Prise en charge du paludisme pédiatrique: rôle des interventions nutritionnelles

Akato Kwame Osei^a Davidson H. Hamer^{a, b}

^aEcole Friedman de Science et de Politique de la Nutrition, Université Tufts, et ^bCentre pour la Santé et le Développement Internationaux, Ecole de Santé Publique et de Médecine de l'Université de Boston, Boston, Mass., Etats-Unis

Mots-clés

Paludisme, enfant, traitement • *Plasmodium falciparum* • Zinc • Fer • Vitamine A

Résumé

Le paludisme est la principale cause de morbidité et de mortalité chez l'enfant, particulièrement en Afrique sub-saharienne. Malgré des progrès substantiels du traitement du paludisme pédiatrique au moyen de polythérapies basées sur l'artémisinine, de nombreux obstacles s'opposent encore à la mise en œuvre efficace de ces nouvelles options thérapeutiques très efficaces. De même, des moyens efficaces sont disponibles pour la prévention du paludisme chez l'enfant, mais leur extension afin qu'ils influencent nettement la morbidité et la mortalité d'origine palustre a confronté les organismes de santé publique à d'importantes difficultés. Le statut nutritionnel de l'hôte influence l'acquisition et la sévérité potentielle d'un paludisme. Des données substantielles montrent que le paludisme contribue à une altération de la croissance staturo-pondérale chez l'enfant, mais l'impact de la sous-nutrition sur le paludisme est complexe. Des données de plus en plus nombreuses montrent qu'une supplémentation en certains micronutriments peut jouer un rôle capital dans la prévention du paludisme chez les jeunes enfants. Des interventions au moyen de micronutriments tels le zinc ou la vitamine A peuvent contribuer à réduire la charge pathologique due au paludisme, tandis que d'autres, telles une supplémentation en fer, peuvent exacerber cette maladie. Des différences portant sur la conception et la qualité des

études, l'intensité de la transmission du paludisme et d'autres caractéristiques des centres d'études compliquent l'interprétation du nombre limité d'études ayant évalué l'influence de micronutriments spécifiques dans le traitement et la prévention du paludisme. Un seul essai a évalué l'administration de zinc à titre d'appoint dans le traitement du paludisme et n'a démontré aucun bénéfice de ce métal dans ce rôle. Le présent article analyse la prise en charge clinique du paludisme chez l'enfant, les interactions entre cette parasitose et le statut nutritionnel et le rôle potentiel d'une supplémentation en micronutriments pour la prévention d'épisodes cliniques de paludisme chez les jeunes enfants, en déterminant plus particulièrement si chacun des suppléments nutritionnels améliore ou aggrave l'évolution de cette maladie.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introduction

Environ deux milliards de personnes, soit près d'un tiers de la population mondiale, vivent dans des zones d'endémie palustre [1]. Le paludisme est une cause principale de morbidité et de mortalité pour un grand nombre de ces personnes et impose une charge économique et sociale substantielle à ces sociétés, particulièrement en Afrique sub-saharienne. Parmi les quatre espèces de *Plasmodia* pathogènes pour l'homme, *Plasmodium falciparum* est responsable de la charge pathologique la plus importante et de la mortalité la plus élevée au plan mondial.

Malgré l'absence de données précises, la plupart des estimations sont concordantes et indiquent que le paludisme est responsable de 800 000 à 1 000 000 de décès par an [2, 3]. La proportion de décès d'enfants dus au paludisme a paru augmenter ces trois dernières décennies [4]. Les facteurs contribuant à la mortalité élevée d'origine palustre en Afrique sont un recours persistant à la chloroquine malgré des taux élevés d'échecs thérapeutiques [5–7], la présence très répandue de vecteurs hautement compétents chez le complexe *Anopheles gambiae* [8] et l'accès limité à des soins médicaux efficaces.

Un modèle global du poids du paludisme a permis d'estimer que 2,2 milliards de personnes avaient été exposées à un risque d'infestation par *P. falciparum* en 2002 et que cette espèce était responsable de plus de 500 millions d'épisodes de paludisme clinique [9]. Les jeunes enfants et les femmes enceintes sont particulièrement vulnérables au paludisme. Selon des estimations, 400 à 900 millions d'épisodes de fièvre surviennent annuellement chez les enfants vivant en Afrique subsaharienne, dont environ 50% sont probablement dus au paludisme [8, 10–12]. Plus de 75% de ces épisodes affectent des enfants âgés de moins de 5 ans. Les effets indirects de l'impact élevé du paludisme chez les enfants africains sont notamment l'anémie chronique, une altération de la croissance et un retard du développement cognitif. Bien qu'atteints de plusieurs accès palustres symptomatiques chaque année, seuls 1–2% des jeunes enfants présentent un paludisme sévère [8]. Les enfants survivant à un paludisme sévère sont exposés à un risque accru de surdité permanente, de retard mental et d'autres graves séquelles du paludisme cérébral, et ceux présentant une anémie suffisamment grave pour nécessiter une transfusion sont exposés à un risque élevé d'infection par des virus transmis par le sang, dont celui de l'immunodéficience humaine (VIH).

Une infestation par *P. falciparum* pendant la grossesse accroît les risques de mort fœtale, de prématurité, de retard de croissance intra-utérin, de faible poids de naissance et d'anémie maternelle [13]. En Afrique subsaharienne, le paludisme des femmes enceintes paraît contribuer à environ 19% des faibles poids de naissance, à plus de 20% des décès maternels chaque année et à 75 000 à 200 000 décès de nourrissons [13–15]. Cette situation a été aggravée par l'épidémie d'infection à VIH, car les femmes séropositives pour ce virus sont exposées à un risque plus élevé de complications palustres au cours de leur grossesse [16, 17].

La charge socio-économique imputable au paludisme n'est pas connue avec précision mais paraît considérable. Le paludisme provoque jusqu'à 45 millions d'années de vie d'incapacité corrigées en sur l'ensemble de l'Afrique [18]. En termes économiques, le coût du paludisme pourrait être de 0,25 à 1,3% du taux de croissance du PNB par personne dans un pays [19, 20]. Les coûts indirects du paludisme pour la société comprennent de mauvaises performances scolaires chez les enfants, l'exacerbation de la malnutrition et l'anémie, qui nuit aux capacités cognitives et physiques des enfants comme des adultes. De ce fait, des interventions préventives efficaces et

une amélioration du diagnostic et du traitement du paludisme apporteront probablement des bénéfices significatifs aux populations atteintes en réduisant les manifestations pathologiques et en diminuant la mortalité et la charge socio-économique dues à cette parasitose largement répandue. Des données croissantes montrent que certaines interventions micronutritionnelles simples peuvent faciliter la réduction de la charge pathologique due au paludisme chez les jeunes enfants, tandis que d'autres, spécialement au moyen de fer, peuvent aggraver la maladie.

Manifestations cliniques du paludisme chez l'enfant

Les manifestations du paludisme apparaissent environ 10–15 jours après une piqûre par un moustique infesté. Les prodromes peuvent être les suivants: malaise, asthénie, myalgies, arthralgies, céphalées, anorexie et fièvre peu élevée [21]. Ces troubles peuvent persister pendant 2–3 jours avant la survenue d'un paroxysme aigu. Une crise aiguë commence par des frissons puis, dans les 30–60 minutes, une fièvre apparaît en association à une tachycardie, des sueurs profuses, des céphalées, un malaise et des myalgies. Les patients peuvent également présenter des nausées, des vomissements, une diarrhée peu sévère, des douleurs abdominales, des bouffées vasomotrices et une sécheresse cutanée. Une fièvre élevée persiste pendant plusieurs heures puis est suivie par une période de sudation intense. Tandis que l'infestation non traitée progresse, la rate augmente progressivement de volume et l'anémie s'aggrave. Une hépatomégalie, une hypotension orthostatique, une confusion mentale et un ictère peuvent également survenir. On note en outre notamment une thrombopénie, une leucopénie et une protéinurie. Des anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques peuvent apparaître, notamment élévation des transaminases, hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie et prolongation du temps de prothrombine.

Paludisme sévère

Le paludisme sévère atteint principalement des enfants infectés par *P. falciparum* et est rarement dû à *P. vivax*. Dans les régions où le paludisme à *falciparum* est endémique, les accès sévères affectent principalement de jeunes enfants à partir des premiers mois de la vie, quand l'immunité acquise d'origine maternelle disparaît, et jusqu'à l'âge de 5 ans ou plus, en fonction de l'intensité locale de la transmission. Les manifestations cliniques et biologiques fréquentes d'un paludisme sévère chez l'enfant sont notamment les suivantes: prostration, troubles de la conscience, détresse respiratoire, convulsions récidivantes, anémie sévère (hémoglobine <5 g/dl ou hématocrite <15%), hypoglycémie, acidose métabolique et, moins fréquemment, collapsus circulatoire [22]. Un peu moins fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte peuvent survenir une hémoglobinurie, des saignements anormaux, un ictère et un œdème pulmonaire. Le paludisme cérébral, l'une des manifestations les plus

fréquentes et engageant le pronostic vital d'une infestation à *P. falciparum*, comprend des troubles de la conscience (confusion, délire et stupeur pouvant aller jusqu'au coma), des crises convulsives, des anomalies du tonus musculaire, une hémorragie rétinienne et un déficit neurologique focal. Une hypoglycémie peut être présente et doit être recherchée. Une mortalité de 10 à 20% est fréquente. Les survivants peuvent présenter des séquelles neurologiques à long terme.

Les caractéristiques cliniques et biologiques associées à un risque accru de décès chez les enfants atteints d'un paludisme sévère sont notamment les suivantes: hypoglycémie, profondeur du coma, crises convulsives constatées, détresse respiratoire, acidose ou accroissement de la lactatémie, ictère, augmentation de la concentration de lactates dans le liquide céphalo-rachidien, œdème papillaire, œdème de la rétine, plus de 20% de parasites dans un frottis du sang périphérique contenant un pigment palustre et forte augmentation de la concentration du facteur de nécrose tumorale [22, 23]. Une récente étude menée au Ghana chez des enfants atteints de paludisme sévère, avec une mortalité globale de 11,2%, a indiqué qu'un collapsus circulatoire, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et une malnutrition étaient des facteurs pronostiques indépendants de décès [24]. Lors de cette étude, une anémie sévère a été la manifestation la plus fréquente mais n'a pas été associée à un accroissement du risque de mortalité. Ces facteurs pronostiques de décès ont été le plus souvent identifiés lors d'études menées chez des enfants africains atteints d'un paludisme sévère, mais une récente étude prospective réalisée à Orissa, Inde, a indiqué des facteurs pronostiques de décès légèrement différents chez les enfants, en particulier détresse respiratoire, coma, défaillance multiviscérale (atteinte de ≥ 2 viscères) et hyperparasitémie [25].

Interactions entre paludisme et nutrition

Les interactions entre paludisme et nutrition sont complexes [26] et font l'objet de controverses depuis le début des années 1950. Plusieurs études ont montré des associations entre paludisme et malnutrition protéino-énergétique, retard de croissance et certains déficits en micronutriments chez des enfants [27–30]. De plus, des études de prévention du paludisme, y compris au moyen de moustiquaires traitées par insecticides ou par chimioprophylaxie, ont indiqué des améliorations de la croissance et du statut en micronutriments chez des enfants [31–34].

Malgré l'impact manifeste du paludisme sur le statut nutritionnel des sujets atteints, l'effet de ce dernier sur les résistances de l'hôte quant à l'acquisition et la progression de la parasitose n'est pas encore nettement défini. Un des points particulièrement intéressants consiste à savoir si une sous-nutrition expose un sujet à un accroissement du risque de paludisme ou d'infestation plus sévère.

