l'incidence annuelle de malaria importée dans trois groupes de voyageurs (Adaptée de réf.⁷).

A. Ce graphique correspond aux résidents en Angleterre visitant des amis ou parents en Afrique de l'Ouest (VFR). **B.** Ce graphique représente les résidents en Angleterre voyageant en Afrique de l'Ouest pour d'autres raisons. **C.** Ce graphique correspond aux résidents en Afrique de l'Ouest visitant l'Angleterre.



Incidence de malaria chez les voyageurs en provenance des Amériques

Le nombre de cas total de malaria importée aux Etats-Unis et en Europe a diminué de 395 à 209 entre 2000 et 2005 (figure 4).⁸

Incidence de malaria chez les voyageurs en provenance du sous-continent indien et du sud-est asiatique

Concernant le sous-continent indien (Inde, Pakistan, Bangladesh et Sri Lanka), le nombre total de cas de malaria importée dans huit pays européens (y compris la Suisse) a diminué de 317 en 1999 à 180 en 2004. Le risque de malaria pour les voyageurs anglais se rendant dans la région équivalait à un cas pour 1000 années d'exposition.⁹

En ce qui concerne le sud-est asiatique, le nombre de cas de malaria importée est très faible, notamment en provenance de la Thaïlande, l'un des lieux de destination les plus appréciés par les voyageurs suisses (tableau 1).

IMPLICATION DE LA DIMINUTION DE MALARIA POUR LES RECOMMANDATIONS AUX VOYAGEURS

La réduction importante de malaria dans tous les continents et l'observation correspondante d'une diminution de l'incidence de malaria importée doivent-elles être le signal pour le changement de stratégie de prévention de la malaria chez les voyageurs, en d'autres termes faut-il abandonner la chimioprophylaxie et/ou le traitement de réserve?

Critères pour un changement de stratégie

Le débat est nourri parmi les experts de médecine des voyages pour savoir quels sont les critères à utiliser pour décider d'un changement de stratégie. Faut-il se baser sur les données collectées dans les populations locales, sur

Tableau 1. Nombre de cas de malaria importée en Suisse à partir du sud-est asiatique dans les six dernières années
(Selon Bulletin de l'OFSP 2010).

Pays	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Thaïlande <i>P. falciparum</i>	3 3	2 1	0	0	0	2 0	7 4
Malaisie <i>P. falciparum</i>	0	0	2	0	0	0	2 0
Cambodge <i>P. falciparum</i>	2		0	0	0	0	2 0
Laos <i>P. falciparum</i>	0	0	0	0	0	0	0 0
Myanmar <i>P. falciparum</i>	0	0	1	0	0	0	1 0
Indonésie <i>P. falciparum</i>	3	4 1	5	4 1	3	5 1	24 3
Vietnam <i>P. falciparum</i>	0	0	1 1	0	1 1	0	2 2

les données collectées chez les voyageurs internationaux au retour ou uniquement sur les données collectées chez les voyageurs au retour en Suisse?

Il est évident qu'une réduction drastique de la transmission ainsi que des cas cliniques de malaria dans la population locale d'un pays ou d'une région doit faire l'objet d'un débat en ce qui concerne le besoin d'une chimioprophylaxie pour les voyageurs se rendant dans ces contrées. A titre d'exemple, le nombre d'admissions attribuables à la malaria à Zanzibar a baissé de 10% en 2003 à moins de 1% en 2006. Cette réduction doit-elle entraîner une modification de la recommandation dans le sens de l'abandon de la chimioprophylaxie pour ne donner qu'un traitement de réserve pour les voyageurs ne se rendant que sur l'île? Les experts s'accordent à dire que la réduction de la ma-

