

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

LE PALUDISME A MADAGASCAR : VECTEURS ET PARASITES,
FACIES EPIDEMIOLOGIQUES ET CONSEQUENCES POUR LA LUTTE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 15 février 2012

par

Ialy RAKOTOBE

née le 10 février 1983, à Antsirabe (Madagascar)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Gilles DREYFUSS..... Président
Mme Jeanne MOREAU, Maître de conférences Juge
Mme le Professeur Marie-Laure DARDE Juge
M. Bernard DURAND, Docteur en Pharmacie Juge

CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES

<u>DOYEN DE LA FACULTE :</u>	Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX
<u>1^{er} VICE-DOYEN :</u>	Madame Catherine FAGNERE , Maître de Conférences
<u>2^{ème} VICE-DOYEN :</u>	Monsieur Serge BATTU , Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE



PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE



MARRE-FOURNIER Françoise BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel ANGLAIS

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE



REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gilles DREYFUSS, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de diriger cette thèse puis d'en présider le jury. Je le remercie pour son enseignement de qualité, ses conseils dans le choix de l'orientation à donner à mon travail, son soutien et ses encouragements.

A Madame Jeanne MOREAU, qui me fait l'honneur de siéger dans le jury. Je la remercie pour son enseignement en immunologie que j'ai beaucoup apprécié et aussi pour sa gentillesse.

A Madame le Professeur Marie-Laure DARDE, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant également de consacrer du temps pour la lecture de ce travail et de faire partie du jury.

A Monsieur Bernard DURAND, pour l'honneur qu'il me fait de siéger dans ce jury. Encore merci pour votre encadrement et vos conseils durant le stage de sixième année.

A la famille RATSIMBAZAFY, pour son aide, surtout durant mes premières années estudiantines à Limoges. Merci pour tout.

A mes parents et mon frère, qui ont tant fait pour moi. *Tiako ianareo.*

A mon époux, pour son soutien, et mon fils, né pendant la réalisation de cette thèse et dont le sourire a été le meilleur remède contre les baisses de moral.



A mes beaux-parents, pour leur aide pendant les premiers mois qui ont suivi la naissance de mon enfant.

A mes amis de la fac, à qui je souhaite bonheur et réussite après ces longues années d'études.



SOMMAIRE

CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

ABREVIATIONS

INTRODUCTION

LE PALUDISME

1. LES PARASITES ET LEUR CYCLE
 - 1.1 Cycle chez l'Homme
 - 1.2 Cycle chez le moustique
2. LES VECTEURS
 - 2.1 Biologie des anophèles
 - 2.2 Comportement des anophèles adultes
3. CLINIQUE
 - 3.1 Accès de primo-invasion
 - 3.2 Accès palustre à fièvre périodique
 - 3.3 Accès grave

MADAGASCAR

1. DONNEES GEOGRAPHIQUES
2. CLIMAT ET VEGETATION
 - 2.1 Les grands domaines climatiques à Madagascar
 - 2.2 La végétation
3. POPULATION



- 3.1 A propos des origines des Malgaches
- 3.2 Les ethnies
- 3.3 Quelques données démographiques
- 4. DECOUPAGE ADMINISTRATIF ET REPARTITION DE LA POPULATION
- 5. SITUATION SOCIO-ECONOMIQUE
- 6. SANTE
 - 6.1 Les structures sanitaires publiques
 - 6.2 Le secteur pharmaceutique
 - 6.3 OMD et santé

LE PALUDISME A MADAGASCAR

- 1. HISTORIQUE DU PALUDISME A MADAGASCAR
- 2. VECTEURS ET PARASITES PRESENTS SUR L'ILE
 - 2.1 Les vecteurs
 - 2.2 Les parasites
- 3. PALUDISME ET FACIES EPIDEMIOLOGIQUES
 - 3.1 Définition du faciès épidémiologique
 - 3.2 Les régions naturelles de l'Afrique
 - 3.3 Modalités de transmission du paludisme et faciès épidémiologiques en Afrique et à Madagascar
 - 3.4 Modifications anthropiques de l'environnement
 - 3.5 Conclusion

LA LUTTE ANTIPALUDIQUE

- 1. FACIES EPIDEMIOLOGIQUES ET STRATEGIES DE LUTTE ANTIPALUDIQUE
- 2. LA PRISE EN CHARGE DES CAS
 - 2.1 Diagnostic : les tests de diagnostic rapide (TDR)
 - 2.2 Traitement
- 3. LA PREVENTION
 - 3.1 Le traitement préventif intermittent (TPI) chez la femme enceinte



3.2 L'utilisation des moustiquaires

4. PALUDISME : CONNAISSANCES, ATTITUDES ET PRATIQUES DES POPULATIONS

4.1 Connaissances sur le paludisme

4.2 La prévention du paludisme

4.3 Soins au nouveau-né (âgé de moins de 28 jours) et à l'enfant malade

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX



ABREVIATIONS

ACT	Artemisinin-based Combination Therapy
AL	Artéméther plus luméfantrine
AMFm	Affordable Medicines Facility - malaria
AS + AQ	Artésunate plus amodiaquine
AS + MQ	Artésunate plus méfloquine
AS + SP	Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine
CAID	Campagne d'Aspersion Intra-Domiciliaire
CHD	Centre Hospitalier de District
CHRR	Centre Hospitalier de Référence Régionale
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIOPF	Conférence Internationale des Ordres de Pharmaciens Francophones
CSB	Centre de Santé de Base
DARC	Duffy Antigen/Receptor for Chemokines
DBP	Duffy Binding Protein
DDT	Dichloro-diphényl-trichloréthane
DHA + PPQ	Dihydroartémisinine plus pipéraquine
EIPM 2011	Enquête sur les Indicateurs du Paludisme à Madagascar 2011
HRP2	Histidin Rich Protein 2
IEC	Information – Education – Communication
IMEA	Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée
IMRA	Institut Malgache des Recherches Appliquées
INSTAT	Institut National de la Statistique de Madagascar
IPM	Institut Pasteur de Madagascar
MAP	Madagascar Action Plan
MECI	Ministère de l'Economie, du Commerce et de l'Industrie
MEEFT	Ministère de l'Environnement, des Eaux et Forêts et du Tourisme
MID	Moustiquaires Imprégnées à efficacité Durable
MINSANPFPS	Ministère de la Santé, du Planning Familial et de la Protection Sociale
OMD	Objectifs du Millénaire pour le Développement



OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPID	Opération de Pulvérisation Intra-Domiciliaire
PCIME	Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfant
pLDH	<i>Plasmodium</i> lactate déshydrogénase
PMI	President's Malaria Initiative
PNUD	Programme des Nations Unies pour le Développement
PNUE	Programme des Nations Unies pour l'Environnement
PSSE	Postes Sentinelles de Surveillance Epidémiologique
RBM	Roll Back Malaria
RNB	Revenu National Brut
SLP	Service de Lutte contre le Paludisme
SP	Sulfadoxine-pyriméthamine
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TPI	Traitement Préventif Intermittent
UICN	Union Internationale pour la Conservation de la Nature
UMC	Uppsala Monitoring Centre
UNCTAD	United Nations Conference on Trade And Development
UNICEF	United Nations Children's Fund
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WWF	World Wide Fund for Nature (World Wildlife Fund)



INTRODUCTION

Les années 2000 à 2009 ont connu une forte augmentation du financement international de la lutte contre le paludisme, ce qui a permis des progrès considérables, notamment dans plusieurs pays de la Région africaine de l'OMS où l'on a enregistré une baisse de plus de 50 % des cas confirmés (Afrique du Sud, Algérie, Botswana, Cap Vert, Erythrée, Madagascar, Namibie, Rwanda, Sao Tomé-et-Principe, Swaziland et Zambie). Toutefois, cette maladie demeure un problème de santé publique majeur, faisant encore 781 000 morts dans le monde en 2009 (OMS, 2010). Cette même année, elle constituait la première cause de mortalité hospitalière tous âges confondus et chez les moins de cinq ans à Madagascar (MINSANPFPS, 2011).

L'île de Madagascar, voisine du continent africain, possède une remarquable variété de types de milieux naturels et sa population se situe au carrefour de plusieurs civilisations. Le paludisme y est-il aussi caractérisé par sa diversité? Quelles sont les modalités de transmission et les conséquences pour la lutte antipaludique?

Pour répondre à ces questions, nous parlerons d'abord de la pathologie. Puis, nous présenterons le pays en abordant la géographie, le climat, la végétation, la démographie, le contexte socio-économique et l'organisation du système de santé. Ensuite, le troisième chapitre traitera du paludisme à Madagascar en commençant par un historique puis en déterminant les vecteurs et parasites présents sur l'île ainsi que les faciès épidémiologiques existants. Le dernier chapitre concernera la lutte antipaludique.

Nous nous situons actuellement dans la phase d'attaque du plan stratégique mis en œuvre pour aboutir à l'élimination de la maladie du pays (MINSANPFPS, 2007). Sur la base des résultats obtenus, un nouveau plan couvrant la période 2013-2018 devrait être développé. Il est essentiel d'obtenir l'implication de tous, depuis le niveau central jusqu'au niveau communautaire, en passant par le secteur pharmaceutique qui commence à se structurer.



LE PALUDISME

Nous présenterons en premier lieu les agents responsables de cette maladie. Puis, nous nous intéresserons aux vecteurs. Enfin, nous traiterons la clinique.

1. LES PARASITES ET LEUR CYCLE

Les agents du paludisme sont des Protozoaires de la classe des Sporozoaires appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe trois espèces spécifiquement humaines : *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*. Une espèce est commune à l'Homme et aux Chimpanzés, *P. malariae* (Mouchet *et al.*, 2004). Une cinquième espèce, *P. knowlesi*, d'origine simienne, a été identifiée récemment chez l'Homme en Asie du Sud-Est (Cox-Singh *et al.*, 2008).

D'après Mazier (1991), l'accomplissement du cycle des *Plasmodium* nécessite deux hôtes successifs :

- l'Homme, hôte intermédiaire hébergeant la multiplication asexuée ou schizogonique ;
- le moustique du genre *Anopheles*, hôte définitif chez lequel s'effectue la multiplication sexuée ou sporogonique.

La figure 1 présente le cycle biologique du *Plasmodium*.

1.1 Cycle chez l'Homme

Lors de la piqûre, le moustique injecte les parasites avec sa salive, dans un vaisseau sanguin, sous forme de sporozoïtes qui pourront gagner le foie où se poursuit le cycle.

1.1.1 La phase hépatique

Après sa pénétration dans l'hépatocyte, le sporozoïte se transforme en trophozoïte (élément uninucléé), puis atteint le stade de schizonte



(multinucléé) en une à trois semaines : cette phase s'appelle la schizogonie pré-érythrocytaire ou exo-érythrocytaire. A maturité, le schizonte hépatique ou corps bleu éclate et libère des mérozoïtes uninucléés dans le sang.

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes restent quiescents (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée qui entraîne la libération dans la circulation de mérozoïtes plusieurs mois après la piqûre du moustique, expliquant ainsi les rechutes tardives observées avec ces deux espèces (Association française des enseignants de parasitologie et mycologie médicales, 2007).

1.1.2 Le cycle érythrocytaire

Une fois qu'il a pénétré dans une hématie, le mérozoïte donne un trophozoïte possédant une volumineuse vacuole nutritive qui refoule en périphérie son cytoplasme et son noyau. Ce trophozoïte se nourrit d'hémoglobine (dont le produit de dégradation est l'hémozoïne), grossit, puis évolue en schizonte par division du noyau (Rousset, 1995). Le schizonte arrive à maturité lorsque chaque noyau formé s'entoure d'une plage cytoplasmique : on parle alors de corps en rosace. A l'éclatement de celui-ci, des mérozoïtes sont libérés. Ils envahissent immédiatement d'autres hématies, initiant ainsi de nouveaux cycles érythrocytaires. La lyse des globules rouges parasités par les schizontes mûrs est contemporaine des accès fébriles.

Dans le cas de *P. falciparum*, la schizogonie érythrocytaire s'effectue presque exclusivement dans les capillaires viscéraux, notamment encéphaliques, où les érythrocytes infectés sont séquestrés du fait de leur adhérence à l'endothélium.

1.1.3 Amorce du cycle sporogonique

Après plusieurs cycles érythrocytaires, certains trophozoïtes se différencient en éléments à potentiel sexué, les gamétocytes mâles et femelles, qui ne peuvent poursuivre leur développement que lorsqu'ils sont ingérés par des anophèles.

1.2 Cycle chez le moustique

Lors d'un repas sanguin sur un sujet impaludé, l'anophèle absorbe les différents stades du parasite. Les éléments asexués (trophozoïtes et



schizontes) sont digérés tandis que les gamétocytes se transforment en gamètes mâles et femelles dans l'estomac du moustique.

La fécondation donne naissance à un œuf mobile, l'ookinète, qui quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. Libérés par éclatement de l'oocyste mûr, ces derniers gagnent les glandes salivaires de l'insecte.

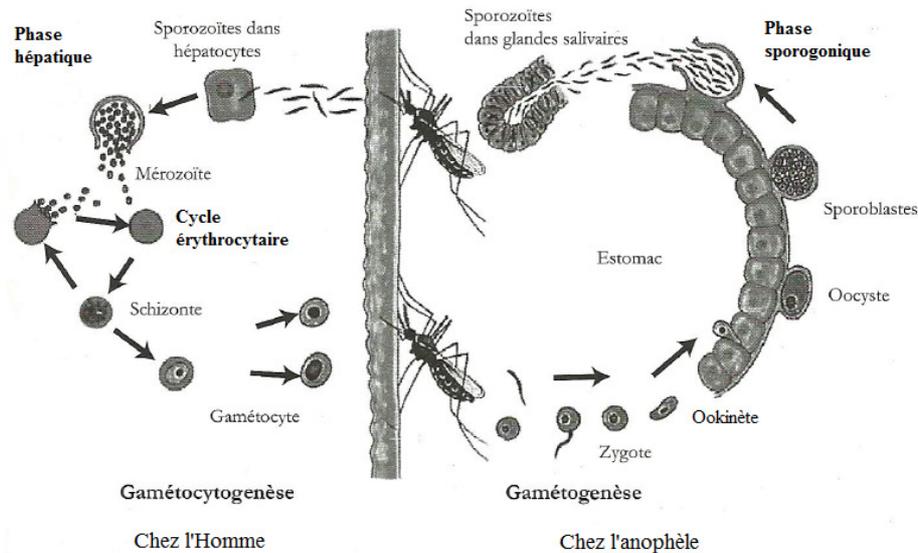


Figure 1 : Cycle biologique du Plasmodium (d'après Carnevale et Robert, 2009).

2. LES VECTEURS

Ils appartiennent au genre *Anopheles*, qui fait partie de la famille des *Culicidae* de l'ordre des Diptères.

Les mâles se nourrissent exclusivement du nectar des fleurs. Les femelles ont en outre besoin de protéines pour assurer le développement de leurs ovaires ; elles les puisent dans le sang des vertébrés, dont l'Homme. A cette occasion, elles ingèrent puis transmettent des micro-organismes pathogènes. Donc, seules les femelles piquent et peuvent transmettre le paludisme (Mouchet et Carnevale, 1991).

2.1 Biologie des anophèles

Ces insectes passent par trois stades aquatiques (œuf, larve, nymphe) avant d'arriver au stade adulte ou imago, qui mène une vie aérienne (Mouchet et Carnevale, 1991). La figure 2 résume le cycle biologique des anophèles.

2.1.1 Les stades aquatiques

La femelle dépose isolément à la surface de l'eau les œufs munis de flotteurs latéraux. L'éclosion a lieu au bout de 24 à 48 heures en fonction de la température.

Chaque œuf donne naissance à une larve recouverte d'un tégument rigide et inextensible, l'exosquelette. Au cours de chaque mue qu'elle subira (quatre au total), elle se débarrassera de sa cuticule et en secrètera une nouvelle, plus ample, qui lui permettra d'augmenter de volume et de taille. La larve se tient parallèle à la surface de l'eau pour respirer l'air atmosphérique. Un plan d'eau recouvert d'un film continu de végétation ou de produit chimique, ou continuellement agité, ne lui permet plus de respirer et elle meurt. La connaissance des gîtes larvaires permet donc de comprendre l'influence des conditions environnementales sur la transmission du paludisme. Il faut noter qu'une même espèce peut coloniser différents types de biotopes (exemple : *Anopheles gambiae* s.l.¹ trouvé dans des petites flaques d'eau temporaire mais aussi dans des grands casiers à riz) et qu'un même biotope peut abriter plusieurs espèces anophéliennes (Carnevale et Robert, 2009). Ainsi, à Madagascar, les casiers rizicoles hébergent successivement *Anopheles arabiensis* puis *Anopheles funestus* lors de l'épiaison et la maturation (Laventure et al., 1996).

Au terme de la quatrième mue, la cuticule de la larve se fend dorsalement et laisse échapper une nymphe qui sera le siège de profonds remaniements morphologiques. A la fin de ce stade nymphal, qui dure en général moins de 48 heures, l'adulte émerge et gagne le milieu aérien.

¹ On parle aussi de complexe *Anopheles gambiae*. Cette notion est expliquée plus loin.

En zones tropicales, la phase aquatique des anophèles dure de une à trois semaines. En zones tempérées, le stade larvaire peut durer plusieurs semaines ou mois, car certaines espèces peuvent hiberner (Carnevale et Robert, 2009).

2.1.2 Le stade adulte ou imago

La femelle ne s'accouple généralement qu'une seule fois dans sa vie ; elle conserve les spermatozoïdes dans un réceptacle appelé spermathèque. Lors de l'émergence, son ovaire comporte des ovocytes peu développés qui exigent, pour leur maturation, des protéines provenant d'un repas de sang prélevé sur un hôte vertébré.

A maturité, les ovocytes descendent dans l'oviducte où ils sont fécondés par les spermatozoïdes relargués. La femelle doit alors trouver une collection d'eau pour y pondre les œufs ainsi formés. Après la ponte, elle part à la recherche d'un nouveau repas de sang.

Le cycle biologique qui débute par la piqûre d'un vertébré, se poursuit par la digestion du sang, puis par la ponte et la recherche d'un nouvel hôte, s'appelle cycle gonotrophique. Dans les régions tropicales, il dure de 48 à 72 heures selon les espèces et la température. Dans les zones tempérées et froides, il peut durer plus d'une semaine (Mouchet *et al.*, 2004).

2.2 Comportement des anophèles adultes

A l'exception du sous-genre *Kerteszia* d'Amérique du Sud à activité diurne, les anophèles piquent la nuit (Mouchet *et al.*, 2004) et plus précisément entre le coucher et le lever du soleil (Carnevale et Robert, 2009).

Certaines femelles préfèrent se nourrir à l'intérieur des habitations (endophagie) tandis que d'autres piquent à l'extérieur (exophagie). Par ailleurs, après la prise du repas de sang, elles se reposent soit à l'intérieur (endophilie) soit à l'extérieur (exophilie). Ces caractéristiques varient d'une espèce à l'autre, mais également au sein d'une même espèce selon la localisation géographique (Pages *et al.*, 2007).

De plus, plus le moustique est anthropophile, plus sa capacité vectorielle augmente, alors que plus il a une tendance à la zoophilie, plus son potentiel à transmettre des plasmodies humaines est réduit (Carnevale et Robert, 2009).



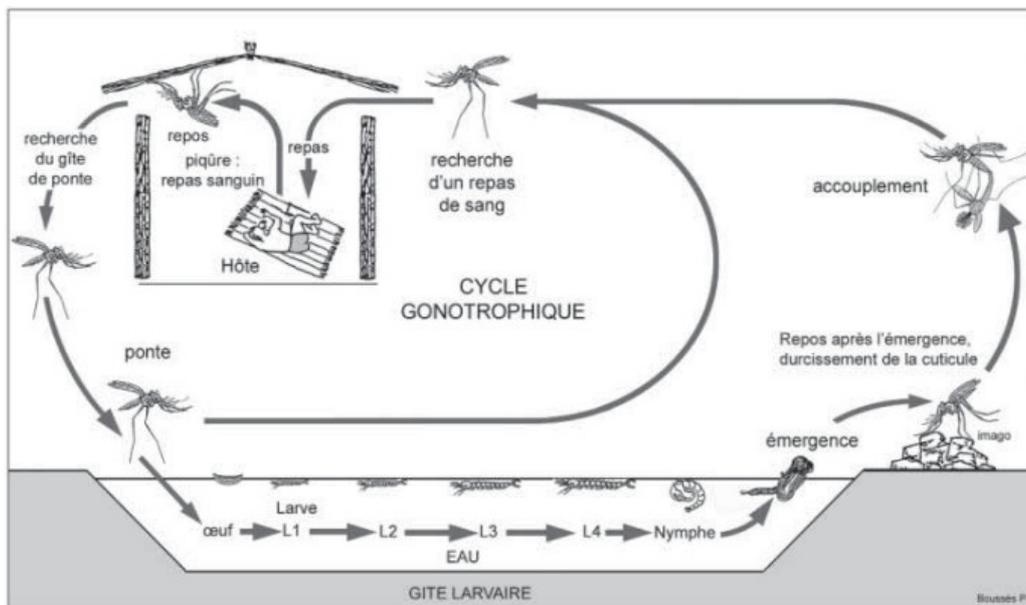


Figure 2 : Cycle biologique des anophèles (Carnevale et Robert, 2009).

Presque tous les vecteurs majeurs de *Plasmodium* appartiennent à des groupes (espèces très proches morphologiquement mais qui présentent de petites différences à un stade au moins de leur développement) ou complexes d'espèces (espèces morphologiquement identiques à tous les stades). A l'intérieur de chaque complexe, certaines espèces sont des vecteurs avec une anthropophilie marquée et une grande longévité, alors que d'autres espèces ne transmettent pas de *Plasmodium* (Carnevale et Robert, 2009).

3. CLINIQUE

Remarquons qu'un sujet peut être simplement porteur du parasite ou être porteur et malade du paludisme, en fonction notamment de son statut immunologique et de l'importance ainsi que de la saisonnalité de la transmission (Mouchet *et al.*, 2004). Dans le premier cas, on parle d'un état de prémunition, que l'on observe souvent chez les sujets soumis à des infections plasmodiales fréquentes et répétées et qui s'acquiert progressivement dans le temps (2 à 5 ans). Cependant, il disparaît 12 à 24 mois après que le sujet a quitté la zone d'endémie (Camus, 1991).

3.1 Accès de primo-invasion

Encore appelé accès primaire, il résulte de l'inoculation de sporozoïtes à un sujet réceptif, non immun, et peut être produit par toutes les espèces de *Plasmodium* humains (Mouchet *et al.*, 2004). Il y a d'abord une phase d'incubation cliniquement muette qui dure au minimum une dizaine de jours (Bourée, 2006). Puis, l'invasion est marquée par une fièvre atteignant 39 à 40°C, à périodicité non régulière, accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées et douleurs abdominales, auxquelles peuvent s'ajouter des nausées ou vomissements et parfois une diarrhée (Danis, 1991).

Une primo-infection correctement traitée évolue favorablement en quelques jours. Dans le cas contraire, le risque de passage à l'accès grave, s'il s'agit de *P. falciparum*, est permanent (Danis, 1991).

3.2 Accès palustre à fièvre périodique

Il peut correspondre à une rechute suite à la réactivation d'un hypnozoïte intra-hépatique (*P. vivax* et *P. ovale*) ou à une reviviscence, c'est-à-dire un accès résultant de la multiplication d'un parasite (*P. malariae* et, beaucoup plus rarement *P. falciparum*) qui se trouvait déjà dans le sang à une densité infraclinique (Mouchet *et al.*, 2004).

Chaque accès se caractérise par la succession de trois stades - frissons, chaleurs, sueurs - et leur répétition selon un rythme régulier : tous les deux jours (fièvre tierce observée avec *P. vivax* et *P. ovale*) ou tous les trois jours (fièvre quarte avec *P. malariae*) (Danis, 1991).

L'évolution est rapidement favorable sous traitement (Danis, 1991).

3.3 Accès grave

Dû exclusivement à *P. falciparum*, il est essentiellement le résultat de la séquestration des hématies parasitées dans les vaisseaux au niveau des différents organes, en particulier du cerveau, avec pour conséquence un ralentissement circulatoire qui conduit à une anoxie provoquant une obnubilation puis un coma fébrile (Bourée, 2006).

Il existe plusieurs critères de gravité (OMS, 2011) :



- critères cliniques : troubles de la conscience ou coma aréactif (score de Glasgow < 10 chez l'adulte ou score de Blantyre < 3 chez l'enfant : voir annexe 1) ; prostration (le malade est si faible qu'il est incapable de marcher ou de s'asseoir sans assistance) ; incapacité à s'alimenter ; convulsions répétées (plus de deux épisodes par 24 heures) ; détresse respiratoire ; collapsus cardiovasculaire ou état de choc, tension artérielle systolique < 70 mm Hg chez l'adulte et < 50 mm Hg chez l'enfant ; ictère clinique ; saignements spontanés anormaux ; œdème pulmonaire ;

- critères biologiques : hémoglobinurie ; anémie normocytaire sévère, avec un taux d'hémoglobine < 5 g/dL ou un hématocrite < 15 % ; hypoglycémie (< 2,2 mmol/L ou 40 mg/dL) ; acidose métabolique (bicarbonates < 15 mmol/L) ; hyperlactatémie (> 5 mmol/L) ; hyperparasitémie ; insuffisance rénale.

Ces formes graves peuvent débuter brutalement, notamment chez l'enfant, ou progressivement après un tableau d'accès simple. Elles surviennent essentiellement chez des sujets non immuns. Sans traitement, l'évolution peut être mortelle en 72 heures et même moins (Mouchet *et al.*, 2004).

MADAGASCAR

Ce chapitre est consacré à la présentation de Madagascar. Nous aborderons plusieurs sujets, qui sont autant de facteurs influençant la situation du paludisme dans le pays : la géographie, le climat et la végétation, la démographie, le contexte socio-économique et enfin la santé.

1. DONNEES GEOGRAPHIQUES

Séparée de la côte africaine par le Canal de Mozambique, Madagascar, véritable île continent de l'Océan Indien, a une superficie de 587 295 km² (INSTAT, 2009).

Contrairement à l'Afrique voisine, la Grande Île ne possède pas de très hautes montagnes, mais on y trouve des Hautes Terres² qui parcourent tout l'axe Nord-Sud, avec comme points culminants le massif du *Tsaratanana* (2876 m) dans le nord de l'île, l'*Andringitra* (2658 m) dans le centre sud et l'*Ankaratra* (2643 m) au sud d'Antananarivo, qui est la capitale. Le versant oriental de ces hauteurs descend brusquement vers l'Océan Indien tandis que le versant occidental présente une pente plus douce rejoignant le Canal de Mozambique, donnant ainsi au relief (voir annexe 2) son caractère dissymétrique (Battistini, 1996).

² On les appelle aussi « plateaux », même si le paysage est très contrasté, avec par exemple des collines arrondies, des falaises abruptes, des volcans éteints ou encore des marais transformés en rizières (Deschamps, 1968).

2. CLIMAT ET VÉGÉTATION

2.1 Les grands domaines climatiques à Madagascar

D'après Dufournet (1972), il existe à Madagascar une saison dite chaude et pluvieuse occupant quatre à six mois de l'année selon les régions : novembre-décembre à mars-avril. Les quatre mois suivants (mai-août), pluvieux sur l'Est et plus ou moins secs à l'Ouest, sont caractérisés par les températures les plus fraîches. La période septembre-octobre ou septembre-novembre est nettement plus chaude que la précédente et plus ou moins sèche ; elle se termine par des orages annonçant la saison des pluies.

On distingue quatre grands domaines climatiques (Bastian, 1967) :

- le climat subéquatorial de l'Est : cette partie de l'île, exposée aux vents alizés tièdes et humides, bénéficie de précipitations abondantes assez régulières (avec plus de 2 000 mm de pluie par an (INSTAT, 2010)), réparties sur dix à onze mois de l'année, septembre-novembre correspondant à la période la moins pluvieuse et la plus ensoleillée (Dufournet, 1972) ; cette façade orientale de Madagascar est exposée aux cyclones tropicaux ;
- le climat tropical chaud à saison sèche de l'Ouest : à l'exception d'une zone du Nord-Ouest (appelée domaine du Sambirano ; voir figure 3 pour sa localisation) au climat semblable au précédent, il y règne une forte pluviosité durant cinq mois (décembre-avril) et une sécheresse relative le reste de l'année (Dufournet, 1972) ;
- le climat tropical sec du Sud et du Sud-Sud-Ouest : il y a onze ou douze mois secs (Jeanne *et al.*, 2002) ; ce climat est cependant qualifié de sub-aride en raison de l'humidité relative de l'air entretenue par la brise de mer et le passage de cyclones certaines années (Dufournet, 1972) ;
- le climat tropical d'altitude des Hautes Terres, avec des températures moyennes annuelles comprises entre 14 et 22°C (MEEFT, 2007). Ce climat n'exclut pas le gel, mais la neige est extrêmement rare, même sur les plus hauts sommets de l'île, car les mois les plus froids correspondent à la saison sèche (Battistini, 1996). Le ciel est souvent couvert sur le versant oriental (influence directe des alizés) tandis que, plus on pénètre vers l'Ouest ou vers le Sud, plus la saison sèche est marquée (Dufournet, 1972).

2.2 La végétation

La figure 5 présente une carte détaillée de la végétation de Madagascar.

Il existe (MEEFT, 2002) :

- des formations primaires comprenant : les forêts humides de basse et de moyenne altitude de l'Est ; les forêts sclérophylles de moyenne altitude et de montagne ; les forêts sèches caducifoliées de l'Ouest ; les brousses éricoïdes des hauts sommets ; les forêts épineuses du Sud et du Sud-Ouest ;
- des formations secondaires, constituées par : les *savoka* ou forêts secondaires qui s'installent après la destruction des formations primaires par la pratique du *tavy*³ (culture sur brûlis) par les paysans malgaches ; les savanes herbeuses, arborées ou arbustives des Hautes Terres et de la région occidentale (définie plus bas) ; les steppes provenant du défrichement des forêts xérophiiles du Sud.

