

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 juin 2022

Par

Léa SERALY

Né(e) le 21 août 1995 à Limoges

Le paludisme à Madagascar

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

Mme. Christelle POUGET, Maître de conférence

M. Bertrand COURTIOUX, Professeur des universités

Mme. Stéphanie MEYNIER MICHEL, Docteur en pharmacie

Mme. Voa Ratsimbazafy, Pharmacien praticien hospitalier

Président

Juge

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 juin 2022

Par Léa SERALY

Né(e) le 21 août 1995 à Limoges

Le paludisme à Madagascar

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

Mme. Christelle POUGET, Maître de conférence

M. Bertrand COURTIOUX, Professeur des universités

Mme. Stéphanie MEYNIER MICHEL, Docteur en pharmacie

Mme. Voa Ratsimbazafy, Pharmacien praticien hospitalier

Président

Juge

Juge

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme COOK-MOREAU Jeanne Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. FROISSARD Didier Botanique et cryptogamie

Mme JAMBUT Anne-Catherine (*) Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

Remerciements

À Madame Christelle Pouget, Maître de conférence,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury, pour votre pédagogie et pour les cours que vous nous avez enseignés. Soyez assurée de ma reconnaissance.

À Monsieur Bertrand Courtioux, Professeur des universités et Doyen de la faculté de pharmacie de Limoges,

Il me tenait à cœur de vous avoir en directeur de thèse avant même d'avoir choisi mon sujet. Vous avez toujours été présent et à l'écoute auprès de vos étudiants et je vous en remercie. Merci pour vos cours passionnants. Merci de me faire l'honneur d'encadrer ce travail et de m'accorder de votre temps.

À Madame Voa Ratsimbazafy, Pharmacien praticien hospitalier,

Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury de thèse.

À Madame Stéphanie Meynier, Docteur en pharmacie,

Steph, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour tout ce que tu m'as appris. Je t'admire pour ton calme dans toutes les circonstances. Avoir pu travailler avec toi fut un honneur, tu as toujours été à l'écoute. J'espère qu'un jour on travaillera de nouveau ensemble.

À Madame Catherine Fagnère et Monsieur Jean-Luc Duroux,

Je tenais à vous remercier pour vos enseignements toujours très intéressants et de l'écoute dont vous avez fait preuve durant toutes nos années d'études. Je vous remercie pour votre implication auprès des étudiants, et d'avoir toujours soutenu nos projets à la corpo.

À l'ensemble des enseignants de la faculté de pharmacie de Limoges,

Merci pour vos enseignements et les connaissances que vous nous avez transmises.

À toutes les pharmacies, aux titulaires et aux équipes où j'ai pu travailler,

Je vous remercie de m'avoir fait grandir et d'avoir continué à m'apprendre des choses. Je remercie la **Pharmacie Centrale** de Limoges, la **Pharmacie Seraly** à Poitiers, la **Pharmacie Debest** à Boisseuil, la **Pharmacie du Vigenal** à Limoges, la **Pharmacie Gillet** à Saint-Sulpice-Les-Feuilles, la **Pharmacie de Vanteaux** à Limoges, la **Pharmacie du champ de foire** à Saint Junien, la **Pharmacie Daron** à Limoges, la **Pharmacie Coubret** à Confolens, la **Pharmacie Marceau** à Limoges, et enfin la **Pharmacie Vacarie**, merci de m'avoir acceptée et formée durant tous mes stages lors de mon cursus, et de m'avoir appris ce que je sais aujourd'hui.

Sandrine, j'aimerais te remercier tout particulièrement, tu es une personne extraordinaire. Toujours souriante, toutes ces pharmacies ne savent pas ce qu'elles ratent, mais je suis sûre que tu trouveras quelque chose. En tout cas ton rayon de soleil sera toujours là.

À ma famille,

À mes parents,

Je vous remercie de m'avoir permis d'en arriver là où j'en suis aujourd'hui, de m'avoir appris à ne jamais rien lâcher même quand je pensais ne pas y arriver. Merci d'être toujours là pour moi (malgré mon caractère parfois difficile). Maman si tu savais comme je suis fière de toi, tu m'épates tous les jours, et tu n'abandonnes jamais. Vous êtes des exemples pour moi. Je vous aime. Merci aussi à vous **Elke et Denis**.