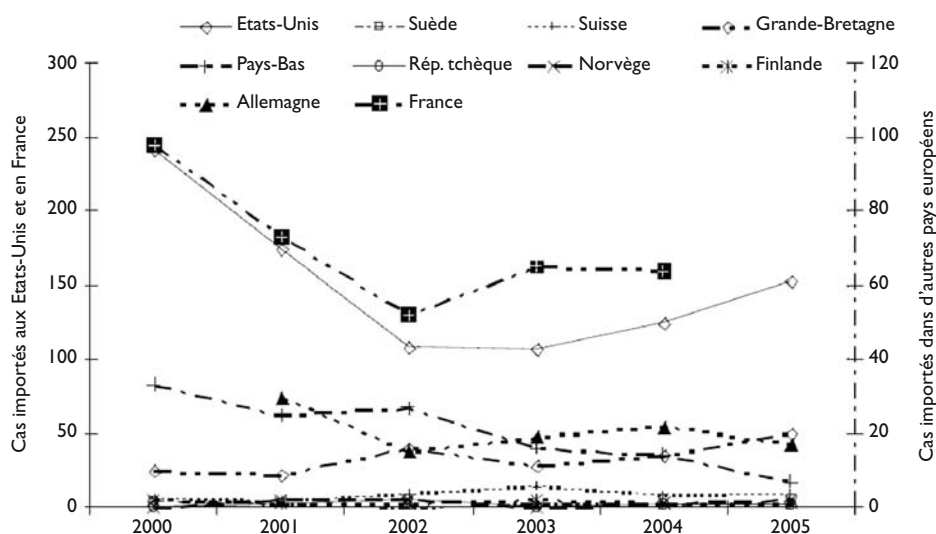


Figure 4. Cas de malaria importés dans les pays industrialisés entre 2000 et 2005
(Adaptée de réf.⁸).



laria dans la population autochtone a été trop rapide pour que l'on soit assuré d'être dans une situation stable. Ils recommandent donc encore une chimioprophylaxie, ceci d'autant plus que les voyageurs passent souvent quelques jours sur le continent où le niveau de transmission est très hétérogène. Les changements observés dans les populations autochtones doivent donc faire l'objet d'une analyse détaillée et n'être qu'un élément dans la décision de recommander ou non une prophylaxie.

En ce qui concerne les données chez les voyageurs suisses au retour, il est nécessaire de faire correspondre le nombre de cas de malaria importée au nombre de voyageurs se rendant dans une destination particulière. Par exemple, les données concernant la Thaïlande sont fiables puisque le dénominateur est important; en effet, il s'agit de l'une des destinations les plus prisées des Suisses (environ 8% des voyageurs visitant le Centre de vaccination et de médecine des voyages à Lausanne se rendent en Thaïlande); si aucune malaria n'est observée en provenance de Thaïlande, le risque est probablement très faible. A l'inverse, il n'y a pas de malaria déclarée en provenance du Honduras, mais il est probable qu'il y ait très peu de voyageurs suisses se rendant vers cette destination. Par contre, on sait que 330 voyageurs ont ramené une malaria du Honduras aux Etats-Unis, ce qui prouve que le risque est toujours présent dans le pays.

Les exemples ci-dessus montrent qu'il est raisonnable de combiner les observations collectées au niveau des populations autochtones, celles au niveau des voyageurs suisses et au niveau international pour établir des recommandations appropriées (qu'elles soient nationales ou internationales). La discussion précédente montre aussi qu'il est nécessaire d'avoir des registres fiables à tous les niveaux, que ce soit dans les pays endémiques ou dans les pays développés. Une estimation précise des numérateurs et des dénominateurs est absolument primordiale pour estimer le risque et développer des recommandations basées sur l'évidence. Pour ce faire, des seuils d'incidence doivent être définis pour l'utilisation ou non d'une chimioprophylaxie ou d'un traitement de réserve.