Malnutrition protéino-énergétique et paludisme

Les premières études ont suggéré que les sujets malnutris étaient, à un certain degré, protégés contre le paludisme [35–40]. Hendrickse et coll. [37] ont observé que des patients atteints de paludisme clinique caractérisé par une parasitémie élevée se situaient plus fréquemment au-dessus du 10^{ème} percentile du poids pour l'âge que des sujets dont la parasitémie était basse. Ahmad et coll. [41] ont montré une corrélation positive entre le degré de parasitémie et le poids pour l'âge chez les enfants infestés par *P. falciparum* ou *P. vivax*. Murray et coll. [35] ont démontré que la réalimentation de victimes dénutries d'une famine avait entraîné en un accroissement de la survenue d'accès palustres, dont une incidence plus élevée de complications cérébrales. Une étude conduite par Olumese et coll. [42] au Nigeria a également permis d'observer des évolutions plus sévères chez des enfants malnutris traités en raison d'un paludisme cérébral. Lors d'une étude plus récente menée en Papouasie Nouvelle-Guinée, un retard de croissance staturo-pondéral a paru diminuer le risque de paludisme à *P. falciparum* [43]. Ces études ont donc suggéré qu'une sous-nutrition, particulièrement une malnutrition protéino-énergétique, aidait à protéger contre le paludisme.

Les résultats d'autres études ont cependant été contraires. Utilisant une méthodologie transversale, el Samani et coll. [44] ont noté au Soudan que les cas de paludisme étaient plus fréquents chez les enfants malnutris que chez ceux adéquatement nourris. Des études transversales menées en Tanzanie [45], au Tchad [46], au Zaïre [47] et au Kenya [30] ont confirmé le risque plus élevé de paludisme chez les enfants dont le statut nutritionnel était médiocre. Une étude longitudinale réalisée aux îles Vanuatu [48] est en faveur de l'hypothèse selon laquelle une malnutrition prédispose à un paludisme, bien qu'une autre étude prospective menée en Gambie n'ait observé quasiment aucune association entre le statut nutritionnel et la sensibilité au paludisme [49].

Une analyse plus récente de la littérature sur les liens entre paludisme et nutrition [50] a conclu que les premières observations d'un effet protecteur de la malnutrition contre le paludisme provenaient principalement d'études ayant comporté plusieurs imperfections méthodologiques. Une réanalyse des données ainsi que la littérature récente indiquent que l'effet de la nutrition sur la sensibilité au paludisme est plus complexe et que, dans de nombreux cas, un mauvais état nutritionnel prédispose à un accroissement du risque d'infestation, de crises palustres symptomatiques et d'accroissement du risque de décès d'origine palustre.

Diagnostic

Le diagnostic définitif d'un paludisme dépend de l'identification du parasite sur des frottis sanguins colorés par la méthode de Giemsa. Des frottis épais et fins doivent être évalués. Les frottis épais (méthode de la goutte épaisse) peuvent être

plus sensibles pour la détection du parasite mais ne sont pas utiles pour l'identification de l'espèce. Si les frottis initiaux sont négatifs, mais si une forte suspicion clinique de paludisme persiste, l'examen doit être réeffectué dans les 6 heures.

De nouveaux tests immunochromatographiques rapides utilisant des anticorps qui reconnaissent la protéine riche en histidine ou la lactate déshydrogénase du parasite ont été développés pour la détection de *P. falciparum*. Ces tests sont plus simples à réaliser que les frottis sanguins et leur sensibilité est de 90–95% comparativement à ces derniers, bien qu'ils tendent à être relativement insensibles si la densité parasitaire est basse (par exemple <100 formes asexuées/ μ l) [51, 52].

Des tests diagnostiques ne sont pas disponibles dans de nombreuses zones rurales d'Afrique sub-saharienne et d'autres zones d'endémie palustre. Les recommandations de Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) de l'OMS préconisent le traitement de toute fièvre par un médicament antipaludéen chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays où le paludisme est endémique [53]. Selon la PCIME, dans les zones à haut risque de paludisme, tout enfant présentant une fièvre ou ayant des antécédents fébriles en l'absence de signe de paludisme sévère est présumé atteint de paludisme non compliqué.

Difficultés diagnostiques dans la prise en charge des cas pédiatriques

Une difficulté majeure de la prise en charge des cas pédiatriques de paludisme est le diagnostic excessif et le surtraitement d'affections non spécifiques considérées comme un paludisme [54, 55]. La plupart des centres cliniques ruraux ne disposent pas du matériel nécessaire à la réalisation de frottis sanguins, et la décision de traiter comme s'il s'agissait d'un paludisme repose habituellement sur des observations cliniques. De plus, une infection respiratoire basse peut être facilement diagnostiquée par erreur comme un paludisme selon les recommandations actuelles de la PCIME [56]. Un traitement présomptif est moins acceptable quand le coût de nouveaux médicaments tels les polythérapies basées sur les artémisinines (PTA) est nettement plus élevé que celui de traitements moins efficaces, par exemple la chloroquine. De nouvelles méthodes diagnostiques, notamment des tests antigéniques rapides, offrent des moyens potentiels permettant aux travailleurs de santé d'effectuer un diagnostic plus rapide et plus précis du paludisme [51, 57]. Avec la disponibilité de ces tests diagnostiques rapides hautement spécifiques, les objectifs de prise en charge au cas par cas en fonction de l'évolution pourraient être atteints à un coût plus bas en permettant d'améliorer le ciblage des polythérapies coûteuses. Des études récentes suggèrent cependant que ces moyens diagnostiques relativement nouveaux ne sont pas efficacement utilisés, car 30 à 50% des enfants chez lesquels un test diagnostique rapide est négatif sont encore traités par un antipaludéen, et une proportion notable d'enfants n'est pas testée malgré la disponibilité de ces tests [58, 59].

Traitement du paludisme pédiatrique

Plusieurs facteurs influencent les décisions thérapeutiques concernant le paludisme. Il s'agit notamment de la sévérité de l'infestation, de l'âge de l'enfant, du degré de l'immunité, d'autres facteurs liés à l'hôte pouvant altérer la fonction immunitaire tels une malnutrition ou une infection avancée à VIH, des profils locaux des résistances aux antipaludéens ainsi que de la disponibilité et du coût de ces produits [60]. L'objectif du traitement d'un enfant atteint d'un paludisme non compliqué doit être de guérir l'infestation, c'est-à-dire d'éradiquer totalement le parasite de l'organisme afin qu'il n'existe aucune possibilité de recrudescence [21].

Le principal objectif des efforts coordonnés du programme RBMP (Roll Back Malaria Program) a été une amélioration de la prise en charge des cas de paludisme [61]. Les tenants de ce programme suggèrent qu'un important renforcement de ce type de prise en charge au cas par cas pourrait diminuer de 50% la mortalité d'origine palustre vers 2010. Le succès du renforcement de cette prise en charge dépend de progrès dans quatre domaines: (1) traitement efficace; (2) diagnostic précis et fiable; (3) disponibilité de médicaments, et (4) reconnaissance de la maladie et utilisation appropriée des médicaments au niveau du foyer et de la communauté. Malheureusement, des lacunes notables des connaissances et des applications persistent dans chacun de ces domaines.

Résistance aux antipaludéens

L'efficacité clinique de la chloroquine a diminué au cours des trois dernières décennies dans un grand nombre des régions d'Afrique de l'est et du sud [62]. Les enfants ont été exposés à un risque accru d'échec de la chloroquine (les résultats d'une étude internationale ont démontré qu'un âge plus jeune, une température initiale plus élevée et une parasitémie initiale plus importante étaient des facteurs pronostiques d'échec thérapeutique précoce et d'aggravation de l'anémie entre l'admission et le 7^{ème} ou le 14^{ème} jour suivant le traitement [63]). En raison des données croissantes indiquant que l'efficacité de la chloroquine était en déclin, plusieurs pays ont remplacé ce produit par la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) à titre d'antipaludéen de première intention. Il est préoccupant de constater que l'efficacité clinique de la SP a rapidement diminué dans un grand nombre de ces pays [64], en contraignant beaucoup à modifier leur politique nationale en remplaçant la SP par une PTA.

Il est désormais largement reconnu que des associations d'antipaludéens efficaces doivent être administrées [21, 65, 66]. L'OMS a recommandé une PTA à titre de traitement préférentiel en cas d'échec d'une monothérapie [21]. Plusieurs options thérapeutiques différentes ont été évaluées pour le traitement du paludisme infantile en Afrique sub-saharienne, dont l'association à dose fixe Coartem® (artémether-luméfantrine), une association co-conditionnée d'amodiaquine et d'artésunate et l'association SP plus artésunate. Dans certaines parties d'Afrique, ainsi qu'ailleurs, particulièrement en Asie du sud-est, l'as-

sociation méfloquine/artésunate est le traitement de choix. Toutes deux se sont avérées très efficaces lors d'essais cliniques de phase III dans des zones d'Afrique et de Thaïlande où le degré de résistance à la SP ou à la chloroquine était modéré à élevé [67–69]. Ces produits ont été efficaces lors d'études de recherche, mais la complexité de leur posologie laisse non démontrée l'efficacité d'une PTA à titre de traitement de première intention. De plus, une PTA est nettement plus coûteuse que la chloroquine ou la SP.

Modifications de la mise en œuvre du traitement par PTA du paludisme pédiatrique non compliqué

La mise en œuvre d'une prise en charge efficace au cas par cas au moyen d'une PTA se heurte à un certain nombre de difficultés (notamment méthodes complexes de commande et de financement, nécessité de la formation des travailleurs de santé et de la fourniture d'instructions claires sur l'emploi de ces produits et introduction de ces derniers dans des systèmes de santé peu efficaces se caractérisant fréquemment par un aspect non optimal des pratiques cliniques et de la gestion des médicaments [70, 71]). De ce fait, malgré leurs aspects prometteurs, les nouveaux traitements par PTA pourraient ne pas parvenir aux patients qui en ont besoin et, s'ils leur parviennent, la difficulté persistante consiste à assurer des pratiques cliniques adéquates. Plusieurs études récentes ayant examiné l'utilisation opérationnelle d'une PTA à la suite d'une modification de la politique nationale au Kenya et en Zambie ont identifié de graves carences en matière de disponibilité des médicaments entrant dans la PTA et d'adéquation de leur utilisation par des travailleurs de santé [72–74]. Les résultats de ces études suggèrent que des modifications des pratiques cliniques sur le site des soins demanderont plus de temps que prévu. Les principaux problèmes sont la nécessité d'assurer une fourniture constante de médicaments aux centres de soins, de réaliser des activités programmées éliminant les médicaments inefficaces, d'assurer la formation des travailleurs de santé sur les nouvelles recommandations, d'effectuer une meilleure supervision et d'assurer la surveillance constante des ambiguïtés et messages non explicites présents dans les recommandations et nuisant à une prescription correcte. Il est également nécessaire d'évaluer d'urgence de nouvelles approches potentiellement moins coûteuses et plus efficaces afin de modifier la pratique clinique des travailleurs de santé à la périphérie du système sanitaire.

Recommandations thérapeutiques spécifiques pour le traitement du paludisme pédiatrique

Après un diagnostic ayant établi l'espèce en cause, le traitement de choix devra reposer sur les profils locaux des résistances et dépendra de la nature des antipaludéens localement disponibles. Les enfants infectés par *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* doivent être traités par la chloroquine (tableau 1). A l'exception de certaines parties d'Asie du sud-est où des résistances à la chloroquine ont été décrites [75], ce produit demeure efficace pour le traitement des cas de paludisme dus à

ces trois espèces. Un traitement de 2 semaines par primaquine doit être également assuré, après avoir vérifié que l'enfant ne présente pas un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, afin d'éradiquer les hypnozoïtes présents dans le foie et d'éviter ainsi des récurrences.