À mes sœurs,

Julia, ma petite sœur, merci d'être toujours là pour moi. Si tu savais comme je suis fière de toi, tu seras une incroyable expert-comptable, et bientôt la mienne aussi j'espère. Sache que tu pourras toujours compter sur moi peu importe où tu seras. Merci à **Yassine** de prendre soin de toi.

Mélissa, même si tu es loin aujourd'hui et qu'on ne se donne plus trop de nouvelles, sache que tu seras toujours ma petite sœur et que je serai toujours là pour toi. J'aurais aimé que tu sois avec nous aujourd'hui. J'ai bien cru que tu allais la passer avant moi cette thèse, peut-être que ça m'a fait avancer plus vite. Et merci à **Naresh** de te rendre heureuse.

À Dado et Dadi,

Merci de vous être toujours occupé de nous, et de tout l'amour que vous portez à vos petits-enfants. Merci pour toutes ces vacances au bord de la mer, les meilleures vacances et souvenirs que j'ai. J'aurais aimé que vous soyez là, et j'espère que vous êtes fiers de moi. Je vous aime.

À mes grands-parents,

Merci pour votre soutien et vos encouragements durant mes études.

À Karim et Laki,

Merci de m'avoir donné la chance de travailler avec vous les étés et de m'avoir énormément appris. Merci pour tous les conseils que vous avez pu me donner. J'espère pouvoir un jour arriver au même niveau.

À Iliace,

Merci pour toutes ces propositions pour venir travailler à Mayotte, peut-être qu'un jour je finirai par venir. Merci pour les conseils que tu as pu me donner.

À tout le reste de ma famille, à mes oncles et mes tantes **Riaz, Chantal, Regis** (merci d'avoir toujours répondu présent à chaque fois que j'ai pu te demander de l'aide), **Nashila** ; à mes cousins et cousines : **Mayah, Reena, Pryia, Alan, Sohan, Hema, Adil, Kavi, Rémi, Charly**, merci de m'avoir toujours soutenue.

À mes amis,

À Delphine,

Ma fifine, merci de me faire autant rire et de toujours croire tout ce qu'on te dit, qu'est-ce qu'on ferait sans toi ? Et dire qu'on s'est rencontrée en P2 parce que tu me ramenaes après une soirée, et on ne s'est jamais quittée. À toutes nos séances shopping, c'est Simon et nos armoires qui ne sont jamais contents. Merci d'être toujours là pour moi depuis toutes ces années et j'espère que ça va continuer, tu es une amie en or.

À Carla,

Ma poulette, ça ne fait pas si longtemps qu'on se connaît mais ça a été une évidence entre nous, tu es comme une sœur pour moi même si parfois on se chamaille pour des histoires bêtes, mais bon c'est un peu comme ça entre sœurs aussi. Je suis fière de t'avoir dans ma vie, et en plus tu es toujours partante pour me suivre dans mes bêtises, qu'est-ce que je ferais sans toi. Je t'aime ma poulette !

À Inès,

Déjà merci à toi d'avoir corrigé cette thèse, mais aussi pour toutes ces dictées pour sauver mon orthographe, et pour ce super Bescherelle spécial Léa. Merci d'avoir toujours été là pour écouter mes histoires. Merci d'être la voix de la raison et d'être toujours là pour moi. J'espère que cette nouvelle aventure qui t'attend est prête, par ce que tu vas tout défoncer ! Je suis sûre que ça va être un super salon de thé ! En tout cas sache que tu pourras compter sur moi.

À Thomas,

Mon super binôme de la com, on en a fait des choses ensemble. Merci d'avoir été notre Sam pendant toutes ces soirées avant de toi aussi sombrer du mauvais côté, on est bien embêtés ! Merci d'être toujours là pour tout le monde et de toujours prendre soin de nous tous. J'espère que l'année prochaine tu me feras découvrir la Coing avec toi.