Concernant l'étude de la végétation, l'île est habituellement divisée en deux régions : la région orientale, à laquelle appartiennent le sud et le sud-est de la province d'Antsiranana (Diégo-Suarez), toute la province de Toamasina (Tamatave), toute la province d'Antananarivo (Tananarive) et une grande partie de la province de Fianarantsoa ; la région occidentale, dans laquelle se trouvent les provinces de Toliara (Tuléar) et de Mahajanga (Majunga) ainsi que le nord de la province d'Antsiranana (la figure 4 montre les délimitations des provinces et la figure 5 la frontière entre les deux régions).

2.2.1 La région orientale

Elle est subdivisée en trois domaines :

³ Les paysans coupent puis brûlent la végétation naturelle. Ensuite, ils cultivent principalement du riz pendant une année ou deux. Les champs sont ensuite laissés en jachère et cette opération est répétée ailleurs. Généralement, après un intervalle moyen de dix ans, la même région est de nouveau défrichée et le cycle se répète ; l'appauvrissement des sols en substances nutritives fait que la nouvelle végétation est de plus en plus dégradée ; la région finit par se couvrir de prairies ou de fougères (UICN, PNUE, WWF, 1990).

- le domaine de l'Est, à partir du littoral Est jusqu'à 800 m d'altitude, où l'on trouve :

- des forêts littorales, notamment dans la province de Toamasina ;
- une végétation de lagunes et de marais ;
- une forêt dense humide à *Anthostema* (Euphorbiaceae) et à Myristicaceae ; la dégradation de cette forêt donne lieu à des *savoka* où l'on observe l'Arbre du Voyageur, *Ravenala madagascariensis*, de la famille des Musaceae ;

- le domaine du Centre, qui recouvre les régions situées entre 800 et 2000 m d'altitude, avec :

- des forêts denses humides de moyenne altitude (800–1800 m) à *Tambourissa* (Monimiaceae) et à *Weinmannia* (Cunoniaceae) ;
- des forêts sclérophylles de moyenne altitude (800–1600 m, l'espèce la plus commune est *Uapaca bojeri* ou *Tapia* de la famille des Euphorbiaceae) et de montagne (1800–2000 m) ;
- des formations secondaires comprenant notamment *Harungana madagascariensis* (Hypericaceae), *Ravenala madagascariensis* et diverses espèces de bambous ;

- le domaine du Sambirano, qui englobe l'île de Nosy-Be : on y rencontre une forêt dense humide à Sarcolaneaceae, *Anthostema* et Myristicaceae (avec des forêts secondaires différant peu de celles du domaine de l'Est) ainsi que des mangroves (Palétuviers).

2.2.2 La région occidentale

Elle est subdivisée en deux domaines : le domaine de l'Ouest (0–800 m d'altitude) où les forêts sont essentiellement composées d'arbres qui perdent leurs feuilles en saison sèche (exemple : *Dalbergia sp* de la famille des Fabaceae) et le domaine du Sud, caractérisé par un bush où sont présentes des espèces crassulescentes de la famille endémique des Didiereaceae et de la famille des Euphorbiaceae. Les formations secondaires sont constituées par des savanes et des steppes. Les mangroves sont plus nombreuses que dans la région orientale.

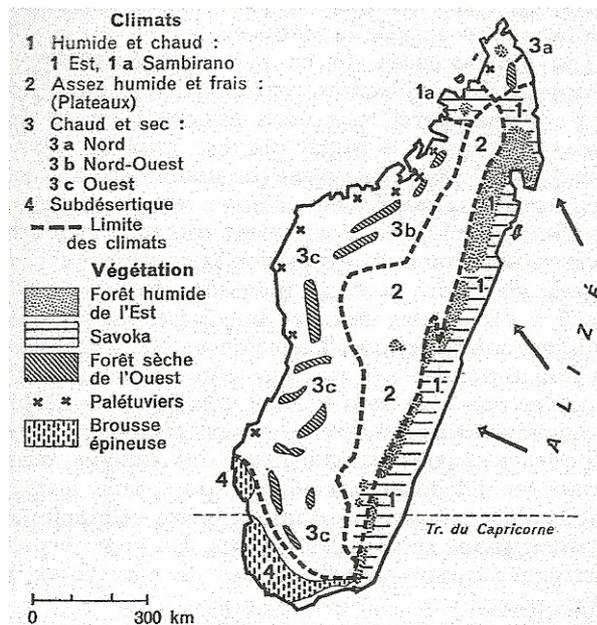


Figure 3 : Climats et végétation de Madagascar (Deschamps, 1968).

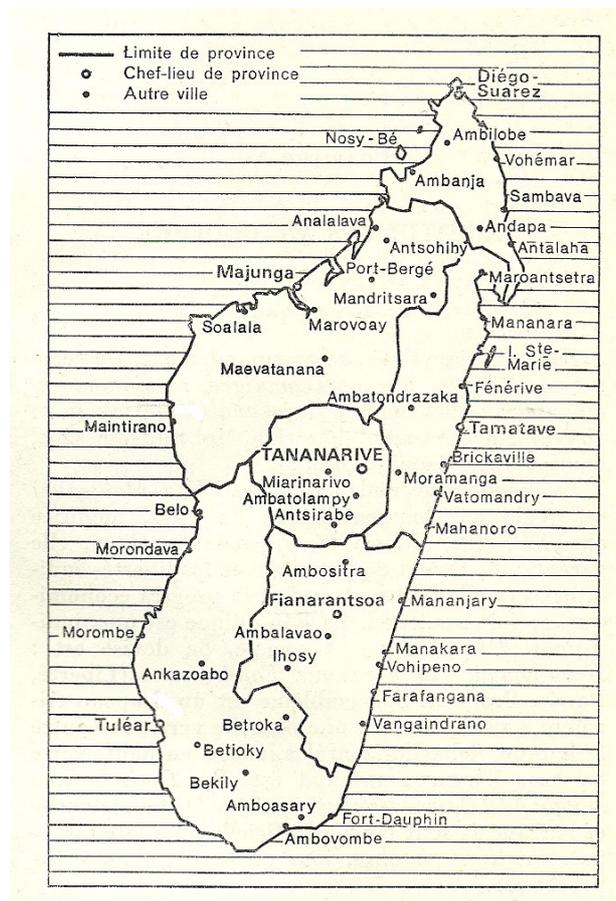


Figure 4 : Provinces et villes de Madagascar (Deschamps, 1968).

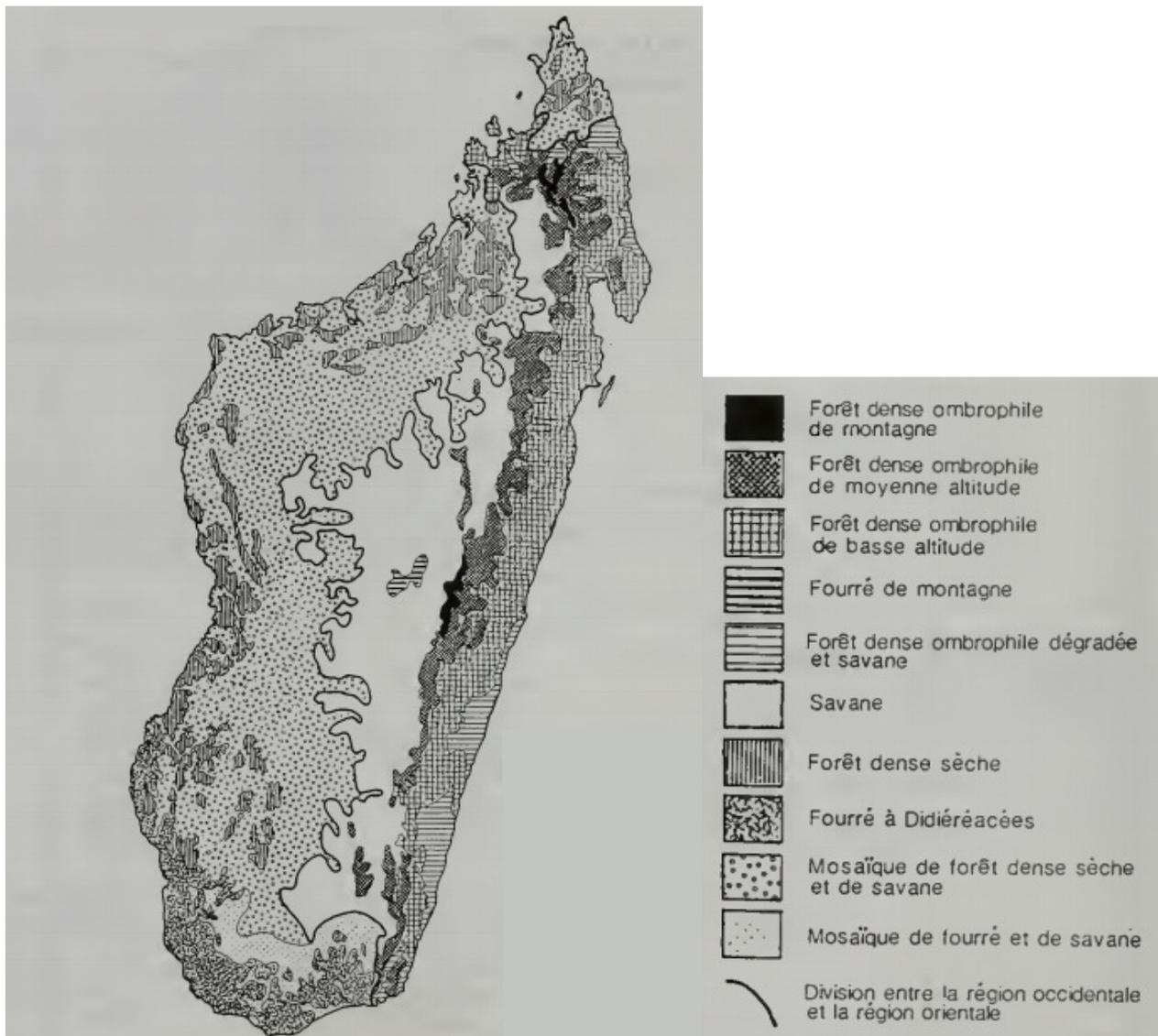


Figure 5 : Végétation de Madagascar (d'après Humbert et Cours Darne, 1965, cités par UICN, PNUE, WWF, 1990).

3. POPULATION

3.1 A propos des origines des Malgaches

L'Homme a atteint Madagascar par la navigation. Si l'ancienneté du peuplement de l'île demeure mal connue, il paraît acquis que c'est sur un fond indonésien que vinrent se superposer divers apports : d'Afrique, d'Arabie, de Perse, d'Inde, et même d'Europe (Bastian, 1967).

D'après Deschamps (1960), l'hypothèse suivante concernant le parcours de ces Proto-Malgaches indonésiens paraît la plus conforme aux connaissances sur les navigations anciennes : ils ont d'abord gagné l'Inde avant de s'installer sur la côte d'Afrique orientale (de la Somalie jusqu'à Mozambique où ils se sont mélangés ou alliés à des Africains) pour ensuite se rendre à Madagascar.

Ils ont rapidement occupé les côtes où le climat était propice à leurs cultures, à savoir le Nord-Ouest et l'Est. Puis, l'arrivée de nouveaux immigrants (notons une influence islamique dans le Nord-Ouest, le Nord-Est et le Sud-Est), la recherche de nouvelles terres ou encore les conflits au sein des groupes ont amorcé la pénétration vers l'intérieur. Le territoire étant vaste, ils ont pu se disperser à leur aise. Le relief très compartimenté de l'île a alors favorisé la naissance de groupements ethniques aux modes de vie reflétant leur adaptation aux conditions naturelles (Bastian, 1967).

3.2 Les ethnies

L'annexe 3 présente une carte des ethnies, qui sont au nombre de dix-huit. On distingue (Deschamps, 1968 ; UICN, PNUE, WWF, 1990) :

- les peuples de la forêt, appelés *Bezanozano* et *Tanala* : les premiers sont surtout des bergers et des bûcherons, mais ils cultivent aussi un peu de riz ; les seconds pratiquent la culture sur brûlis ainsi que la cueillette et sont aussi des chasseurs adroits et des bûcherons ;
- les *Mahafaly* et *Antandroy* habitant l'extrême Sud, qui ont longtemps vécu isolés dans la brousse cactée, cultivant du manioc ou encore des haricots, mais pas de riz, et élevant des bœufs ;
- les peuples de la côte Est : les *Betsimisaraka* (deuxième tribu du pays en nombre ; quelques-uns pratiquent la culture sur brûlis à flanc de collines, cultivant du riz de montagne et du maïs, alors que d'autres pratiquent la culture intensive du riz irrigué en petites parcelles isolées, souvent à l'embouchure des principales rivières) ; les *Antambahoaka* (cultivateurs), les *Antemoro* (riziculteurs ayant la même origine islamique que la tribu précédente), les *Antefasy* (cultivent le riz et pêchent dans les lacs et les rivières), les *Antesaka* (cultivent principalement du café, des bananes et du riz) et *Antanosy* (riziculteurs) ;

- les peuples des Hautes Terres : les *Tsimihety* au nord (cultivateurs de riz ; le bétail a une grande importance sociale) ; les *Bara* au sud (éleveurs nomades) ; les *Merina* (première tribu de l'île) au niveau des Hautes Terres centrales - Antananarivo et ses environs - où l'on trouve de nombreuses rizières irriguées ; les *Betsileo* autour de Fianarantsoa, avec beaucoup de rizières souvent en terrasse à flanc de collines, et quelques maigres pâturages ;
- les *Antankarana* dans l'extrême Nord : ce sont surtout des éleveurs, mais ils cultivent également le maïs, le riz et le manioc ;
- les *Sakalava* (éleveurs de bétail) et *Makoa* (qui seraient des descendants d'esclaves africains) à l'Ouest ;
- les *Vezo*, pêcheurs du littoral Sud-Ouest.

Une migration continue ainsi qu'une communication en évolution, liées à une unité culturelle importante, tendent de nos jours à supprimer les nombreuses barrières géographiques et ethniques. Cependant, l'attachement au territoire des ancêtres persiste et les mariages entre les tribus restent rares.

Par ailleurs, des tensions historiques se manifestent encore, en particulier entre les peuples des Hautes Terres (surtout les *Merina*) et les tribus du littoral, appelées collectivement les côtiers.

3.3 Quelques données démographiques

En 2009, la population de Madagascar est estimée à 19 625 000 habitants, dont 30 % vivent dans les zones urbaines. Le pays présente un taux de croissance démographique élevé de l'ordre de 2,8 % par an (OMS, 2011).

La population est caractérisée par sa jeunesse (INSTAT, 2011) : les moins de quinze ans constituent 43 % de la population totale, tandis que les plus de soixante ans en représentent 5 % (OMS, 2011).

L'enquête démographique et de santé 2003-2004 (INSTAT, 2005) rapporte un taux brut de natalité de 45,1 ‰ et une mortalité infantile demeurant élevée, avec un taux de 58 ‰.

4. DÉCOUPAGE ADMINISTRATIF ET RÉPARTITION DE LA POPULATION

Madagascar compte 22 régions, 119 districts, 1 579 communes et 17 485 *fokontany*⁴ (INSTAT, 2009). Ce découpage administratif est effectif depuis 2003. Les régions résultent en fait du découpage des six provinces, comme le montrent le tableau 1 et l'annexe 4.

Régions	Province d'appartenance
DIANA, SAVA	Antsiranana (Diégo-Suarez)
ITASY, ANALAMANGA, VAKINANKARATRA, BONGOLAVA	Antananarivo (Tananarive, capitale de Madagascar)
SOFIA, BOENY, BETSIBOKA, MELAKY	Mahajanga (Majunga)
ALAOTRA-MANGORO, ANTSINANANA, ANALANJIROFO	Toamasina (Tamatave)
AMORON'I MANIA, MAHATSIATRA AMBONY, VATOVAVY-FITOVINANY, ATSIMO-ANTSINANANA, IHOROMBE	Fianarantsoa
MENABE, ATSIMO-ANDREFANA, ANDROY, ANOSY	Toliara (Tuléar)

Tableau 1 : Les 22 régions de Madagascar et leurs provinces d'appartenance (d'après l'INSTAT, 2004).

La figure 6 montre la distribution de la population par région d'après l'enquête périodique auprès des ménages 2005.

⁴ Subdivision administrative de base au niveau de la commune, comprenant des hameaux, villages, secteurs ou quartiers.

L'occupation du territoire est inégale : un peu moins de 15 individus sur 100 résident à Analamanga ; les régions de Melaky, Ihorombe, Betsiboka et Diana sont les moins peuplées, regroupant chacune moins de 2 % de la population ; Vakinankaratra, Mahatsiatra Ambony, Vatovavy-Fitovinany, Antsinanana, Sofia et Atsimo-Andrefana hébergent chacune 5 à 9 % de la population (INSTAT, 2006).

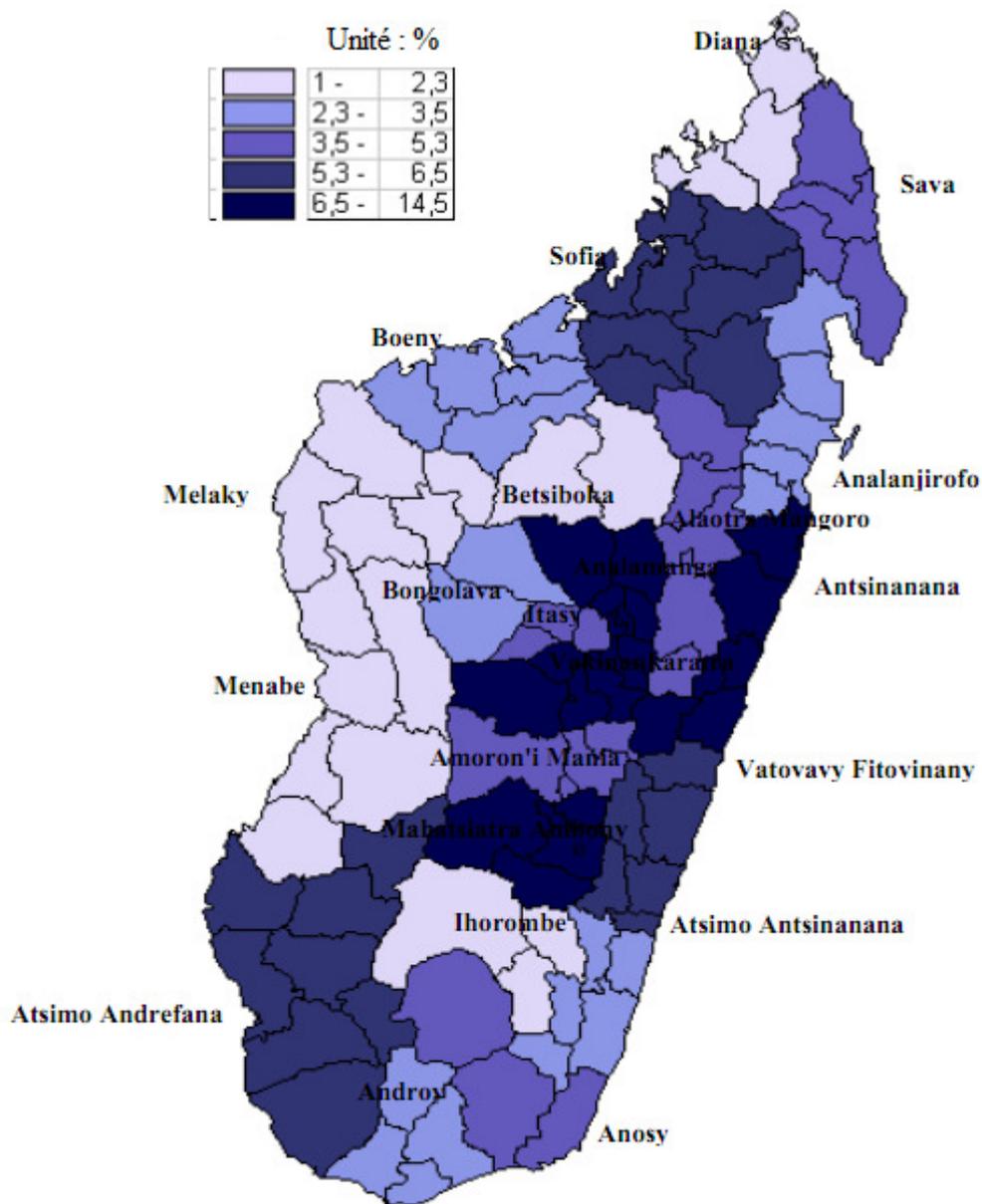


Figure 6 : Distribution de la population par région (d'après l'INSTAT, 2006).

5. SITUATION SOCIO-ÉCONOMIQUE

Madagascar fait partie des pays à faible revenu⁵, avec un revenu national brut (RNB) par habitant de US \$ 420 en 2008 (UNCTAD, 2010). La fragilité qui caractérise son économie est accentuée par l'instabilité politique régnant dans le pays. Notamment, la crise de 2002 a engendré une désorganisation sociale et économique aboutissant à une aggravation de la pauvreté et de la vulnérabilité des Malgaches (INSTAT, 2005). C'est ainsi qu'en 2003, on évaluait à 74 % la proportion de la population vivant en dessous du seuil national de pauvreté⁶ estimé à 230 800 Ariary⁷ (environ 85 euros) par personne et par an (INSTAT, 2005). En 2007, 68 % de la population totale vivaient avec moins de US \$ 1.25 par jour (UNICEF, 2009).

D'après le rapport national sur le développement humain publié par le PNUD en 2000, le Malgache pauvre réside généralement en milieu rural (taux de pauvreté de 73,5 % contre 52 % en milieu urbain en 2005 (INSTAT, 2006)), où il vit principalement de l'agriculture. En général, il n'a à sa disposition qu'une parcelle modeste lui permettant tout juste de produire ce qu'il faut pour survivre. Il cultive en priorité le riz, qui est l'élément essentiel de sa consommation.

⁵ Classification de la Banque mondiale : faible revenu (US \$ 975 ou moins) ; revenu moyen inférieur (US \$ 976 à 3 855) ; revenu moyen supérieur (US \$ 3 856 à 11 905) ; revenu élevé (plus de US \$ 11 906). A titre de comparaison, la France avait un RNB par habitant de US \$ 42 190 en 2008.

⁶ Dépense minimum par tête permettant à un individu de couvrir à la fois les besoins alimentaires minimums tels que le riz, la viande, l'huile, le sucre... et les besoins non alimentaires minimums comme l'accès aux services médicaux, l'habillement, l'accès à l'éducation.

⁷ Ariary (Ar) : unité monétaire malgache.



6. SANTÉ

6.1 Les structures sanitaires publiques

Il existe (MINSANPFPS, 2005) :

- d'une part, des Centres de Santé de Base (CSB), qui sont des dispensaires tenus soit par des paramédicaux (CSB 1) soit par un médecin et des paramédicaux (CSB 2) ;
- d'autre part, des centres hospitaliers qui sont organisés selon trois niveaux :
 - les Centres Hospitaliers de District (CHD) assurant la prise en charge des cas médicaux référés (CHD 1 et CHD 2) ainsi que des interventions chirurgicales courantes (CHD 2) ;
 - les Centres Hospitaliers de Référence Régionale (CHRR) ;
 - les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), au nombre de quatre (à Antananarivo, Mahajanga, Fianarantsoa et Toamasina).

Une partie importante de la population a difficilement accès aux soins. En effet, 65 % vivent à plus de cinq kilomètres du premier centre de santé disponible. De plus, certains établissements ne sont pas suffisamment équipés et on déplore un manque de ressources humaines spécialisées, notamment dans les CHD 2 et CHRR pour assurer le fonctionnement des blocs opératoires (MINSANPFPS, 2005).

6.2 Le secteur pharmaceutique

Les informations fournies par la Mission Economique de Tananarive (2007) permettent d'avoir un aperçu du secteur pharmaceutique à Madagascar.

6.2.1 Organisation

Il est coordonné par l'Agence du Médicament, créée par décret en 1998, et la Direction de la Gestion des Intrants de Laboratoire et de la Médecine Traditionnelle au sein du ministère chargé de la santé, qui a pour mission d'assurer le suivi de la fourniture en médicaments, consommables médicaux,

réactifs de laboratoire et imageries médicales dans toutes les formations sanitaires publiques.

La législation pharmaceutique fait partie du Code de santé, dont les textes remontent à la période coloniale. Leurs dispositions sont toujours en vigueur.

Le secteur souffre d'une carence en personnel qualifié. En 2004, on recensait 253 pharmaciens, soit 1 pour 67 194 habitants. Afin de pallier cette insuffisance du personnel, un Département d'enseignement de la Pharmacie a été récemment mis en place (2005) au sein de la Faculté de Médecine de l'Université d'Antananarivo en partenariat avec les Laboratoires Pierre Fabre.

6.2.2 Les acteurs du circuit de distribution

- Dans le milieu public, c'est la centrale d'achat SALAMA qui assure l'approvisionnement en médicaments essentiels⁸ (sous forme de génériques) et en matériels médicaux. Ces produits sont achetés par voie d'appel d'offres international, les pays asiatiques étant les principaux fournisseurs. Leur distribution se fait suivant un planning cyclique trimestriel ou semestriel (pour les zones enclavées) auprès des structures sanitaires. Les médicaments sont vendus avec une marge de 35 % par rapport au prix de cession par la centrale d'achat. Les recettes permettent ainsi de renouveler les stocks.

- Dans le privé, la distribution des médicaments suit le schéma suivant : fabricants, grossistes - répartiteurs, officines ou dépôts de médicaments.

Il existe deux laboratoires fabricant des médicaments génériques (FARMAD et OFAFA), ainsi que deux laboratoires spécialisés dans la phytothérapie : HOMEOPHARMA et l'IMRA (Institut Malgache des Recherches Appliquées). Par ailleurs, en 2006, Madagascar a importé pour environ 35 millions d'euros de produits pharmaceutiques.

⁸ Définis par l'OMS comme des médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Ils sont sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison des rapports coût-efficacité.

Il existe une trentaine de grossistes - répartiteurs, implantés pour la majorité dans la capitale (par exemple : DROGEMAD, OPHAM, SOMAPHAR).

Enfin, en 2010, on comptait 196 officines et 900 dépôts de médicaments (CIOPF, 2011). Implantés dans les localités dépourvues de pharmacies, ces derniers sont sous la responsabilité d'une officine mais sans la présence effective d'un pharmacien.

6.3 OMD et santé

En adhérant en l'an 2000 à la Déclaration dite du Millénaire, 189 Etats - dont Madagascar - se sont engagés à mettre en œuvre des actions pouvant contribuer à l'atteinte de huit objectifs appelés Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) : éradiquer l'extrême pauvreté et la faim ; assurer l'éducation primaire pour tous ; promouvoir l'égalité des sexes et l'autonomisation des femmes ; réduire la mortalité infantile ; améliorer la santé maternelle ; combattre le VIH/SIDA, le paludisme et d'autres maladies ; assurer un environnement durable ; mettre en place un partenariat mondial pour le développement. C'est dans ce contexte que les autorités malgaches élaborèrent en 2006 un plan d'action nommé Madagascar Action Plan (MAP) fixant des objectifs ambitieux dans le domaine de la santé, parmi lesquels :

Défis	Chiffre en 2005	Objectif en 2012
Taux de malnutrition chez les enfants de moins de cinq ans (%)	42	28
Taux de mortalité infantile (‰)	94	47
Taux de mortalité due au paludisme en milieu hospitalier (%)	17,5	9

Un rapport du MECI publié en 2008 permet de connaître l'état d'avancement de la mise en œuvre du MAP. Quelques améliorations ont été constatées dans le domaine de la santé.

Concernant la malnutrition, son taux en 2007 n'est pas connu. Par contre, on sait que la proportion des enfants de moins de cinq ans vus en consultation externe dans les CSB présentant un déficit pondéral a diminué, passant de 16,9 % en 2003 à 15,6 % en 2006.

De bonnes performances en matière de couverture vaccinale⁹ (taux de 87,1 % pour le vaccin DTCoq-Hépatite B chez les enfants de moins de un an pour un objectif de 80 % en 2007 ; 97,5 % pour le BCG ; 91,4 % pour le vaccin contre la rougeole) ainsi que les mesures préventives dans la lutte contre le paludisme (distribution de moustiquaires imprégnées, amélioration de la prise en charge de la maladie, amélioration du système de santé) ont beaucoup contribué à la réduction du taux de mortalité infantile (chiffre non disponible).

Par ailleurs, on note une tendance à la baisse du taux de morbidité liée au paludisme au niveau des CSB (18,8 % en 2003 contre 11,1 % en 2007) ainsi que du taux de mortalité liée au paludisme en milieu hospitalier (15,64 % en 2007).

⁹ Calendrier vaccinal de 0 à 9 mois : naissance : BCG + Polio 0 ; 6 semaines (1 mois ½) : DTCoq-Hep 1 + Polio 1 ; 10 semaines (2 mois ½) : DTCoq-Hep 2 + Polio 2 ; 14 semaines (3 mois ½) : DTCoq-Hep 3 + Polio 3 ; 9 mois : rougeole.

LE PALUDISME A MADAGASCAR

Sachant que, avant d'être une île, Madagascar était rattachée à l'Afrique et compte tenu des origines de sa population, nous pouvons nous demander si ces faits ont pu engendrer des particularités concernant l'origine du paludisme, la distribution et le comportement des vecteurs, les espèces plasmodiales présentes, les modalités de transmission ou encore l'immunité des individus. Ce chapitre a pour objet de nous éclairer sur ces différents points.

1. HISTORIQUE DU PALUDISME À MADAGASCAR

L'île de Madagascar, qui se détacha de l'Afrique à l'ère secondaire il y a plus de cent millions d'années, resta inhabitée jusqu'à la période historique. Les parasites et des vecteurs du paludisme furent importés par des populations venues d'horizons différents (Julvez, 1995).

Les régions côtières ont toujours été des régions d'endémie palustre selon les témoignages des premiers voyageurs européens (Rakotonjanabelo, 1995), en contraste avec les Hautes Terres réputées salubres jusqu'au début du XIX^e siècle (pas de fièvres pernicieuses comme sur les côtes) (Laventure et al., 1996).