La chloroquine demeure efficace pour le traitement des accès palustres à *P. falciparum* en Amérique centrale, au Mexique, en Haïti, en République Dominicaine et dans des régions du Moyen-Orient où le paludisme est endémique. Cependant, dans la plus grande partie du monde, les résistances à la chloroquine et à la SP sont étendues et, de ce fait, une PTA, la quinine ou la méfloquine doivent être utilisées. L'association artéméter-luméfantrine a été initialement employée principalement chez les enfants pesant >10 kg, mais une récente étude multicentrique menée en Afrique a suggéré qu'elle était sûre et efficace chez les enfants pesant de 5 à 10 kg [76]. Les enfants présentant une fièvre, particulièrement si elle est $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, doivent recevoir un antipyrétique afin d'éviter la survenue de convulsions fébriles. Certaines études ont suggéré que l'administration de paracétamol entraînait une prolongation de la parasitémie, mais l'OMS recommande actuellement l'administration de ce produit dans la prise en charge de la fièvre chez les enfants atteints de paludisme [21]. Sur la base d'un nombre limité d'études de l'effet d'une malnutrition sous-jacente sur l'efficacité de la chloroquine, de la SP, de la doxycycline et de la quinine, il ne paraît pas nécessaire d'ajuster la dose de ces produits chez les enfants malnutris. De même, il n'existe actuellement aucune donnée obtenue chez des enfants malnutris ou dénutris concernant l'une quelconque des nouvelles PTA, dont la posologie doit donc être la même que chez des enfants correctement nourris.

Rôle du zinc à titre d'appoint au traitement antipaludéen

S'appuyant sur les résultats d'études menées dans le traitement de diarrhées et de pneumonies et ayant montré des effets bénéfiques du zinc pour la diminution de la durée de l'affection, l'utilisation de ce métal à titre d'appoint au traitement d'un paludisme aigu non compliqué à *P. falciparum* chez de jeunes enfants a été évaluée dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé et contrôlé contre placebo mené en Equateur, au Ghana, en Tanzanie, en Ouganda et en Zambie [77]. Des enfants ($n = 1\,087$) âgés de 6 mois à 5 ans présentant une fièvre et $\geq 2\,000/\mu\text{l}$ formes asexuées de *P. falciparum* sur un frottis par goutte épaisse ont été inclus dans ces pays et affectés de façon aléatoire à l'administration de zinc (20 mg/jour chez les nourrissons, 40 mg/jour chez les enfants plus âgés) ou d'un placebo pendant 4 jours, ainsi que de chloroquine, le traitement standard de première intention du paludisme dans tous ces pays au moment de la mise en place de l'étude. Le zinc n'a exercé aucun effet sur la durée médiane de la fièvre (zinc = 24,2 h; placebo = 24,0 h; $p = 0,37$), sur la réduction de la parasitémie de >75% au cours des 72 premières heures (zinc = 73,4%; placebo = 77,6%; $p = 0,11$) ou sur l'hémoglobininémie au cours des 3 jours d'hospitalisation ou des 4 semaines de suivi. Cette étude n'a pas dé-

Tableau 1. Options pour le traitement du paludisme pédiatrique

Type de paludisme	Produit ¹	Commentaires
<i>Non compliqué²</i>		
<i>P. ovale</i> ou <i>P. vivax</i> sensible à la chloroquine	Chloroquine plus primaquine ³	
<i>P. malariae</i>	Chloroquine	
<i>P. falciparum</i> sensible à la chloroquine	Chloroquine	Souches isolées en Amérique centrale, au Mexique, dans les îles Hispaniques et au Moyen-Orient
<i>P. vivax</i> résistant à la chloroquine	Sulfate de quinine plus doxycycline ⁴ ou méfloquine	Souches isolées dans plusieurs pays d'Asie du Sud-est, ainsi qu'en Océanie et en Amérique du Sud
<i>P. falciparum</i> résistant à la chloroquine	Artéméter-luméfantrine Artésunate plus amodiaquine Artésunate plus méfloquine Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine Quinine orale plus doxycycline ⁴ Atovaquone-proguanil	Thaïlande
<i>Sévère²</i>		
<i>P. falciparum</i> sensible ou résistant à la chloroquine	Quinine i.v. ou i.m. ^{5,6} artésunate i.v. ou i.m. artéméter i.m.	La chloroquine par voie parentérale n'est plus recommandée

¹ Des recommandations et contre-indications spécifiques de la posologie sont disponibles dans les recommandations thérapeutiques de l'OMS et le Sanford Guide to Antimicrobial Therapy [21, 153].

² Le contrôle d'une fièvre est important afin de faciliter la réduction du risque de convulsions fébriles chez l'enfant. Du paracétamol ou de l'ibuprofène doit être administré chez les enfants présentant une température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$.

³ Nécessité d'un dépistage d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

⁴ A éviter chez les enfants âgés de < 8 ans. Peut remplacer la clindamycine à titre d'appoint au sulfate de quinine.

⁵ La quinine doit être de préférence administrée par voie intraveineuse (i.v.) plutôt que par voie intramusculaire (i.m.) en raison d'une absorption potentiellement erratique chez les patients présentant un paludisme sévère et un choc.

⁶ La quinidine peut remplacer la quinine si celle-ci n'est pas disponible.

montré un effet bénéfique du zinc à titre d'appoint au traitement du paludisme, mais a clairement établi l'impact d'une inflammation due à la réponse de phase aiguë induite par le paludisme sur la zincémie. Une corrélation négative significative a été observée entre la densité de la parasitémie et la zincémie [78]. Un traitement réussi de l'épisode palustre a été associé à une augmentation significative de la zincémie, même en l'absence d'une supplémentation concomitante en zinc.

Prise en charge d'un paludisme sévère

Le principal objectif du traitement des enfants atteints de paludisme sévère est d'éviter une issue fatale. Le décès pouvant survenir dans les heures suivant l'arrivée au centre de soins, le traitement initial doit être à la fois approprié et intensif afin d'assurer l'obtention rapide de concentrations thérapeutiques d'antipaludéens. Des informations détaillées sur la prise en charge du paludisme sévère ont été publiées ailleurs [21, 22]. L'équilibre hydroélectrolytique doit être rapidement déterminé et corrigé si nécessaire. Le tableau 1 donne des options thé-

rapeutiques. Une des plus importantes études comparatives a montré qu'un traitement par artésunate parentéral était associé à une réduction de 37% de la mortalité comparativement à la quinine [79]. L'artéméter intramusculaire est une alternative supplémentaire à la quinine. Dans les contextes où un traitement parentéral n'est pas disponible, l'administration de suppositoires d'artésunate peut éviter le décès du patient [21, 80]. L'artésunate par voie rectale est également utile à titre de relais avant un traitement oral chez les enfants atteints de paludisme non compliqué ne pouvant initialement prendre des médicaments par voie orale.

Mesures de soutien dans la prise en charge d'un paludisme sévère

Des mesures d'appoint jouent un rôle important dans la prise en charge des enfants atteints de paludisme sévère. Une déshydratation est fréquente et doit être corrigée rapidement mais de façon adaptée afin de prévenir une insuffisance rénale aiguë due à une nécrose tubulaire aiguë [60]. Les en-

fants présentant un coma secondaire à un paludisme cérébral doivent être évalués à la recherche d'autres causes potentiellement traitables d'altération de l'état neurologique central, par exemple une hypoglycémie ou une méningite bactérienne. Ces patients nécessitent également une prise en charge respiratoire attentive afin d'éviter toute inhalation. Des convulsions doivent être traitées immédiatement par benzodiazépine ou paraldehyde intraveineux; le diazépam par voie rectale est une alternative à l'accès intraveineux si celui-ci n'est pas disponible [22, 60]. Il n'existe aucun rôle démontré d'un traitement auxiliaire par héparine, ciclosporine ou corticoïde.

La fièvre doit être prise en charge par des mesures mécaniques telles que le passage d'une éponge imbibée d'eau tiède, l'exposition à un ventilateur ou une couverture réfrigérante, ainsi que par des antipyrétiques tels le paracétamol. La glycémie doit être suivie et une hypoglycémie rapidement traitée. Le maintien de l'équilibre hydrique au moyen d'un liquide contenant du glucose peut faciliter la réduction du risque d'hypoglycémie. Une anémie sévère, particulièrement chez des enfants présentant une détresse respiratoire concomitante, doit être traitée par transfusion de sang frais de donneur ou de culots globulaires soumis à un dépistage adéquat d'agents pathogènes. Une bactériémie pouvant survenir chez 5–8% des enfants atteints d'un paludisme sévère [81], l'obtention d'hémocultures et le traitement d'une septicémie par une antibiothérapie appropriée est d'une importance capitale, particulièrement en cas de choc ou d'acidose métabolique. Les patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée doivent recevoir de la vitamine K et des transfusions de sang frais soumis à un dépistage.

Le risque de pneumonie augmente si la durée du coma est prolongée (plus de 3 jours). Quand un enfant atteint d'un paludisme sévère présente une détérioration aiguë, une hypoglycémie doit être exclue, des hémocultures doivent être réalisées et un traitement présomptif par antibiotique à large spectre doit être instauré. La densité parasitaire doit être suivie au moins deux fois par jour et, si la numération des parasites n'a pas diminué de 75% 48 heures après le début du traitement, un autre antipaludéen doit être envisagé.

Un nombre limité d'études a été mené afin d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques de la quinine chez des enfants présentant une malnutrition protéino-énergétique. L'un de ces travaux a suggéré la nécessité d'une réduction de 12 à 8 heures de l'intervalle d'administration de la quinine par voie intramusculaire [82], mais deux autres études ayant respectivement porté sur la quinine orale et intraveineuse ont observé plusieurs différences entre les paramètres pharmacodynamiques de ce produit chez des enfants présentant ou non un paludisme, dans les deux cas en association à une malnutrition globale sévère [83, 84]. Les auteurs des deux études ont cependant conclu qu'aucune modification de la posologie n'était nécessaire.

Interactions entre des micronutriments spécifiques et le paludisme

La plupart des quelques études cliniques ayant évalué des micronutriments chez des enfants dans des zones d'endémie palustre ont comporté des essais de supplémentation pour prévention du paludisme. Outre le rôle potentiel des micronutriments, les méthodes actuelles et possibles de contrôle du paludisme comprennent des matériels traités par insecticides (par exemple moustiquaires et rideaux de lits), le contrôle des larves demoustiques, la pulvérisation d'insecticides à l'intérieur des pièces, des vecteurs génétiquement modifiés, des vaccins et des médicaments améliorés pour le traitement et la prévention des crises de paludisme [85]. Le développement et le test d'un vaccin efficace contre le paludisme sont une importante priorité de recherche, bien qu'aucun vaccin n'ait encore fait preuve d'efficacité. Le chapitre suivant donne une synthèse sur un nombre limité de micronutriments ayant fait l'objet des évaluations les plus intensives dans le domaine du paludisme.

Zinc

Le zinc est un oligo-élément essentiel pour la croissance et la différenciation cellulaire [86, 87]. En raison du rôle capital du zinc pour la différenciation cellulaire, une carence en ce métal entraîne une altération de la fonction immunitaire et en une réduction de la résistance aux infections. Selon une hypothèse, une carence en zinc exacerberait un paludisme [87], et des données croissantes indiquent qu'une supplémentation en zinc pourrait aider à prévenir cette parasitose (tableau 2). Un essai de supplémentation en zinc en Gambie a permis d'observer une réduction de 32% des visites à des centres de soins pour paludisme confirmé par frottis sanguins, bien que cette différence n'ait pas atteint la significativité statistique [88]. Une période de 46 semaines de supplémentation en zinc chez des enfants d'âge préscolaire en Papouasie Nouvelle-Guinée a significativement réduit de 38% ($p = 0,037$) la fréquentation des centres de santé imputable à un paludisme à *P. falciparum* [89] (tableau 2). Les épisodes palustres accompagnés d'une parasitémie de degré quelconque ont également diminué de 38% ($p = 0,028$) et les épisodes avec parasitémie $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ont diminué de 69% ($p = 0,009$) lors de cette étude. En revanche, un essai à l'échelon d'une communauté au Burkina Faso au cours duquel des enfants âgés de 6 à 31 mois ont reçu 12,5 mg de zinc ou un placebo 6 jours/semaine pendant 6 mois n'a pu démontrer aucun effet bénéfique du zinc sur l'incidence des accès palustres symptomatiques [90]. Une analyse des données transversales recueillies au début et à la fin de l'étude a cependant indiqué que la densité moyenne de *P. falciparum* avait significativement augmenté ($p = 0,001$) au cours de l'étude dans le groupe placebo comparativement au groupe zinc. Il est difficile de savoir pourquoi l'incidence des épisodes cliniques de paludisme n'a pas été influencée par le zinc dans cette étude.