À Simon,

Merci à toi de n'avoir eu qu'un seul VP com. On n'est pas souvent d'accord tous les deux mais ça me va. Merci pour ton humour et toutes ces blagues que je ne comprends pas. Merci pour vos engueulades en soirées, sans ça, ce ne serait pas une bonne soirée. Merci d'être notre super chauffeur quand on part en vacances, mais il va bientôt falloir passer le permis poids lourds, le « captar » va devenir un peu petit. Bref merci d'être un si bon ami !

À Fanny,

Ma colloque de chambre, à nos prochaines vacances, mais j'espère qu'on finira par avoir chacune la nôtre. Merci pour ta joie de vivre et pour nous faire découvrir le monde. Continue de partir en vacances tu as bien raison. J'espère que tu trouveras quelqu'un pour t'accompagner dans tes futurs voyages.

À Marie,

Ma petite Marie, on a commencé toutes les deux. À tous nos rattrapages interminables et aux virées imprévues à Charroux sur un coup de tête deux jours avant les examens, mais qu'est-ce qu'on a pu rigoler. Merci d'être toujours pleine de joie.

À Pascaline,

Merci Pasca d'être tout simplement toi, de ne pas avoir de filtre parce que parfois ça fait du bien. C'est un peu grâce à toi que je suis là aujourd'hui, merci de m'avoir fait réciter par cœur mes cours pour les rattrapages, d'avoir été patiente malgré ma concentration proche de zéro. À toutes nos soirées pour ne pas dormir seule, d'ailleurs ça fait bien longtemps. Merci de faire partie de ma vie.

À Valentin,

Mon Val, qu'est-ce qu'on ferait sans toi ? Finis vite ton tour de France des pharmacies, et reviens un peu vers nous tu nous manques. T'inquiète ici aussi il y a du boulot et surtout il y a nous !

À Clarisse,

Ma Cla, à tous nos cafés foireux aux halles, à toutes ces embuscades, tu vas me manquer, et j'espère que ta nouvelle vie parisienne va te plaire. Mais tu ne vas pas te débarrasser si vite de moi, je viendrai te voir très vite ne t'inquiète pas. En tout cas merci à Ameli de prendre soin de toi et tes chouchous.

À Marie-Sarah,

Merci de me faire toujours autant rire et de croire tout ce que l'on te dit, ne change surtout pas, et garde toujours ton sourire.

À Alex,

Mon petit Alex, merci de me poser toujours autant de questions et de me faire confiance. Merci car tu m'apprends toi aussi des choses tous les jours avec toutes tes interrogations, tu me permets de me replonger dans mes cours. Tu es devenu un très bon ami, merci.

À Mélanie,

Ma Mélanignht, merci de nous avoir fait autant rire pendant ces années de corpo. Je suis ravie d'avoir fait ta connaissance.

Au reste de ma promo, Merci de m'avoir permis de passer de si belles années étudiantes.

À mes années étudiantes,

À Fafa,

Merci d'être là pour nous tous et d'être toujours à l'écoute. Tu es notre deuxième maman. Je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien. La corpo sans toi n'aurait pas été pareille. Merci pour tout. Et merci d'avoir supporté tous nos projets farfelus.

Aux vieux,

Damien, Matthieu, Arnaud, Darthoux, Marjo, Justine, Titi, Pierre-Marie, merci de nous avoir fait découvrir le monde associatif, le réseau ANEPF, et la Fête.

À l'ACE2MPL,

À toi qui m'a tant appris et apporté, qui m'a fait grandir et fait rencontrer des gens merveilleux. Je suis fier d'avoir pu faire partie de cette association incroyable, Merci.