Puis, une première épidémie éclata autour d'Antananarivo en 1878. Elle était contemporaine de grands travaux de construction ayant impliqué une main d'œuvre venue de la côte Ouest, susceptible d'introduire *Plasmodium falciparum*. Ces travaux avaient créé des gîtes à *Anopheles arabiensis*, un vecteur du paludisme. De plus, à cette époque, la riziculture irriguée connaissait un essor remarquable. Or, on notait que la plupart des cas de paludisme s'observaient entre février et mai, c'est-à-dire lorsque *Anopheles funestus*, un excellent vecteur, atteignait ses plus fortes densités dans les rizières (Laventure et al., 1996).

Une deuxième épidémie se manifesta en 1895 (début de la période coloniale), coïncidant cette fois avec la construction des chemins de fer entre Antananarivo et la côte Est (Rakotonjanabelo, 1995). Ensuite, l'endémie

s'installa solidement jusqu'à 1500 m d'altitude et fut peu sensible aux mesures de lutte antilarvaire (utilisation de poissons larvivores, *Gambusia affinis*, à petite échelle de 1920 à 1930) ainsi qu'à la chimioprophylaxie à la quinine qui avait été instituée avec l'arrivée des troupes françaises (Laventure *et al.*, 1996 ; Rakotonjanabelo, 1995).

En 1921, le premier Service antipaludique fut créé et des études épidémiologiques démarrèrent (Rakotonjanabelo, 1995).

A partir de 1949, la lutte antipaludique fut basée sur des opérations de pulvérisation intra-domiciliaire de DDT sur l'ensemble du territoire associées à une chimioprophylaxie par la chloroquine (Nivaquine®) des enfants de leur naissance jusqu'à la sortie de l'école. Alors que les résultats étaient mitigés dans les régions côtières, ils furent spectaculaires sur les Hautes Terres où l'on nota la disparition d'*Anopheles funestus* (Joncour, 1956). En 1961, à la suite d'une enquête de l'OMS, on considéra que le paludisme y était éradiqué et on arrêta les pulvérisations (Mouchet *et al.*, 1993).

Les efforts de lutte se relâchèrent au fil du temps et, en 1975, tout traitement insecticide fut arrêté (Laventure *et al.*, 1996). En 1979, dans un contexte de crise économique sévère, l'approvisionnement des centres de nivaquinisation devint irrégulier voire ne se fit plus. Des vagues épidémiques survinrent alors sur les Hautes Terres de 1985 à 1988, provoquant entre 15 000 et 30 000 décès par an. Cette situation alarmante amena plusieurs pays européens ainsi que l'OMS et la Banque Mondiale à débloquent une aide d'urgence en médicaments et insecticides. Ainsi, en 1988, la chloroquine fut mise à disposition de la population à travers les centres de santé et des distributeurs bénévoles (instituteurs, épiciers...) à des prix très bas. La lutte antivectorielle par pulvérisation intra-domiciliaire de DDT reprit, ciblée aux principaux foyers épidémiques jusqu'en 1991 puis massive de 1993 à 1997, période pendant laquelle ces campagnes furent dénommées Opération de Pulvérisation Intra-Domiciliaire ou OPID (Mouchet *et al.*, 1993 ; Rakotomanana *et al.*, 2001). L'OPID permit de réduire la transmission du paludisme à des niveaux très faibles (Sahondra Harisoa *et al.*, 2001) et l'on passa, à partir de 1999, à la Campagne d'Aspersion Intra-Domiciliaire (CAID) basée sur des traitements antivectoriels ciblant les foyers détectés par un système d'alerte mis en place en 1997 par le Service de Lutte contre le Paludisme (SLP) du ministère de la santé, avec l'appui financier de la Coopération Italienne (Rakotomanana *et al.*, 2001 ; Sahondra Harisoa *et al.*, 2001).

Le programme national actuel de lutte contre le paludisme, adopté en 1998 et révisé en 2005 pour se conformer aux recommandations de l'OMS (remplacement de la chloroquine par une association thérapeutique à base d'artémisinine en traitement de première ligne pour l'accès palustre simple) vise à réduire la morbidité et la mortalité dues à cette maladie dans l'ensemble du pays ainsi qu'à réduire la transmission sur les Hautes Terres et le Sud subdésertique à paludisme instable (Randrianarivelojosa, 2007). Dans ce but, Madagascar avait souscrit à l'initiative Roll Back Malaria (RBM, lancée en 1998 par l'OMS, l'UNICEF, le PNUD et la Banque Mondiale pour coordonner la lutte mondiale contre le paludisme). Par ailleurs, le point 6 des OMD inscrivait la lutte contre le paludisme comme une priorité mondiale. Ainsi, au niveau national, des stratégies de prévention et de traitement ont été définies en tenant compte du contexte épidémiologique. La prévention repose sur la lutte antivectorielle comprenant la CAID, la promotion de l'utilisation de Moustiquaires Imprégnées à efficacité Durable (MID) et le Traitement Préventif Intermittent (TPI) à la sulfadoxine-pyriméthamine des femmes enceintes exposées. Quant à la prise en charge des cas, elle comprend la confirmation biologique par la microscopie ou l'utilisation des tests de diagnostic rapide (TDR) au niveau des formations sanitaires et l'administration de médicaments efficaces, à savoir l'association artésunate + amodiaquine en traitement de première intention du paludisme simple, l'association artéméter + luméfántrine en deuxième intention et la quinine en cas de paludisme grave (MINSANPFPS, 2007 ; Randrianarivelojosa, 2007).

2. VECTEURS ET PARASITES PRÉSENTS SUR L'ÎLE

2.1 Les vecteurs

Le genre *Anopheles* comprend plus de quatre cents espèces dont seulement une soixantaine sont des vecteurs (Carnevale et Robert, 2009).

Chauvet *et al.* (1964) avaient recensé vingt six espèces d'anophèles à Madagascar, dont treize endémiques. Parmi les espèces non indigènes, on trouve des espèces du complexe *Anopheles gambiae* et une espèce du groupe *funestus*, *Anopheles funestus*, vecteurs d'origine africaine et introduits sur la Grande Île bien après sa dérive il y a plus de cent millions d'années (Mouchet *et al.*, 1993). En Afrique continentale, la faune anophélienne des vecteurs de



plasmodies humaines est dominée par le complexe *Anopheles gambiae* et le groupe *funestus* qui interviennent pour 90 % de la transmission ; ces vecteurs majeurs couvrent quasiment toute l'Afrique subsaharienne où l'on recense plus de 85 % des cas de paludisme dans le monde (Carnevale et Robert, 2009).

En ce qui concerne les espèces endémiques, une seule, *Anopheles mascarensis*, joue un rôle dans la transmission du paludisme (Carnevale et Robert, 2009).

2.1.1 Le complexe *Anopheles gambiae* (*Anopheles gambiae* s.l.)

Un complexe regroupe des espèces morphologiquement identiques à tous les stades de développement (Carnevale et Robert, 2009) et dont l'identification demande souvent l'utilisation de critères cytogénétiques, biochimiques ou moléculaires (Mouchet *et al.*, 2004).

Ici, sept espèces sont connues (Mouchet *et al.*, 2004 ; Carnevale et Robert, 2009) :

- deux espèces d'eau saumâtre, vecteurs côtiers : *An. merus* et *An. melas* ;
- cinq espèces d'eau douce : *An. gambiae* s.s., *An. arabiensis*, *An. quadriannulatus* A, *An. quadriannulatus* B et *An. bwambae*.

Sur le continent africain, *An. merus*, *An. melas*, *An. quadriannulatus* A, *An. quadriannulatus* B et *An. bwambae* ont une distribution localisée, comme le montre la figure 7, et un rôle nul ou faible dans l'épidémiologie de la transmission du paludisme. Par contre, *An. gambiae* s.s. et *An. arabiensis* ont une aire de répartition extrêmement vaste ; on les trouve d'ailleurs souvent en sympatrie (Fontenille *et al.*, 2003).

A Madagascar, trois espèces du complexe sont présentes (Mouchet *et al.*, 2004) : *An. gambiae* s.s., *An. arabiensis* et *An. merus*. La première domine à l'Est et au Nord tandis qu'elle est moins fréquente sur la côte occidentale et pratiquement absente dans le Sud. A l'Ouest, on trouve surtout *An. arabiensis*. *An. merus*, présent dans les environs de Toliara (Chauvet, 1969), serait surtout zoophile et exophile et mauvais vecteur (Grjebine, 1966).

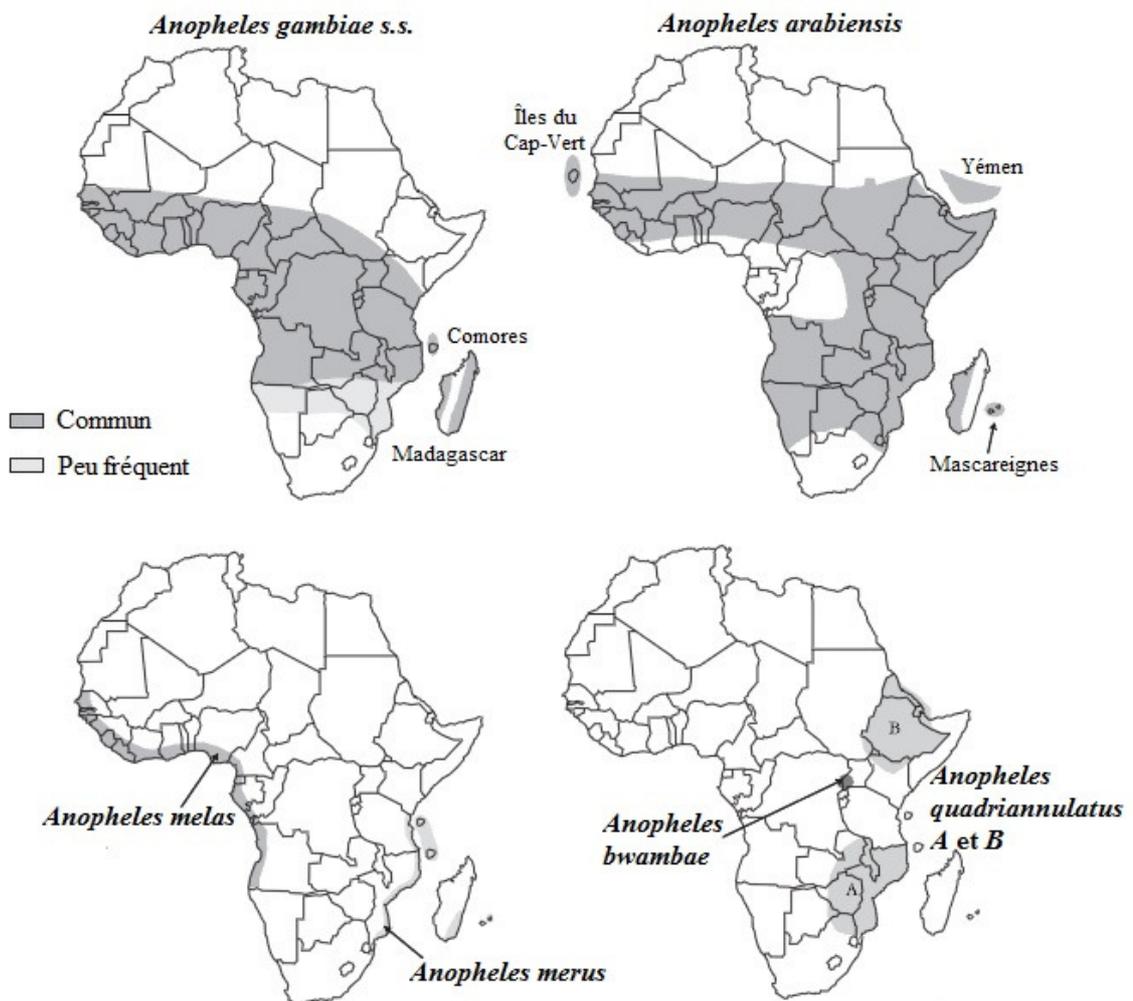


Figure 7 : Distribution des espèces du complexe *Anopheles gambiae* (d'après Carnevale et Robert, 2009).

Chez *An. gambiae s.s.* qui présente un potentiel d'adaptation à des environnements très différents, l'étude d'inversions présentes sur des chromosomes¹⁰ polytènes a permis de définir en Afrique de l'Ouest cinq formes chromosomiques : les formes Forêt, Savane, Bamako, Bissau et Mopti, qui se

¹⁰ Les anophèles possèdent tous $2n = 6$ chromosomes : deux paires d'autosomes et une paire d'hétérochromosomes XX chez la femelle et XY chez le mâle (Carnevale et Robert, 2009).

répartissent principalement en fonction du degré d'aridité du milieu. Ainsi, la forme Forêt peuple les environnements de forêt et de savane les plus humides tandis que les formes Savane ou Mopti se retrouvent dans des milieux plus secs, voire très arides (Fontenille *et al.*, 2003). Les chromosomes polytènes sont des chromosomes géants issus de la réplication itérative de brins d'ADN qui ne se séparent pas (Cooper, 1999) et qui atteignent leur plus grande taille et le maximum de netteté structurale dans les glandes salivaires des jeunes larves au IV^e stade (Frizzi *et al.*, 1956). Après coloration, on observe au microscope à contraste de phase une succession de bandes sombres et claires. Certains segments des chromosomes peuvent être en position inverse sur un ou les deux chromosomes par rapport à d'autres individus, on parle alors d'inversions chromosomiques (Carnevale et Robert, 2009).

D'autre part, en étudiant le polymorphisme de petites séquences répétées d'ADN non codant (microsatellites) présentes sur le chromosome X, on a pu discerner deux formes moléculaires M et S (Della Torre *et al.*, 2005) qui ne se recoupent pas avec les formes chromosomiques, ce qui illustre le degré de complexité des nouvelles taxonomies (Mouchet *et al.*, 2004). En Afrique centrale, ces deux formes moléculaires ont été trouvées au Cameroun, en Guinée Equatoriale, en Angola (Carnevale et Robert, 2009). En Afrique de l'Est et à Madagascar, seul le type S est présent (Mouchet *et al.*, 2004).

2.1.1.1 Gîtes larvaires

Les larves d'*An. gambiae s.l.* se rencontrent dans des gîtes très variés. D'après Holstein (1952), on peut admettre une légère préférence pour les petites collections d'eau ensoleillées, mais sans en conclure qu'elles représentent le gîte caractéristique de cet anophèle. Sa pullulation est étroitement liée à toute activité humaine, en particulier la riziculture (Holstein, 1952 ; Hamon *et al.*, 1956 ; Grjebine, 1956). A Madagascar, lors des premiers temps de croissance des plants de riz, la rizière ensoleillée et ne comprenant que peu de végétation héberge des larves d'*An. arabiensis*. Puis, à mesure que le riz pousse, la densité de la végétation augmente et l'ensoleillement du plan d'eau diminue ; c'est alors que se développent les populations d'*An. funestus* (Laventure *et al.*, 1996). Les puits, qu'on trouve pratiquement dans toute l'Afrique, jouent également un rôle important car, d'une part, ils constituent dans certains cas les seuls points d'eau dans lesquels *An. gambiae s.l.* peut déposer ses œufs en saison sèche ; d'autre part, leur utilisation entraîne la

formation d'autres gîtes comme des empreintes de pas autour d'eux qui se remplissent d'eau de pluie (Holstein, 1952).

2.1.1.2 Préférences trophiques et lieux de repos

Les préférences trophiques varient selon l'environnement et les hôtes disponibles (Mouchet *et al.*, 2004). *An. gambiae s.s.* est très anthropophile (Carnevale et Robert, 2009). Cependant, dans certaines régions d'Afrique, Mouchet *et al.* (2004) ont noté qu'il se montrait de plus en plus zoophile à mesure que la densité du bétail augmentait. *An. arabiensis* est classiquement décrit comme moins anthropophile qu'*An. gambiae s.s.* ; à Madagascar, il se nourrit surtout sur le bétail (Carnevale et Robert, 2009).

A Madagascar, *An. gambiae s.s.* est relativement exophile sur la côte Est ; ce comportement fut invoqué pour expliquer les échecs de la lutte antivectorielle dans les années 50 (Mouchet *et al.*, 1993). Au Burkina Faso, il reste au moins 24 heures dans les maisons où il s'est nourri (Mouchet *et al.*, 2004). Des études menées à Antananarivo (Ravoahangimalala *et al.*, 2008) ont montré le comportement exophile d'*An. arabiensis* ; les étables situées à proximité des habitations peuvent constituer des sites de repos. Dans le Sahel, il est franchement endophile (Mouchet *et al.*, 2004).

2.1.2 *Anopheles funestus*

2.1.2.1 Le groupe *funestus*

Un groupe est composé d'espèces très proches morphologiquement mais qui présentent de petites différences à un stade au moins de leur développement (Carnevale et Robert, 2009). Ici, du fait de la grande uniformité des caractères des adultes, les espèces sont identifiées à partir de caractères larvaires (Mouchet *et al.*, 2004).

Le groupe *funestus* comporte cinq sous-groupes, parmi lesquels le sous-groupe *funestus*, composé de cinq espèces : *An. aruni*, *An. confusus*, *An. funestus*, *An. parensis* et *An. vaneedeni* (Carnevale et Robert, 2009). A l'exception d'*An. funestus*, les autres espèces du groupe semblent essentiellement zoophiles et ne sont que peu ou pas impliquées dans la transmission des *Plasmodium* à l'Homme (Manguin *et al.*, 1999).

2.1.2.2 Distribution et gîtes larvaires d'*An. funestus*

An. funestus a une vaste distribution géographique en Afrique et à Madagascar (figure 8). Ayala *et al.* (2006) ont mis en évidence l'hétérogénéité génétique de cette espèce sur la Grande Île, avec une distinction entre populations d'*An. funestus* de la côte Est et des Hautes Terres, qui connaissent des flux de gènes, et celles de l'Ouest. Les flux facilitent l'échange et la dispersion de gènes de résistance à un insecticide ; leur étude est donc nécessaire pour assurer le succès des campagnes de lutte antivectorielle (Carnevale et Robert, 2009).



Figure 8 : Distribution d'*Anopheles funestus* (d'après Carnevale et Robert, 2009).

D'après Hamon *et al.* (1956), ses larves se rencontrent dans des eaux claires, fraîches, ombragées, avec une végétation flottante ou dressée, contenant peu de matières organiques et peu de sels minéraux. Les gîtes les plus habituels sont des gîtes permanents et herbeux : marécages, bords de lacs et d'étangs, rives de fleuves, rivières et ruisseaux, rizières. Grjebine (1956) cite les étangs de l'Ouest de Madagascar dont la riche flore aquatique (*Spirogyra*, *Nymphea*...) atténue le clapotis de l'eau. Sur les Hautes Terres et dans le Sud, *An. funestus* est le vecteur principal dans les zones de rizières, à partir du moment où les plants de riz sont bien développés (Carnevale et Robert, 2009). Dans le Nord Cameroun et au Sénégal, on trouve fréquemment des larves dans les puits et les mares creusées pour l'arrosage des jardins

potagers ; au Soudan, on peut en observer dans les rivières herbeuses à cours lents et à eaux tièdes (Hamon *et al.*, 1956).

2.1.2.3 Préférences trophiques et lieux de repos

Le comportement endophile et anthropophile d'*An. funestus* de Madagascar et du continent africain s'est révélé identique, alors que ses habitats larvaires sont très différenciés (Manguin *et al.*, 1999). Par exemple, sur les Hautes Terres malgaches, les gîtes à *An. funestus* peuvent être constitués à plus de 90 % par des rizières, tandis que ces dernières hébergent peu ou pas cet anophèle au Burkina Faso (Laventure *et al.*, 1996). Selon Mouchet *et al.* (2004), ces différences font suspecter la présence d'un complexe d'espèces.

L'endophilie d'*An. funestus* en a fait la victime des traitements insecticides intra-domiciliaires sur les plateaux de Madagascar. Après l'arrêt des opérations au début des années 60, son retour a été marqué par les épidémies meurtrières de 1985 à 1988 (Mouchet *et al.*, 2004).

2.1.3 *Anopheles mascarensis*

Cette espèce endémique et très largement répandue à Madagascar (Marrama *et al.*, 1999) est un vecteur notable dans l'île Sainte-Marie (au large de la côte Est, au nord de Tamatave) où Fontenille *et al.* (1992) trouvèrent des spécimens porteurs de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* dans leurs glandes salivaires. Aux alentours de Fort-Dauphin (sur la côte Est, à l'extrême sud de Madagascar), c'est le vecteur principal, responsable de plus des 2/3 des piqûres infectées, supplantant *An. funestus* et *An. gambiae s.l.* (Marrama *et al.*, 1999).

An. mascarensis présente un comportement plutôt exophile et zoophile mais, là où le bétail est rare, il se rabat sur l'Homme (Grjebine, 1966 ; Marrama *et al.*, 1999).

2.2 Les parasites

2.2.1 Les espèces plasmodiales présentes à Madagascar

Quatre des cinq espèces responsables de l'infection humaine sont présentes à Madagascar : *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P.*

malariae. Elles ne résultent pas d'une évolution autochtone mais sont d'origine exogène et ont été introduites par l'Homme (Mouchet *et al.*, 1993). Si *P. falciparum* était inconnu sur les Hautes Terres avant la première épidémie de 1878, *P. vivax* semble y avoir existé depuis longtemps (Blanchy *et al.*, 1993) ; puis, jusqu'à la campagne d'éradication des années 50, ces deux espèces y auraient coexisté en proportions égales (Joncour, 1956). Par la suite, en 1971, les données d'un dispensaire indiquaient que, sur 83 cas confirmés de paludisme, *P. falciparum* était responsable de 95 % des accès, *P. vivax* intervenait pour moins de 5 %, *P. malariae* était rare et *P. ovale* absent (Mouchet *et al.*, 1997). Durant la période 1983-1994, *P. falciparum* était en cause dans 98,3 % des cas confirmés dans le service de Pédiatrie A de l'Hôpital général de Befelatanana à Antananarivo (Razanamparany *et al.*, 1995). Entre 2005 et 2008, *P. falciparum* prédominait encore, représentant 88 % des frottis sanguins positifs à l'unité de parasitologie du CHU de l'hôpital Joseph-Ravoahangy-Andrianavalona dans la capitale, suivi par *P. vivax* (5 %), *P. malariae* (3,5 %) et *P. ovale* (1,72 %) (Rabazanahary *et al.*, 2010).

Ainsi, *P. vivax* est présent à Madagascar, mais il est toujours minoritaire par rapport à *P. falciparum* (Mouchet *et al.*, 1993). Quant aux deux autres parasites, ils n'ont qu'un rôle mineur (Mouchet et Blanchy, 1995).

2.2.2 Paludisme et antigène Duffy

P. vivax est absent d'Afrique subsaharienne, sauf dans quelques foyers où les populations humaines présentent à la surface de leurs hématies le récepteur pour l'antigène Duffy, récepteur nécessaire à l'infection par ce parasite (Rosenberg, 2007). Il s'agit d'une glycoprotéine, codée par le gène FY localisé sur le chromosome 1, qui fut d'abord nommée « gpD », puis « Duffy Antigen/Receptor for Chemokines » (DARC) car elle peut fixer des chimiokines, qui sont des peptides impliqués dans la réponse inflammatoire (Tournamille, 2000).

A Madagascar, où les populations Duffy-positives d'origine indonésienne ou asiatique se sont mélangées avec les populations Duffy-négatives d'origine africaine, Ménard *et al.* (2010) ont signalé la présence de trophozoïtes et de gamétocytes d'un parasite identifié en microscopie comme étant *P. vivax* chez des individus Duffy-négatifs fébriles (température > 37,5°C). Cela signifierait que *P. vivax* est capable d'envahir les érythrocytes *via* d'autres récepteurs que celui de l'antigène Duffy. Ainsi, les auteurs insistent sur le fait qu'il ne faut pas

axer les recherches vaccinales sur une seule cible, à savoir le ligand du récepteur DARC nommé « Duffy Binding Protein » (DBP), mais privilégier une approche multivalente.

3. PALUDISME ET FACIÈS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Suite à la Conférence ministérielle sur le paludisme qui eut lieu à Amsterdam en 1992, l'OMS (1993) avait décrit la stratégie mondiale de lutte antipaludique tout en précisant que, dans chaque pays, le choix des interventions réelles à effectuer dépendait des spécificités locales. Ainsi, l'efficacité de la lutte antivectorielle, un des éléments fondamentaux de cette stratégie, dépend de la prise en compte de différents paramètres, dont les faciès épidémiologiques de la maladie au niveau national.

3.1 Définition du faciès épidémiologique

Un faciès épidémiologique est un ensemble de lieux où le paludisme présente des caractéristiques épidémiologiques similaires : quantité et saisonnalité de la transmission, stabilité, immunité des populations (Mouchet et Blanchy, 1995). Etabli à la base pour l'Afrique subsaharienne (Carnevale *et al.*, 1984) et combiné ensuite par Mouchet *et al.* (1993) avec la notion de stabilité du paludisme, ce concept s'applique aussi à Madagascar.

Dans les zones de transmission élevée (de l'ordre d'une centaine à quelques centaines de piqûres d'anophèles infectés par personne et par an) et régulière, la morbidité et la mortalité sont concentrées chez les jeunes enfants : c'est la situation de paludisme stable. Dans les zones où la transmission est habituellement moins importante (une à quelques dizaines de piqûres par personne et par an), mais où peuvent exister de brefs pics de transmission intense, il y a de grandes variations saisonnières dans l'aspect épidémiologique du paludisme. La morbidité et la mortalité touchent alors des enfants jeunes et plus âgés ; les adultes sont plus souvent malades. Dans les conditions où la transmission est très basse ou interrompue pendant plusieurs années, le paludisme peut se manifester sur le mode épidémique. La morbidité et la mortalité concernent alors indistinctement toutes les classes d'âge de la population. C'est le paludisme instable (Saïssy, 2001).

Mouchet *et al.* (1993) ont défini six faciès sur le continent africain, qui se superposent globalement aux grandes régions naturelles existantes : le faciès équatorial, le faciès tropical, le faciès sahélien, le faciès désertique, le faciès austral et le faciès montagnard. A part le faciès désertique, les homologues des cinq autres faciès se retrouvent à Madagascar, ce qui prouve la remarquable adaptation de vecteurs d'origine exogène (Mouchet et Blanchy, 1995).

3.2 Les régions naturelles de l'Afrique

L'Afrique présente une juxtaposition de grandes régions naturelles décrites par Mouchet *et al.* (1993) en prenant comme points de repère les blocs forestiers du centre et de l'Ouest (figure 9).

En Afrique occidentale, la succession des zones est très nette. En s'écartant de l'équateur, on observe des forêts et savanes post-forestières à climat tétraorique équatorial (quatre saisons, deux sèches et deux humides, mais aucun mois n'est réellement sec) puis des savanes humides et le Sahel à une seule saison pluvieuse estivale. Enfin, les précipitations s'amenuisent au fur et à mesure que l'on s'approche du désert où la pluviométrie annuelle est inférieure à 100 mm.

A l'est du bloc forestier centrafricain, les zones s'orientent d'ouest en est, avec des savanes post-forestières tendant à supplanter la forêt en Ouganda ainsi que des savanes humides souvent modifiées par l'altitude au Soudan, en Ethiopie, au Kenya, en Ouganda, en Tanzanie, prolongées par des steppes arborées puis désertiques au Soudan, en Ethiopie, en Somalie, à Djibouti. Le long de la côte qui borde l'Océan Indien, du Kenya au Mozambique, la végétation revient à un type forestier très dégradé.

Au sud de la forêt centrafricaine, les homologues des régions soudaniennes et sahéliennes se situent sur un plateau d'une altitude de 1000 m en moyenne et qui s'étend du sud du Zaïre jusqu'à l'Afrique du Sud. Une saison hivernale marquée, avec des gelées locales, s'observe en juillet et août.

Les zones de montagne d'Afrique de l'Est, initialement couvertes de forêt d'altitude, ont été en grande partie défrichées pour l'élevage, la culture des bananes et les plantations de thé (Mouchet *et al.*, 2004).

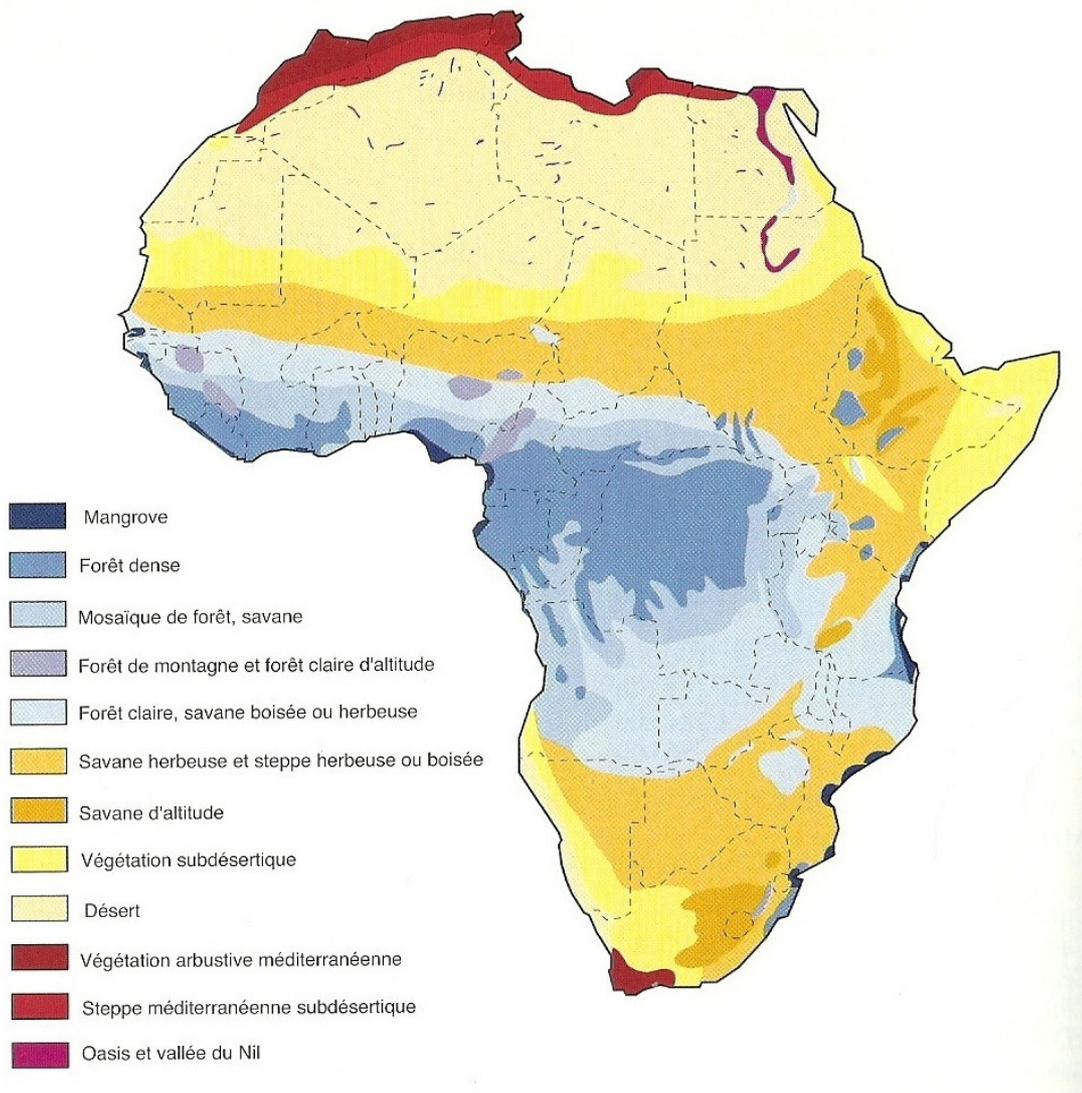


Figure 9 : La végétation en Afrique (Mouchet et al., 2004).