Contrairement aux études menées en Gambie et en Papouasie Nouvelle-Guinée, qui avaient utilisé les épisodes cliniquement confirmés de paludisme comme critère principal d'intérêt, l'étude réalisée au Burkina Faso a employé une surveillance des foyers familiaux afin de détecter une fièvre comme indicateur d'un épisode de paludisme. L'effectif des patients inclus a pu être également trop faible pour pouvoir mesurer cet effet, car la proportion d'épisodes de paludisme fébrile a été plutôt basse chez l'ensemble des enfants pour lesquels les frottis sanguins étaient positifs. Enfin, la prévalence des carences cliniques en zinc dans la population étudiée était trop basse. En appliquant un seuil de 60 µg/dl pour une carence en zinc [91], seule une petite proportion de ces enfants était carencée en zinc à l'entrée dans l'étude, car la zincémie moyenne était de 76,5 µg/dl. En théorie, le zinc pourrait exercer un effet plus important sur l'atteinte clinique s'il était utilisé dans une population où les carences en zinc sont répandues. Contrairement à l'étude précédente [90], un essai plus récent mené dans une région différente du Burkina Faso et ayant évalué l'association d'une importante dose unique de vitamine A et d'une supplémentation quotidienne en zinc a permis d'observer des réductions significatives des épisodes cliniques de paludisme et une prolongation du délai de survenue du premier accès palustre [92].

Au total, les résultats de ces études suggèrent que le zinc pourrait jouer un rôle important dans la prévention du paludisme chez les jeunes enfants. De nouvelles recherches sont cependant nécessaires afin de conforter cette hypothèse et de déterminer des méthodes optimales d'administration du zinc aux enfants vivant dans des zones d'endémie palustre.

Vitamine A

La vitamine A joue un rôle essentiel dans la division cellulaire, les réponses immunitaires, la vision, la reproduction et la santé générale de l'enfant [93]. Une carence marginale en vitamine A, situation fréquente chez les enfants vivant dans des zones d'endémie palustre, a été associée à un accroissement du risque de morbidité et de mortalité lié à des infections très diverses comme la rougeole, la pneumonie, la diarrhée et le paludisme [94]. La vitamine A peut faciliter une réduction de la morbidité associée au paludisme grâce à son effet bénéfique sur les fonctions immunitaires. Des concentrations de rétinol similaires à celles déterminées dans le sérum humain normal ont réduit la réplication de *P. falciparum* dans un modèle in vitro [95], mais ce résultat n'a pu être reproduit par une autre équipe [96]. Le métabolite de la vitamine A, l'acide 9-cis-rétinoïque, a diminué la production de cytokines inflammatoires induites par un paludisme, particulièrement celle du facteur de nécrose tumorale, et a accru l'élimination d'érythrocytes infectés par *P. falciparum* par l'intermédiaire d'une surrégulation de l'expression du CD36 sur des monocytes et macrophages humains [97]. Ces deux mécanismes pourraient expli-

quer comment une supplémentation en vitamine A pourrait atténuer la morbidité liée au paludisme.

Des données issues d'études observationnelles ont démontré une association négative entre le taux sérique de rétinol et l'étendue d'une parasitémie palustre chez des enfants [98–101]. Lors d'une étude, une faible concentration sérique initiale de rétinol a été associée à un risque accru de parasitémie, tandis que le taux de rétinol a été directement corrélé au titre d'anticorps dirigés contre les sporozoïtes de *P. falciparum* chez des enfants âgés de moins de 5 ans [98]. L'ordre de grandeur de la diminution du taux sérique de rétinol a été inversement proportionnel à la sévérité de la maladie et à la densité de la parasitémie [102, 103]. Le traitement du paludisme induisant une augmentation des taux plasmatiques de rétinol et de caroténoïde [99, 104], la diminution du taux de rétinol paraît au moins partiellement due à la réponse de phase aiguë à l'infestation [102, 105]. Plusieurs facteurs rendent cependant difficiles l'étude de l'association entre le taux de rétinol et l'évolution clinique. Des processus inflammatoires induits par une infestation avec fièvre aboutissent à une excrétion urinaire accrue de rétinol, ce qui peut rapidement épuiser les stocks de cette substance [93]. Cette situation peut perpétuer une carence en vitamine A chez les enfants, même s'ils reçoivent des suppléments, et il est donc difficile d'établir un lien de cause à effet lors de la conduite d'une étude de supplémentation. Le taux de rétinol est fréquemment utilisé comme marqueur indirect de carence, mais son emploi comme indicateur du statut en vitamine A dans des régions d'endémie palustre est problématique, car la concentration sérique du rétinol diminue au cours de la réponse de phase aiguë [99], ce qui en fait une mesure relativement insensible des stocks hépatiques de vitamine A [106]. Une diminution aiguë des stocks de rétinol chez un enfant présentant un statut marginal en vitamine A peut néanmoins entraîner une carence clinique réelle.

Prévention du paludisme au moyen d'une supplémentation en vitamine A

Plusieurs études ont tenté de déterminer si la vitamine A pouvait être bénéfique dans la prévention du paludisme (tableau 2). Deux essais randomisés contrôlés contre placebo ont été menés au Ghana (tous deux présentés dans une seule publication) [102]. Une réduction de 23 et 32% du pourcentage d'enfants probablement atteints de paludisme (température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ et $\geq 4\,000$ parasites/µl) a été observée lors des deux essais [102], mais la vitamine A n'a exercé aucune influence nette sur la parasitémie ou la densité des parasites. Le nombre d'enfants atteints de paludisme probable était si faible que cette étude n'a pas disposé de la puissance adéquate pour pouvoir démontrer un effet de la vitamine A sur la morbidité due au paludisme confirmé par frottis sanguin. De plus, ces deux essais n'ont fait qu'un emploi limité d'une surveillance longitudinale confirmée par frottis et se sont au contraire basés sur les épisodes fébriles rapportés comme indicateur de paludisme [107], alors qu'il s'agit d'un marqueur indirect peu fiable de

Tableau 2. Essais de suppléments en micronutriments et prévention du paludisme

Référence	Site d'étude	Sujets	Effectif	Plan de l'étude	Groupes de traitement	Durée et composition du supplément	Evolution du paludisme	Ordre de grandeur de l'effet
Bates et coll. [88], 1993	Gambie	Enfants (0,57–2,30 ans)	110	Essai en double insu contrôlé contre placebo	Supplément et placebo	70 mg de zinc (sous forme d'acétate de zinc ou de gluconate de zinc) 2 fois par semaine pendant 1,25 ans	Accès palustres selon des dossiers de fréquentation de centres cliniques	Diminution de 32% des visites à des centres de traitement du paludisme ($p > 0,05$)
Shankar et coll. [89], 2000	Papouasie Nouvelle-Guinée	Enfants (6–60 mois)	274	Essai randomisé en double insu contrôlé contre placebo	Supplément et placebo	10 mg de zinc (sous forme de gluconate) quotidiennement (6 jours/semaine) pendant 46 semaines	Accès palustres confirmés par frottis	Réduction de 38% des visites à des centres de traitement du paludisme en cours du traitement comparativement au placebo
Muller et coll. [90], 2001	Burkina Faso	Enfants (6–31 mois)	709	Essai randomisé en double insu contrôlé contre placebo	Supplément et placebo	12,5 mg (sous forme de sulfate de zinc) 6 jours/semaine pendant 6 mois	Accès palustres confirmés par frottis	Pas de différence entre les groupes zinc et placebo quant à l'incidence du paludisme à <i>P. falciparum</i> (risque relatif 0,98, IC 95% 0,86–1,11)
Binka et coll. [102], 1995	Ghana	Enfants (6–90 mois)	23 361	Essai randomisé en double insu contrôlé contre placebo dans deux sites	Supplément et placebo	30 mg (enfants âgés de 6–11 mois) et 60 mg (enfants plus âgés) d'équivalent rétinol sous forme de rétinyl palmitate dans de l'huile d'arachide purifiée ou placebo pendant 24 mois	Episodes fébriles et taux de mortalité par paludisme	Diminution de 32 et 23% des accès probables de paludisme
Shankar et coll. [109], 1999	Papouasie Nouvelle-Guinée	Enfants (6–60 mois)	480	Essai randomisé en double insu contrôlé contre placebo	Supplément et placebo	200 000 UI de vitamine A tous les 3 mois pendant 13 mois	Accès palustres confirmés par frottis	Réduction de 30% des accès palustres fébriles, réduction de 36% de la parasitémie, réduction de 11% de la splénomégalie

cette parasitose [108]. Néanmoins, malgré d'importantes limitations (faible effectif pour les cas confirmés par frottis, marqueurs insensibles de la maladie), ces travaux ont suggéré que la vitamine A pouvait réduire l'atteinte clinique et les taux de parasitémie. Une étude consécutive contrôlée contre placebo d'une supplémentation en vitamine A chez 480 enfants en Papouasie Nouvelle-Guinée a apporté des données plus solides en faveur d'un bénéfice de la vitamine A dans la prévention du paludisme. Une supplémentation en vitamine A a induit une diminution de 30% des épisodes symptomatiques d'accès à *P. falciparum* ($p = 0,0013$), avec une tendance à une plus basse densité parasitaire moyenne ($p = 0,093$) et une fréquence plus faible de splénomégalie ($p = 0,075$) [109]. Ce bénéfice a été le plus évident chez les enfants âgés de 12 à 36 mois. Chez ces mêmes enfants, la proportion des épisodes de paludisme à *P. falciparum* confirmé par frottis a été plus basse de 35% et la densité parasitaire plus basse de 68% que dans le groupe placebo.

En Tanzanie, l'administration d'un supplément en vitamine A tous les 4 mois chez des enfants d'âge préscolaire a diminué le risque de décès par paludisme [110]. Lors d'une étude menée chez des enfants hospitalisés en Mozambique, l'administration d'une dose unique de vitamine A chez des patients atteints de paludisme sévère a exercé un effet bénéfique non significatif sur la mortalité intra-hospitalière [111]. Aucun effet significatif n'a cependant été observé sur la durée de l'hospita-

lisation, le délai de disparition de la fièvre, l'élimination de la parasitémie et la survenue de séquelles neurologiques.

En résumé, des données montrent qu'une carence en vitamine A peut exacerber un paludisme, et également que le paludisme lui-même peut contribuer à une perte en vitamine A et donc à une carence. Une supplémentation en vitamine A paraît conférer des bénéfices constants, bien que réduits, chez des enfants vivant en zones d'endémie en réduisant leur risque de paludisme.

Fer

Dans les régions affectées par le paludisme, cette parasitose et des carences martiales coexistent et interagissent d'une façon qui est d'un grand intérêt pour la santé publique. Un accès palustre aigu induit une anémie, principalement par une diminution de la production d'érythrocytes par la moelle osseuse consécutive à une suppression de l'érythropoïèse et à un accroissement de l'hémolyse [112]. Le paludisme contribue également à une perte de fer en induisant une immobilisation sous forme d'hémozoïne, un accroissement de l'excrétion urinaire [113] et une diminution de l'ingestion et de l'absorption de fer d'origine alimentaire [114]. L'effet du paludisme sur l'anémie et le statut martial des enfants ne fait que peu de doute, mais il existe encore des controverses quant à l'influence d'une ca-

rence martiale et/ou d'une supplémentation en fer sur l'incidence du paludisme ou la progression d'une parasitémie asymptomatique vers un paludisme cliniquement manifeste. Cette controverse est d'un grand intérêt pour les praticiens de santé publique car, malgré l'efficacité démontrée par plusieurs études d'une supplémentation martiale pour la prévention d'une anémie, il existe encore des controverses quant à l'administration de suppléments en fer dans les zones d'endémie palustre en raison de préoccupations selon lesquelles ces mesures pourraient accroître la sensibilité des sujets au paludisme.