Et enfin à toi Antoine,

Merci pour ton soutien et ta patience. Tu vas enfin ne plus entendre parler de cette thèse. Merci d'être à mes côtés et de partager ma vie, j'ai beaucoup de chance de t'avoir. Merci de me remotiver quand ça ne va pas, de toujours croire en moi et de me rappeler chaque jour que je peux y arriver. À tous nos futurs projets. Je t'aime.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	19
I. Descriptions et généralités.....	20
I.1. Le paludisme	20
I.1.1. Agents pathogènes et vecteurs	20
I.1.1.1. <i>Plasmodium falciparum</i>	20
I.1.1.2. <i>Plasmodium vivax</i>	20
I.1.1.3. <i>Plasmodium ovale</i>	21
I.1.1.4. <i>Plasmodium malariae</i>	22
I.1.1.5. <i>Plasmodium knowlesi</i>	22
I.1.2. Vecteur et transmission	23
I.1.3. Épidémiologie	23
I.1.4. Le cycle.....	24
I.1.4.1. Chez l'Homme, cycle asexué ou schizogonique.....	24
I.1.4.1.1. Phase hépatique ou exoérythrocytaire	24
I.1.4.1.2. Phase sanguine ou érythrocytaire	25
I.1.4.2. Chez l'anophèle femelle, cycle sexué ou sporogonique	25
I.1.5. Physiopathologie	25
I.1.6. Clinique.....	26
I.1.6.1. Accès palustre simple	26
I.1.6.1.1. Phase d'incubation	26
I.1.6.1.2. Phase d'invasion	26
I.1.6.2. Accès grave	27
I.1.6.3. Autres complications.....	30
I.1.6.3.1. Paludisme viscéral évolutif (PVE).....	30
I.1.6.3.2. Splénomégalie palustre hyperréactive (SPH).....	30
I.1.6.3.3. Fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH)	30
I.1.6.3.4. Néphrite quartane.....	30
I.1.6.4. Formes cliniques particulières.....	31
I.1.6.4.1. Paludisme de l'enfant	31
I.1.6.4.2. Paludisme de la femme enceinte	31
I.1.6.4.3. Paludisme transfusionnel ou post-transplantation.....	31
I.1.6.4.4. Paludisme chez une personne immunodéprimée	31
I.1.7. Diagnostic	32
I.1.7.1. Les techniques de référence.....	32
I.1.7.1.1. La goutte épaisse	32
I.1.7.1.2. Le frottis mince	32
I.1.7.2. Les autres techniques	33
I.1.7.2.1. Les tests immunochromatographiques de diagnostic rapide (TDR).....	33
I.1.7.2.2. La biologie moléculaire.....	33
I.1.7.2.2.1. Les tests sérologiques de détection d'anticorps spécifiques	33
I.1.7.2.2.2. Les techniques d'amplification génique	34
I.1.8. Prévention.....	34
I.1.8.1. Prévention individuelle	34
I.1.8.1.1. Protection personnelle antivectorielle (PPAV).....	35
I.1.8.1.2. Chimio prophylaxie du paludisme.....	35

I.1.8.1.3. Traitement de réserve ou traitement présomptif d'urgence.....	37
I.1.8.2. Prévention collective	38
I.1.9. Traitement.....	38
I.1.9.1. Prise en charge d'un accès simple	40
I.1.9.1.1. Infection à <i>Plasmodium falciparum</i>	40
I.1.9.1.2. Infection aux autres <i>Plasmodium</i> (<i>vivax, ovale, malariae, knowlesi</i>).....	43
I.1.9.2. Prise en charge d'un accès grave.....	44
I.1.9.3. Résistance aux antipaludiques	45
I.2. Madagascar.....	45
I.2.1. Géographie	45
I.2.2. Climat.....	46
I.2.3. Végétation.....	47
I.2.4. Population et profil socio-économique.....	48
I.2.5. Système de santé.....	49
I.2.5.1. Le régime de sécurité sociale	49
I.2.5.2. Les structures de soins	50
II. Le paludisme à Madagascar.....	52
II.1. Historique (41,42).....	52
II.2. Faciès épidémiologique.....	54
II.3. Modification avec le climat	56
II.4. Pratiques locales	57
II.5. La lutte antipaludique à Madagascar	59
II.5.1. Plan de santé (45)	59
II.5.1.1. Axe 1 : renforcer la gestion et la coordination du programme	60
II.5.1.2. Axe 2 : améliorer la gestion du stock ainsi que l'approvisionnement.....	60
II.5.1.3. Axe 3 : consolider la prévention	61
II.5.1.3.1. Gestion Intégrée des Vecteurs (GIV)	61
II.5.1.3.2. Moustiquaires Imprégnées D'Insecticides (MID).....	62
II.5.1.3.3. Aspersions Intra Domiciliaires (AID).....	63
II.5.1.3.4. Traitement Préventif Intermittent (TPI) (45,50,51).....	64
II.5.1.4. Axe 4 : renforcer la prise en charge	65
II.5.1.4.1. Le diagnostic	66
II.5.1.4.2. Les traitements	66
II.5.1.5. Axe 5 : améliorer les services offerts aux populations	67
II.5.1.6. Axe 6 : renforcer la communication.....	67
II.5.1.7. Axe 7 : améliorer la surveillance	69
II.5.1.8. Axe 8 : améliorer le suivi et l'évaluation	70
II.5.2. Les résultats attendus	71
III. Vers de nouvelles thérapeutiques.....	73
III.1. L' <i>Artemisia annua</i>	73
III.1.1. Généralités sur la plante.....	73
III.1.1.1. Historique de l'artémisinine	73
III.1.1.2. Description morphologique	74
III.1.1.3. Culture.....	75
III.1.1.4. Utilisation.....	76
III.1.1.5. Composition chimique.....	76
III.1.1.6. Méthode d'obtention des différentes molécules.....	78