3.3 Modalités de transmission du paludisme et faciès épidémiologiques en Afrique et à Madagascar

On peut répartir les différents faciès épidémiologiques en fonction des modalités de transmission du paludisme.

Dans le cycle biologique des plasmodies, la transmission entomologique peut désigner le passage du *Plasmodium* de l'hôte vertébré à l'hôte vecteur et de l'hôte vecteur à l'hôte vertébré. En pratique, elle désigne surtout

l'inoculation aux sujets humains des sporozoïtes présents dans les glandes salivaires de l'anophèle (Carnevale et Robert, 2009).

La dynamique de la transmission est définie par deux paramètres majeurs : l'intensité et le rythme. L'intensité indique le nombre de piqûres d'anophèles infectés reçues par un sujet humain pendant un certain laps de temps. Le rythme dépend généralement du régime des pluies ; la régularité de la transmission dépend de la durée de persistance des gîtes larvaires, c'est-à-dire de la régularité des pluies et de la nature des sols et des gîtes larvaires. Ainsi, par exemple, dans les régions équatoriales où il pleut pratiquement toute l'année, on peut s'attendre à une présence permanente des vecteurs et à une transmission continue (Carnevale et Robert, 2009).

3.3.1 Transmission permanente

Ce type de transmission caractérise le **faciès équatorial**, qui concerne les forêts et savanes post-forestières d'Afrique centrale et de l'Ouest ainsi que la côte Est et le domaine du Sambirano à Madagascar (figure 10), où le paludisme est stable. Le nombre de piqûres d'anophèles infectés peut atteindre 1000 par individu et par an (Carnevale et Robert, 2009), traduisant une transmission intense, qui baisse en saison sèche mais ne s'interrompt pas pour autant. L'humidité relative élevée influe positivement sur la longévité des vecteurs, très anthropophiles. Les gîtes larvaires sont nombreux et toujours présents (Carnevale et Robert, 2009).

Une forte immunité de prémunition se développe ainsi : elle apparaît vers l'âge de cinq ans. Avant cinq ans, 30 à 50 % des fièvres sont attribuées au paludisme ; les accès graves concernent surtout cette tranche d'âge (Baudon, 2010).

En Afrique, on trouve comme vecteurs *An. gambiae s.s.*, *An. funestus*, *An. nili* et *An. moucheti* (Mouchet *et al.*, 2004). A Madagascar, seuls les deux premiers assurent la transmission (Mouchet *et al.*, 1993).

3.3.2 Transmission saisonnière longue

Dans le **faciès tropical** (savanes humides guinéennes et soudaniennes ; côte Ouest malgache au nord de Morondava), la transmission est régulière saisonnière longue, d'intensité variant d'une année à l'autre mais

généralement élevée : 100 à 350 piqûres d'anophèles infectés par individu et par an (Carnevale et Robert, 2009). Le paludisme est stable.

La prémunition est atteinte plus tardivement, vers l'âge de 10 ans. On observe une morbidité plus importante en saison des pluies. Les formes graves du paludisme sont décrites jusqu'à un âge plus avancé (Baudon, 2010).

En Afrique comme à Madagascar, la transmission est surtout le fait d'*An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis* et *An. funestus*. En persistant plus ou moins longtemps en saison sèche, ce dernier allonge la période de transmission (Mouchet *et al.*, 1993).

3.3.3 Transmission saisonnière courte

Elle concerne deux faciès à paludisme instable : le **faciès sahélien** (Sahel ouest-africain, savanes sèches d'Afrique de l'Est), auquel s'apparente le faciès du Sud de Madagascar, et le **faciès austral** (plateaux au sud du bloc forestier centrafricain), voisin du faciès des plateaux malgaches.

- Dans le faciès sahélien, la transmission est annuelle épisodique très courte (pluies concentrées sur 2-3 mois dans les régions concernées en Afrique et moins de 2 mois dans l'extrême sud de Madagascar), pratiquement interrompue pendant la longue saison sèche et généralement de faible intensité : 2 à 20 piqûres d'anophèles infectés par personne et par an (Baudon, 2010).

La prémunition apparaît d'autant plus tard que la période annuelle de transmission est courte, d'où l'existence de nombreux cas de neuropaludisme chez les adolescents et les adultes (Baudon, 2010). Il peut y avoir des poussées épidémiques lorsque de fortes pluies succèdent à des épisodes de sécheresse (Carnevale et Robert, 2009).

En Afrique, les vecteurs sont *An. arabiensis*, *An. gambiae s.s.* et *An. funestus*. Pour Madagascar, Mouchet *et al.* (1993) citaient *An. arabiensis* comme seul vecteur confirmé. Plus tard, *An. funestus* fut identifié (Mouchet et Blanchy, 1995).

- Du fait de l'altitude, les plateaux africains du faciès austral connaissent une baisse de température au cours de la saison sèche (hiver). La transmission est complètement interrompue soit par absence de vecteurs soit par leur incapacité à transmettre *Plasmodium falciparum* en dessous d'un seuil de

température moyenne de 18-20°C. Les vallées jouent un rôle important car elles servent alors de refuges hivernaux à la faune anophélienne. Au Zimbabwe, *An. gambiae s.l.* et *An. funestus* disparaissent des hautes terres durant l'hiver mais pullulent dans les vallées basses d'où ils remontent en altitude pendant l'été (Mouchet *et al.*, 1993).

A Madagascar, le faciès des plateaux (au-dessus de 1000 m d'altitude) présente des caractères voisins du faciès austral. La transmission y est saisonnière et varie considérablement d'un lieu à l'autre. Elle est, pour l'essentiel, liée aux rizières. Le paludisme est instable avec une saison courte de transmission du fait de la fraîcheur liée à l'altitude et se manifeste sous forme d'épidémies qui touchent toutes les classes d'âge, la population n'ayant pas d'immunité (Mouchet et Blanchy, 1995).

An. arabiensis et *An. funestus* sont impliqués dans la transmission aussi bien en Afrique qu'à Madagascar.

3.3.4 Transmission sporadique

On trouve le **faciès désertique** (Sahara, désert du Kalahari et dans la Corne de l'Afrique). Il s'agit d'un paludisme instable à transmission intervenant à la suite de circonstances particulières dans des zones où il ne sévit habituellement pas ou ne sévit plus (Carnevale et Robert, 2009).

Prenons l'exemple d'Ouargla, ville du Sahara algérien où les mesures de lutte antipaludique s'étaient avérées efficaces, de sorte que l'absence de transmission avait été confirmée dans les années 80. Des données couvrant la période 1990 à 1999 révélèrent la présence de 21 cas de paludisme à *Plasmodium falciparum*, tous importés des zones subsahariennes. Hammadi *et al.* (2009) les relient à l'ouverture de la route transsaharienne qui a d'une part occasionné des déplacements importants des populations du Sahel vers le sud de l'Algérie (avec propagation des vecteurs) et d'autre part donné vie aux oasis enclavées, qui sont autant de gîtes larvaires.

3.3.5 Zones sans paludisme

Il s'agit du **faciès montagnard**, dans les zones au-dessus de 1500 m d'altitude. Le corollaire de cette situation de non-transmission est l'absence d'immunité chez les populations humaines qui sont donc soumises à un risque important lorsqu'elles se trouvent en contact avec le *Plasmodium* soit par

mouvements migratoires dans les plaines aménagées en zones hydro-agricoles soit lorsque les vecteurs arrivent et que leur comportement endophile leur permet de vivre dans les maisons où la température autorise l'accomplissement du développement sporogonique du parasite (Carnevale et Robert, 2009).

3.4 Modifications anthropiques de l'environnement

Au sein des faciès précédemment décrits, les activités de l'Homme modifient l'environnement et, par là même, les conditions de transmission. A ce sujet, Mouchet et Carnevale (1991) attirent l'attention sur quelques phénomènes.

3.4.1 La déforestation

En Afrique, elle favorise l'extension des espèces héliophiles du complexe *An. gambiae* dans les régions originellement forestières (Mouchet *et al.*, 2004). En Asie du Sud-Est, elle peut être favorable à la réduction du paludisme transmis par *An. dirus*, anophèle forestier ; toutefois, cette diminution doit être tempérée car *An. minimus s.l.* peut prendre le relais de la transmission dans ces zones déboisées (Carnevale et Robert, 2009).

3.4.2 La riziculture irriguée

L'accroissement démographique ainsi que les irrégularités de la production agricole sous pluies incitent le développement d'aménagements hydrauliques, notamment la riziculture irriguée (Doannio *et al.*, 2002). Les rizières sont un milieu évolutif où se succèdent différents types de biotopes plus ou moins favorables aux anophèles. Ainsi, aux premières phases de la culture, elles profitent aux espèces héliophiles. Puis, la montaison des plants de riz s'accompagnant d'une diminution de l'ensoleillement, les casiers servent de gîtes aux espèces recherchant l'ombre et la protection de la végétation dressée (Doannio *et al.*, 2002 ; Mouchet *et al.*, 2004).

De façon générale, il résulte de cette pratique une forte augmentation de la densité anophélienne, s'accompagnant ou non d'une accentuation de la transmission du paludisme en fonction des conditions entomologiques et épidémiologiques initiales de la zone concernée (Carnevale et Robert, 2009).

Par exemple, sur les plateaux malgaches et dans la Plaine de la Rusizi au Burundi (zones de paludisme instable), le développement de la riziculture irriguée a nécessité l'emploi d'une importante main d'œuvre venue des côtes (Madagascar) ou « descendue des hauteurs » pour aller travailler dans les plaines (Burundi) ; il s'en est suivi des poussées épidémiques (Laventure *et al.*, 1996 ; Carnevale et Robert, 2009).

En zones de paludisme stable, les rizières accroissent la surface des gîtes favorables aux anophèles et, par là même, les densités de piqûres sans que cela se traduise automatiquement par une augmentation particulière de la transmission et de la morbidité palustre (Carnevale et Robert, 2009) comme cela a été observé dans le périmètre rizicole de la vallée du Kou au Burkina Faso (faciès tropical) où l'usage généralisé des moustiquaires a réduit le contact du vecteur majeur, *An. gambiae s.s.*, avec les hôtes humains de sorte que ce dernier a présenté une déviation zoophile avec prise des repas sanguins sur des hôtes alternatifs, principalement des bœufs (Robert *et al.*, 1991). Cependant, le rythme de la transmission peut être influencé par les phases de la riziculture, en plus des variations saisonnières classiques : à Bouaké (Côte d'Ivoire), on observe un pic au moment de la maturation et de la récolte du riz (Dossou-Yovo *et al.*, 1998).

3.4.3 L'urbanisation

L'urbanisation entraîne une occupation du sol par des maisons ou des infrastructures et donc diminue les surfaces disponibles pour les gîtes. De plus, les eaux de surface, polluées par des effluents domestiques, deviennent impropres au développement des anophèles. Le paludisme, ou tout au moins sa transmission, diminue de la périphérie au centre. Deux exceptions à cette règle toutefois : pendant la construction des villes, en Afrique notamment, les fosses d'emprunt d'argile entraînent la pullulation de vecteurs comme *An. gambiae s.l.*, et une augmentation du nombre de cas de paludisme ; en Inde, les citernes au-dessus des maisons sont d'excellents gîtes à *An. stephensi*, à l'origine d'un paludisme strictement urbain.

A Antananarivo, Cot *et al.* (2006) ont mis en évidence l'existence d'une transmission de paludisme urbain à bas bruit dans deux quartiers situés au voisinage immédiat de culture inondables. Pendant la saison sèche, le cycle sporogonique des parasites est interrompu car les rizières sont asséchées et la température descend en dessous de 18°C. Cependant, la persistance de

gamétocytes dans le sang de citadins infectés (la durée de la gamétocytemie serait de 8 à 10 mois) ainsi que la circulation de porteurs de gamétocytes entre les zones côtières et la capitale peuvent permettre un redémarrage de la transmission urbaine à la saison chaude et humide, lorsque les vecteurs adultes sont de nouveau présents dans la ville.

3.5 Conclusion

A propos de Madagascar, Mouchet *et al.* (1993) écrivent que, malgré une endémicité marquée dans les domaines floristique et faunistique, le paludisme y présente un caractère « très africain ». En effet, *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis* et *An. funestus* ont gardé les mêmes caractéristiques écologiques que sur le continent africain dont ils sont originaires ; aussi, ont-ils reproduit des faciès épidémiologiques similaires (Mouchet *et al.*, 1997), à savoir : faciès équatorial sur la côte Est, faciès tropical sur la côte Ouest, faciès austral sur les Hautes Terres et faciès quasi-sahélien dans le Sud. Dans les deux premiers faciès, le paludisme est stable ; tous les habitants sont contaminés plusieurs fois par an et développent une immunité importante. La maladie touche surtout les enfants, chez lesquels elle peut présenter un caractère d'extrême gravité. Dans les deux autres faciès, le paludisme est instable. La transmission est plus faible et les populations pas ou peu prémunies, si bien que, lorsque des circonstances climatiques ou de toute autre origine amplifient cette transmission, des épidémies éclatent, touchant toutes les classes d'âge.

Il faut tout de même noter la présence d'espèces endémiques d'anophèles, dont l'une seulement, *An. mascarensis*, est à ce jour connue comme jouant un rôle vecteur localement important.

La figure 10, basée sur une carte élaborée par Mouchet *et al.* (1993) et sur laquelle nous présentons les caractéristiques essentielles de chaque faciès épidémiologique, montre la grande hétérogénéité de la transmission du paludisme à Madagascar.

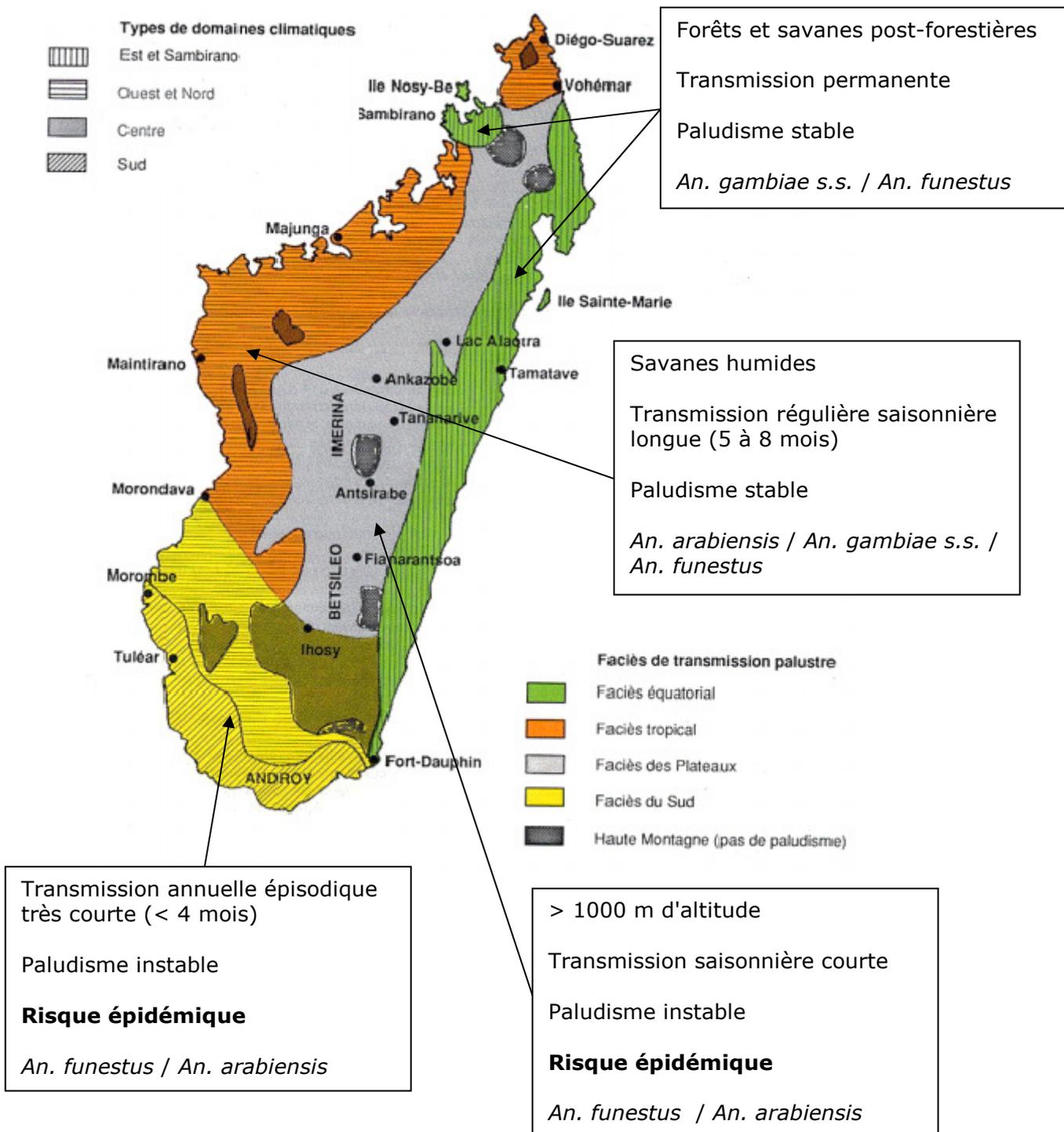


Figure 10 : Les faciès épidémiologiques du paludisme à Madagascar (d'après Mouchet et al., 1993).

LA LUTTE ANTIPALUDIQUE

Ce chapitre présente les actions menées à Madagascar en matière de prévention et de traitement du paludisme. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux méthodes de diagnostic rapide ainsi qu'aux associations thérapeutiques à base d'artémisinine, qui constituent des éléments assez nouveaux dans le cadre de cette lutte. De plus, nous verrons comment le paludisme est perçu par la population et quelles sont les pratiques préventives et de prise en charge qui existent. En effet, le succès des actions de sensibilisation dépend de la connaissance de ces éléments.

1. FACIÈS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET STRATÉGIES DE LUTTE ANTIPALUDIQUE

Depuis 2007, Madagascar vise l'élimination du paludisme (MINSANPFPS, 2007). Un plan stratégique a été mis en place en tenant compte du profil épidémiologique du pays (figure 11). Les interventions sont :

- la prise en charge des cas dans les formations sanitaires et au niveau communautaire, en utilisant les associations thérapeutiques à base d'artémisinine ou ACT (Artemisinin-based Combination Therapy) en première intention dans le traitement de l'accès palustre simple ;
- la prévention de la maladie *via* la lutte antivectorielle avec l'aspersion intradomiciliaire d'insecticides à effet rémanent et la promotion de l'utilisation de moustiquaires imprégnées à efficacité durable, le traitement préventif intermittent (TPI) ciblant les femmes enceintes et la lutte antilarvaire, consistant en la réduction des gîtes larvaires potentiels par des modifications de l'environnement (drainage, assèchement des marais, enlèvement de la végétation...) ;
- la surveillance épidémiologique.

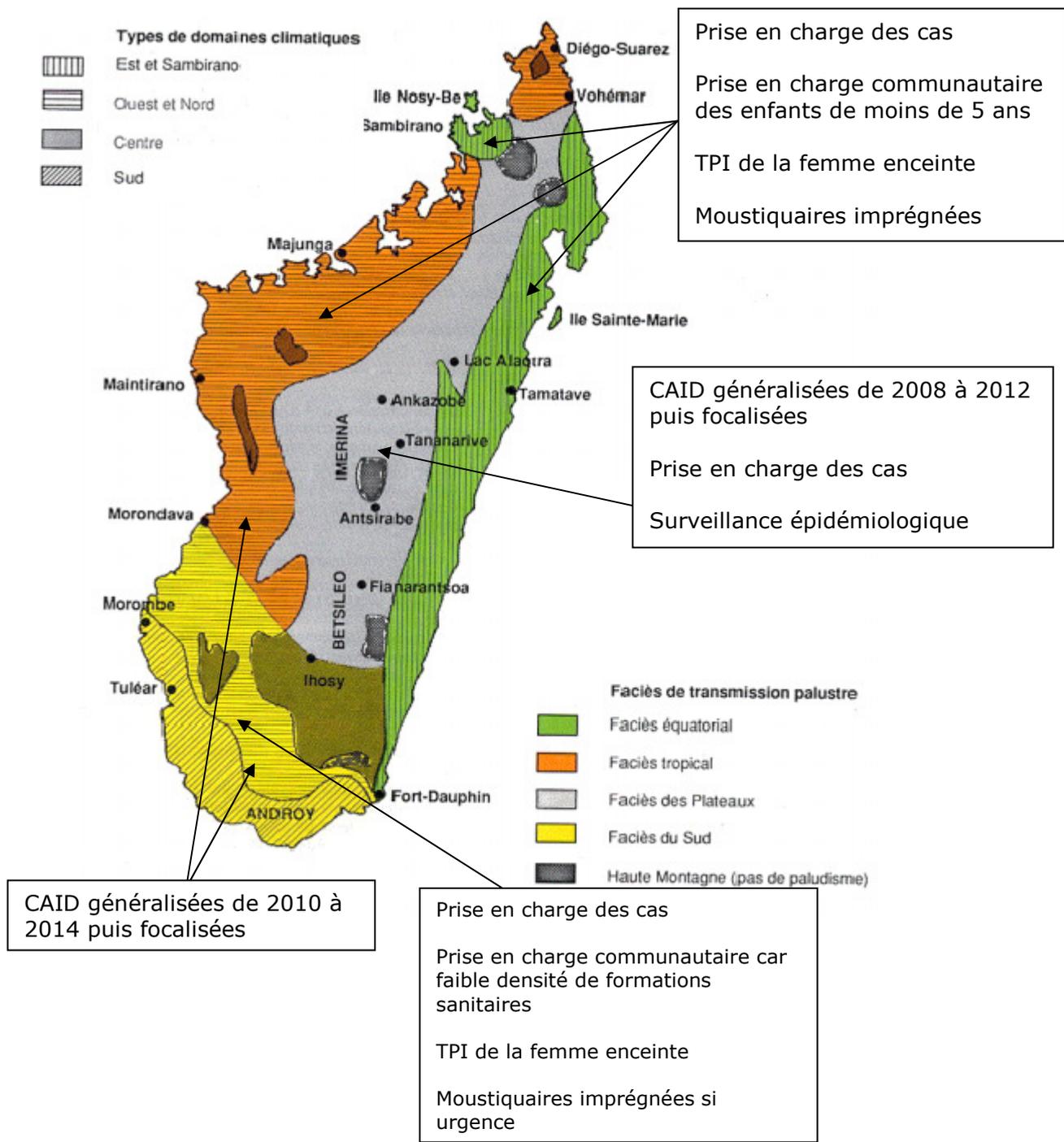


Figure 11 : Stratégies de lutte par facies épidémiologique (TPI : Traitement Préventif Intermittent - CAID : Campagnes d'Aspersions Intra-Domiciliaire).

Les campagnes d'aspersion intra-domiciliaire (CAID) ont ciblé 32 districts des Hautes Terres centrales et des marges¹¹ (figure 12) jusqu'en 2008, puis 21 districts supplémentaires de la côte Ouest et du Sud qui bordent les marges (PMI, 2011). D'après l'EIPM (Enquête sur les Indicateurs du Paludisme à Madagascar) 2011, 79 % des logements se situant dans ces 53 districts avaient bénéficié de l'aspersion intra-domiciliaire au cours des douze mois ayant précédé l'enquête (INSTAT, 2011).

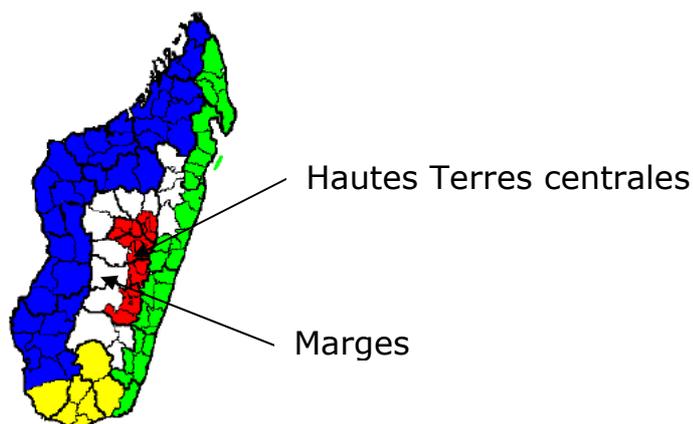


Figure 12 : Localisation des Hautes Terres centrales et des marges (d'après PMI, 2011).

Sur les Hautes Terres centrales et dans le Sud - où les pluies, souvent cycloniques, réactivent brutalement les gîtes à *An. gambiae s.l.* et provoquent des épidémies (Blanchy *et al.* 1993) -, le système de surveillance épidémiologique et d'alerte mis en place à la fin des années 90 demeure en vigueur, l'objectif étant la détection précoce des éventuels foyers de transmission résiduels au traitement antivectoriel. La surveillance s'effectue à l'échelon le plus périphérique du système de santé, à savoir le Centre de Santé

¹¹ On divise les Hautes Terres en Hautes Terres centrales et en marges. Ces dernières se situent entre 800 et 1000 m d'altitude et peuvent constituer des zones à haut risque du fait de leur proximité avec les régions à paludisme stable (Rabarijaona *et al.*, 2006).

de Base (CSB), en se basant sur le nombre de cas de paludisme présumé notifiés en routine. Il y a alerte lorsqu'un seuil mensuel, déterminé notamment en fonction de recommandations de l'OMS, est dépassé. Dans 36 districts ont été répartis 12 Postes Sentinelles de Surveillance Epidémiologique (PSSE) dotés de moyens de diagnostic microscopique et placés sous la responsabilité d'un médecin (MINSANPFPS, 2011). Lorsque le seuil d'alerte est dépassé, le médecin du PSSE de référence doit réaliser une investigation épidémiologique (Rabarijaona *et al.*, 2006).

Dans les zones de paludisme stable, les groupes à risque sont les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans. Les actions reposent sur la promotion des moustiquaires imprégnées, le TPI des femmes enceintes et la prise en charge des enfants de moins de cinq ans au niveau communautaire. Cette dernière mesure permet de rendre les médicaments accessibles à la partie non négligeable de la population ayant difficilement accès aux soins. Elle s'inscrit dans le cadre de la PCIME ou Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfant, une stratégie mise au point par l'OMS et l'UNICEF qui cherche essentiellement à assurer la prise en charge globale des maladies les plus fréquentes de l'enfant et se concentre sur les principales causes de décès (OMS et UNICEF, 2000) qui sont, à Madagascar, la pneumonie, la diarrhée, le paludisme, la rougeole et la malnutrition. En fait, le niveau communautaire constitue la base de la pyramide du système de santé. Il comporte un réseau d'agents communautaires qui véhiculent les messages de santé ainsi que certains produits sanitaires comme les moustiquaires imprégnées, les solutés de réhydratation orale, les antibiotiques ou encore les antipaludéens (MINSANPFPS, 2005). Ce sont des volontaires approuvés par les autorités locales ou des agents déjà opérationnels d'une ONG, qui œuvrent au niveau des sites communautaires que sont les *fokontany* se trouvant dans des zones enclavées ou à plus de cinq kilomètres du CSB de rattachement. Leurs attributions comprennent : la pesée de l'enfant et la vérification des vaccinations ; la prise en charge et le suivi des enfants malades, la référence des cas graves ; la gestion des médicaments ; l'organisation de séances d'IEC (Information – Education – Communication) ; la promotion de pratiques clés pour la santé et la survie des nouveaux nés. Leur formation privilégie la technique participative, en présence d'animateurs préalablement sélectionnés et formés.

2. LA PRISE EN CHARGE DES CAS

2.1 Diagnostic : les tests de diagnostic rapide (TDR)

Une prise en charge efficace de la maladie requiert que le bon diagnostic soit posé sans délai. Celui-ci repose sur la suspicion clinique d'un paludisme (fièvre) et la recherche des parasites dans le sang. Les deux méthodes habituellement utilisées pour le diagnostic parasitologique sont l'examen au microscope optique (goutte épaisse / frottis sanguin) et le test de diagnostic rapide ou TDR (OMS, 2011).