Premières études ayant suggéré qu'une supplémentation en fer exacerbait le paludisme

Chez l'homme, le rôle controversé du fer dans la résistance ou la sensibilité de l'hôte au paludisme a été mis en lumière dès les années 70. Masawe et coll. [115] ont indiqué que le paludisme était plus fréquent chez les patients admis présentant une carence martiale. En 1978, Murray et coll. [40] ont observé un plus grand nombre d'épisodes de paludisme après supplémentation martiale dans des centres d'alimentation chez des nomades somaliens carencés en fer. Dans cette étude contrôlée contre placebo, les membres du groupe supplémentation en fer ($n = 67$) ont pris 900 mg de sulfate ferreux pendant 30 jours et le groupe placebo ($n = 71$) a pris 3 comprimés d'hydroxyde d'aluminium quotidiennement pendant la même période. Une observation active recueillant les épisodes fébriles, les signes et la durée d'infections et de parasites dans le sang a révélé 13 cas de paludisme dans le groupe supplémentation en fer contre un seul dans le groupe témoin, bien qu'aucun paludisme n'ait été noté au début de l'étude dans l'un ou l'autre groupe. Les auteurs ont présumé que ces accès correspondaient à une réactivation d'infestations consécutive au traitement martial. Cette étude a toutefois fait l'objet de critiques car ayant été de courte durée, ce qui a pu ne pas laisser un temps suffisant à la supplémentation martiale pour améliorer les réponses immunitaires et permettre une résistance contre le parasite du paludisme. L'étude a été également menée sur un effectif relativement restreint et les résultats n'ont pu être généralisés car elle avait été menée dans une population déplacée dont l'état de santé et d'autres carences en nutriments, y compris en fer, sont très différents de ceux observés dans la population générale.

En 1986, Oppenheimer et coll. [116] ont noté que le paludisme était moins fréquent au cours de la première année de la vie chez des nourrissons de Papouasie Nouvelle-Guinée ayant présenté une hémoglobémie basse à la naissance. Les sujets témoins inclus dans cette étude étaient appariés aux sujets traités en fonction de l'âge, du sexe et du domicile et ont reçu 3 ml de sérum physiologique à titre de placebo. L'administration parentérale de fer-dextran (3 ml par nourrisson, contenant 50 mg/ml de Fe élémentaire-Imféron) à l'âge de 2 mois a entraîné un accroissement de la prévalence du paludisme au suivi à 6 et 12 mois. Le risque de parasitémie palustre a été près de deux fois plus élevé dans le groupe fer que dans le groupe placebo.

Etudes suggérant l'absence de nocivité d'une supplémentation martiale

Les résultats des études décrites jusqu'ici suggèrent un effet potentiellement protecteur d'une carence en fer contre le paludisme, et une exacerbation de cette maladie au cours d'une reconstitution des stocks de fer. Plusieurs études récentes n'ont cependant pas montré une influence nocive d'une supplémentation martiale. Lors d'une étude menée en Gambie, des enfants d'âge scolaire (5–14 ans) sans accès à des médicaments antipaludéens ont reçu une supplémentation orale en multimicronutriments incluant une dose élevée de fer [117]. Les enfants du groupe traitement ($n = 200$) ont reçu deux fois par semaine un supplément en multimicronutriments ou un placebo pendant 3 mois. Le supplément en micronutriments se composait de 200 mg de sulfate de fer, 15 mg de thiamine, 15 mg de riboflavine et 500 mg de vitamine C. L'incidence des accès palustres n'a pas significativement différé entre les groupes, mais une tendance à une numération parasitaire plus élevée a été observée chez les enfants recevant le supplément actif, toutefois sans différence statistiquement significative. Une étude de 16 semaines menée en Papouasie Nouvelle-Guinée n'a révélé aucun effet indésirable d'une supplémentation martiale orale [118]. Dans cette étude, des enfants prépubères ($n = 318$) présentant une hémoglobémie de 8–12 g/dl et fréquentant quatre écoles communautaires ont reçu de façon aléatoire 200 mg de sulfate ferreux ou un placebo deux fois par jour, à prendre à l'école. Les groupes traitement et témoins étaient appariés pour l'âge, l'hémoglobémie et la proportion d'érythrocytes de forme ovale. À la fin du suivi, aucun effet de la supplémentation en fer n'a été observé sur la parasitémie, la densité des parasites, le taux d'IgG antipaludéen, la taille de la rate ou les accès décrits de paludisme. Les auteurs ont considéré qu'une immunité acquise pouvait avoir masqué l'effet du fer sur le paludisme, mais que l'absence d'effet pouvait également être imputable à certains défauts méthodologiques de l'étude. Par exemple, les accès palustres ont été évalués en demandant aux enfants qui avaient été absents de l'école pendant quelques jours s'ils avaient été malades. Cette méthode a pu avoir abouti à des biais de remémoration et à une classification non aléatoire erronée, qui pourrait avoir atténué les effets observés. De plus, la parasitémie palustre n'a pas été constamment ou activement évaluée. Au contraire, elle a été déterminée par des enquêtes transversales ou au moment où des enfants avaient déclaré à l'école avoir été malades. Cette approche a pu entraîner une non-détection de certaines infestations asymptomatiques au cours du temps.

Menendez et coll. [119] ont suivi 832 nourrissons identifiés à la naissance et leur ont administré une supplémentation martiale de la 8^{ème} à la 24^{ème} semaine de vie. Lors de cet essai factuel, les enfants ont été affectés à l'un des 4 traitements suivants: (a) fer quotidien (2 mg/kg) plus Deltaprim hebdomadaire ($n = 213$); (b) fer plus placebo hebdomadaire ($n = 204$); (c) placebo quotidien plus Deltaprim hebdomadaire ($n = 208$) ou (d) placebo quotidien plus placebo hebdomadaire ($n = 207$).

La supplémentation martiale n'a exercé aucun effet sur la fréquence des accès de paludisme (0,87 contre 1,0 cas par personne-année; soit un effet protecteur de 12,8% dans le groupe supplémenté en fer). Les auteurs ont conclu qu'une supplémentation martiale administrée à des doses et pendant une durée adéquate pour la restauration des stocks de fer n'avait pas accru la sensibilité au paludisme chez des nourrissons. Deux autres études récemment publiées, où une faible dose quotidienne de fer avait été administrée, ont toutes deux montré une absence d'effet négatif d'une supplémentation martiale sur le paludisme [120, 121]. Lors de l'une de ces études menée au Togo, du fer a été administré quotidiennement par voie orale (2 mg/kg) pendant 3 mois chez des enfants âgés de 6 à 36 mois qui ont été étroitement suivis pendant cette supplémentation et au cours des 6 mois suivants [120]. Mebrahtu et coll. ont mené un essai factoriel au Zanzibar chez 614 enfants âgés de 4 à 71 mois, qui ont reçu de façon aléatoire une dose quotidienne orale de 10 mg de fer (n = 307) ou un placebo (n = 307) et 500 mg de mébendazole ou un placebo tous les 3 mois pendant 12 mois [121]. Les auteurs des deux études ont conclu, sur la base de l'absence de différence significative concernant la morbidité entre les groupes traitement et témoin, que l'administration quotidienne de fer par voie orale et à faible dose n'avait pas été associée à un risque d'accroissement de la prévalence de la parasitémie ou des épisodes cliniques de paludisme. Les deux études ne disposaient toutefois pas d'une puissance suffisante pour l'évaluation de la sécurité d'emploi du supplément en termes d'hospitalisations ou de décès. Par exemple, lors de l'étude menée au Togo par Berger et coll. [120], l'effectif était relativement petit (n = 100 dans le groupe fer et n = 97 dans le groupe placebo) et a diminué de façon différentielle de 17% sur l'ensemble de l'essai, ne permettant pas facilement de tirer des conclusions fermes de cette étude. Lors de l'étude de Mebrahtu et coll. [121], la parasitémie palustre a été évaluée à intervalles mensuels dans des sous-groupes différents d'enfants un mois sur deux. Cette méthode a pu aboutir à l'omission de certaines infections et a donc pu biaiser les résultats.

Une analyse de 13 essais de supplémentation randomisés et contrôlés contre placebo (neuf publiés et quatre non publiés) a suggéré que les bénéfices connus d'une supplémentation martiale compensaient probablement le risque d'effets indésirables dans les régions d'endémie palustre [122]. Cette observation présuppose que la supplémentation martiale devrait être poursuivie, même dans des zones où le paludisme est prévalent.

Supplémentation mixte par fer et zinc dans des zones d'endémie palustre

Deux études ont évalué une supplémentation mixte en fer et zinc dans des régions d'endémie palustre [123, 124]. Une étude menée chez des enfants âgés de 6 mois à 15 ans en Amazonie péruvienne a montré qu'une supplémentation en fer accroissait la morbidité due à *P. vivax*. Le nombre d'épisodes de paludisme à *P. falciparum* a été trop restreint pour pouvoir évaluer l'influence du fer sur ce type de parasite [124]. Chez les

enfants de moins de 5 ans, le zinc, seul et en association au fer, a exercé un effet protecteur contre *P. vivax*. Cet effet n'a pas été observé chez les enfants plus âgés.

Une récente étude menée par Sazawal et coll. [123] afin d'évaluer l'effet d'une supplémentation en fer et en acide folique sur la morbidité sévère et la mortalité dues au paludisme en Tanzanie a suscité des préoccupations supplémentaires quant à la sécurité d'emploi d'une supplémentation en fer chez les enfants vivant dans des zones d'endémie palustre. Des enfants âgés de moins de 3 ans ont été inclus dans un essai contrôlé contre double placebo avec randomisation par blocs. Ces enfants ont été aléatoirement affectés à l'un des traitements suivants: fer plus acide folique, fer plus acide folique plus zinc, zinc ou placebo, et ont été suivis pendant une durée allant jusqu'à environ un an. Lors de l'étude menée en Tanzanie, les enfants ont reçu 12,5 mg de fer et 50 µg d'acide folique. Ceux âgés de 1–11 mois n'ont reçu que la moitié de ces doses. Le risque de décès ou de nécessité d'un traitement en milieu hospitalier en raison d'un événement indésirable a été plus élevé de 12% (IC 95% 2–23, p = 0,02) chez les enfants ayant reçu du fer et de l'acide folique avec ou sans zinc et la probabilité d'hospitalisation a été également plus élevée de 11% chez ces mêmes enfants (1–23%, p = 0,03). La mortalité a été plus élevée de 15% (p = 0,19) dans ces groupes. Les analyses des causes d'hospitalisation et de décès ont confirmé que le paludisme et d'autres maladies infectieuses avaient été significativement plus fréquents chez les enfants ayant reçu du fer et de l'acide folique. Les résultats d'une sous-étude menée dans le cadre de cet essai ont également suggéré que le taux d'événements indésirables n'avait été significativement plus bas que chez les enfants ayant présenté une carence martiale selon une évaluation par protoporphyrine-zinc ou ayant présenté une anémie modérée à l'entrée dans l'étude. Cette importante étude bien conçue a plusieurs implications importantes. Premièrement, elle accroît la littérature suggérant qu'une supplémentation en fer peut être nocive chez les enfants vivant dans des zones d'endémie palustre. Contrastant avec le rôle nocif éventuel du fer, une interaction négative entre la supplémentation en acide folique et la SP administrée pour le traitement du paludisme pourrait être une autre explication de l'accroissement du taux des événements indésirables observés dans le groupe fer plus acide folique (voir plus bas pour des informations supplémentaires sur l'effet des folates sur l'efficacité des médicaments antipaludéens dont le mécanisme d'action comporte une activité anti-folates). Deuxièmement, au lieu d'une supplémentation systématique en fer, il pourrait être plus sûr d'identifier et de traiter une anémie par carence martiale au moyen de fer et d'acide folique dans les zones d'endémie palustre. Cette proposition expose toutefois à des difficultés de programmation, car il ne sera pas facile d'effectuer un dépistage des carences martiales avant de mettre en œuvre un programme de supplémentation en raison du coût prévisible vraisemblablement élevé. De ce fait, à l'échelon d'une population, des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'identifier la stratégie définitive de supplémentation en fer dans les zones d'endémie palustre.