III.1.1.6.1. La dihydroartémisinine	78
III.1.1.6.2. L'artésunate	79
III.1.1.6.3. L'artéméther	79
III.1.2. Autres usages.....	79
III.1.3. L'entreprise Bionexx	79
III.2. Le vaccin contre le paludisme	81
III.2.1. Quel est ce vaccin ?	81
III.2.2. Comment fonctionne-t-il ?.....	81
III.2.3. Description de l'essai clinique	82
Conclusion	84
Références bibliographiques	85
Annexes	90
Serment De Galien	95

Table des illustrations

Figure 1 : Répartition des cas à <i>Plasmodium falciparum</i> (2)	20
Figure 2 : Répartition des cas à <i>Plasmodium vivax</i> (2).....	21
Figure 3 : Répartition des cas à <i>Plasmodium ovale</i> (2)	21
Figure 4 : Répartition des cas à <i>Plasmodium ovale</i> (2)	22
Figure 5 : Répartition des cas à <i>Plasmodium knowlesi</i> (2).....	22
Figure 6 : Cycle parasitaire du <i>Plasmodium</i> (8).....	24
Figure 7 : Goutte épaisse de <i>Plasmodium falciparum</i> (grossissement x100) (2)	32
Figure 8 : Frottis sanguin de <i>Plasmodium falciparum</i> (grossissement x1000) (2).....	33
Figure 9 : Recommandations concernant la prophylaxie du paludisme (18).....	34
Figure 10 : Traitement du Paludisme (20)	39
Figure 11 : Carte des reliefs à Madagascar (29)	45
Figure 12 : Carte climatique de Madagascar (30).....	46
Figure 13 : Carte de la répartition de la végétation à Madagascar (32).....	47
Figure 14 : Carte de la densité de population (en 2004) à Madagascar (33)	48
Figure 15 : Organisation des structures de soins	50
Figure 16 : Frise chronologique du paludisme à Madagascar	53
Figure 17 : Faciès épidémiologique du paludisme à Madagascar (43)	54
Figure 18 : Incidence du paludisme à Madagascar (pour 1000 personnes à risques) (46)...	55
Figure 19 : Taux de mortalité dans la population globale liés au paludisme (45).....	55
Figure 20 : Évolution de l'incidence mensuelle du paludisme et des paramètres climatiques à Madagascar entre 2013 et 2016 (45).....	56
Figure 21 : Épandage de produits larvicides par drones dans les champs agricoles aquatiques (49).....	62
Figure 22 : Visuel d'explication de l'utilisation des Moustiquaires Imprégnées D'insecticides (MID), « dormir sous une moustiquaire chaque nuit et toute l'année fait partie de la protection de votre famille contre le paludisme » (49).....	62
Figure 23 : Campagne d'Aspersion Intra-Domiciliaires (CAID) (49)	63
Figure 24 : Campagne d'Aspersion Intra-Domiciliaires (CAID) (49)	64
Figure 25 : Exemple de médicament présent à Madagascar pour le Traitement Préventif Intermittent (TPI).....	65
Figure 26 : Réalisation d'un POC (Point-Of-Carte) test pour le dosage du G6PD (52)	67
Figure 27 : Exemple d'affiche de communication « Couvrir l'eau stagnante, enlever les buissons, toujours bien nettoyer les alentours des habitations » (49)	68