CONCLUSION

L'application à large échelle des mesures de prévention et l'utilisation de traitements efficaces dans les popula-

tions vivant en zone d'endémie ont permis une réduction drastique de la malaria au niveau de tous les continents. Les investissements importants de la communauté internationale ont montré qu'une action concertée et soutenue par les gouvernements locaux permet d'espérer que les objectifs du millénaire, en ce qui concerne la malaria et la mortalité infantile, soient atteints dans de nombreux pays du monde. L'élimination de la malaria dans plusieurs régions, voire même l'éradication, devient un objectif réaliste, ceci d'autant plus que de nouvelles interventions pourraient venir compléter les stratégies de lutte actuelles, à savoir un vaccin qui est actuellement en phase 3 après avoir démontré une efficacité de 30-50% pour réduire la morbidité due à la malaria.^{10,11} Pour les voyageurs, la tendance se dessine vers une réduction du nombre de pays où une chimioprophylaxie est nécessaire, et probablement l'abandon du traitement de réserve qui est relativement peu utilisé par les voyageurs, pour mettre plutôt l'accent sur les mesures de prévention d'exposition, à savoir une utilisation rigoureuse des lotions anti-moustiques et, selon les conditions, des moustiquaires imprégnées d'insecticide. ■

Implications pratiques

- Durant ces dix dernières années, la charge de malaria a considérablement diminué dans les pays d'endémie et sur tous les continents grâce aux mesures de prévention appliquées à large échelle et à un traitement efficace
- La conséquence est une diminution globale de l'incidence de malaria chez les voyageurs
- Le nombre de pays où une chimioprophylaxie ou un traitement de réserve sont nécessaires pour les voyageurs va progressivement diminuer
- Le problème qui persiste est d'avoir une estimation fiable de l'incidence de malaria chez les voyageurs par destination; ceci nécessite la tenue de statistiques précises sur le nombre de voyageurs qui se rendent vers chaque destination et sur le nombre de cas de malaria contractés dans chaque pays ainsi que sur les mesures de prévention utilisées par les voyageurs

Bibliographie

1 Sharp BL, Kleinschmidt I, Streat E, et al. Seven years of regional malaria control collaboration – Mozambique, South Africa, and Swaziland. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:42-7.

2 * Guerra CA, Gikandi PW, Tatem AJ, et al. The limits and intensity of *Plasmodium falciparum* transmission: Implications for malaria control and elimination worldwide. *PLoS Med* 2008;5:e38.

3 Ceessay SJ, Casals-Pascual C, Erskine J, et al. Changes in malaria indices between 1999 and 2007 in The Gambia: A retrospective analysis. *Lancet* 2008;372:1545-54.

4 O'Meara WP, Bejon P, Mwangi TV, et al. Effect of a fall in malaria transmission on morbidity and mortality in Kilifi, Kenya. *Lancet* 2008;372:1555-62.

5 D'Acromont V, Lengeler C, Genton B. Reduction of the proportion of fevers associated with *Plasmodium falciparum* parasitemia in Africa: A systematic review. Submitted.

6 Rajakaruna RS, Alifrangis M, Amerasinghe PH, et al. Pre-elimination stage of malaria in Sri Lanka: Assessing the level of hidden parasites in the population. *Malar J* 2010;9:25.

7 Behrens RH, Carroll B, Smith V, Alexander N. Declining incidence of malaria imported into the UK from West Africa. *Malar J* 2008;7:235.

8 Behrens RH, Carroll B, Beran J, et al. The low and declining risk of malaria in travellers to Latin America: Is there still an indication for chemoprophylaxis? *Malar*

J 2007;6:114.

9 Behrens RH, Bisoffi Z, Bjorkman A, et al. Malaria prophylaxis policy for travellers from Europe to the Indian Subcontinent. *Malar J* 2006;5:7.

10 Bejon P, Lusingu J, Olotu A, et al. Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. *N Engl J Med* 2008;359:2521-32.

11 Abdulla S, Oberholzer R, Juma O, et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants. *N Engl J Med* 2008;359:2533-44.

* à lire

** à lire absolument