Folates

Au cours d'un accès de paludisme, le parasite induit une diminution du statut de l'hôte en folates par accroissement de la dégradation des érythrocytes [125, 126] et de l'utilisation des folates [127]. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont également montré que les folates étaient capitaux pour la réplication, la croissance et la survie des parasites palustres [128], et que ce besoin en folates était satisfait par une synthèse *de novo* à partir de folates exogènes ajoutés au milieu de culture [129, 130]. Ces observations suggèrent qu'une carence en folates chez l'hôte peut protéger contre le paludisme. De fait, la survie du parasite palustre a été altérée chez des singes rhésus carencés en folates [131].

L'effet du statut en folates sur la réplication de parasites n'est pas encore nettement défini chez l'homme. Fleming et Werblinska [125] ont indiqué des taux élevés de paludisme chez des sujets présentant une anémie mégaloblastique. Hamilton et coll. [132] ont rapporté de faibles taux d'infestation chez les femmes enceintes consommant un régime alimentaire riche en folates. Les principales préoccupations de santé publique consistent cependant à savoir si une supplémentation en folates accroît la prolifération des parasites palustres et aggrave l'évolution d'un paludisme par son interaction avec les antipaludéens. Ce fait est important, car une interférence avec le métabolisme des parasites palustres privant ces derniers de folates est le mécanisme d'action de plusieurs médicaments, dont la SP et l'association pyriméthamine-dapsone [133]. Ces médicaments agissent en inhibant l'activité d'enzymes du métabolisme des folates (dihydrofolate réductase et dihydroptéroate synthétase), ce qui bloque la synthèse de l'ADN et met fin à la croissance des parasites.

Influence d'une supplémentation en acide folique sur le traitement du paludisme

Quelques études ont évalué l'interaction entre une supplémentation en acide folique et la SP conjointement administrés dans le traitement d'un accès palustre aigu chez des enfants. Lors d'une étude menée en Gambie, un traitement concomitant par SP et acide folique (5 mg/jour) a entraîné un taux d'échecs thérapeutiques plus élevé au jour 14 chez de jeunes enfants [134]. Un autre essai mené chez des enfants d'âge préscolaire en Gambie n'a révélé aucun effet indésirable sur la gravité du paludisme lors de l'administration préventive de folates conjointement à un traitement antipaludéen [135]. Au Kenya, des sujets présentant un paludisme clinique (âge moyen 80 mois) ayant reçu 2,5–5 mg d'acide folique au moment d'un traitement par SP ont éliminé les parasites plus lentement que les patients du groupe témoin au cours de la première semaine suivant le traitement, mais le taux d'élimination parasitaire est devenu similaire entre les deux groupes après un certain temps, et le traitement par acide folique n'a pas influencé le taux de guérison clinique du paludisme [136]. Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une étude réalisée en Zambie, où des en-

fants présentant un paludisme aigu ont été traités par SP et une dose quotidienne d'acide folique [137]. La prévalence de la parasitémie a été significativement plus élevée chez les enfants ayant reçu une supplémentation quotidienne par 1 mg d'acide folique/jour que chez ceux ayant reçu un placebo au jour 3 après le début du traitement, mais pas au jour 14 ou 28.

Au total, ces données suggèrent que l'administration en routine d'une supplémentation en acide folique dans les zones d'endémie palustre n'expose sans doute pas à une exacerbation du paludisme. L'administration de quantités plus élevées d'acide folique en association à des antipaludéens interférant avec le métabolisme parasitaire des folates pourrait toutefois légèrement altérer l'action de ces médicaments.

Thiamine

Le paludisme accroît le métabolisme du glucose, accélérant ainsi une carence en thiamine par l'intermédiaire de l'accroissement de son utilisation [138]. Une carence prolongée en thiamine entraîne un bériberi, affection caractérisée par un accroissement de l'accumulation d'acide lactique ou par une acidose lactique. L'acidose lactique est une complication importante du paludisme sévère [139] et certaines études ont démontré qu'une carence en thiamine était un facteur de risque de paludisme compliqué ou non compliqué. Krishna et coll. [140] ont démontré qu'une carence en thiamine compliquait fréquemment un paludisme aigu à *P. falciparum* chez des adultes en Thaïlande. Lors de cette étude, les adultes atteints de paludisme ont présenté une carence en thiamine plus importante que des témoins, et des sujets présentant un paludisme sévère ont été plus sévèrement carencés en thiamine que d'autres atteints de paludisme non compliqué. Dans une étude plus récente menée au Laos [141], 30% des patients (âge >1 an) atteints de paludisme non compliqué à *P. falciparum* ont présenté des signes biochimiques de carence en thiamine (activité de la transcétolase érythrocytaire $\geq 1,25$) et 12% une carence biochimique sévère. Ces résultats suggèrent qu'une carence en thiamine est un facteur de risque de paludisme tant non compliqué que sévère. Des recherches supplémentaires sont toutefois nécessaires afin de confirmer ces résultats et d'évaluer l'utilisation de la thiamine à titre de traitement adjuvant dans la prise en charge du paludisme.

Vitamine E

La vitamine E a été impliquée dans l'évolution clinique du paludisme tant chez l'animal que chez l'homme. Plusieurs études menées chez l'animal ont indiqué une protection contre le paludisme lors de l'administration d'un régime alimentaire déficient en vitamine E chez la souris [142–146]. La première étude en ce domaine a été menée par Godfrey [146] en 1957, qui a observé qu'un régime carencé en vitamine E contenant

de l'huile de foie de morue inhibait la croissance de *P. berghei* et que cette puissante action antiparasitaire disparaissait après ajout de vitamine E à l'alimentation. Levander et coll. [142–144] ont effectué des observations similaires lors de trois études distinctes où un régime carencé en vitamine E contenant une huile de poisson a diminué la parasitémie palustre chez la souris. Lors de l'une de ces études, un régime carencé en vitamine A avec 5% d'huile de foie de morue a exercé une puissante activité antipaludéenne sur *P. yoelii*, au point qu'aucun bénéfice additionnel d'un antipaludéen (qing-haosu) n'a pu être démontré lors de l'administration concomitante de ce produit et du régime alimentaire [142]. Dans une autre expérimentation, une alimentation carencée en vitamine E contenant 5% d'huile de menhaden a exercé un effet protecteur contre des *Plasmodium* résistants ou sensibles à la chloroquine [143].

Les résultats d'un nombre limité d'études menées chez l'homme traduisent la relation inverse entre le statut en vitamine E et le paludisme. La recrudescence du paludisme à la suite de la réalimentation de nomades affectés par la famine en Somalie, comme l'ont observé Murray et coll. [35], a été imputée à la consommation de céréales riches en vitamine E, bien que cette observation n'ait pas été confirmée par des études expérimentales. Cette hypothèse a été cependant motivée par le fait que la survenue d'un paludisme sévère a été limitée aux enfants nomades qui consommaient des céréales, tandis que ceux qui consommaient exclusivement du lait ont été exempts d'une complication de ce type [147]. Certaines études ont suivi le taux plasmatique de vitamine E chez des patients atteints de paludisme se présentant à un hôpital. Ces études ont montré que les patients qui présentaient une concentration sérique faible de vitamine E récupéraient plus rapidement des accès palustres que leurs témoins respectifs [148, 149].

Les propriétés antioxydantes de la vitamine E sont considérées comme le principal mécanisme sous-tendant les effets antipaludéens d'une carence en cette vitamine. Des radicaux libres hautement réactifs produits par la réponse immunitaire à un accès palustre ont détruit des parasites palustres intra-érythrocytaires lors d'études menées tant *in vitro* qu'*in vivo* [150, 151]. Or, la vitamine E protège les tissus contre les lésions oxydatives en éliminant les radicaux libres oxygène provenant de réactions métaboliques. Ce fait suggère qu'une carence en antioxydants tels la vitamine E pourrait exercer un effet protecteur contre le paludisme en accroissant la vulnérabilité du parasite aux attaques par les radicaux libres.

Certaines études menées chez l'homme ont toutefois montré que l' α -tocophérol sérique total était plus bas chez des patients atteints de paludisme que chez des témoins en bonne santé [152]. La diminution de l' α -tocophérol sérique ne signifie cependant pas que le sujet est nécessairement carencé en vitamine E, car cette diminution pourrait être due à la réponse de phase aiguë à l'infestation palustre. Davis et coll. [148] ont observé une corrélation négative entre l' α -tocophérol plasmatique et des indices biochimiques de la fonction hépatique chez des patients atteints de paludisme sévère, suggérant une libé-

Tableau 3. Influence potentielle de carences en micronutriments sur le paludisme

Micro-nutriment	Effet	Mécanisme hypothétique
Vitamine A	Indésirable	Altération de la fonction immunitaire, accroissement de la sensibilité à la parasitémie, accroissement des accès de paludisme et augmentation de la mortalité
Zinc	Indésirable	Altération de la fonction immunitaire, accroissement de la sensibilité à la parasitémie, accroissement des accès de paludisme et augmentation de la mortalité
Fer	Protecteur	Diminution de la sensibilité à la parasitémie, altération de l'érythropoïèse, diminution des accès palustres, diminution de la mortalité
Folates	Indésirable	Accroissement de la sensibilité à la parasitémie, accroissement des accès de paludisme, accroissement de la mortalité
Vitamine E	Protecteur	Diminution de l'activité antioxydante, accroissement de l'élimination des parasites par des radicaux libres oxygène
Thiamine	Indésirable	Accroissement de l'acidose plasmatique, augmentation des complications palustres
Riboflavine	Mal élucidé	Diminution de la parasitémie mais accroissement de la morbidité selon certaines études
Sélénium	Inconnu	

ration altérée de la vitamine E par le foie au cours d'un accès palustre.

En résumé, des données substantielles provenant de modèles animaux indiquent qu'une carence en vitamine E favorise la protection contre le paludisme. Les données provenant d'études humaines sont limitées et compliquées par des difficultés d'interprétation du statut en vitamine E dans le contexte de la réponse de phase aiguë associée au paludisme. Il existe néanmoins des préoccupations selon lesquelles une supplémentation en vitamine E pourrait exacerber le paludisme humain, mais des études cliniques supplémentaires sont nécessaires afin de conforter cette hypothèse.

Conclusions

Le paludisme est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez l'enfant, particulièrement en Afrique sub-saharienne. Les accès palustres exercent manifestement des effets négatifs sur le gain de poids et la croissance linéaire des enfants, mais l'impact d'une malnutrition sous-jacente sur le risque de paludisme et la sévérité de l'infestation est complexe.

Ces dix dernières années ont vu un changement majeur vers les PTA pour la prise en charge du paludisme pédiatrique, dans ses formes tant non compliquées que sévères. Ce mouvement vers des traitements antipaludéens plus efficaces et mieux tolérés a été compliqué par des problèmes de prise en charge au cas par cas en soins primaires dans des contextes ruraux d'Afrique et d'Asie. Les options thérapeutiques se sont améliorées, mais une énergie supplémentaire a été également consacrée à l'amélioration des méthodes de prévention. Certains micronutriments paraissent pouvoir jouer un rôle, notamment la

vitamine A et le zinc, dans la prévention du paludisme chez les jeunes enfants (tableau 2). D'autres vitamines essentielles telles la vitamine E ou l'acide folique peuvent cependant jouer des rôles potentiellement nocifs en exacerbant les accès palustres ou en interférant avec le traitement antipaludéen. De ce fait, si l'administration de plusieurs micronutriments peut paraître une approche idéale afin d'améliorer le statut nutritionnel des jeunes enfants dans les zones d'endémie palustre, des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer la sécurité et l'efficacité de cette approche.