Figure 28 : Exemple d'affiche de communication « Dormez toutes les nuits et toute l'année sous une moustiquaire pour vous protéger, vous et votre famille du paludisme » (49).....	68
Figure 29 : Exemple d'affiche de communication « Rendez-vous dans un centre de santé dès que vous avez de la fièvre » (49).....	69
Figure 30 : Exemple d'affiche de communication « diagnostic d'un paludisme sévère, les symptômes sont les suivants : température qui ne baisse pas, convulsion, des vomissements sans arrêt, inconscience » (49).....	69
Figure 31 : Évolution prévisionnelle de l'élimination du paludisme dans les districts (45).....	71
Figure 32 : Processus lors de la première extraction de l'artémisinine (54)	74
Figure 33 : Illustration botanique de l' <i>Artemisia annua</i> (58).....	75
Figure 34 : Structures chimiques de certains constituants de l' <i>Artemisia annua</i> (54)	77
Figure 35 : L'artémisinine et ses principaux dérivés (54).....	78
Figure 36 : Les zones de culture de l' <i>Artemisia annua</i> de l'entreprise Bionexx (59)	80
Figure 37 : Évolution de la production d' <i>Artemisia annua</i> de la société Bionexx.....	80
Figure 38 : Schéma de la protéine recombinante RTS,S (63).....	81
Figure 39 : Liste des sesquiterpénoïdes présent dans <i>Artemisia annua</i>	91
Figure 40 : Liste des monoterpènes et diterpénoïdes présent dans <i>Artemisia annua</i>	92
Figure 41 : Liste des triterpénoïdes présent dans <i>Artemisia annua</i>	92
Figure 42 : Liste des coumarines présent dans <i>Artemisia annua</i>	92
Figure 43 : Liste des aliphatiques et énynes présent dans <i>Artemisia annua</i>	92
Figure 44 : Liste des flavonoïdes présent dans <i>Artemisia annua</i>	93
Figure 45 : Liste des autres composés présent dans <i>Artemisia annua</i>	94

Table des tableaux

Tableau 1 : Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à <i>Plasmodium falciparum</i> . (12).....	28
Tableau 2 : Critères du paludisme grave d'importation de l'enfant à <i>Plasmodium falciparum</i> . (12).....	29
Tableau 3 : Médicaments pour la chimioprophylaxie du paludisme (19).....	36
Tableau 4 : Traitements antipaludiques présomptifs d'urgence (19).....	38
Tableau 5 : Traitements pour la prise en charge d'un accès simple à <i>Plasmodium falciparum</i> (2,20–22).....	40
Tableau 6 : Traitements pour la prise en charge d'un accès simple aux autres <i>Plasmodium</i> (2,20–22).....	43
Tableau 7 : Traitements pour la prise en charge d'un accès grave à <i>Plasmodium</i> (2,20–22).....	44
Tableau 8 : Nombre de districts ciblés par les distributions de MID par année (45).....	63
Tableau 9 : Tableau du médicament utilisé pour le Traitement Préventif Intermittent (TPI)..	65
Tableau 10 : Objectifs et interventions prévus pour la lutte antipaludique selon la stratification (45).....	72
Tableau 11 : Classification scientifique de l' <i>Artemisia annua</i>	74
Tableau 12 : Résultats obtenus lors de l'essai clinique chez les enfants	82
Tableau 13 : Résultats obtenus lors de l'essai clinique chez les jeunes nourrissons.....	83

Introduction

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde, et par conséquent un problème de santé publique majeur au niveau mondial. Elle a touché plus de 241 millions de personnes en 2020, avec 627 000 décès imputables à cette infection parasitaire. C'est la première cause de mortalité infantile dans le monde.

Le paludisme est transmis par la piqûre des anophèles avec comme agent pathogène les plasmodiums.

L'Organisation Mondiale de la Santé et ses partenaires établissent des stratégies mondiales de lutte contre le paludisme, dans le but d'endiguer la progression de cette maladie et à terme, de l'éradiquer. Elle prend en compte les spécificités épidémiologiques et socio-économiques de chaque pays. Dans ce contexte, les objectifs principaux sont de procurer un accès universel aux soins et traitements, et de développer des actions de sensibilisation et d'éducation, de dépistage, de diagnostic et de suivi, ciblées vers les populations à risque, et ceci de façon cohérente et harmonisée. Des fonds importants ont par ailleurs été débloqués par différentes instances publiques et privées.