A Madagascar, le diagnostic microscopique est rarement disponible dans les CSB (Rabarijaona *et al.*, 2006). De plus, dans les laboratoires d'analyses des centres hospitaliers des chefs-lieux de province ou de district qui se trouvent équipés, le nombre de lames examinées reste limité sachant que, parfois, un technicien peut être amené à assurer à la fois les examens microscopiques pour la tuberculose, la peste, les helminthoses, le paludisme, les infections sexuellement transmissibles... Aussi, le patient fébrile reçoit-il souvent un traitement antipaludique (Randrianasolo *et al.*, 2007). En outre, les résultats d'une étude rétrospective menée de janvier 2001 à décembre 2004 à l'Institut Pasteur de Madagascar (Bencimon *et al.*, 2006) ont montré que seulement une faible proportion des patients suspects de paludisme était impaludée (2,43 %). D'où l'introduction de l'utilisation des TDR dans la version révisée (2005) de la politique nationale de lutte contre le paludisme.

2.1.1 Principe

Ce sont des tests d'immunochromatographie basés sur la détection des antigènes parasitaires du sang périphérique en utilisant des anticorps mono ou polyclonaux dirigés contre les cibles antigéniques du parasite (IMEA, 2008). Ils sont relativement simples à utiliser et à interpréter et ne nécessitent ni électricité ni matériel spécial (OMS, 2011).

Ils détectent (Hance *et al.*, 2005) :

- soit la glycoprotéine HRP2 (Histidin Rich Protein 2) spécifique de *P. falciparum*, exposée à la surface du globule rouge parasité et en même temps activement sécrétée par les formes asexuées et les jeunes



gamétocytes au cours du cycle érythrocytaire avec un pic au moment de la rupture des schizontes ;

- soit une aldolase commune aux quatre espèces plasmodiales, que l'on met en évidence dans la membrane parasitaire et dans le cytoplasme du globule rouge hôte ;
- soit une enzyme isomère de la lactate déshydrogénase commune à toutes les espèces plasmodiales (*Plasmodium* lactate déshydrogénase ou pLDH pan-spécifique) ;
- soit la pLDH spécifique de *P. vivax* ;
- soit la pLDH spécifique de *P. falciparum*.

Les pLDH sont produites par tous les stades érythrocytaires des parasites, asexués et sexués. Elles ne persistent pas dans le sang après la disparition des parasites. Par contre, il existe une circulation prolongée d'HRP2 détectable une quinzaine de jours après la disparition des parasites du sang circulant, ce qui ne permet pas de distinguer une nouvelle infection d'une infection traitée récemment et avec efficacité.

Le tableau 2 présente quelques exemples de tests.

Test	PALUTOP® (ALL.DIAG)	OptiMAL- IT® (DiaMed)	CareStart® Malaria HRP2/PLDH (AccessBio)	PALUTOP ⁺⁴ ® (ALL.DIAG)
Nombre d'antigènes détectés	1	2	2	3
Antigène(s) détecté(s)	HRP2	- pLDH spécifique de <i>P. falciparum</i> - pLDH pan-spécifique	- HRP2 - pLDH pan-spécifique	- HRP2 - pLDH spécifique de <i>P. vivax</i> - pLDH pan-spécifique
Espèce(s) détectée(s)	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i> + autres espèces (1)	<i>P. falciparum</i> + autres espèces (1)	<i>P. falciparum</i> + autres espèces (2)

(1) Le test ne différencie pas *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* entre elles.

(2) Le test différencie *P. vivax*.

Tableau 2 : Exemples de tests de diagnostic rapide (d'après Hance et al., 2005).



Le principe des différents tests est globalement superposable et repose sur l'immunochromatographie : l'échantillon à tester est déposé à l'une des extrémités d'une membrane de nitrocellulose. Si l'antigène recherché est présent, il va se lier à un anticorps marqué le plus souvent à l'or colloïdal. Afin de faciliter la lyse des globules rouges ainsi que la migration de l'échantillon sur la bandelette, quelques gouttes de solution tampon/lyse sont déposées. Les complexes antigènes-anticorps vont alors migrer par chromatographie et l'antigène sera capturé en sandwich par un anticorps de capture fixé sur la membrane. Cette capture va alors se traduire par l'apparition d'une ligne colorée. L'excès de conjugué va continuer à migrer et va être immobilisé par un anticorps (anti-lapin ou anti-souris) ; l'accumulation de complexes colorés va là aussi entraîner l'apparition d'une ligne colorée : cette seconde ligne ou ligne contrôle valide le bon fonctionnement de la réaction. En cas de réaction négative, seule la ligne contrôle apparaît. Pour la plupart des tests, la réaction doit être lue dans les 15 minutes (Hance *et al.*, 2005).

2.1.2 Choix des TDR appropriés

Plusieurs éléments sont à prendre en compte pour le choix d'un produit de test diagnostique rapide (OMS, 2004) :

- les espèces de *Plasmodium* présentes dans la région concernée afin de déterminer quel(s) antigène(s) le test devrait détecter ;
- la sensibilité : l'OMS (2011) recommande que ces tests aient une sensibilité supérieure à 95 % pour la détection des plasmodies à des densités de plus de 100 parasites par μL de sang ; la sensibilité dépend dans une certaine mesure des conditions de stockage et d'utilisation ;
- la facilité d'utilisation : le TDR le plus simple se présente sous la forme d'une bandelette réactive que l'on plonge dans un godet ou un puits contenant du sang et un tampon ; la bandelette peut être incluse dans une cassette en plastique ou fixée sur une carte (ces deux derniers formats ont tendance à être plus chers mais sont d'une utilisation plus facile) ;
- le coût.

Madagascar a opté pour des TDR détectant à la fois *P. falciparum* et les autres espèces de *Plasmodium* infectant l'Homme et qui coexistent dans l'île. En 2003, une étude préliminaire (Randrianasolo *et al.*, 2007) recommandait



l'utilisation de OptiMAL-IT®. Chez les patients avec des charges parasitaires supérieures à 500 trophozoïtes de *P. falciparum* par µL de sang, la sensibilité de ce test a été de 97,2 % et la spécificité de 100 %. Puis, en 2007, Ratsimbasoa *et al.* (2007) ont montré que le test CareStart® Malaria pouvait également être utilisé. La figure 13 montre un exemple de résultat avec ce type de TDR : la réaction est valide car une ligne contrôle est apparue dans la zone C ; la ligne dans la zone 2 indique la présence de l'antigène pLDH spécifique des quatre espèces plasmodiales, donc une infection palustre active ; une réaction positive pour HRP2 dans la zone 1 indique une infection à *P. falciparum*.

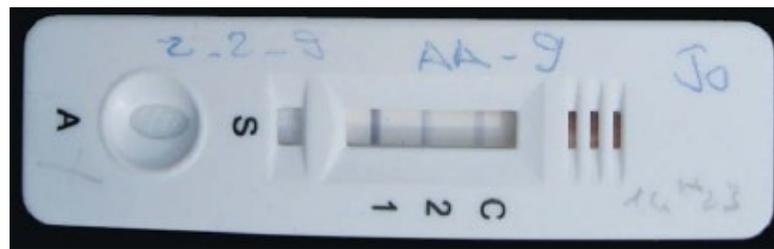


Figure 13 : Résultat d'un TDR associant la recherche d'antigènes HRP2 et de pLDH pan-spécifique (Rabazanahary *et al.*, 2009).

Les TDR n'ont été disponibles dans les formations sanitaires de base qu'en 2008. Il s'en est suivi une baisse considérable du nombre de cas traités comme paludéens, preuve que le diagnostic parasitologique est essentiel en vue d'une gestion efficace des cas (MINSANPFPS, 2011). Au niveau communautaire, la mise à l'échelle de leur utilisation pour les enfants de moins de cinq ans a commencé en 2010.

En termes de mise en œuvre des recommandations nationales de prise en charge du paludisme (diagnostic et traitement), 4480 agents de santé ont été formés depuis 2006, dont 3500 dans le secteur public.

2.2 Traitement

2.2.1 Les associations thérapeutiques à base d'artémisinine ou ACT (Artemisinin-based Combination Therapy)

La chloroquine a été utilisée à Madagascar depuis 1945 à des fins préventives et curatives, en première ligne dans le traitement de l'accès

palustre simple (Randrianariveლოსია *et al.*, 2009). Une résistance très répandue la rend désormais pratiquement inutilisable contre les infections à *P. falciparum* dans la plupart des régions du monde (OMS, 2011).

L'OMS (2011) définit la résistance aux antipaludéens comme étant la capacité qu'a une souche plasmodiale de survivre ou de se multiplier malgré l'administration et l'absorption correctes d'un antipaludéen pris à la dose normalement recommandée. On peut distinguer deux temps dans le développement de la résistance : il y a d'abord un événement génétique initial qui produit le mutant résistant, après quoi intervient un processus de sélection ultérieur par lequel l'avantage conféré par la mutation en termes de survie en présence du médicament conduit à la transmission préférentielle des mutants résistants et, par voie de conséquence, à la propagation de la résistance.

C'est en 1957 en Thaïlande que l'on a soupçonné pour la première fois certaines souches de *P. falciparum* d'être résistantes à la chloroquine, souches que l'on a effectivement mises en évidence chez les malades originaires de ce pays et de Colombie en 1960. Depuis lors, la résistance à cet antipaludique s'est largement propagée. En Afrique, elle a été observée pour la première fois en 1979 en République-Unie de Tanzanie (OMS, 2001). A Madagascar, le premier cas clinique fut suspecté en 1975, puis confirmé en 1981. A compter de 1982, des études furent menées dans divers faciès épidémiologiques de l'île pour surveiller le phénomène (Raharimalala *et al.*, 1995). Si aucun cas de résistance de type RIII¹² n'a été détecté à ce jour, des résistances de type RI et RII ou de types échecs cliniques et parasitologiques tardifs¹³ ont été

¹² Jusqu'à la fin des années 80, la plupart des études *in vivo* étaient centrées sur la réponse parasitologique à un médicament donné et les infections étaient classées comme sensibles ou résistantes, avec dans ce dernier cas trois degrés : RI, RII ou RIII. Une réponse de type RI correspond à la disparition initiale de la parasitémie avec une recrudescence huit jours ou davantage après le traitement ; une réponse de type RII correspond à une disparition ou à une réduction substantielle de la parasitémie avec une recrudescence de cette dernière le septième jour ; enfin, une réponse de type RIII correspond à une situation dans laquelle il n'y a aucune réduction initiale de la parasitémie asexuée (OMS, 2001).

¹³ On a modifié et simplifié les protocoles expérimentaux afin d'en faciliter l'utilisation dans les zones à forte transmission d'Afrique, où les populations peuvent présenter une parasitémie en l'absence de manifestations cliniques. La réponse thérapeutique est classée comme échec thérapeutique précoce (ETP) si des symptômes cliniques ou parasitologiques apparaissent chez le malade au cours des trois premiers jours de suivi ; la réponse est classée

rapportées (Randrianariveლოსია *et al.*, 2009). Si, auparavant, l'OMS recommandait de modifier le traitement dès que la proportion d'échecs totaux révélée par la surveillance de l'efficacité thérapeutique *in vivo* dépassait 25 %, ce taux est passé à 10 % (OMS, 2011). Or, le tableau 3 montre que la prévalence d'échecs totaux (cliniques et parasitologiques) à la chloroquine peut largement dépasser ce seuil sur la Grande Île. C'est en prenant connaissance de ces données que le ministère de la santé a pris la décision de changer le médicament recommandé dans le cadre de la politique nationale (Randrianariveლოსია *et al.*, 2009).

Site	Region	Year	Follow-up (days)	Age (years)	No. of patients	Drug tested	Percentage of therapeutic response			
							ACR	ETF	LPF/LCF	ACPR
Sainte Marie	East coast	2004	14	<5	57	CQ	92.9	1.8	35.1	63.2
Sainte Marie	East coast	2004	14	≥5	31	CQ	96.8	0	16.1	83.9
Saharevo	East foothill	2004	28	All	36	CQ	66.7	0	61.1	38.9
Saharevo	East foothill	2003	14	All	40	CQ	90	0	33.8	62.5
Tsiroanomandidy	West foothill	2002	14	All	38	CQ	78.9	2.6	36.8	60.5
Morondava	Southwest coast	2002	14	All	16	CQ	87.5	0	37.5	62.5
Saharevo	East foothill	2001	14	All	57	CQ	85.9	0	31.6	68.4
Sainte Marie	East coast	2004	14	≥5	16	AQ	100	0	0	100
Saharevo	East foothill	2003	28	All	50	SP	100	0	0	100

ACR: adequate clinical response; ETF: early treatment failure; LPF: late parasitological failure; LCF: late clinical failure; ACPR: adequate clinical and parasitological response; CQ: chloroquine; AQ: amodiaquine; SP: sulfadoxine/pyrimethamine.
 These data were regularly transmitted by the Institut Pasteur de Madagascar to the Ministry of Health.
 Drugs were administered per os: CQ 10 mg/kg on Days 1 and 2, 5 mg/kg on Day 3; AQ 10 mg/kg/day over 3 days; SP at standard single dose. Data were analysed per protocol.

*Tableau 3 : Réponse thérapeutique chez les patients atteints de paludisme non compliqué à Plasmodium falciparum à Madagascar (2001-2004) (d'après Randrianariveლოსია *et al.*, 2009).*

Ainsi, une association thérapeutique à base d'artémisinine remplace la chloroquine dans le traitement des cas de paludisme simple.

comme échec thérapeutique tardif (ETT) si les symptômes apparaissent chez le malade au cours de la période de suivi qui va de J4 à J14, sans que les critères d'un ETP aient été observés antérieurement ; on entend par réponse clinique adéquate (RCA) soit l'absence de parasitémie soit l'absence de symptômes cliniques à J14 quelle que soit la température axillaire, chez des malades qui ne présentaient pas antérieurement les critères d'un ETP ou ETT (OMS, 2001).



Les données qui suivent proviennent pour la plupart des directives de l'OMS (2011) concernant le traitement du paludisme et du « Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique » (IMEA, 2008).

2.2.1.1 L'artémisinine et ses dérivés

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique extraite des feuilles d'*Artemisia annua* (armoise de Chine, Asteraceae). C'est un puissant schizonticide sanguin à action rapide, actif contre toutes les espèces de *Plasmodium*. Elle agit sur tous les stades asexués du parasite. De plus, dans le paludisme à *falciparum*, elle tue également les gamétocytes.

La présence d'un pont endoperoxyde (figure 14) paraît essentielle pour son activité et celle de ses dérivés.

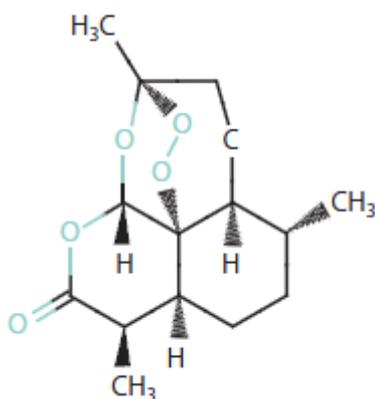


Figure 14 : Structure chimique de l'artémisinine.

Il existe des formes galéniques très variées destinées à la voie orale, parentérale ou rectale, notamment des comprimés et gélules dosés à 250 mg ainsi que des suppositoires dosés à 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg ou 500 mg.

Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'environ trois heures après administration par voie orale, ou 11 h par voie rectale. L'artémisinine est transformée en métabolites inactifs par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP2B6 du cytochrome P450 et d'autres enzymes. C'est un inducteur puissant de son propre métabolisme. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 1 h.

L'artémisinine et ses dérivés (dihydroartémisinine, artéméther, artémotil et artésunate) sont remarquablement bien tolérés. On a fait état de troubles gastro-intestinaux bénins, de vertiges, d'acouphènes, de réticulocytopénie, de neutropénie, d'une élévation des transaminases hépatiques et d'anomalies électrocardiographiques, mais dans la plupart des études, on n'a pas relevé de telles anomalies.

Il n'y a pas eu d'étude sur la toxicité au cours du premier trimestre de grossesse, donc l'utilisation de ces produits n'est pas recommandée durant cette période.

Aucune interaction médicamenteuse n'est connue.

Le tableau 4 présente les formes disponibles ainsi que la pharmacocinétique des dérivés de l'artémisinine.

	Dihydroartémisinine	Artéméther	Artémotil	Artésunate
Description	Principal métabolite actif des dérivés de l'artémisinine, mais peut également être administrée en tant que telle par voie orale ou rectale	Ether méthylique de la dihydroartémisinine	Ether éthylique de l'artémisinine, de structure très proche de celle de l'artéméther	Sel de sodium de l'ester hémisuccinique de l'artémisinine
Présentations	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimés dosés à 20, 60 ou 80 mg • Suppositoires dosés à 80 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Gélules dosées à 40 mg, comprimés dosés à 50 mg • Ampoules de solution pour injection intramusculaire dosées à 80 mg/mL ou 40 mg/mL (usage pédiatrique) • En association avec la luméfantrine : comprimés dosés à 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine 	Ampoules dosées à 150 mg/2 mL (injection intramusculaire)	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimés dosés à 50 mg ou 200 mg d'artésunate de sodium • Ampoules pour injection intramusculaire ou intraveineuse dosées à 60 mg d'acide artésunique + ampoule séparée contenant une solution de bicarbonate de sodium à 5 % • Gélules rectales dosées à 100 mg ou 400 mg d'artésunate de sodium
Atteinte du pic de concentration plasmatique	Environ 2,5 h (voie orale) ou 4 h (voie rectale)	Environ 2 à 3 h (voie orale) ou 6 h (voie intramusculaire)	Moins de données disponibles par rapport à l'artéméther	1,5 h (voie orale), 2 h (voie rectale), 0,5 h (voie intramusculaire)
Métabolisme	Glucuronidation intestinale et hépatique	Biotransformation par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 Métabolite actif : dihydroartémisinine	Absorbé plus lentement et de façon plus irrégulière, certains malades n'ayant pas de concentration plasmatique décelable jusqu'à plus de 24 h après l'administration	Métabolite actif : dihydroartémisinine
Demi-vie d'élimination	Environ 45 minutes	Environ 1 h, mais après administration intramusculaire, la phase d'élimination se prolonge du fait de la poursuite de l'absorption		Élimination très rapide de l'artésunate et son activité antipaludéenne dépend de l'élimination de la dihydroartémisinine (demi-vie d'environ 45 minutes)

Tableau 4 : Présentations et pharmacocinétique des dérivés de l'artémisinine (d'après l'OMS, 2011).



2.2.1.2 Différentes options en matière d'ACT

Il existe quelques différences mineures entre les divers dérivés de l'artémisinine en ce qui concerne leur absorption par voie orale et leur biodisponibilité, mais rien n'indique qu'elles aient un impact clinique sensible sur les formulations actuellement disponibles. Ce sont les propriétés du médicament associé qui déterminent l'efficacité et le choix de l'association thérapeutique. S'il existe une résistance aux médicaments qui sont associés aux artémisinines, l'efficacité des ACT s'en trouvera réduite.

Cinq combinaisons sont actuellement recommandées pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* :

- artéméther plus luméfantrine (AL) ;
- artésunate plus amodiaquine (AS + AQ) ;
- artésunate plus méfloquine (AS + MQ) ;
- artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine (AS + SP) ;
- dihydroartémisinine plus pipéraquine (DHA + PPQ).

Les associations fixes sont préférables à celles constituées de comprimés co-emballés sous blister ou emballés en vrac afin d'encourager l'observance du traitement et de réduire le risque d'utilisation éventuelle de ces médicaments en monothérapie. Toutes les ACT recommandées existent désormais sous forme d'associations fixes, à l'exception d'AS + SP.

En raison des faibles niveaux de résistance à l'AQ et à la SP relevés dans certaines régions d'Afrique, les associations AS + AQ ou SP constituent encore des options thérapeutiques efficaces. Madagascar a opté pour AS + AQ en première intention et pour AL en deuxième intention.

➤ **Artésunate plus amodiaquine**

L'amodiaquine est une amino-4-quinoléine efficace contre certaines souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes. Son mode d'action est analogue à celui de la chloroquine (perturbation de la détoxification de l'hème par l'hématozoaire).

Administrée sous forme de chlorhydrate, l'amodiaquine est rapidement absorbée au niveau des voies digestives après une prise orale, puis métabolisée dans le foie à 80 % en son métabolite actif, la déséthylamodiaquine. Les données concernant la demi-vie d'élimination sont insuffisantes ; on a retrouvé de l'amodiaquine et de la déséthylamodiaquine dans les urines plusieurs mois après l'administration.

Les effets indésirables les plus courants sont digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée. Par rapport à la chloroquine, elle comporte un risque beaucoup plus important d'agranulocytose et, dans une moindre mesure, d'hépatite lorsqu'elle est utilisée à titre prophylactique (cet usage prophylactique n'est plus recommandé).

La combinaison AS + AQ ne s'est révélée suffisamment efficace que là où les taux de guérison obtenus à 28 jours avec l'amodiaquine administrée en monothérapie dépassent 80 %. A Madagascar, où elle était déjà commercialisée depuis plusieurs années, les résultats d'une étude menée en 2004 (Randriamanantena *et al.*, 2007) avaient montré une efficacité de 100 % dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* dans deux sites de l'île ; à partir de J3, plus aucun patient traité n'était porteur de parasites.

AS + AQ est disponible en association fixe sous forme de comprimés sécables dosés à 25 mg/67,5 mg, 50 mg/135 mg ou 100 mg/270 mg. Des comprimés sécables séparés, respectivement dosés à 50 et 153 mg d'artésunate et d'amodiaquine base, sont également présentés sous la forme de plaquette thermoformée. A Madagascar, ces derniers ont été disponibles en premier sur le marché (Arsucam® Sanofi-Aventis), suivis par la combinaison fixe (Coarsucam® pour le marché privé et Artésunate Amodiaquine Winthrop® pour le secteur public).

La dose cible est de 4 mg/kg d'artésunate et de 10 mg/kg d'amodiaquine une fois par jour pendant trois jours. Pour les associations fixes, la posologie peut être adaptée selon le tableau 5 et pour les comprimés co-emballés sous blister selon le tableau 6 (le traitement dure à chaque fois trois jours).

Poids	Age	Dosages	Posologie
≥ 4,5 kg < 9 kg	2 à 11 mois	25/67,5 mg	1 cp/j x 3 j
≥ 9 kg < 18 kg	1 à 5 ans	50/135 mg	1 cp/j x 3 j
≥ 18 kg < 36 kg	6 à 13 ans	100/270 mg	1 cp/j x 3 j
≥ 36 kg	≥ 14 ans	100/270 mg	2 cp/j x 3 j

Tableau 5 : Posologie pour l'association fixe artésunate plus amodiaquine (IMEA, 2008).

Nombre de comprimés à chaque prise			
Poids	Age	Artésunate cps à 50 mg	Amodiaquine cps à 153 mg
> 40 kg	≥ 14 ans	4	4
21 à 40 kg	7 à 13 ans	2	2
10 à 20 kg	1 à 6 ans	1	1
< 10 kg	< 1 an	1/2	1/2

Tableau 6 : Posologie pour les comprimés d'artésunate et d'amodiaquine co-emballés (IMEA, 2008).

➤ Artéméther plus luméfantrine

La luméfantrine est un aryl-amino-alcool apparenté à la méfloquine et à l'halofantrine, agissant surtout sur les phases tardives du trophozoïte par altération de l'affinité de liaison du parasite (IMEA, 2008). Elle n'existe que sous forme de préparation pour la voie orale, en association avec l'artéméther.

Composé hautement lipophile, son absorption digestive est augmentée en présence d'aliments gras. Le pic de concentration plasmatique est atteint environ 10 heures après l'administration. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ trois jours.

La luméfantrine est bien tolérée. Les effets secondaires signalés sont généralement bénins : nausées, gêne abdominale, céphalées et vertiges.

La combinaison AL est disponible en association fixe sous la forme de comprimés contenant 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine (Coartem® et Riamet®, Novartis Pharma). Il existe une formulation pédiatrique constituée de comprimés dispersibles aromatisés (Coartem® Dispersible) qui rendent cette ACT plus facile à administrer au jeune enfant.

Le traitement est administré en six prises :



- soit réparties sur une durée totale de 60 heures : H0, H8, H24, H36, H48 et H60 ;
- soit : la deuxième prise 8 à 12 heures après la première ; puis les quatre suivantes deux fois par jour, matin et soir (IMEA, 2008).

Le nombre de comprimés par prise dépend du poids corporel (figure 15).

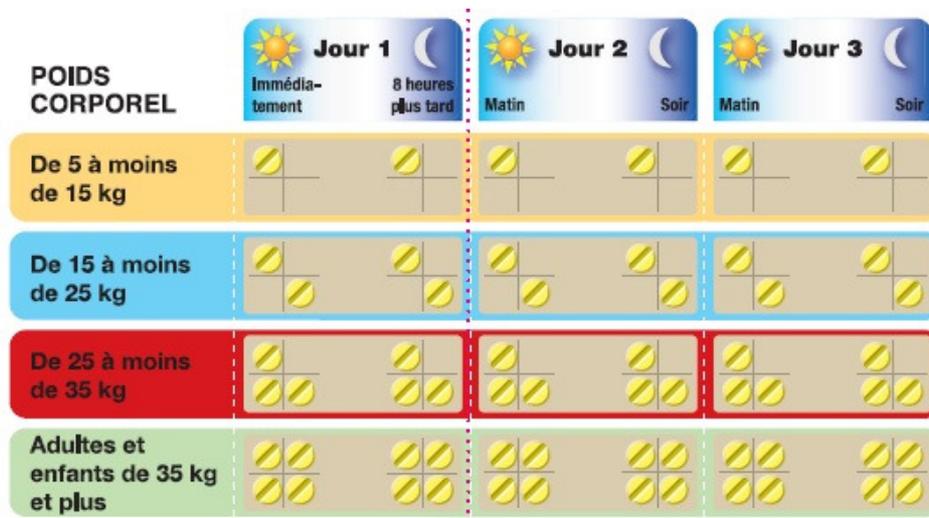


Figure 15 : Posologie du Coartem® Novartis Pharma.

L'avantage de cette association réside dans le fait que la luméfántrine n'est pas disponible en monothérapie. L'absorption de cette molécule est renforcée par l'administration concomitante de matières grasses. Il est essentiel que les malades et les soignants soient informés de la nécessité de prendre cette ACT immédiatement après un repas ou une boisson contenant au moins 1,2 g de matières grasses.

La prudence est recommandée en cas de prise concomitante de médicaments présentant un effet inhibiteur ou inducteur sur le CYP3A4 en raison de la possibilité d'une modification de l'effet thérapeutique. De plus, une inhibition du CYP2D6 par la luméfántrine a été observée au cours d'études menées *in vitro*. Il y a donc contre-indication avec les médicaments métabolisés par cette isoenzyme tels que le flécaïnide, le métoprolol, l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine. D'autre part, l'association avec des médicaments susceptibles de favoriser l'allongement de l'intervalle QT

(antiarythmiques de classe Ia et III ; neuroleptiques ; antidépresseurs ; macrolides ; fluoroquinolones ; imidazolés et antifongiques triazolés ; certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole) ; cisapride) est contre-indiquée.

2.2.1.3 Utilisation des ACT à Madagascar

Les ACT ont été introduites fin 2006 au niveau des formations sanitaires publiques (INSTAT, 2010). En octobre 2008, un produit, ACTipal®, a remplacé la chloroquine pour le traitement des enfants de moins de cinq ans au niveau communautaire (PMI, 2011). Il s'agit d'un kit disponible au prix de 100 Ariary (environ \$ 0.05) comprenant un blister de six comprimés (trois comprimés blancs d'artésunate dosés à 50 mg et trois comprimés jaunes d'amodiaquine dosés à 153 mg), une notice médicale et une fiche d'instructions en Malgache avec des images.



Les résultats d'une enquête menée par Piochon et Rumaux d'avril à août 2008 auprès de la population et du personnel de santé en milieu urbain et périurbain de Moramanga (un district de la région Alaotra-Mangoro) montraient un décalage entre les directives nationales et les pratiques de prise en charge. La présence de la chloroquine était encore marquée ; elle constituait la molécule la plus utilisée en automédication avec la sulfadoxine-pyriméthamine. Par ailleurs, l'enquête démographique et de santé 2008-2009 (INSTAT, 2010) a rapporté que, parmi les enfants ayant eu de la fièvre au cours des deux semaines précédant l'enquête, 20 % avaient été traités avec des antipaludéens, dont seulement 8 % le jour même ou le jour suivant l'apparition de la fièvre. 11 % avaient pris de la chloroquine, 6 % de la quinine et 1 % une ACT. Cette faible utilisation des ACT a été attribuée à leur introduction tardive au niveau communautaire, qui a coïncidé avec la période

de collecte des données de l'enquête (PMI, 2011). Mais l'EIPM 2011 (INSTAT) a révélé qu'ils n'ont été utilisés que dans 4 % des cas.

Concernant le secteur privé, Madagascar fait partie des pays dans lesquels un projet pilote a été mis en place dans le cadre de l'AMFm (Affordable Medicines Facility-malaria ou fonds pour des médicaments antipaludéens à des prix abordables), un nouveau système de financement géré par le Fonds Mondial conçu pour permettre la réduction du prix de vente des ACT de sorte que les patients puissent se procurer le traitement à un prix abordable et comparable à celui des monothérapies aujourd'hui inadaptées. Le pays a signé en mai 2010, mais le lancement officiel du médicament subventionné n'a pu se faire qu'en janvier 2011 en raison d'un contexte de crise.

2.2.2 Traitement du paludisme grave

En cas de paludisme grave, il est essentiel qu'un traitement antipaludéen efficace par voie parentérale ou rectale soit administré sans délai. Deux classes de médicaments sont actuellement disponibles : les alcaloïdes du quinquina (quinine et quinidine) et les dérivés de l'artémisinine : artésunate, artéméter et artémotil (OMS, 2011). A Madagascar, on utilise la quinine. Les modalités d'administration sont les suivantes (PaluTrop, 2005 ; IMEA, 2008 ; OMS, 2011) :

a) Si une perfusion n'est pas faisable :

- quinine intra-rectale (20 mg/kg de quinine base chez l'enfant)
- ou quinine diluée (eau stérile ou soluté physiologique de NaCl) par voie intramusculaire : 8 mg/kg de quinine base en deux injections dans la partie antérieure de chacune des deux cuisses
- et transfert d'urgence dans un centre mieux équipé.

b) Si la perfusion est faisable :

- 20 mg de sel par kg de poids corporel dès l'admission en perfusion lente (jamais d'injection intraveineuse en bolus car une hypotension mortelle peut s'ensuivre) durant 4 heures dans du soluté glucosé à 5 %,
- puis 10 mg/kg dans les mêmes conditions, toutes les 8 heures, jusqu'à la possibilité de relais par un traitement oral (sortie du coma, arrêt des

vomissements) ; l'OMS recommande d'administrer les antipaludéens par voie parentérale au minimum pendant les 24 premières heures, que le malade se soit montré auparavant capable ou non de prendre un traitement par voie orale.