Références

- Guerin PJ, Olliaro P, Nosten F, et al: Malaria: current status of control, diagnosis, treatment, and a proposed agenda for research and development. *Lancet Infect Dis* 2002;2: 564–573.
- Rowe AK, Rowe SY, Snow RW, et al: The burden of malaria mortality among African children in the year 2000. *Int J Epidemiol* 2006;35:691–704.
- Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K: Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull World Health Organ* 1999;77:624–640.
- Snow RW, Trape JF, Marsh K: The past, present and future of childhood malaria mortality in Africa. *Trends Parasitol* 2001;17:593–597.
- Trape JF, Pison G, Preziosi MP, et al: Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *CR Acad Sci III* 1998;321:689–697.
- Zucker JR, Ruebush TK, Obonyo C, et al: The mortality consequences of the continued use of chloroquine in Africa: experience in Siaya, western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68:386–390.
- Korenromp E, Williams B, Gouws E, et al: Measuring trends in childhood malaria mortality in Africa: a new assessment of progress toward targets based on verbal autopsy. *Lancet Infect Dis* 2003;3:349–358.
- Greenwood B, Mutabingwa T: Malaria in 2002. *Nature* 2002;415:670–672.
- Snow RW, Guerra CA, Noor AM, et al: The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2005;434:214–217.
- Breman JG: The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:1–11.
- Greenwood BM, Bradley AK, Greenwood AM, et al: 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.
- Trape JF, Zoulani A, Quinn TC: Assessment of the incidence and prevalence of clinical malaria in children exposed to intense and perennial transmission. *Am J Epidemiol* 1987;126:193–201.
- Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C: The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:28–35.
- Guyatt HL, Snow RW: Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95:569–576.
- Guyatt HL, Snow RW: Impact of malaria during pregnancy on low birth weight in sub-Saharan Africa. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:760–769.
- Steketee RW, Wirima JJ, Boland PB, et al: Impairment of a pregnant woman's ability to limit *Plasmodium falciparum* by infection with human immunodeficiency virus type 1. *Am J Trop Med Hyg* 1996;88:150–154.
- Verhoeff FH, Brabin BJ, van Buuren S, et al: Increased prevalence of malaria in HIV-infected pregnant women and its implications for malaria control. *Trop Med Int Health* 1999;4:5–12.
- World Health Organization: World Health Report. Geneva, WHO, 2002.
- McCarthy D, Wolf H, Wu Y: Malaria and Growth. Working Paper. Washington, World Bank, 1999.
- Gallup J, Sachs J: The Economic Burden of Malaria. Working Paper 52. Cambridge, Center for International Development, Harvard University, 2000.
- World Health Organization: Guidelines for the Treatment of Malaria. Geneva, WHO, 2006. WHO/HTM/MAL/2006.1108.
- World Health Organization: Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94(suppl 1):S1–S90.
- Marsh K, Forster D, Waruiru C, et al: Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 1995;332:1399–1404.
- Mockenhaupt FP, Ehrhardt S, Burkhardt J, et al: Manifestation and outcome of severe malaria in children in northern Ghana. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:167–172.
- Tripathy R, Parida S, Das L, et al: Clinical manifestations and predictors of severe malaria in Indian children. *Pediatrics* 2007;120: e454–e460.
- McGregor IA: Malaria: nutritional implications. *Rev Infect Dis* 1982;4:798–804.
- Marsden PD: The Sukuta Project. A longitudinal study of health in Gambian children from birth to 18 months of age. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1964;58:455–489.
- Rowland MG, Cole TJ, Whitehead RG: A quantitative study into the role of infection in determining nutritional status in Gambian village children. *Br J Nutr* 1977;37:441–450.
- McGregor IA, Gilles HM, Walters JH, Davies AH: Effects of heavy and repeated malaria infections on Gambian infants and children. Effects of erythrocyte parasitization. *Br Med J* 1956;2:686–692.
- Nyakeriga AM, Troye-Blomberg M, Chemtai AK, et al: Malaria and nutritional status in children living on the coast of Kenya. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1604–1610.
- Bradley-Moore AM, Greenwood BM, Bradley AK, et al: Malaria chemoprophylaxis with chloroquine in young Nigerian children. III. Its effect on nutrition. *Ann Trop Med Parasitol* 1985;79:575–584.
- ter-Kuile FO, Terlouw DJ, Kariuki S, et al: Impact of permethrin-treated bed nets on malaria, anemia, and growth in infants in an area of intense perennial malaria transmission in western Kenya. *Am Soc Trop Med Hyg* 2003;68(suppl 4):68–77.
- Snow RW, Molyneux CS, Njeru EK, et al: The effects of malaria control on nutritional status in infancy. *Acta Trop* 1997;65:1–10.
- Archibald HM, Bruce-Chwatt LJ: Suppression of malaria with pyrimethamine in Nigerian school children. *Bull World Health Organ* 1956;15:775–784.

- 35 Murray MJ, Murray AB, Murray NJ, Murray MB: Diet and cerebral malaria: the effect of famine and refeeding. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:57–61.
- 36 Edington G: Cerebral malaria in the Gold Coast African: four autopsy reports. *Ann Trop Med Parasitol* 1954;48:300–306.
- 37 Hendrickse RG, Hasan AH, Olumide LO, 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.
- 38 Murray MJ, Murray NJ, Murray AB, Murray MB: Refeeding malaria and hyperferraeemia. *Lancet* 1975;1:653–654.
- 39 Murray MJ, Murray AB, Murray MB, Murray CJ: Somali food shelters in the Ogaden famine and their impact on health. *Lancet* 1976;1:1283–1285.
- 40 Murray MJ, Murray AB, Murray MB, Murray CJ: The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br Med J* 1978;2:1113–1115.
- 41 Ahmad SH, Moonis R, Shahab T, et al: Effect of nutritional status on total parasite count in malaria. *Indian J Pediatr* 1985;52:285–288.
- 42 Olumese PE, Sodeinde O, Ademowo OG, Walker O: Protein energy malnutrition and cerebral malaria in Nigerian children. *J Trop Pediatr* 1997;43:217–219.
- 43 Genton B, Al Yaman F, Ginny M, et al: Relation of anthropometry to malaria morbidity and immunity in Papua New Guinean children. *Am J Clin Nutr* 1998;68:734–741.
- 44 el Samani FZ, Willett WC, Ware JH: Nutritional and socio-demographic risk indicators of malaria in children under five: a cross-sectional study in a Sudanese rural community. *J Trop Med Hyg* 1987;90:69–78.
- 45 Mbago MCY, Namfua PP: Some determinants of nutritional status of one to four year old children in low-income urban areas of Tanzania. *J Trop Pediatr* 1991;38:299–306.
- 46 Renaudin P, Lombart JP: Anemia in infants less than 1 year old in Moundou, Chad: prevalence and etiology (in French). *Med Trop (Mars)* 1994;54:337–342.
- 47 Tshikuka J, Gray-Donald K, Scott M, Olela KN: Relationship of childhood protein-energy malnutrition and parasite infections in an urban African setting. *Trop Med Int Health* 1997;2:374–382.
- 48 Williams TN, Maitland K, Phelps L, et al: *Plasmodium vivax*: a cause of malnutrition in young children. *QJM* 1997;90:751–757.
- 49 Snow RW, Byass P, Shenton FC, Greenwood BM: 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.
- 50 Shankar AH: Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *J Infect Dis* 2000;182(suppl 1):S37–S53.
- 51 Moody A: Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:66–78.
- 52 Bell D, Wongsrichanalai C, Barnwell JW: Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? *Nat Rev Microbiol* 2006;4(suppl):S7–S20.
- 53 Gove S: Integrated management of childhood illness by outpatient health workers: technical basis and overview. *Bull World Health Organ* 1997;75(suppl 1):7–24.
- 54 Amexo M, Tolhurst R, Barnish G, Bates I: Malaria misdiagnosis: effects on the poor and vulnerable. *Lancet* 2004;364:1896–1898.
- 55 Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, et al: Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. *BMJ* 2004;329:1212.
- 56 Perkins BA, Zucker JR, Otieno J, et al: Evaluation of an algorithm for integrated management of childhood illness in an area of Kenya with high malaria transmission. *Bull World Health Organ* 1997;75(suppl 1):33–42.
- 57 Kilian AH, Kabagambe G, Byamukama W, et al: Application of the ParaSight-F dipstick test for malaria diagnosis in a district control program. *Acta Trop* 1999;72:281–293.
- 58 Hamer DH, Ndhlovu M, Zurovac D, et al: Does improving coverage of parasitological diagnostic tests change malaria treatment practices? An operational cross-sectional study in Zambia. *JAMA* 2007;297:2227–2231.
- 59 Reyburn H, Mbakilwa H, Mwangi R, et al: Rapid diagnostic tests compared with malaria microscopy for guiding outpatient treatment of febrile illness in Tanzania: randomised trial. *BMJ* 2007;334:403.
- 60 White NJ: The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996;335:800–806.
- 61 World Health Organization: Roll Back Malaria. Geneva, WHO, 2003.
- 62 Bloland PB, Kazembe PN, Oloo AJ, et al: Chloroquine in Africa: critical assessment and recommendations for monitoring and evaluating chloroquine therapy efficacy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health* 1998;3:543–552.
- 63 Hamer DH, MacLeod W, Addo-Yobo E, et al: Age, temperature, and parasite density predict chloroquine treatment failure in children with uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:422–428.
- 64 East African Network for Monitoring Antimalarial Treatment (EANMAT): The efficacy of antimalarial monotherapies, sulphadoxine-pyrimethamine and amodiaquine in East Africa: implications for sub-regional policy. *Trop Med Int Health* 2003;8:860–867.
- 65 Nosten F, Brasseur P: Combination therapy for malaria: the way forward? *Drugs* 2002;62:1315–1329.
- 66 Kremsner PG, Krishna S: Antimalarial combinations. *Lancet* 2004;364:285–294.
- 67 World Health Organization, Bosman A, Delacollette C, Olumese PE, Ret al: The Use of Antimalarial Drugs: Report of An Informal Consultation. Geneva, WHO, 2001.
- 68 Staedke SG, Mpimbaza A, Kamya MR, et al: Combination treatments for uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda: randomised clinical trial. *Lancet* 2004;364:1950–1957.
- 69 Omari A, Preston C, Garner P: Artemether-lumefantrine for treating uncomplicated falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003125.
- 70 Rowe AK, Hamel MJ, Flanders WD, et al: Predictors of correct treatment of children with fever seen at outpatient health facilities in a rural Tanzanian district. *Am J Epidemiol* 2000;151:1029–1035.
- 71 Eriksen J, Tomson G, Mujinja PGM, et al: Assessing health worker performance in malaria case management of underfives at health facilities in a rural Tanzanian district. *Trop Med Int Health* 2007;12:52–61.
- 72 Zurovac D, Ndhlovu M, Rowe AR, et al: Treatment of paediatric malaria during a period of drug transition to artemether-lumefantrine in Zambia: cross-sectional study. *BMJ* 2005;331:734–737.
- 73 Zurovac D, Ndhlovu M, Sipilanyambe N, et al: Pediatric malaria case management with artemether-lumefantrine in Zambia: a longitudinal study of changing practice. *Malar J* 2007;6:31.
- 74 Zurovac D, Njogu J, Akhwale WS, et al: Translation of artemether-lumefantrine treatment policy into paediatric clinical practice: an early experience from Kenya. *Trop Med Int Health* 2008, in press.
- 75 Murphy GS, Basri H, Purnomo, et al: Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. *Lancet* 1993;341:96–100.
- 76 Falade C, Makanga M, Premji Z, et al: Efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:459–467.
- 77 Zinc Against Plasmodium (ZAP) Study Group: Effect of zinc on the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2002;76:805–812.
- 78 Duggan C, MacLeod W, Krebs NF, et al: Plasma zinc concentrations are depressed during the acute phase response in children with falciparum malaria. *J Nutr* 2005;135:802–807.
- 79 South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial group: Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:717–725.