Afin de pallier les résistances acquises à certains médicaments à travers les années, le développement de nouvelles thérapies est primordial, ainsi que l'investissement pour renforcer la santé publique et la surveillance épidémiologique des pays endémiques. La recherche est aujourd'hui très importante, et l'élaboration d'un vaccin performant est un enjeu majeur à l'heure actuelle.

Le continent le plus touché est l'Afrique, et l'île de Madagascar n'y échappe pas.

En s'appuyant sur les recommandations de l'OMS, le gouvernement malgache a développé un plan de lutte national pour permettre à toutes les populations, excentrées sans accès aux soins, ou aux personnes les plus démunies, d'être prises en charge convenablement.

C'est un enjeu majeur pour l'île comme pour les autres pays touchés car c'est un frein considérable à leur développement économique. La maladie pèse lourd sur les foyers et le système de santé. Selon certaines études, elle pourrait ralentir la croissance du PIB d'environ 1,3 point par an dans de nombreux pays. (1)

Dans un premier temps, nous verrons les généralités sur le paludisme, son mode de transmission, son développement ainsi que la façon dont se manifeste la maladie, et les moyens de la diagnostiquer et de la traiter. Par la suite, nous aborderons l'histoire du paludisme à Madagascar et comment prend forme la lutte antipaludique sur l'île. Nous finirons sur les avancées, le potentiel de *l'Artemisia annua*, et le développement du vaccin antipaludique.

I. Descriptions et généralités

I.1. Le paludisme

I.1.1. Agents pathogènes et vecteurs

La transmission du paludisme se fait par un protozoaire du genre *Plasmodium*. Chez l'Homme nous retrouvons cinq principales espèces pouvant être responsables de pathologies humaines. Elles se différencient par leur répartition géographique, leurs critères biologiques et cliniques et leur sensibilité aux traitements. Ces cinq espèces sont : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium knowlesi*. (2)

I.1.1.1. *Plasmodium falciparum*

C'est l'espèce la plus répandue et celle mise en cause dans la majorité des formes graves et mortelles, notamment dans le neuropaludisme. Le temps d'incubation est compris entre 7 et 12 jours et dans la majorité des cas, les accès palustres auront lieu dans les 2 mois suivant le retour d'une zone infestée. Les accès tardifs sont rarement observés lors d'une infection à *Plasmodium falciparum*. C'est l'espèce où l'on retrouve le plus de résistance aux antipaludiques, et qui est responsable en France de 80 % des cas de paludisme d'importation.

On le retrouve dans les régions équatoriales et subtropicales en période chaude et humide, et il n'est pas retrouvé à des altitudes de plus de 1 500 mètres en Afrique, et 2 500 mètres en Asie. (2)



Figure 1 : Répartition des cas à *Plasmodium falciparum* (2)

I.1.1.2. *Plasmodium vivax*

Plasmodium vivax est la deuxième espèce mise en cause dans le paludisme et est plus répandue en Asie et en Amérique du Sud. On le retrouve aussi en Afrique, mais avec une prévalence beaucoup plus basse en raison de l'absence du gène codant pour le récepteur Duffy, nécessaire à l'infection par *Plasmodium vivax*, qui est absent chez une grande partie de la population africaine.

Sa période d'incubation est de 11 à 15 jours avec des rechutes appelées « accès de reviviscence » qui peuvent survenir durant les 3-4 années suivantes. Dans la plupart des cas, les affections à *Plasmodium vivax* sont bénignes. (2,3)



Figure 2 : Répartition des cas à *Plasmodium vivax* (2)

Plasmodium ovale

Très proche de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* a une période d'incubation de 15 jours au minimum et peut engendrer des rechutes tardives, jusqu'à 5 ans après l'affection. Dans la majorité des cas, les affections à *Plasmodium ovale* sont bénignes.