Constatant qu'aucune étude n'avait encore abordé la description du paludisme grave chez l'adulte à Madagascar, Rakotoarivelo *et al.* (2009) ont procédé à une étude rétrospective sur une période de deux ans (mars 2006 – mars 2008) dans le service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital de Befelatanana au CHU d'Antananarivo. Le paludisme grave a été défini comme un paludisme confirmé à *P. falciparum*, associé à un ou plusieurs critères de gravité (voir Chapitre I).

D'après l'IMEA (2008), ses manifestations chez l'adulte, rarement isolées et pouvant être diversement associées, seraient plus souvent la prostration, l'ictère et l'insuffisance rénale ; le neuropaludisme ne serait pas rare, avec une encéphalopathie aiguë qui associe relativement fréquemment fièvre, coma (apprécié sur l'échelle de Glasgow), abolition des réflexes cutanés abdominaux.

Dans l'étude de Rakotoarivelo *et al.*, le paludisme grave représentait 44,5 % des cas de paludisme confirmé chez les adultes. Les signes de gravité les plus fréquents étaient les troubles de la conscience (65,6 % des cas), l'ictère (24,6 %), les convulsions (18 %) et la prostration (14,8 %). Le tableau de neuropaludisme associant troubles de la conscience (score de Glasgow < 11) ou convulsions (plus de deux crises par 24 heures) ou prostration a été observé dans 98,4 % des cas. Eholié *et al.* (2004), qui avaient étudié le paludisme grave de l'adulte autochtone à Abidjan (Côte d'Ivoire), observèrent un tableau de neuropaludisme chez 78 % des patients ; 66 % de ceux-ci présentaient un coma profond avec un score de Glasgow < 7, associé dans 12 % des cas à des convulsions tonico-cloniques généralisées et répétées sur une période de 24 heures. Dans la première étude, le taux de mortalité était de 11,5 %, dont deux femmes enceintes sur trois ; Eholié *et al.* (2004) ont relevé une létalité de 15 %. Au CHU de Fann de Dakar (Sénégal), le coma a été la manifestation clinique la plus rencontrée au cours du paludisme grave de l'adulte (91,4 % des cas), suivi par les convulsions (33,3 %) ; la létalité était plus élevée, avec un taux de 20,2 % (Soumaré *et al.*, 2008).

A Abidjan, 23 % des patients avaient entrepris un traitement antipaludique avant leur hospitalisation dans le Service des maladies infectieuses et tropicales. Rakotoarivelo *et al.* (2009) ont relevé la même



fréquence d'automédication, la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine ayant été les médicaments utilisés. Au moment de l'hospitalisation, 59 patients ont bénéficié de la quinine base en perfusion, dont 45 ont reçu une dose de charge, relayée au bout de 3,7 jours en moyenne par la voie orale ; la durée moyenne d'hospitalisation a été de 5,4 jours. Un retard de la prise en charge adéquate a été constaté pour différentes raisons : l'automédication, le diagnostic non confirmé au cours de la consultation en ville précédant l'hospitalisation et le traitement inadapté pré-hospitalier.

3. LA PRÉVENTION

3.1 Le traitement préventif intermittent (TPI) chez la femme enceinte

C'est dans la Région africaine au sens de l'OMS, c'est-à-dire incluant Madagascar, que l'on trouve la plus forte proportion de mortalité et de morbidité imputables au paludisme et notamment à l'espèce létale du parasite responsable : *P. falciparum*. Dans les zones de faible transmission de *P. falciparum*, où les taux d'immunité acquise sont faibles, les femmes enceintes courent le risque de mourir d'un accès pernicieux ou de faire un avortement spontané, un accouchement prématuré ou d'accoucher d'un enfant mort-né. Dans les zones de forte transmission, même si la plupart des infections palustres restent asymptomatiques, elles peuvent contribuer à installer un état anémique sévère chez la mère et entraîner une parasitémie placentaire à l'origine d'un déficit pondéral à la naissance (OMS, 2005).

L'OMS recommande que toutes les femmes enceintes vivant dans les zones de transmission stable reçoivent au moins deux doses de TPI (chez la femme infectée par le VIH, trois doses s'avèrent nécessaires), à partir du moment où elles commencent à percevoir les mouvements du fœtus. Actuellement, le médicament préconisé est la sulfadoxine-pyriméthamine (SP), sans danger au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. La stratégie antérieure au TPI, à savoir la chimioprophylaxie hebdomadaire avec la chloroquine, avait une efficacité limitée par la mauvaise observance en dehors du milieu médical et le développement de la résistance de *P. falciparum*

à la chloroquine. L'administration des doses peut être incluse dans les consultations prénatales de routine.

A Madagascar, le TPI cible tous les districts de 17 régions et quelques districts dans 5 régions (Analamanga, Vakinankaratra, Mahatsiatra Ambony, Amoron'i Mania et Itasy). La SP (Fansidar® comprimés 500 mg/25 mg) doit être administrée (gratuitement) deux fois au cours de la grossesse (trois fois en cas d'infection par le VIH), lors des consultations prénatales, à raison de 1 comprimé par 20 kg de poids corporel. Les prises sont espacées d'au moins un mois d'intervalle (MINSANPFPS, 2007).

Dans la pratique, l'enquête démographique et de santé 2008-2009 (INSTAT, 2010) révèle un taux élevé de consultations prénatales : 86 % des femmes enceintes enquêtées ont reçu, pour la dernière naissance vivante survenue au cours des cinq ans ayant précédé l'enquête, des soins prénataux dispensés par du personnel formé (médecins, infirmières ou sages-femmes)¹⁴. Le recours au CSB semble être le résultat des campagnes de sensibilisation mises en œuvre dans les zones concernées et de l'influence de l'entourage (Rabearimisa *et al.*, 2008). Mais seulement 11 % des femmes ayant eu leur dernière naissance dans les deux ans précédant l'enquête ont reçu du Fansidar® au cours des consultations prénatales, dont 6 % au moins deux doses. L'EIPM 2011 (INSTAT) montre que ces taux sont respectivement passés à 30,6 % et 20 %. Plusieurs facteurs peuvent expliquer une couverture relativement faible en TPI, notamment des messages de sensibilisation peu clairs, une méconnaissance du traitement de la part de certains prestataires de santé (quand l'administrer et quelle est la posologie?), des ruptures de stocks de SP et des consultations prénatales irrégulières (OMS, 2011).

¹⁴ Par opposition aux autres acteurs de soins que l'on peut trouver, notamment les accoucheuses traditionnelles. En fait, le suivi de la grossesse uniquement par un agent de santé ou par une accoucheuse traditionnelle est un cas rare. Des valeurs différentes sont associées aux soins recherchés auprès des deux types de prestataires de service. La qualité de l'accueil semble être une des raisons principales pour la fréquentation des accoucheuses traditionnelles, avec la proximité géographique. Cette qualité de l'accueil et la confiance que les femmes ont en leurs compétences feraient qu'elles recherchent leur assistance pour accoucher. Les massages (contre la fatigue) qu'elles font représentent également un motif de consultation important. Quant au CSB, il délivrerait des prestations plus complètes, la vaccination notamment (Rabearimisa *et al.*, 2008).

3.2 L'utilisation des moustiquaires

Les moustiquaires sont un moyen de prévention efficace utilisé partout dans le monde pour lutter contre le paludisme (OMS, 2004). Les moustiquaires simples ne protègent pas entièrement contre les piqûres et n'empêchent pas les moustiques d'entrer dans les maisons. Leur efficacité a été grandement améliorée par leur imprégnation avec un insecticide pyréthrianoïde (Carnevale et Robert, 2009). Placées à l'intérieur des maisons, les moustiquaires imprégnées peuvent avoir plusieurs effets selon les produits utilisés : un effet répulsif empêchant l'entrée des anophèles dans les maisons et excito-répulsif repoussant les anophèles à l'extérieur des maisons peu après leur entrée, un effet *knock down* (assommant) ou létal (mort peu après le contact avec le support traité).

Mais les moustiquaires traitées à l'insecticide doivent être ré-imprégnées tous les six mois (OMS, 2004) ou après le lavage : en règle générale, après deux à trois lavages, il ne reste plus suffisamment de produit sur le tulle (Carnevale et Robert, 2009). Organiser des campagnes à grande échelle pour faire entrer cette pratique dans les mœurs coûte cher et exige de gros moyens logistiques. Par conséquent, le taux de ré-imprégnation est faible, généralement inférieur à 5 % (OMS, 2004).

Toutefois, les industriels, en partenariat avec l'OMS, ont développé des moustiquaires susceptibles de conserver leur efficacité pendant plusieurs années (cinq ans pour le polyéthylène et deux à trois ans pour le polyester) et résistantes à vingt lavages. Actuellement, deux MID (Moustiquaires Imprégnées à efficacité Durable) font l'objet des recommandations OMS : PermaNet® 2.0, à base de deltaméthrine, et Olyset®, à base de perméthrine. Madagascar a opté pour l'utilisation de ces dernières.

Afin d'accélérer la couverture nationale en MID, l'objectif étant de deux par ménage en 2012 (MINSANPFPS, 2007), leur distribution se fait :

- gratuitement : en routine dans les formations sanitaires pour les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans, lors des campagnes de vaccination de masse et en cas de catastrophes ou d'épidémies,
- et à un prix fortement subventionné à travers les points de vente privés et les réseaux communautaires.

Lors de la campagne de 2007, seuls les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes ont bénéficié de la distribution gratuite de MID. Depuis 2009, toute la famille est concernée. Cette année-là, 19 districts appartenant aux régions de la partie Est de l'île (Anosy, Atsimo-Antsinanana, Vatovavy-Fitovinany, Antsinanana) ont pu être couverts. Au cours de la campagne de 2010, un peu plus de cinq millions de moustiquaires ont été distribuées, destinées aux populations vivant dans 72 districts répartis essentiellement dans le Nord, le centre, l'Ouest et le Sud du pays.

L'EIPM 2011 (INSTAT) rapporte une possession très élevée de moustiquaires à Madagascar, avec 80 % de l'ensemble des ménages enquêtés et 94 % des ménages dans les 91 districts ciblés par la stratégie des MID possédant au moins une moustiquaire de ce type (la proportion est plus élevée en milieu urbain qu'en milieu rural). De plus, respectivement 49 % et 59 % en possèdent au moins deux. 76 % des enfants de moins de cinq ans dans les ménages ayant déclaré posséder une moustiquaire et 89 % dans les districts ciblés ont dormi sous une MID la nuit ayant précédé l'enquête. Considérant seulement les ménages qui possèdent au moins une MID, les résultats montrent que 92 % ont dormi sous ce type de moustiquaire (contre 71 % lors de l'enquête démographique et de santé 2008-2009). Toujours dans ces ménages, 85 % des femmes enceintes ont dormi sous une MID la nuit précédente.

4. PALUDISME : CONNAISSANCES, ATTITUDES ET PRATIQUES DES POPULATIONS

Le succès d'une lutte contre le paludisme repose sur l'adhésion et l'implication des populations. Il est alors important de savoir quelles sont leurs connaissances sur la maladie et leurs pratiques en matière de prévention et de soins afin d'élaborer des messages promotionnels adaptés.

Rabearimisa *et al.* (2008) ont mené une étude de ce type auprès de groupes d'hommes et de femmes issus de différentes régions de Madagascar, incluant les localités rurales comme urbaines : Diana, Alaotra-Mangoro, Atsimo-Antsinanana (Sud-Est), Atsimo-Andrefana (Sud-Ouest), Analamanga.

4.1 Connaissances sur le paludisme

Tous les groupes investigués dans les régions endémiques concernées par l'étude (c'est-à-dire toutes sauf Analamanga) ont reconnu que le paludisme connaissait une prévalence élevée dans leur localité respective, que tout le monde, sans exception, était exposé au risque d'attraper la maladie et que certaines personnes étaient plus vulnérables que d'autres à la maladie et à ses conséquences, dont les femmes enceintes et allaitantes ainsi que les enfants.

La quasi-totalité des groupes savait que le moustique était le principal vecteur de transmission du paludisme. Parmi les autres modes de transmission cités, on trouve la fatigue (zone rurale de la région Diana) et les aliments (zone rurale du Sud-Ouest), notamment les aliments gras.

La fatigue avait été la deuxième cause la plus fréquemment citée après le moustique dans l'étude de Piochon et Rumaux (2008) à Moramanga. En Côte d'Ivoire, on attribuait aussi le paludisme au soleil en plus de la fatigue due au travail et de la consommation d'aliments riches en matières grasses (Doannio *et al.*, 2006). Le soleil a également été cité dans la vallée de Dangbo au sud-est du Bénin (Kiniffo *et al.*, 2000) et à Toamasina, sur la côte Est de Madagascar (Ralisimalala, 2002). Cette dernière étude révélait que plus de la moitié des mères interrogées (ayant au moins un enfant âgé de moins de cinq ans) ignoraient le rôle du moustique. Les personnes enquêtées dans la population rurale de Gossas au Sénégal ont cité, outre les moustiques, la saleté, la pluie, la mangue verte (Ndour *et al.*, 2006). Par ailleurs, à Madagascar, il existe ce qu'on appelle des *fady*, c'est-à-dire des tabous et interdits locaux liés au culte des ancêtres (appelés *razana*), très nombreux et variables d'un village à l'autre : les maladies ont souvent pour cause un ancêtre offensé par la transgression d'un *fady* ou le non respect d'une tradition (*fomba*).

Quant aux signes évocateurs du paludisme, la fièvre était le plus fréquemment mentionné à Toamasina (97,68 %), suivi par les tremblements, les yeux rouges et l'anorexie. Parmi les personnes interrogées par Piochon et Rumaux sur les marchés de Moramanga, 52,9 % avaient cité la fièvre, 33,3 % les frissons, 47,1 % les céphalées et 23,5 % l'arthralgie. Les résultats de l'EIPM 2011 (INSTAT) montrent que 73 % des femmes de 15-49 ans qui avaient un enfant de moins de cinq ans identifiaient la fièvre comme le

symptôme principal du paludisme. A Maroantsetra (Bouchon, 2010), la fièvre n'est pas perçue comme un symptôme mais comme une maladie à part entière. Ainsi, peu de personnes l'ont citée comme conséquence d'une pathologie. Et quand c'était le cas, elle était associée à une interprétation surnaturelle telle un ensorcellement ou une possession.

4.2 La prévention du paludisme

Trois grands types de pratiques se dégagent :

- l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée ou non et acquise gratuitement dans un centre de santé ou achetée dans les points de distribution ;
- le recours à des mesures d'assainissement ou à des serpentins fumigènes comme moyens alternatifs ou complémentaires à l'utilisation de la moustiquaire ;
- le recours à des procédés populaires pour lutter contre les moustiques.

4.2.1 Les moustiquaires

Rabearimisa *et al.* ont voulu identifier les pratiques des groupes en matière d'utilisation de la moustiquaire imprégnée pour les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans, par rapport aux pratiques promues par le ministère de la santé :

« - dans les zones d'endémie de paludisme, les femmes enceintes sont incitées à dormir sous moustiquaire (imprégnée) toutes les nuits tout au long de la grossesse ;

- dans les zones d'endémie de paludisme, s'assurer que l'enfant de moins de 5 ans dorme sous une moustiquaire traitée par un insecticide ».

4.2.1.1 Connaissances et attitudes

De manière générale, les groupes interrogés étaient familiers avec la moustiquaire – imprégnée ou non – qui, pour eux, a pour fonction de protéger contre le moustique et par conséquent contre le paludisme.

➤ **Avantages perçus**

Dans l'ensemble, les groupes étaient convaincus de l'efficacité de la moustiquaire imprégnée : la raison principale de leur adhésion à son utilisation était sa fonction protectrice contre les moustiques. Cependant, elle n'était pas considérée comme protégeant plus ou mieux que la simple moustiquaire vendue sur les marchés : pour eux, toutes deux protègent contre le paludisme et c'est ce qui importe. Doannio *et al.* (2006) constatent en Côte d'Ivoire l'importance de la perception de la moustiquaire imprégnée comme un moyen de protection contre les nuisances des moustiques (piqûre, bruit, manque de sommeil qu'ils occasionnent). La réponse « se protéger contre le paludisme » n'était que très faiblement évoquée (9 % des cas).

Les autres avantages perçus étaient l'éventail de choix en termes de produits offerts sur le marché à des prix bon marché ou distribués gratuitement et la tranquillité qu'elle procure aux femmes car l'utilisation d'une moustiquaire assurerait un bon sommeil aux enfants, réduisant ainsi le temps requis pour s'occuper de ces derniers, au profit de leurs autres tâches quotidiennes.

➤ **Inconvénients perçus**

Il s'agissait des effets secondaires du produit utilisé pour l'imprégnation de la moustiquaire, allant d'une simple démangeaison au risque de décès, en passant par le risque de contracter différentes maladies. Ces appréhensions semblaient plus fortes en milieu rural dans la région d'Alaotra-Mangoro où les gens se serviraient de la moustiquaire comme filet de pêche en raison de ces effets secondaires supposés.

Apparemment, les hommes avaient plus d'attitudes défavorables à l'utilisation de la moustiquaire en raison de :

- l'absence de commodité d'utilisation : soit la moustiquaire augmenterait la chaleur ambiante, notamment dans les régions où il fait extrêmement chaud, soit elle serait trop petite pour la taille du mari ; dans les deux cas, le mari refuserait de l'utiliser et influencerait sa femme en ce sens ;
- la couverture préventive limitée de la moustiquaire puisque ne couvrant que le lit pendant la nuit.

En Côte d'Ivoire, la sensation de chaleur et le caractère étouffant avaient été évoqués par 15 % des répondants (Doannio *et al.*, 2006).



4.2.1.2 Pratiques

Dans la majorité des cas, les moustiquaires sont utilisées de manière épisodique, en fonction de la profusion de moustiques : moins il y en a, moins les groupes utiliseraient la moustiquaire. Les périodes où les moustiques sont le plus nombreux se situeraient entre les mois de juillet et d'octobre pour la région de Diana et entre janvier et février pour la région d'Alaotra-Mangoro. Les questions liées au manque de commodité de la moustiquaire sont également évoquées, principalement la chaleur insupportable. L'influence du mari serait déterminante, la femme déclarant s'incliner devant sa volonté.

Dans les groupes où les participants disent utiliser de façon régulière une MID (Diana et Alaotra Mangoro principalement), seules de faibles minorités, sinon des cas isolés, affirment que les femmes enceintes ou les enfants de moins de cinq ans dorment régulièrement sous cette moustiquaire. Il semble qu'on se préoccupe plus des enfants que de la femme enceinte. Parmi ces « utilisateurs réguliers » de moustiquaire imprégnée, seule une infime partie (femmes en zone rurale de la région Diana) affirme que la femme enceinte commencerait à dormir sous la moustiquaire dès les premiers signes de grossesse et continuerait à le faire après l'accouchement. Dans les autres cas, c'est seulement après la première consultation prénatale, vers le quatrième mois de grossesse et parfois au cinquième mois, que les femmes enceintes utiliseraient la moustiquaire imprégnée distribuée par le CSB. Elles continueraient cependant à l'utiliser jusqu'à l'accouchement. Leurs nouveaux nés et enfants de moins de cinq ans dormiraient également de façon régulière sous la moustiquaire d'abord en raison de leur vulnérabilité et ensuite parce que cela les protégerait également contre les insectes.

4.2.2 Moyens alternatifs ou complémentaires à l'utilisation de la moustiquaire

Le recours au débroussaillage et au remblayage des flaques d'eau des alentours de la maison d'habitation ainsi que l'usage de serpentins fumigènes pour lutter contre les moustiques sont cités presque à égale prévalence dans les groupes. Ces pratiques seraient appliquées, soit pour accompagner l'utilisation de la moustiquaire, soit à la place de celle-ci (cas plus fréquent). Ces deux moyens sont jugés efficaces par les participants pour se protéger contre le paludisme. Les mesures d'assainissement du milieu auraient été prises suite aux directives des centres de santé dans le passé et seraient

restées dans les habitudes de certaines localités de l'étude, en l'occurrence à Atsimo-Antsinanana et à Alaotra-Mangoro.

En Côte d'Ivoire (Doannio *et al.*, 2006), la moustiquaire en général était faiblement utilisée par les populations (25 %) contrairement aux serpentins fumigènes (50 %) et aux bombes aérosols (31 %). De même, au Sénégal, le serpentin était le moyen de protection contre les moustiques le plus régulièrement utilisé (30,4 % contre 22,7 % de ménages utilisant au moins une moustiquaire imprégnée) (Ndour *et al.*, 2006).

4.2.3 Le recours à des procédés populaires

Il s'agit de l'utilisation de feuilles d'arbre qui ont une forte odeur qui ferait fuir les moustiques. Les feuilles seraient pilées et disposées un peu partout dans la maison qui serait alors fermée pendant environ une heure puis rouverte, le temps de laisser s'échapper les moustiques. Cette pratique traditionnelle se retrouve dans la localité d'Alaotra-Mangoro.

4.3 Soins au nouveau-né (âgé de moins de 28 jours) et à l'enfant malade

4.3.1 Soins au nouveau-né malade

Il est recommandé d'emmener immédiatement le nouveau-né qui présente des signes de danger vers l'agent qualifié le plus proche. Tous les signes de maladie que présente un nouveau-né sont considérés comme signes de danger : le refus du sein ; la respiration rapide et difficile ; la fièvre ; le cordon ombilical rouge et gonflé ; l'hypothermie ; la diarrhée.

4.3.1.1 Connaissances

Les maladies les plus courantes chez le nouveau-né jusqu'à un mois seraient :

- la toux, accompagnée quelquefois de difficultés respiratoires, qui serait due aux efforts physiques accomplis par la mère durant sa grossesse ;
- la fièvre, citée presque à égale prévalence : le constat de la fièvre par la mère se ferait au contact de la bouche de l'enfant avec le téton lors de l'allaitement et par le père au contact brûlant avec la peau du bébé. Les

groupes d'Alaotra-Mangoro assimilent toute fièvre du nouveau-né au paludisme tandis que des femmes en zone urbaine de la région Atsimo-Antsinanana pensent que le paludisme ne concerne que les enfants à partir du troisième mois ;

- les maux de ventre (diarrhée, ballonnements) ;
- l'ombilic rouge et gonflé imputé à une mauvaise section du cordon qui provoquerait une infection passagère.

4.3.1.2 Pratiques de soins en cas de maladie néonatale

Trois types de recours sont appliqués en cas de maladie du nouveau-né : les pratiques traditionnelles, l'automédication et le recours à un centre de santé. A l'exception de la capitale où l'on redoute les effets des médicaments non prescrits, surtout pour le nouveau né, les pratiques traditionnelles et l'automédication constituent les premiers recours des groupes. Le centre de santé vient généralement en second recours.

➤ **Les pratiques traditionnelles**

Elles comprennent : des potions et tisanes « transmises par les ancêtres » préparées soi-même ou par les guérisseurs traditionnels, destinées à alléger, voire éliminer certaines maladies ; des rituels utilisés contre les maladies causées par le « mauvais esprit » (*fanahy ratsy*), qui semblent particulièrement répandus dans le Sud-Ouest rural ; des procédés et astuces de « grand-mères », parfois également utilisées en complément des prescriptions du médecin.

Plusieurs raisons sont évoquées pour justifier ces pratiques, dont, par ordre d'importance :

- leur accès facile et le moindre coût, puisque les ingrédients sont à base de plantes ou d'autres produits naturels faciles à trouver ;
- la conviction que ces remèdes sont efficaces et la confiance que les groupes ont en les compétences du guérisseur qui « remédierait à toutes sortes de maladies » : dans la région du Sud-Ouest, celui-ci est jugé capable de guérir des maladies dépassant les compétences de l'agent de santé ;

- l'innocuité des substances naturelles qui seraient, selon les groupes du Sud-Ouest, beaucoup moins dangereuses pour le nouveau-né que les médicaments, « en cas d'erreurs de diagnostic et de remède incompatible ».

➤ **L'automédication**

Ce recours est surtout adopté pour les maladies jugées non « graves », avec l'espoir de ne pas devoir faire appel à un personnel médical qualifié pour obtenir la guérison escomptée. L'automédication serait également appliquée parallèlement aux pratiques traditionnelles. Les autres motivations qui amènent les groupes à y recourir sont : la facilité d'accès aux médicaments dans les points de vente, notamment en raison de l'existence, dans certaines régions, de structures confessionnelles de distribution de médicaments à moindre prix par rapport aux prix dans les pharmacies ou dans les CSB ; la confiance en leur propre capacité à résoudre le problème de santé considéré comme « bénin », en appliquant les prescriptions et recommandations de l'agent de santé pour une maladie antérieure jugée semblable.

➤ **Le recours à un centre de santé**

Bien que la majorité reconnaisse l'importance du recours au centre de santé pour le nouveau-né compte tenu de sa fragilité, seuls les groupes de la capitale et de faibles minorités dans les autres groupes semblent considérer cette alternative. En effet, dans la pratique, il ne s'agit, pour la majorité, que d'un second recours ou en cas d'extrême urgence. C'est généralement entre deux à trois jours après l'apparition des symptômes que ce type de recours serait pratiqué, si la maladie persiste après les autres recours.

Les raisons sont :

- d'abord d'ordre financier : ce délai servirait à trouver l'argent nécessaire pour faire face aux frais de consultation et pour les médicaments, en vendant des biens ou en empruntant auprès de tiers ; si entre temps l'état de santé de l'enfant s'améliore, le recours au centre de santé n'aurait plus lieu ;
- l'éloignement du centre de santé, notamment dans les régions rurales, et l'attente de la levée du jour si la maladie s'aggrave pendant la nuit ;
- la nécessité d'attendre la décision du mari (Sud-Ouest et Sud-Est).



4.3.2 Soins aux enfants de moins de cinq ans malades

Les pratiques clés promues par le MINSANPFPS sur la question sont : la reconnaissance des signes de maladies, la reconnaissance des signes de danger et le recours aux services de soins formels appropriés. Les signes de danger sont : la forte fièvre ou les convulsions ou torpeur ou coma ; la respiration difficile ; le refus de prendre le sein ou de boire ou de s'alimenter ; la persistance des signes de maladie après 48 heures ; la dégradation de l'état de l'enfant.

4.3.2.1 Connaissances

Les trois principales maladies touchant les enfants de moins de cinq ans seraient la diarrhée, le paludisme ainsi que la toux.

La reconnaissance du moment où l'enfant a besoin d'être traité dans un centre de santé est tributaire de la reconnaissance des signes de danger. La confusion entre signes de maladie et signes de danger est cependant manifeste. A quelques exceptions près, les groupes reprennent les mêmes signes pour les deux catégories. Deux principales tendances se dégagent sur le plan de la description des signes de maladie/danger :

- la majorité des groupes considèrent le changement de comportement de l'enfant comme principal signe de maladie : refus de jouer et de s'alimenter, état d'affaiblissement, pleurs incessants, humeur irritable, état amorphe, incapacité de parler (car, si c'était le cas, l'enfant signifierait lui-même qu'il est malade) ;
- la seconde tendance, minoritaire, fait des symptômes de maladies le moyen permettant de reconnaître que l'enfant est malade ou que son état s'aggrave : l'état fébrile, qui constitue, généralement pour les hommes, le symptôme de toute maladie infantile ; les convulsions et l'évanouissement ; la toux et les convulsions (signes de danger selon des hommes du Sud-Est).

Les groupes semblent connaître les conduites à tenir pour les premiers soins d'urgence à domicile tels l'utilisation de cataplasme pour faire descendre la température de l'enfant, l'administration de liquides supplémentaires ou le fait de donner le SRO¹⁵ à l'enfant en cas de diarrhée. Les groupes savent également que les prescriptions faites par l'agent de santé doivent être suivies jusqu'au bout.

4.3.2.2 Les pratiques de soins

La tendance générale est de citer le centre de santé comme recours immédiat dès que les signes de « grandes maladies » comme la diarrhée, le paludisme, la toux ou la fièvre apparaissent. Cependant, il existe un fort écart entre ce que les groupes disent et leurs pratiques réelles. En effet, c'est l'automédication, y compris les pratiques de soins à domicile, ainsi que les potions populaires ou traditionnelles qui constituent le premier recours aux soins des groupes pour la quasi-totalité des maladies. Le recours au centre de soins ou au tradipraticien constitue généralement un recours de seconde instance, si les symptômes persistent ou s'aggravent.

Au sud-est du Bénin, Kiniffo *et al.* (2000) observent un itinéraire thérapeutique semblable : face à l'état fébrile de l'enfant de moins de cinq ans, les premiers réflexes de la mère sont de lui faire un enveloppement humide, lui donner de la chloroquine, de l'aspirine ou des décoctions de plantes ou racines. Et c'est face à l'aggravation des signes qu'elle recourt au centre de santé. Très souvent, quelques membres de la famille commencent par s'inquiéter devant les symptômes comme la convulsion ou les vomissements répétés, qu'ils lient souvent aux mauvais esprits, à l'envoûtement, ce qui les oriente vers les guérisseurs herboristes ou vers les devins guérisseurs pour compléter les soins de la médecine moderne. Pour les mères, l'association des deux médecines leur donne plus de satisfaction et elles souhaitent l'utilisation des décoctions de feuilles et de racines en plus des traitements reçus au centre de santé ou faits à domicile avec les comprimés achetés au marché ou à la pharmacie. Elles supposent que lorsque la maladie a surtout une cause exogène (mauvais

¹⁵ Soluté de Réhydratation Orale.

esprit, sorcier, fétiche) le traitement de la médecine moderne seul n'est plus suffisant, car il n'aura pas d'effet sur l'agent néfaste qui empêche la guérison. Ainsi face aux accès palustres qui persistent un peu, les mères préfèrent recourir aux deux sources de soins pour une guérison certaine de la maladie, disent-elles. C'est surtout face à la persistance des signes de gravité que les mères se réfèrent de nouveau au centre de santé.