- 80 Karunajeewa HA, Manning L, Mueller I, et al: Rectal administration of artemisinin derivatives for the treatment of malaria. *JAMA* 2007;297:2381–2390.
- 81 Bronzan RN, Taylor TE, Mwenchanya M, et al: Bacteremia in Malawian children with severe malaria: prevalence, etiology, HIV coinfection, and outcome. *J Infect Dis* 2007;195:895–904.
- 82 Treluyer JM, Roux A, Mugnier C, et al: Metabolism of quinine in children with global malnutrition. *Pediatr Res* 1996;40:558–563.
- 83 Salako LA, Sowunmi A, Akinbami FO: Pharmacokinetics of quinine in African children suffering from kwashiorkor. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:197–201.
- 84 Pussard E, Barennes H, Daouda H, et al: Quinine disposition in globally malnourished children with cerebral malaria. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:500–510.
- 85 Breman JG: The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:1–11.
- 86 Prasad AS: Zinc deficiency. *BMJ* 2003;326:409–410.
- 87 Shankar AH, Prasad AS: Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998;68(suppl):447S–463S.
- 88 Bates CJ, Evans PH, Dardenne M, et al: A trial of zinc supplementation in young rural Gambian children. *Br J Nutr* 1993;69:243–255.
- 89 Shankar AH, Genton B, Baisor M, et al: The influence of zinc supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum*: a randomized trial in preschool children in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:663–669.
- 90 Muller O, Becher H, van Zweeden AB, et al: Effect of zinc supplementation on malaria and other causes of morbidity in West African children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2001;322:1–5.
- 91 Zinc Investigators' Collaborative Group: Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 1999;135:689–697.
- 92 Zeba AN, Sorgho H, Rouamba N, et al: Major reduction of malaria morbidity with combined vitamin A and zinc supplementation in young children in Burkina Faso: a randomized double blind trial. *Nutr J* 2008;7:7.
- 93 Semba RD: The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutr Rev* 1998;56:S38–S48.
- 94 Villamor E, Fawzi WW: Vitamin A supplementation: implications for morbidity and mortality in children. *J Infect Dis* 2000;182(suppl 1):S122–S133.
- 95 Davis TM, Skinner-Adams TS, Beilby J: In vitro growth inhibition of *Plasmodium falciparum* by retinol at concentrations present in normal human serum. *Acta Trop* 1998;69:111–119.
- 96 Samba DC, Basco LK, Bleiberg-Daniel F, et al: Absence of effect of retinol on the in vitro development of *Plasmodium falciparum*. *Int J Vitam Nutr Res* 1992;62:99–100.
- 97 Serghides L, Kain KC: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-retinoid X receptor agonists increase CD36-dependent phagocytosis of *Plasmodium falciparum*-parasitized erythrocytes and decrease malaria-induced TNF-alpha secretion by monocytes/macrophages. *J Immunol* 2001;166:6742–6748.
- 98 Sturchler D, Tanner M, Hanck A, et al: A longitudinal study on relations of retinol with parasitic infections and the immune response in children of Kikawila village, Tanzania. *Acta Trop* 1987;44:213–227.
- 99 Thurnham DI, Singkamani R: The acute phase response and vitamin A status in malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85:194–199.
- 100 Friis H, Mwaniki D, Omondi B, et al: Serum retinol concentrations and *Schistosoma mansoni*, intestinal helminths, and malarial parasitemia: a cross-sectional study in Kenyan preschool and primary school children. *Am J Clin Nutr* 1997;66:665–671.
- 101 Filteau SM, Morris SS, Abbott RA, et al: Influence of morbidity on serum retinol of children in a community-based study in northern Ghana. *Am J Clin Nutr* 1993;58:192–197.
- 102 Binka FN, Ross DA, Morris SS, et al: Vitamin A supplementation and childhood malaria in northern Ghana. *Am J Clin Nutr* 1995;61:853–859.
- 103 Hautvast JL, Tolboom JJ, West CE, et al: Malaria is associated with reduced serum retinol levels in rural Zambian children. *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68:384–388.
- 104 Metzger A, Mukasa G, Shankar AH, et al: Antioxidant status and acute malaria in children in Kampala, Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:115–119.
- 105 Fawzi WW: Environmental factors that impact the efficacy of vitamin A supplements among children. *Environ Nutr Interact* 1997;1:299–333.
- 106 Flores H, Campos F, Araujo RC, Underwood BA: Assessment of marginal vitamin A deficiency in Brazilian children using the relative dose response procedure. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1281–1289.
- 107 Shankar AH: Vitamin A and malaria. *Am J Clin Nutr* 1995;62:842–843.
- 108 Einterz EM, Bates ME: Fever in Africa: do patients know when they are hot? *Lancet* 1997;350:781–782.
- 109 Shankar AH, Genton B, Semba RD, et al: Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua New Guinea: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:203–209.
- 110 Fawzi WW, Mbise RL, Hertzmark E, et al: A randomized trial of vitamin A supplements in relation to mortality among human immunodeficiency virus-infected and uninfected children in Tanzania. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:127–133.
- 111 Varandas L, Julien MR, Gomes A, et al: A randomized, double-blind, placebo controlled trial of vitamin A in severe malaria in hospitalized Mozambican children. *Ann Trop Paediatr* 2001;21:211–222.
- 112 Phillips RE, Looareesuwan S, Warrell DA, et al: The importance of anaemia in cerebral and uncomplicated falciparum malaria: role of complications, dyserythropoiesis and iron sequestration. *Q J Med* 1986;58:305–323.
- 113 Brabin BJ: The role of malaria in nutritional anemias; in Fomon SJ, Slotkin S (eds): *Nutritional Anemias*. New York, Raven Press, 1992, pp 65–80.
- 114 Molyneux ME, Looareesuwan S, Menzies IS, et al: Reduced hepatic blood flow and intestinal malabsorption in severe falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1989;40:470–476.
- 115 Masawe AE, Muindi JM, Swai GB: Infections in iron deficiency and other types of anaemia in the tropics. *Lancet* 1974;2:314–317.
- 116 Oppenheimer SJ, Gibson FD, Macfarlane SB, et al: Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;80:603–612.
- 117 Bates CJ, Powers HJ, Lamb WH, et al: Effect of supplementary vitamins and iron on malaria indices in rural Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;81:286–291.
- 118 Harvey PW, Heywood PF, Nesheim MC, et al: The effect of iron therapy on malarial infection in Papua New Guinean schoolchildren. *Am J Trop Med Hyg* 1989;40:12–18.
- 119 Menendez C, Kahigwa E, Hirt R, et al: Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants. *Lancet* 1997;350:844–850.
- 120 Berger J, Dyck JL, Galan P, et al: Effect of daily iron supplementation on iron status, cell-mediated immunity, and incidence of infections in 6–36 month old Togolese children. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:29–35.

- 121 Mebrahtu T, Stoltzfus RJ, Chwaya HM, et al: Low-dose daily iron supplementation for 12 months does not increase the prevalence of malarial infection or density of parasites in young Zanzibari children. *J Nutr* 2004;134:3037–3041.
- 122 International Nutritional Anemia Consultative Group: Safety of iron supplementation programs in malaria-endemic regions. *Acta Trop* 2002;82:321–327.
- 123 Sazawal S, Black RE, Ramsan M, et al: Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in pre-school children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;367:133–143.
- 124 Richard SA, Zavaleta N, Caulfield LE, et al: Zinc and iron supplementation and malaria, diarrhea, and respiratory infections in children in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:126–132.
- 125 Fleming AF, Werblinska B: Anaemia in childhood in the Guinea savanna of Nigeria. *Ann Trop Paediatr* 1982;2:161–173.
- 126 Fleming AF, Hendrickse JP, Allan NC: The prevention of megaloblastic anaemia in pregnancy in Nigeria. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968;75:425–432.
- 127 Brabin BJ, van den Berg H, Nijmeyer F: Folic acid, cobalamin, and hematological status during pregnancy in rural Kenya: the influence of parity, gestation, and *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Clin Nutr* 1986;43:803–815.
- 128 Peters W: Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria. London, Academic Press, 1997.
- 129 Krungkrai J, Webster HK, Yothavong Y: De novo and salvage biosynthesis of pteroyl-pentaglutamates in the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1989;32:25–37.
- 130 Stokstad ELR, Koch J: Folic acid metabolism. *Physiol Rev* 1967;47:83–116.
- 131 Das KC, Virdi JS, Herbert G: Survival of the dietarily deprived: folate deficiency protects against malaria in primates. *Blood* 1992;80:281a.
- 132 Hamilton PJ, Gebbie DA, Wilks NE, Lothe F: The role of malaria, folic acid deficiency and haemoglobin AS in pregnancy at Mulago Hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972;66:594–602.
- 133 Gregson A, Plowe CV: Mechanisms of resistance of malaria parasites to antifolates. *Pharmacol Rev* 2005;57:117–145.
- 134 van Hensbroek MB, Morris-Jones S, Meisner S, et al: Iron, but not folic acid, combined with effective antimalarial therapy promotes haematological recovery in African children with acute falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:672–676.
- 135 Fuller NJ, Bates CJ, Hayes RJ, et al: The effects of antimalarials and folate supplements on haematological indices and red cell folate levels in Gambian children. *Ann Trop Paediatr* 1988;8:61–67.
- 136 Carter JY, Loolpait M, Lema OE, et al: Folic acid supplementation reduces the efficacy of antifolate antimalarial activity. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:166–170.
- 137 Mulenga M, Malunga F, Bennett S, et al: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of atovaquone-proguanil vs. sulphadoxine-pyrimethamine in the treatment of malarial anaemia in Zambian children. *Trop Med Int Health* 2006;11:1643–1652.
- 138 Mayxay M, Taylor AM, Khanthavong M, et al: Thiamin deficiency and uncomplicated falciparum malaria in Laos. *Trop Med Int Health* 2007;12:363–369.
- 139 Mayxay M, Pukritayakamee S, Chotivanich K, et al: Identification of cryptic coinfection with *Plasmodium falciparum* in patients presenting with vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:588–592.
- 140 Krishna S, Taylor AM, Supanaranond W, et al: Thiamine deficiency and malaria in adults from southeast Asia. *Lancet* 1999;353:546–549.
- 141 Mayxay M, Chotivanich K, Pukrittayakamee S, et al: Contribution of humoral immunity to the therapeutic response in falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:918–923.
- 142 Levander OA, Ager ALJ, Morris VC, May RG: Qinghaosu, dietary vitamin E, selenium, and cod liver oil: effect on the susceptibility of mice to the malarial parasite *Plasmodium yoelii*. *Am J Clin Nutr* 1989;50:346–352.
- 143 Levander OA, Ager ALJ, Morris VC, May RG: Menhaden-fish oil in a vitamin E-deficient diet: protection against chloroquine-resistant malaria in mice. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1237–1239.
- 144 Levander OA, Ager AL Jr, Morris VC, May RG: *Plasmodium yoelii*: comparative anti-malarial activities of dietary fish oils and fish oil concentrates in vitamin E-deficient mice. *Exp Parasitol* 1990;70:323–329.
- 145 Fevang P, Saav H, Hostmark AT: Dietary fish oils and long-term malaria protection in mice. *Lipids* 1995;30:437–441.
- 146 Godfrey DG: Antiparasitic action of dietary cod liver oil upon *Plasmodium berghei* and its reversal by vitamin E. *Exp Parasitol* 1957;6:555–565.
- 147 Edirisinghe JS: Infections in the malnourished: with special reference to malaria and malnutrition in the tropics. *Ann Trop Paediatr* 1986;6:233–237.
- 148 Davis TM, Binh TQ, Danh PT, et al: Serum vitamin A and E concentrations in acute falciparum malaria: modulators or markers of severity? *Clin Sci* 1994;87:505–511.
- 149 Eaton JW, Eckman JR, Berger E, Jacob HS: Suppression of malaria infection by oxidant-sensitive host erythrocytes. *Nature* 1976;264:758–760.
- 150 Clark IA, Hunt NH: Evidence for reactive oxygen intermediates causing hemolysis and parasite death in malaria. *Infect Immun* 1983;39:1–6.
- 151 Wozencraft AO, Dockrell H, Tarvern J, et al: Killing of human malaria parasites by macrophage secretory products. *Infect Immun* 1984;43:664–669.
- 152 Adelekan DA, Adeodu OO, Thurnham DI: Comparative effects of malaria and malnutrition on plasma concentrations of antioxidant micronutrients in children. *Ann Trop Paediatr* 1997;17:223–227.
- 153 Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, ed 36. Sperryville, Antimicrobial Therapy, 2007.