De même, à Maroantsetra (Bouchon, 2010), le traitement traditionnel (feuilles ou écorces) ou, pour des villages bénéficiant de pharmacie privée ou communautaire, un traitement allopathique (« les médicaments de *vazaha* »), constituent le premier recours en cas de maladie (dans cette étude, les maladies systématiquement citées étaient la fièvre ou *tazo* – mais on utilise aussi ce mot pour parler de paludisme – et les maux de ventre). Souvent, on s'arrête à cette étape. En cas d'aggravation, le jour même ou le lendemain, les personnes qui ont commencé le traitement par les feuilles passent à l'allopathie et inversement. Enfin, au bout de trois jours en moyenne et si rien n'a fonctionné, les personnes vont s'orienter vers les spécialistes des soins : soignants traditionnels (sorciers-guérisseurs, astrologues, matrones, masseurs, chefs religieux) ou CSB. La réaction est d'aller au plus près et au plus efficace. Le traitement chez le sorcier ou guérisseur, s'il ne précède pas, va très souvent accompagner ou suivre les traitements de la médecine occidentale.

➤ **L'automédication et les potions populaires ou traditionnelles**

Ils permettraient de prodiguer les soins d'urgence à l'enfant en attendant de pouvoir aller au centre de santé. L'automédication est une pratique dominante en milieu urbain tandis que l'utilisation de remèdes traditionnels domine chez les groupes ruraux (ceux du Sud-Ouest sont les plus convaincus de l'efficacité de ces derniers : le recours au centre de santé coûterait plus cher avec les mêmes résultats). Les pratiques de soins à domicile comme l'administration de SRO, le cataplasme ou le massage de la poitrine avec de l'huile en cas de toux auraient été recommandées par le personnel de santé et constitueraient de véritables pratiques pivots en matière de recours d'urgence.

D'après Kiniffo *et al.* (2000), l'aspirine était considérée par 58 % des mères comme un médicament traitant efficacement le paludisme. En effet, les propriétés antipyrétiques et antalgiques de cette molécule sont bien connues. Il est alors aisé de comprendre que, pour les mères, l'aspirine soit considérée comme un antipaludique spécifique. Au Sénégal, les cas de fièvre ont été pris

en charge à domicile dans 46,1 % des cas, avec l'aspirine en tête des médicaments les plus utilisés (Ndour *et al.*, 2006). A Toamasina, 80,34 % des mères ont utilisé du paracétamol (Ralisimalala, 2002).

➤ **Le recours au centre de santé ou au tradipraticien**

Les groupes urbains recourent au centre de santé entre une demi-journée à deux jours en moyenne après la survenue de la maladie chez l'enfant. Un délai allant de deux jours à une semaine est observé dans les groupes ruraux. Si, pendant cette période, l'état de santé de l'enfant s'améliore sous l'effet de l'automédication, des soins à domicile ou des potions populaires/traditionnelles, l'idée du recours au centre de santé est abandonnée.

Plusieurs raisons sont données pour expliquer le retard dans le recours au centre de santé, dont, par ordre décroissant :

- l'indisponibilité des ressources nécessaires aux soins dans un centre de santé et à l'achat de médicaments : des délais sont alors requis pour permettre la vente des produits vivriers (groupes ruraux), pour faire de petits travaux journaliers (groupes urbains et cas isolé dans le Sud-Ouest rural), pour emprunter chez des proches et, le cas échéant, pour la vente de biens et du patrimoine familial ;
- l'éloignement du centre de santé, cité par tous les groupes ruraux à l'exception de ceux des femmes de Diana et du Sud-Ouest ;
- l'incapacité des femmes à décider seules, en cas d'absence du mari.

Par ailleurs, trois principales raisons sont avancées pour justifier le recours à un tradipraticien : la croyance selon laquelle le médecin n'a pas les compétences requises pour traiter certaines maladies considérées comme relevant de mauvais esprits ou de la sorcellerie ; le tradipraticien serait également plus compétent pour traiter l'asthme ou les allergies ; l'habitude des « autres parents » à recourir au tradipraticien, découlant de la peur des centres de santé et de tout ce qui a trait à l'Administration (enregistrement des naissances, scolarisation des enfants, vaccination...).

CONCLUSION

Les facteurs de diversité du paludisme à Madagascar sont de trois ordres : les parasites, la transmission et l'Homme (Mouchet et Blanchy, 1995).

Quatre des cinq espèces plasmodiales responsables de l'infection humaine sont présentes sur l'île : *Plasmodium falciparum*, prédominant, puis *P. vivax* et, moins fréquemment, *P. ovale* et *P. malariae*. *P. vivax*, auquel sont naturellement réfractaires les Africains Duffy-négatifs, a pourtant été retrouvé chez des sujets malgaches de ce même groupe sanguin (Ménard *et al.*, 2010).

La transmission, déterminant de la stabilité du paludisme, dépend de :

- la présence de vecteurs compétents, en l'occurrence *Anopheles gambiae s.s.* (type S), *An. arabiensis*, *An. funestus* et, à un niveau local (île Sainte-Marie et alentours de Fort-Dauphin), *An. Mascarensis* ;
- leur abondance liée à la présence de gîtes larvaires productifs ;
- leur longévité suffisante pour permettre l'accomplissement du cycle sporogonique du parasite : la durée de ce cycle augmentant de façon inverse à la température, le climat est un facteur limitant.

An. mascarensis est endémique tandis que les trois autres vecteurs sont d'origine africaine et ont été introduits bien après la dérive de la Grande Île il y a plus de cent millions d'années (Mouchet *et al.*, 1993). *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis* et *An. funestus* ont peuplé en majeure partie des gîtes analogues à ceux d'Afrique (Grjebine, 1956). On retrouve alors à Madagascar des faciès épidémiologiques analogues à ceux du continent africain. Sur la côte orientale, le faciès équatorial est caractérisé par une transmission intense et pérenne à l'origine d'un paludisme stable entraînant le développement d'une forte prémunition. Le faciès tropical sur la côte Ouest est le siège d'une transmission saisonnière pendant plus de cinq mois par an, entraînant la stabilité de la maladie et la prémunition des populations. Dans le faciès du Sud, la transmission est saisonnière pendant moins de quatre mois, voire moins de deux mois dans l'extrême sud. Le paludisme instable prend des allures épidémiques certaines années. Le faciès des plateaux, entre 1000 et 1500 m

d'altitude, a connu des épidémies meurtrières à la fin des années 80, touchant toutes les classes d'âges en l'absence de prémunition.

Par ses activités, l'Homme modifie le milieu, créant des gîtes larvaires par la déforestation et l'irrigation, les supprimant avec l'urbanisation. Sur les Hautes Terres malgaches, le paludisme à *P. falciparum* s'est implanté avec la riziculture irriguée. *P. falciparum*, qui était inconnu avant la première épidémie de 1878 (Blanchy *et al.*, 1993), est apparu suite à l'arrivée d'une main d'œuvre venue de la côte Ouest. De plus, les rizières constituent des gîtes de choix pour *An. funestus* à partir du moment où les plants de riz sont bien développés (Carnevale et Robert, 2009). Les conditions étaient donc réunies pour favoriser la propagation de la maladie, de sorte que le riz est devenu « source de vie et de mort » (Laventure *et al.*, 1996). La relation rizières-paludisme existe aussi dans le Sud, mais elle est beaucoup moins nette (Mouchet *et al.*, 2004).

Ainsi, il n'y a pas une mais des stratégies de lutte antipaludique, qui tiennent compte des faciès épidémiologiques et doivent s'adapter aux contraintes économiques et aux réalités culturelles.

En 1998, un programme national visant à réduire la morbidité et la mortalité imputables au paludisme dans l'ensemble du pays ainsi qu'à réduire la transmission sur les Hautes Terres et dans le Sud a été mis en place (Randrianarivelosia, 2007). En 2005, il a été révisé pour introduire l'utilisation des tests de diagnostic rapide (TDR) et remplacer la chloroquine par une association thérapeutique à base d'artémisinine (ACT) en première intention dans le traitement de l'accès palustre simple. Et depuis 2007, l'objectif est l'élimination du paludisme. Dans cette optique, diverses interventions couvrant la période 2008-2012 ont été définies. Les efforts de lutte se sont révélés payants puisque la morbidité due au paludisme est passée de 19 % en 1999 à 4,9 % en 2008 (INSTAT, 2010). De plus, la mortalité hospitalière tous âges confondus est passée de 4,3 pour 100 000 habitants en 2000 à 1,3 pour 100 000 habitants en 2010 (MINSANPFPS, 2011).

La prévention de la maladie repose sur la lutte antivectorielle avec l'aspersion intra-domiciliaire d'insecticides à effet rémanent et la promotion de l'utilisation de moustiquaires imprégnées à efficacité durable, le traitement préventif intermittent ciblant les femmes enceintes et la lutte antilarvaire.

Dans les zones de paludisme instable, un système de surveillance épidémiologique et d'alerte permet de détecter d'éventuels foyers de

transmission résiduels au traitement antivectoriel. Il est appuyé par un réseau sentinelle de surveillance des fièvres développé par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) en mars 2007 (IPM, 2010).

La prise en charge englobe le diagnostic clinique et le diagnostic parasitologique à l'aide de TDR lorsque les microscopes ne sont pas disponibles, ainsi que le traitement avec des médicaments efficaces. Une baisse considérable du nombre de cas traités comme paludéens a suivi l'introduction des TDR dans les formations sanitaires de base (MINSANPFPS, 2011). Il est capital de disposer d'un système permettant de vérifier que ces tests conservent leur exactitude. En effet, il arrive qu'ils soient dénaturés par un stockage ou un transport dans des conditions de température et d'humidité trop élevées (OMS, 2004). Les données sur l'assurance de la qualité des TDR à Madagascar sont rares. On sait que, depuis 2009, des contrôles mensuels sont effectués, basés sur la réalisation de frottis sanguins pour une confirmation microscopique des résultats des tests (MINSANPFPS, 2011). Sur le même principe, l'IPM avait procédé au contrôle qualité des tests CareStart® utilisés dans les centres sentinelles de surveillance des fièvres et obtenu des résultats satisfaisants (IPM, 2010). A cette occasion, on a pu vérifier que les TDR étaient bien réalisés selon les recommandations du fabricant et qu'il n'y avait pas de décalage entre les résultats des tests effectués par le personnel avec des TDR stockés sur sites et de ceux réalisés par les superviseurs avec des TDR stockés à l'IPM. Le contrôle qualité devrait s'étendre de l'achat des tests jusqu'à leur arrivée entre les mains de l'utilisateur final (OMS, 2004). L'OMS tient une liste de fabricants de TDR qui possèdent la certification ISO 13485:2003 garantissant la qualité de fabrication (OMS, 2011). Elle a aussi publié en 2010 un guide destiné à former les agents communautaires à l'utilisation de ces tests.

A l'instar des TDR, les ACT constituent un élément assez nouveau dans la lutte antipaludique à Madagascar. L'OMS les recommande afin de contrer la menace d'une pharmacorésistance de *P. falciparum* qui pèse sur les monothérapies. Ainsi, elles sont venues remplacer la chloroquine qui était utilisée depuis 1945 aussi bien à des fins préventives que curatives (Randrianarivelosia *et al.*, 2009). Madagascar a opté pour l'association artésunate plus amodiaquine en première intention et pour artéméther plus luméfántrine en deuxième intention pour le traitement du paludisme simple. On constate que l'utilisation des ACT n'est pas encore inscrite dans les habitudes de la population, malades comme professionnels de santé. Trois ans

après la révision du programme, un état des lieux de la situation à Moramanga, aux environs d'Antananarivo, montrait que, sur 16 dispensateurs en pharmacie interrogés (secteurs public et privé confondus), seulement 6 connaissaient le médicament recommandé pour le traitement de l'accès palustre simple. Le personnel de la pharmacie du CHD 2 ignorait totalement l'existence de la nouvelle politique et continuait à délivrer la chloroquine (Piochon et Rumaux, 2008). Cela montre l'importance du système d'information. Changer de politique en matière de traitement antipaludique nécessite une éducation de la population à tous les niveaux, depuis l'hôpital jusqu'à la communauté, avec des directives claires rédigées dans la langue utilisée localement, des affiches, des panneaux muraux, des vidéos et autres matériels pédagogiques, des campagnes de sensibilisation du grand public (OMS, 2011). De plus, seuls 5 dispensateurs avaient effectué des études en relation avec la santé. Pour pallier au manque de personnel qualifié dans le secteur pharmaceutique, un Département d'enseignement de la Pharmacie a été créé en 2005 au sein de la Faculté de Médecine de l'Université d'Antananarivo pour former annuellement 20 à 25 pharmaciens destinés à exercer en milieu hospitalier ou à l'officine (Benand, 2010). En février 2006, la première année de pharmacie était ouverte. Les 21 étudiants de la première promotion ont été diplômés en avril 2011.

L'augmentation du nombre de pharmaciens dans le pays pourra permettre de développer le réseau de pharmacovigilance (Benand, 2010). Il existe un service de pharmacovigilance rattaché à l'Agence du Médicament. Au cours des quatre premières années d'existence de cette dernière, l'activité du service s'est limitée à la diffusion des messages d'alerte de l'OMS. En septembre 2000, une brochure synthétisant les effets indésirables constatés au niveau international ainsi que ceux consignés dans des thèses en médecine d'étudiants malgaches a été éditée. Nous ne disposons pas d'informations sur l'organisation du réseau mais, d'après Benand (2010), il est encore trop peu connu et utilisé par les professionnels de santé malgaches.

La pharmacovigilance s'intéresse à la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables des médicaments (UMC, 2000). Bien que les

ACT apparaissent actifs, bien tolérés et sans danger pour les patients, il existe encore peu de données disponibles actuellement sur ces combinaisons. Un système de pharmacovigilance doit être capable de détecter les effets indésirables¹⁶ et les effets indésirables graves¹⁷ en temps réel de la consommation des ACT par la population et qui n'ont pas été détectés au cours des études précliniques ou cliniques effectuées sur un nombre limité d'individus (Brasseur, 2009). L'OMS (2011) recommande notamment de surveiller en permanence la sécurité d'emploi des antipaludéens au cours de chaque trimestre de la grossesse, notamment lorsqu'il y a exposition accidentelle au début du premier trimestre. Ces informations doivent alors être rapidement transmises aux autorités sanitaires pour déterminer leur relation avec le médicament administré et évaluer leur fréquence ainsi que les risques pour les malades. La capacité d'un tel système est étroitement liée au recueil des effets indésirables et effets indésirables graves qui doit être effectué par toutes les catégories de personnels de santé du secteur public et du secteur privé et en particulier par les pharmaciens qui dispensent ces médicaments (Brasseur, 2009). Les agents communautaires ont aussi un rôle clé puisqu'ils assurent la prise en charge et le suivi d'enfants malades. Enfin, il pourrait être intéressant d'obtenir la collaboration des accoucheuses traditionnelles qui ont un lien privilégié avec les femmes enceintes.

Une stratégie efficace de communication doit appuyer le programme de lutte contre le paludisme. Elle doit avoir pour objet de fournir des informations concernant les connaissances, attitudes et pratiques des individus en matière de paludisme. Sur la base de ces informations, on peut alors renforcer les comportements positifs et s'attacher à modifier ceux qui sont moins bénéfiques.

¹⁶ Effet indésirable : réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du produit de santé, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du produit de santé (UMC, 2000).

¹⁷ Effet indésirable grave : est évoqué quand l'effet indésirable est à l'origine de l'une des situations suivantes : mise en jeu du pronostic vital ou décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; incapacité persistante ou invalidité ; mésusage ou réaction de dépendance (UMC, 2000).



Certaines personnes attribuent le paludisme à la fatigue ou à la consommation d'aliments gras. Ces connaissances/croyances entraînent des idées fausses sur les moyens de lutter contre la maladie (diminution du rythme de travail, abstinence de matières grasses). La fièvre n'est pas toujours considérée comme un signe évocateur du paludisme, ce qui pose un réel problème quand on sait que ce signe est la porte d'entrée pour une prise en charge thérapeutique qui se veut très précoce (Ndour *et al.*, 2006).

En termes de prévention, la moustiquaire distribuée gratuitement ou achetée dans un point de distribution est généralement disponible. Elle est habituellement utilisée de façon épisodique, lors des périodes de prolifération des moustiques et quand le conjoint ne s'y oppose pas (raisons de commodité). L'utilisation régulière de la moustiquaire est moins courante et se fait généralement à partir de la première consultation prénatale jusqu'à l'accouchement. Les croyances erronées sur les effets du produit utilisé pour l'imprégnation de la moustiquaire rendent compte de sa non utilisation (ou utilisation comme filet de pêche). L'utilisation de la moustiquaire est une pratique considérée comme nouvelle et qui, de l'avis même des groupes interrogés, peut rentrer dans les habitudes si elle fait l'objet de campagnes de sensibilisation soutenues et répétées, qui doivent veiller à balayer les craintes sur les effets toxiques du produit d'imprégnation (Rabearimisa *et al.*, 2008).

En cas de maladie du nouveau-né ou de l'enfant de moins de cinq ans, le parcours de soins est semblable. Il est tributaire de : la reconnaissance des signes de danger que les groupes confondent avec les signes de maladie et par conséquent de la faible perception des risques liés aux maladies néonatales ; des croyances et des idées fausses sur la cause des maladies néonatales ; des difficultés financières des parents les amenant à éliminer la possibilité du recours immédiat aux services de santé (Rabearimisa *et al.*, 2008). On se tourne souvent en premier lieu vers les pratiques traditionnelles et l'automédication. Les compétences des agents communautaires peuvent être mises en doute (Bouchon, 2010) et l'on préfère acheter les médicaments en dehors des circuits officiels, par exemple chez les épiciers. Or, dans les pays en développement, on estime à 10 à 50 % les contrefaçons de médicaments qui circulent (PaluTrop, 2005). Ces produits ont un large impact sur la santé publique et sont responsables chaque année de nombreux décès. Leur sous-dosage expose à l'échec des traitements et au développement de pharmacorésistances. On peut aussi acheter les médicaments à l'officine quand

elle existe dans le village. Le pharmacien est alors le mieux placé pour s'assurer du bon usage des médicaments.



ANNEXES

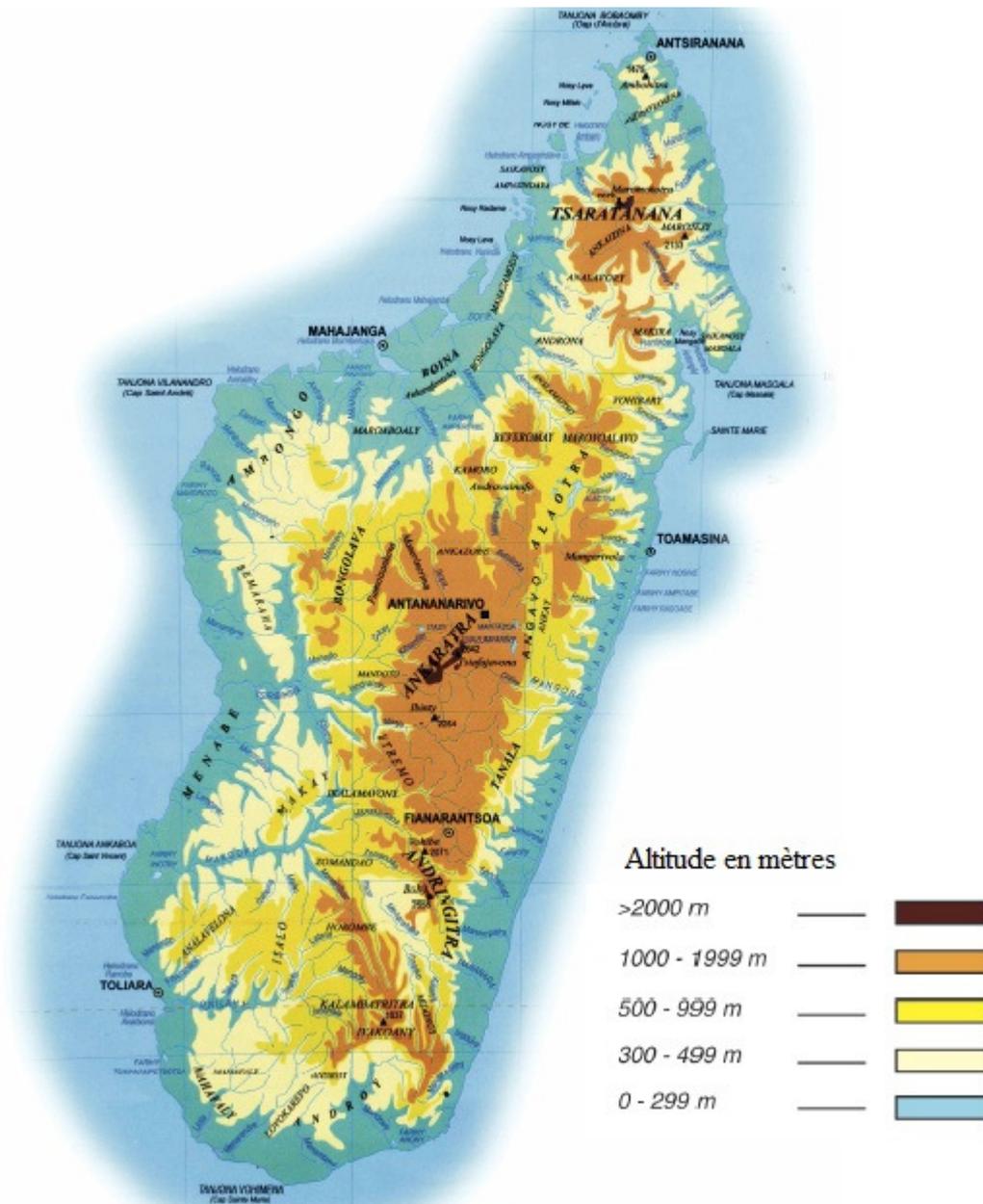


Annexe 1 – Echelles de Glasgow et de Blantyre des stades comateux (d'après l'OMS, 2001).

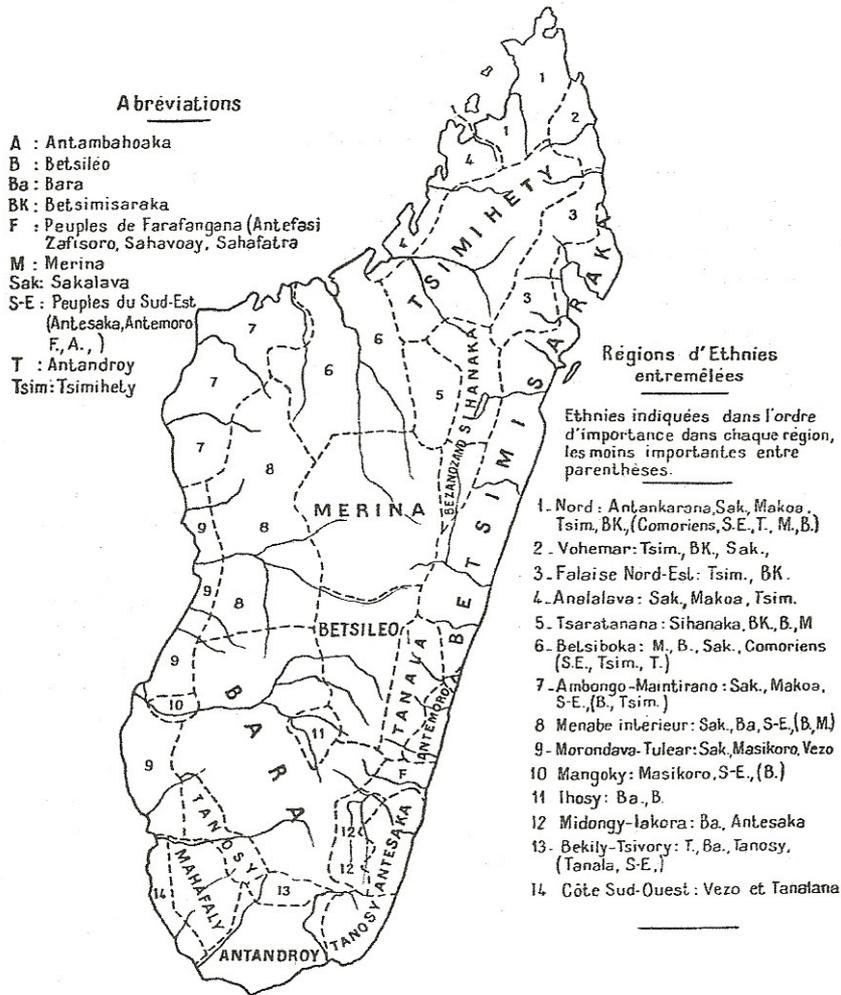
Echelle de Glasgow		Cotation
Yeux ouverts :	spontanément	4
	en réponse à la voix	3
	en réponse à un stimulus douloureux	2
	à aucun moment	1
Meilleure réponse verbale :		
juste	5	
confuse	4	
choix des mots inapproprié	3	
sons incompréhensibles	2	
aucune	1	
Meilleure réponse motrice :		
exécution des ordres	5	
localisation du stimulus douloureux	4	
flexion en réponse à la douleur	3	
extension en réponse à la douleur	2	
aucune	1	
Total		3-14

Echelle de Blantyre		Cotation
Meilleure réponse motrice :		
localisation du stimulus douloureux	2	
retrait du membre en réponse à la douleur	1	
réponse non spécifique ou absente	0	
Réponse verbale :		
appropriée	2	
inappropriée ou gémissements	1	
aucune	0	
Mouvements oculaires :		
orientés (ils suivent par exemple le visage de la mère)	1	
non orientés	0	
Total		0-5

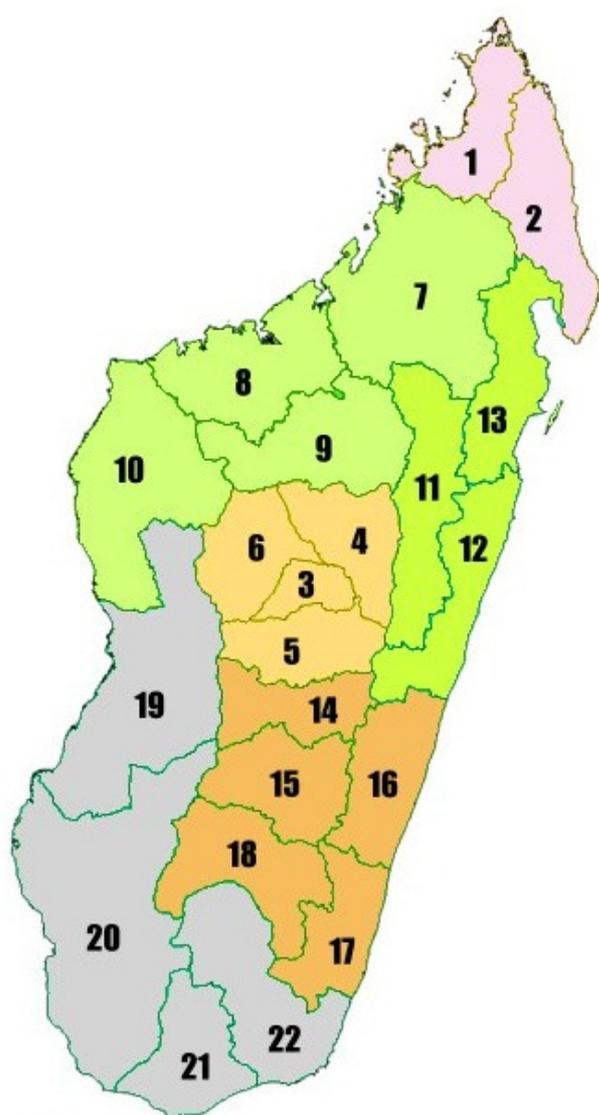
Annexe 2 - Relief de Madagascar (d'après le MEEFT, 2007).



Annexe 3 - Carte ethnique (d'après Deschamps, 1968).



Annexe 4 – Régions et provinces de Madagascar.



- **Antsiranana**
 - 1. Sava
 - 2. Diana
- **Antananarivo**
 - 3. Itasy
 - 4. Analamanga
 - 5. Vakinankaratra
 - 6. Bongolava
- **Mahajanga**
 - 7. Sofia
 - 8. Boeny
 - 9. Betsiboka
 - 10. Melaky
- **Toamasina**
 - 11. Alaotra-mangoro
 - 12. Atsinanana
 - 13. Analanjirofo
- **Fianarantsoa**
 - 14. Amoron'i Mania
 - 15. Haute Matsiatra
 - 16. Vatovavy-Fitovinany
 - 17. Atsimo-Atsinanana
 - 18. Ihorombe
- **Toliara**
 - 19. Menabe
 - 20. Atsimo-Andrefana
 - 21. Androy
 - 22. Anosy

BIBLIOGRAPHIE

ASSOCIATION FRANÇAISE DES ENSEIGNANTS DE PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALES. *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2007. 322 p.

AYALA D., LE GOFF G., ROBERT V., DE JONG P., TAKKEN W. Population structure of the malaria vector *Anopheles funestus* (Diptera : Culicidae) in Madagascar and Comoros. *Acta Trop*, 2006, **97**, 292-300.

BASTIAN G. *MADAGASCAR : étude géographique et économique*. Paris : Fernand Nathan, 1967. 191 p.

BATTISTINI R. Paléogéographie et variété des milieux naturels à Madagascar et dans les îles voisines : quelques données de base pour l'étude biogéographique de la « région malgache ». *In Biogéographie de Madagascar*. Paris : ORSTOM Editions, 1996, p. 1-17.

BAUDON D. Les faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique subsaharienne : conséquences pour la lutte antipaludique. *Sci Méd Afr*, 2010, **2**, (1), 141-145.

BENAND C., TROUILLER P. (dir.). *Analyse comparée des études en pharmacie de pays francophones : cas de la création du cursus malgache*. 189 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier, 2010.

BENCIMON C., BELMONTE O., RANDRIANARIVELOJOSIA M., GROSJEAN P., PFISTER P., COMBE P. Diagnostic du paludisme dans la ville d'Antananarivo : réflexion à partir des résultats obtenus à l'Institut Pasteur de Madagascar de 2001 à 2004. *Bull Soc Pathol Exot*, 2006, **99**, (3), 198-199.

BLANCHY S., RAKOTONJANABELO A., RANAIVOSON G., RAJAONARIVELO E. Epidémiologie du paludisme sur les hautes terres malgaches depuis 1878. *Cahiers Santé*, 1993, **3**, 155-161.

BOUCHON M. *Analyse qualitative de l'organisation communautaire et de la santé, district du Maroantsetra*. Antananarivo : Médecins Du Monde, 2010. 72 p.



- BOUREE P. Aspects actuels du paludisme. *Rev Franc Lab*, 2006, **385**, 25-38.
- BRASSEUR P. Pharmacovigilance et antipaludiques : le rôle du pharmacien? *ReMed*, 2009, **39**, 7-8.
- CAMUS D. La réponse immune de l'hôte et l'adaptation du parasite. *In Paludisme*. Paris : Ellipses, 1991, p. 66-71.
- CARNEVALE P., ROBERT V., MOLEZ J.F., BAUDON D. Epidémiologie générale : faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique subsaharienne. *Etudes Méd*, 1984, **3**, 123-133.
- CARNEVALE P., ROBERT V. *Les anophèles – Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle*. Marseille : IRD Éditions, 2009. 391 p.
- CHAUVET G., COZ J., GRUCHET H., GRJEBINE A., LUMARET R. Contribution à l'étude biologique des vecteurs du paludisme à Madagascar. *Méd Trop*, 1964, **24**, (1), 26-44.
- CHAUVET G. Répartition et écologie du complexe *Anopheles gambiae* à Madagascar. *Cahiers O.R.S.T.O.M., série Ent méd Parasitol*, 1969, **7**, (3), 235-278.
- CIOPF. *Conférence internationale des Ordres des Pharmaciens Francophones* [en ligne]. Paris : Ordre national des pharmaciens, 1994. Disponible sur : < http://www.ciopf.org/bienvenue_sur_le_site_de_la_ciopf > (consulté le 23.01.2011)
- COOPER G.M. *La cellule : une approche moléculaire*. Paris : De Boeck, 1999. 674 p.
- COT S., MATRA R., RABARIJAONA L., ROBERT V., RAHARIMALALA L., RAVELOSON A., ARIEY F. Mise en évidence d'une transmission urbaine autochtone du paludisme à Antananarivo, Madagascar. *Méd Trop*, 2006, **66**, 143-148.
- COX-SINGH J., DAVIS Timothy M.E., LEE K.-S., SHAMSUL Sunita S.G., MATUSOP A., RATNAM S., RAHMAN H.A., CONWAY D.J., SINGH B. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life-threatening. *Clin Infec Dis*, 2008, **46**, (2), 165-171.
- DANIS M. Symptomatology. *In Paludisme*. Paris : Ellipses, 1991, p. 87-99.

DELLA TORRE A., TU Z., PETRARCA V. On the distribution and genetic differentiation of *Anopheles gambiae* s.s. molecular forms. *Insect Biochem and Mol Biol*, 2005, **35**, (7), 755-769.

DESCHAMPS H. *Histoire de Madagascar*. Paris : Berger-Levrault, 1960. 348 p.

DESCHAMPS H. *Madagascar*. Paris : Presses Universitaires de France, 1968. 128 p.

DOANNIO J.M.C., DOSSOU-YOVO J., DIARRASSOUBA S., RAKOTONDRAIBE M.E., CHAUVANCY G., CHANDRE F., RIVIERE F., CARNEVALE P. La dynamique de la transmission du paludisme à Kafiné, un village rizicole en zone de savane humide de Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot*, 2002, **95**, (1), 11-16.

DOANNIO J.M.C., DOUDOU D.T., KONAN L.Y., DJOUAKA R., PARE TOE L., BALDET T., AKOGBETO M., MONJOUR L. Représentations sociales et pratiques liées à l'utilisation des moustiquaires dans la lutte contre le paludisme en Côte d'Ivoire (Afrique de l'Ouest). *Méd Trop*, 2006, **66**, 45-52.

DOSSOU-YOVO J., DOANNIO J.M.C., DIARRASSOUBA S., CHAUVANCY G. Impact d'aménagements de rizières sur la transmission du paludisme dans la ville de Bouaké, Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot*, 1998, **91**, 327-333.

DUFURNET R. Régimes thermiques et pluviométriques des différents domaines climatiques de Madagascar. *Madagascar : revue de géographie*, 1972, **20**, 25-118.

EHOLIE S.P., EHUI E., ADOU-BRYN K., KOUAME K.E., TANON A., KAKOU A., BISSAGNENE E., KADIO A. Paludisme grave de l'adulte autochtone à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot*, 2004, **97**, (5), 340-344.

FONTENILLE D., LEPERS J.P., COLUZZI M., CAMPBELL G.H., RAKOTOARIVONY I., COULANGES P. Malaria Transmission and Vector Biology on Sainte Marie Island, Madagascar. *J Med Entomol*, 1992, **29**, (2), 197-202.

FONTENILLE D., COHUET A., AWONO-AMBENE P.H., ANTONIO-NKONDJIO C., KENGNE P., DIA I., BOCCOLINI D., DUCHEMIN J.-B., RAJAONARIVELO V., DABIRE R., ADJA-AKRE M., CEAINU C., LE GOFF G., SIMARD F. Systématique et biologie des anophèles vecteurs de *Plasmodium* en Afrique, données récentes. *Méd Trop*, 2003, **63**, 247-253.

FRIZZI G., HOLSTEIN M. Etude cytogénétique d'*Anopheles gambiae*. *Bull WHO*, 1956, **15**, 425-435.



- GRJEBINE A. Aperçu sommaire du peuplement anophélien de Madagascar. *Bull WHO*, 1956, **15**, 593-611.
- GRJEBINE A. *Insectes Diptères Culicidae Anophelinae*. Paris : ORSTOM / CNRS, 1966. Faune de Madagascar, XXII-487 p.
- HAMMADI D., BOUBIDI S.C., CHAIB S.E., SABER A., KHECHACHE Y., GASMI M., HARRAT Z. Le paludisme au Sahara algérien. *Bull Soc Pathol Exot*, 2009, **102**, (3), 185-192.
- HAMON J., ADAM J.P., GRJEBINE A. Observations sur la répartition et le comportement des anophèles de l'Afrique équatoriale française, du Cameroun et de l'Afrique occidentale. *Bull WHO*, 1956, **15**, 549-591.
- HANCE P., GARNOTEL E., DE PINA J.J., VEDY S., RAGOT C., CHADLI M., MORILLON M. Tests immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, principes et stratégies d'utilisation. *Méd Trop*, 2005, **65**, 389-393.
- HOLSTEIN M.H. *Biologie d'Anopheles gambiae*. Genève : OMS, 1952. 82 p.
- IMEA. *Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique*. Paris : IMEA, 2008. 139 p.
- INSTAT. *Institut National de la Statistique de Madagascar* [en ligne]. Antananarivo : INSTAT, 1995. Disponible sur : < <http://www.instat.mg> > (consulté le 03.08.2009)
- INSTAT. *Les 22 régions de Madagascar en chiffres*. Antananarivo : INSTAT, 2004. 256 p.
- INSTAT. *Madagascar – Enquête Démographique et de Santé 2003-2004*. Antananarivo : INSTAT, 2005. 276 p.
- INSTAT. *Enquête périodique auprès des ménages 2005*. Antananarivo : INSTAT, 2006. 235 p.
- INSTAT. *Présentation des résultats de la cartographie numérique en préparation du troisième recensement général de la population et de l'habitation*. Antananarivo : INSTAT, 2009. 6 p.
- INSTAT. *Madagascar – Enquête Démographique et de Santé 2008-2009*. Antananarivo : INSTAT, 2010. 444 p.

INSTAT. *Enquête sur les Indicateurs du Paludisme à Madagascar 2011 : Rapport Préliminaire*. Antananarivo : INSTAT, 2011. 24 p.

IPM. *Rapport d'activités 2009*. Antananarivo : IPM, 2010. 131 p.

JEANNE I., RANDREMANANA R., ROBERT V., ARIEY F., TOMBO M.L., WILME L., RANIVOARISOA S., DUCHEMIN J.B. Biogéographie de Madagascar. *In Atlas évolutif du paludisme à Madagascar*. Antananarivo : Institut Pasteur de Madagascar, 2002, p. 1-9.

JONCOUR G. La lutte contre le paludisme à Madagascar. *Bull WHO*, 1956, **15**, 711-723.

JULVEZ J. Historique du paludisme insulaire dans l'océan Indien (partie sud-ouest) : une approche éco-épidémiologique. *Cahiers Santé*, 1995, **5**, 353-357.

KINIFFO I.R., AGBO-OLA L., ISSIFOU S., MASSOUGBODJI A. Les mères des enfants de moins de cinq ans et le paludisme dans la vallée de Dangbo au sud-est du Bénin. *Méd Af Noire*, 2000, **47**, (1), 27-33.

LAVENTURE S., MOUCHET J., BLANCHY S., MARRAMA L., RABARISON P., ANDRIANAIVOLAMBO L., RAJAONARIVELO E., RAKOTOARIVONY I., ROUX J. Le riz source de vie et de mort sur les plateaux de Madagascar. *Cahiers Santé*, 1996, **6**, 79-86.

MANGUIN S., FONTENILLE D., CHANDRE F., LOCHOUARN L., MOUCHET J., KENGNE P., GUILLET P. Génétique des populations anophéliennes. *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, (4), 229-235.

MARRAMA L., LAVENTURE S., RABARISON P., ROUX J. *Anopheles mascarensis* (De Meillon, 1947) : vecteur principal du paludisme dans la région de Fort-Dauphin (Sud-est de Madagascar). *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 136-138.

MAZIER D. Cycle et Biologie des Plasmodiums. *In Paludisme*. Paris : Ellipses, 1991, p. 25-33.

MENARD D., BARNADAS C., BOUCHIER C., HENRY-HALLDIN C., GRAY L.R., RATSIMBASOA A., THONIER V., CAROD J.-F., DOMARLE O., COLIN Y., BERTRAND O., PICOT J., KING C.L., GRIMBERG B.T., MERCEREAU-PUIJALON O., ZIMMERMAN P. *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. *PNAS*, 2010, **107**, (13), 5967-5971.



MINISTERE DE L'ECONOMIE, DU COMMERCE ET DE L'INDUSTRIE. *Rapport de progrès de la mise en œuvre du MAP – Année 2007*. Antananarivo : MECI, 2008. 39 p.

MINISTERE DE L'ENVIRONNEMENT, DES EAUX ET FORETS ET DU TOURISME. *Stratégie nationale pour la gestion durable de la biodiversité*. Antananarivo : MEEFT, 2002. 53 p.

MINISTERE DE L'ENVIRONNEMENT, DES EAUX ET FORETS ET DU TOURISME. *Rapport sur l'état de l'environnement*. Antananarivo : MEEFT, 2007. 291 p.

MINISTERE DE LA SANTE, DU PLANNING FAMILIAL ET DE LA PROTECTION SOCIALE. *Plan de Développement Secteur Santé 2007-2011*. Antananarivo : MINSANPFPS, 2005. 91 p.

MINISTERE DE LA SANTE, DU PLANNING FAMILIAL ET DE LA PROTECTION SOCIALE. *Du contrôle vers l'élimination du paludisme à Madagascar*. Antananarivo : MINSANPFPS, 2007. 52 p.

MINISTERE DE LA SANTE, DU PLANNING FAMILIAL ET DE LA PROTECTION SOCIALE. *Revue du programme paludisme à Madagascar*. Antananarivo : MINSANPFPS, 2011. 153 p.

MISSION ECONOMIQUE DE TANANARIVE. *Le secteur de la pharmacie à Madagascar*. Tananarive : Mission Economique de Tananarive, 2007. 4 p.

MOUCHET J., CARNEVALE P. Les vecteurs et la transmission. *In Paludisme*. Paris : Ellipses, 1991, p. 34-59.

MOUCHET J., SIRCOULON J., ONAPA A.W., MANGUIN S., LAVENTURE S. *Recrudescence du paludisme dans les Hautes Terres d'Afrique et de Madagascar*. Paris : ORSTOM, 1993. 81 p.

MOUCHET J., BLANCHY S., RAKOTONJANABELO A., RANAIVOSON G., RAJAONARIVELO E., LAVENTURE S., ROSSELLA M., AKNOUCHE F. Stratification épidémiologique du paludisme à Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar*, 1993, **60**, 50-59.

MOUCHET J., CARNEVALE P., COOSEMANS M., FONTENILLE D., RAVAONJANAHARY C., RICHARD A., ROBERT V. Typologie du paludisme en Afrique. *Cahiers Santé*, 1993, **3**, 220-238.



MOUCHET J., BLANCHY S. Particularités et stratification du paludisme à Madagascar. *Cahiers Santé*, 1995, **5**, 386-388.

MOUCHET J., LAVENTURE S., BLANCHY S., FIORAMONTI R., RAKOTONJANABELO A., RABARISON P., SIRCOULON J., ROUX J. La reconquête des Hautes Terres de Madagascar par le paludisme. *Bull Soc Pathol Exot*, 1997, **90**, 162-168.

MOUCHET J., CARNEVALE P., COOSEMANS M., JULVEZ J., MANGUIN S., RICHARD-LENOBLE D., SIRCOULON J. *Biodiversité du paludisme dans le monde*. Paris : John Libbey Eurotext, 2004. 428 p.

NDOUR C.T., BA O., MANGA N.M., FORTES M.L., NYAMWASA D., SOW P.S. Le paludisme : connaissance, attitudes et pratiques des chefs de ménage de la population rurale de Gossas, Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot*, 2006, **99**, 4, 290-293.

OMS. La stratégie mondiale de lutte antipaludique. *Bull WHO*, 1993, **71**, (5), 491-495.

OMS. *L'utilisation des antipaludiques*. Genève : OMS, 2001. 156 p.

OMS, UNICEF. *Manuel sur la PCIME*. Genève : OMS, 2000. 162 p.

OMS. *Sources et prix d'une sélection de produits pour la prévention, le diagnostic et le traitement du paludisme*. Genève : OMS, 2004. 62 p.

OMS. *L'utilisation des tests diagnostiques rapides du paludisme*. Genève : OMS, 2004. 19 p.

OMS. *Cadre Stratégique pour la Prévention et la Lutte contre le Paludisme pendant la Grossesse dans la Région africaine*. Brazzaville : OMS, 2005. 28 p.

OMS. *Rapport mondial sur le paludisme 2010*. Genève : OMS, 2010. 204 p.

OMS. *Statistiques sanitaires mondiales 2011*. Genève : OMS, 2011. 170 p.

OMS. *Directives pour le traitement du paludisme*. Genève : OMS, 2011. 201 p.

OMS. *ROLL BACK MALARIA : Dix ans de partenariat et résultats*. Genève : OMS, 2011. 136 p.

PAGES F., ORLANDI-PRADINES E., CORBEL V. Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Méd Mal Infec*, 2007, **37**, 153-161.



PaluTrop. *Prise en charge du paludisme en Afrique : manuel du prescripteur*. Paris : Vivactis Plus Editions, 2005. 40 p.

PIOCHON H., RUMAUX H., MILLET P. (dir.). *Etude de l'adéquation entre la politique nationale de lutte contre le paludisme et les connaissances, attitudes et pratiques communautaires à Madagascar*. 94 p. Mémoire Master 2 Santé Publique. Bordeaux : Bordeaux 2, 2008.

PNUD. *Rapport national sur le développement humain 2000*. New York : PNUD, 2000. 163 p.

PRESIDENT'S MALARIA INITIATIVE. *Malaria Operational Plan – Madagascar*. PMI : Washington, 2011. 66 p.

RABARIJAONA L.P., RABE T., RANAIVO L.H., RAHARIMALALA L.A., RAKOTOMANANA F., RAKOTONDRAIBE E.M., RAMAROSANDRATANA B., RAKOTOSON J.D., RAKOTONJANABELO L.A., TAFANGY P.B. Paludisme sur les Hautes Terres centrales de Madagascar : stratégies de lutte. *Méd Trop*, 2006, **66**, 504-512.

RABEARIMISA A.F., RAHENINTSOA R., RAKOTOARINDRASATA M.H., RASOANINDRAINY S., RASOLOFOMANANA H., RAVAOZANANY N., RAZAFINDRABE L., RAZAFINDRABE N.T., WOUTERS A. *Connaissances, Attitudes, Croyances, Pratiques et Coûts relatifs aux soins de la femme enceinte et de l'enfant*. MINSANPFPS, UNICEF : Antananarivo, 2008. 100 p.

RABEZANAHARY H.M., RASON M.-A., CAROD J.-F., RANDRIANARIVELOJOSIA M. Cas clinique sur le paludisme. *Rev Franc Lab*, 2009, **414**, 67-68.

RABEZANAHARY H.M., ANDRIANARIVELO A.M., RAFALIMANANA C., RASOAMIALY RAZANAKOLONA L., RASAMINDRAKOTROKA A. Cas de paludisme diagnostiqués à l'unité de parasitologie du CHU de l'hôpital Joseph-Ravoahangy-Andrianavalona d'Antananarivo (Madagascar) de 2005 à 2008. *Cahiers Santé*, 2010, **20**, (1), 49-50.

RAHARIMALALA L., RABARISON P., LEPERS-RASON M.D., LEPERS J.P., RAMAMBANIRINA L., RASON M.A., JAMBOU R., ROUX J. Chimiorésistance et stratégie thérapeutique. *Cahiers Santé*, 1995, **5**, 389-391.

RAKOTOARIVELO R.A., RAVELOSON H.F.R., ANDRIANASOLO R., RAZAFIMAHEFA S.H., RANDRIA M.J.D. Aspects cliniques et thérapeutiques du



paludisme grave de l'adulte en milieu hospitalier à Antananarivo, Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot*, 2009, **102**, (4), 215-216.

RAKOTOMANANA F., JEANNE I., DUCHEMIN J.B., PIETRA V., RAHARIMALALA L., TOMBO M.L., ARIEY F. Approche géographique dans la lutte contre le paludisme dans la région des Hautes Terres Centrales à Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar*, 2001, **67**, 27-30.

RAKOTONJANABELO L.A. Situation du paludisme à Madagascar. *Cahiers Santé*, 1995, **5**, 358-361.

RALISIMALALA A., RAKOTOBÉ P. (dir.). *Prise en charge à domicile des enfants fébriles palustres à Toamasina I : comportement des mères*. 138 p. Thèse de doctorat : Médecine. Antananarivo : Université d'Antananarivo, 2002.

RANDRIAMANANTENA A., RANDRIANASOLO L., VONIMPAISOMIHANTA J.-A., TAFANGY P.B., BAYANT Z., RANDRIANARIVELOJOSIA M. Efficacité thérapeutique de l'amodiaquine dans le traitement du paludisme à Madagascar. *Cahiers Santé*, 2007, **17**, (2), 75-78.

RANDRIANARIVELOJOSIA M. *Médicaments antipaludiques : outil majeur pour l'élimination du paludisme à Madagascar* : Atelier Paludisme organisé à Antananarivo du 19 février au 30 mars 2007. Antananarivo : IPM, 2007. 62 p.

RANDRIANARIVELOJOSIA M., RAVELOSON A., RANDRIAMANANTENA A., JULIANO J.J., ANDRIANJAFY T., RAHARIMALALA L.A., ROBERT V. Lessons learnt from the six decades of chloroquine use (1945-2005) to control malaria in Madagascar. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 2009, **103**, 3-10.

RANDRIANASOLO L., TAFANGY P.B., RAHARIMALALA L.A., RATSIMBASOA A.C., RANDRIAMANANTENA A., RANDRIANARIVELOJOSIA M. Utilisation du test de diagnostic rapide du paludisme à Madagascar : étude préliminaire en 2003. *Cahiers Santé*, 2007, **17**, (2), 69-73.

RATSIMBASOA A., RANDRIAMANANTENA A., RAHERINJAFY R., RASOARILALAO N., MENARD D. Which malaria rapid test for Madagascar? Field and laboratory evaluation of three tests and expert microscopy of samples from suspected malaria patients in Madagascar. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, **76**, (3), 481-485.

RAVOAHANGIMALALA R.O., RANDRIANAMBININTSOA F.J., TCHUINKAM T., ROBERT V. Paludisme en milieu urbain d'altitude à Antananarivo, Madagascar :

bioécologie d'*Anopheles arabiensis*. *Bull Soc Pathol Exot*, 2008, **101**, (4), 348-352.

RAZANAMPARANY M.S., RANDRIAMIHARISOA F.A., RAZANAMPARANY N.J.D., RAMIALIMANANA V. L'épidémie de paludisme à Antananarivo de 1983 à 1994 vue à travers le service de Pédiatrie A de l'Hôpital général de Befelatanana. *Cahiers Santé*, 1995, **5**, 382-385.

ROBERT V., PETRARCA V., COLUZZI M., BOUDIN C., CARNEVALE P. Etude des taux de parturité et d'infection du complexe *Anopheles gambiae* dans la rizière de la vallée du Kou, Burkina Faso. In *Le Paludisme en Afrique de l'Ouest*. Paris : ORSTOM, 1991, p. 17-35.

ROSENBERG R. *Plasmodium vivax* in Africa : hidden in plain sight? *TRENDS Parasitol*, 2007, **23**, (5), 193-196.

ROUSSET J.-J. *Maladies parasitaires*. Paris : Masson, 1995. 192 p.

SAHONDRA HARISOA L.J., PIETRA V., TOMBO M.L., ALBONICO M., RANAIVO L.H., DE GIORGI F., RAZANAKOLONA J., D'ANCONA F.P., SABATINELLI G., RAVELOSON A., MODIANO D., RAKOTONDRAMARINA D. Système de surveillance épidémiologique et d'alerte du paludisme sur les Hautes Terres Centrales de Madagascar : résultats 1999-2000. *Arch Inst Pasteur Madagascar*, 2001, **67**, 21-26.

SAÏSSY J.-M. *Paludisme grave*. Rueil-Malmaison : Arnette, 2001. 262 p.

SOUMARE M., SEYDI M., DIOP S.A., DIOP B.M., SOW P.S. Neuropaludisme de l'adulte à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann de Dakar, Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot*, 2008, **101**, (1), 20-21.

TOURNAMILLE C. Bases moléculaires et relations structure-fonction des antigènes de groupe sanguin Duffy : récepteur de chimiokines et de *Plasmodium vivax*. *Transf Clin Biol*, 2000, **7**, (5), 497-509.

UICN, PNUE, WWF. *Madagascar : Profil de l'environnement*. Royaume-Uni : UICN, Gland, Suisse et Cambridge, 1990. 436 p.

UMC : Centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments. *Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments : guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance*. Suède : UMC, 2000. 31 p.



UNCTAD. *The Least Developed Countries Report 2010*. Genève : UNCTAD, 2010. 258 p.

UNICEF. *The state of the world's children*. New York : UNICEF, 2009. 92 p.



TABLE DES MATIÈRES

CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES	2
REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
LE PALUDISME	13
1. LES PARASITES ET LEUR CYCLE.....	13
1.1 Cycle chez l'Homme	13
1.1.1 La phase hépatique.....	13
1.1.2 Le cycle érythrocytaire	14
1.1.3 Amorce du cycle sporogonique	14
1.2 Cycle chez le moustique.....	14
2. LES VECTEURS	15
2.1 Biologie des anophèles.....	16
2.1.1 Les stades aquatiques	16
2.1.2 Le stade adulte ou imago.....	17
2.2 Comportement des anophèles adultes.....	17
3. CLINIQUE	18
3.1 Accès de primo-invasion	19
3.2 Accès palustre à fièvre périodique	19
3.3 Accès grave.....	19
MADAGASCAR	21
1. DONNEES GEOGRAPHIQUES	21



2.	CLIMAT ET VEGETATION	22
2.1	Les grands domaines climatiques à Madagascar	22
2.2	La végétation.....	23
2.2.1	La région orientale.....	23
2.2.2	La région occidentale	24
3.	POPULATION	26
3.1	A propos des origines des Malgaches	26
3.2	Les ethnies.....	27
3.3	Quelques données démographiques.....	28
4.	DECOUPAGE ADMINISTRATIF ET REPARTITION DE LA POPULATION.....	29
5.	SITUATION SOCIO-ECONOMIQUE	31
6.	SANTE	32
6.1	Les structures sanitaires publiques	32
6.2	Le secteur pharmaceutique.....	32
6.2.1	Organisation	32
6.2.2	Les acteurs du circuit de distribution	33
6.3	OMD et santé.....	34
LE PALUDISME A MADAGASCAR.....		36
1.	HISTORIQUE DU PALUDISME A MADAGASCAR	36
2.	VECTEURS ET PARASITES PRESENTS SUR L'ILE.....	38
2.1	Les vecteurs	38
2.1.1	Le complexe <i>Anopheles gambiae</i> (<i>Anopheles gambiae s.l.</i>)	39
2.1.1.1	Gîtes larvaires	41
2.1.1.2	Préférences trophiques et lieux de repos	42
2.1.2	<i>Anopheles funestus</i>	42
2.1.2.1	Le groupe <i>funestus</i>	42
2.1.2.2	Distribution et gîtes larvaires d' <i>An. funestus</i>	43
2.1.2.3	Préférences trophiques et lieux de repos	44
2.1.3	<i>Anopheles mascarensis</i>	44
2.2	Les parasites	44



2.2.1	Les espèces plasmodiales présentes à Madagascar	44
2.2.2	Paludisme et antigène Duffy	45
3.	PALUDISME ET FACIES EPIDEMIOLOGIQUES	46
3.1	Définition du faciès épidémiologique	46
3.2	Les régions naturelles de l'Afrique	47
3.3	Modalités de transmission du paludisme et faciès épidémiologiques en Afrique et à Madagascar	48
3.3.1	Transmission permanente.....	49
3.3.2	Transmission saisonnière longue	49
3.3.3	Transmission saisonnière courte	50
3.3.4	Transmission sporadique	51
3.3.5	Zones sans paludisme	51
3.4	Modifications anthropiques de l'environnement	52
3.4.1	La déforestation	52
3.4.2	La riziculture irriguée	52
3.4.3	L'urbanisation	53
3.5	Conclusion.....	54
	LA LUTTE ANTIPALUDIQUE	56
1.	FACIES EPIDEMIOLOGIQUES ET STRATEGIES DE LUTTE ANTIPALUDIQUE	56
2.	LA PRISE EN CHARGE DES CAS	60
2.1	Diagnostic : les tests de diagnostic rapide (TDR).....	60
2.1.1	Principe	60
2.1.2	Choix des TDR appropriés.....	62
2.2	Traitement	63
2.2.1	Les associations thérapeutiques à base d'artémisinine ou ACT (Artemisinin-based Combination Therapy)	63
2.2.1.1	L'artémisinine et ses dérivés.....	66
2.2.1.2	Différentes options en matière d'ACT	69
2.2.1.3	Utilisation des ACT à Madagascar	73
2.2.2	Traitement du paludisme grave	74
3.	LA PREVENTION.....	76



3.1	Le traitement préventif intermittent (TPI) chez la femme enceinte	.76
3.2	L'utilisation des moustiquaires	78
4.	PALUDISME : CONNAISSANCES, ATTITUDES ET PRATIQUES DES POPULATIONS	79
4.1	Connaissances sur le paludisme	80
4.2	La prévention du paludisme	81
4.2.1	Les moustiquaires	81
4.2.1.1	Connaissances et attitudes	81
4.2.1.2	Pratiques	83
4.2.2	Moyens alternatifs ou complémentaires à l'utilisation de la moustiquaire	83
4.2.3	Le recours à des procédés populaires	84
4.3	Soins au nouveau-né (âgé de moins de 28 jours) et à l'enfant malade	84
4.3.1	Soins au nouveau-né malade	84
4.3.1.1	Connaissances	84
4.3.1.2	Pratiques de soins en cas de maladie néonatale	85
4.3.2	Soins aux enfants de moins de cinq ans malades	87
4.3.2.1	Connaissances	87
4.3.2.2	Les pratiques de soins	88
	CONCLUSION	91
	ANNEXES	98
	BIBLIOGRAPHIE	103
	TABLE DES MATIERES	114
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	118
	TABLE DES TABLEAUX	119



TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	15
Figure 2 : Cycle biologique des anophèles.	18
Figure 3 : Climats et végétation de Madagascar.....	25
Figure 4 : Provinces et villes de Madagascar.....	25
Figure 5 : Végétation de Madagascar.....	26
Figure 6 : Distribution de la population par région.....	30
Figure 7 : Distribution des espèces du complexe <i>Anopheles gambiae</i>	40
Figure 8 : Distribution d' <i>Anopheles funestus</i>	43
Figure 9 : La végétation en Afrique.	48
Figure 10 : Les faciès épidémiologiques du paludisme à Madagascar.	55
Figure 11 : Stratégies de lutte par faciès épidémiologique.....	57
Figure 12 : Localisation des Hautes Terres centrales et des marges.....	58
Figure 13 : Résultat d'un TDR associant la recherche d'antigènes HRP2 et de pLDH pan-spécifique.....	63
Figure 14 : Structure chimique de l'artémisinine.	66
Figure 15 : Posologie du Coartem® Novartis Pharma.	72



TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les 22 régions de Madagascar et leurs provinces d'appartenance.	29
Tableau 2 : Exemples de tests de diagnostic rapide.....	61
Tableau 3 : Réponse thérapeutique chez les patients atteints de paludisme non compliqué à <i>Plasmodium falciparum</i> à Madagascar (2001-2004).....	65
Tableau 4 : Présentations et pharmacocinétique des dérivés de l'artémisinine.	68
Tableau 5 : Posologie pour l'association fixe artésunate plus amodiaquine. ..	71
Tableau 6 : Posologie pour les comprimés d'artésunate et d'amodiaquine co-emballés.	71