On le retrouve principalement en Afrique intertropicale, à l'inverse de *Plasmodium vivax*. (2)

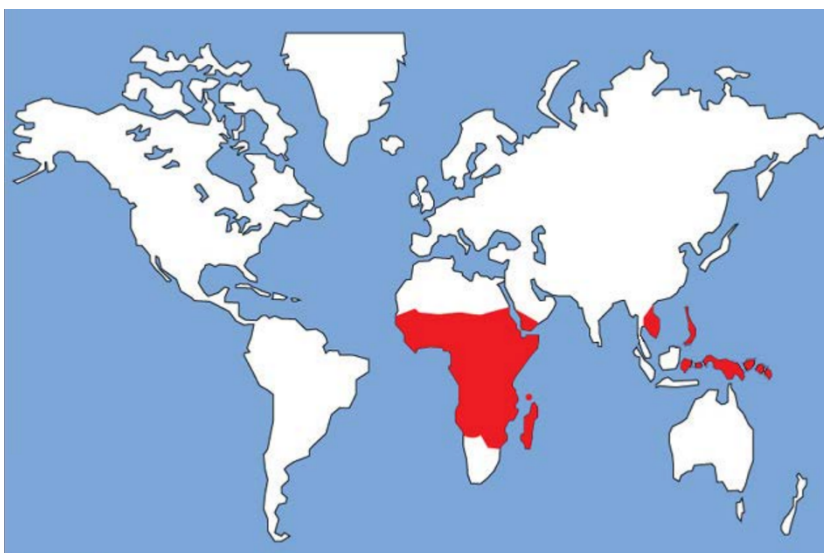


Figure 3 : Répartition des cas à *Plasmodium ovale* (2)

I.1.1.4. *Plasmodium malariae*

Contrairement aux autres espèces, *Plasmodium malariae* a une période d'incubation plus longue, allant de 15 à 21 jours avec des rechutes très tardives 20 ans après, en l'absence de traitement initial. C'est une affection bénigne mais pouvant, dans certains cas, entraîner des complications rénales.

On le retrouve de façon localisée en Amérique du Sud, en Afrique intertropicale, et en Asie du Sud-Est. (2)

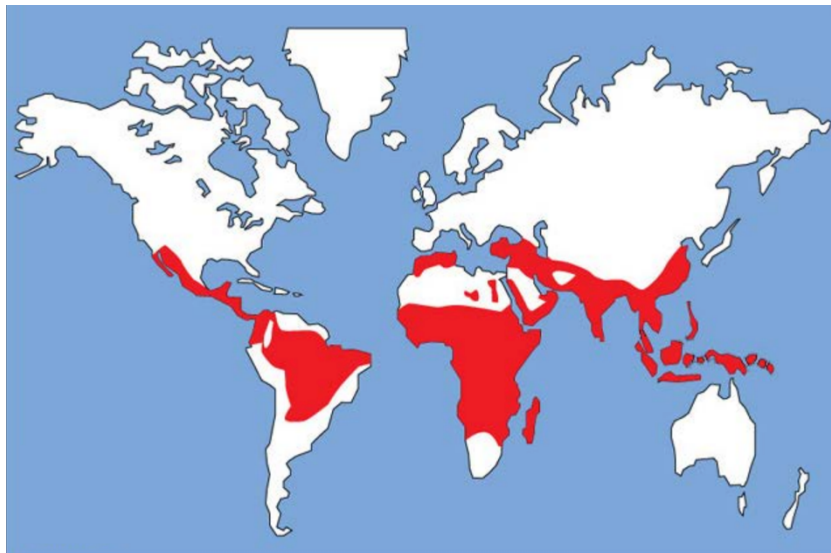


Figure 4 : Répartition des cas à *Plasmodium ovale* (2)

I.1.1.5. *Plasmodium knowlesi*

Plasmodium knowlesi est habituellement retrouvé chez les macaques dans les forêts d'Asie du Sud-Est et peut être transmis à l'Homme dans ces régions, mais les cas sont rares.

Contrairement aux autres espèces, il a un cycle érythrocytaire de 24 heures, ce qui engendre une fièvre quotidienne et non un cycle. Le plus souvent, les formes sont bénignes mais des accès graves peuvent survenir dans 10 % des cas proportionnellement à une parasitémie élevée. (2)

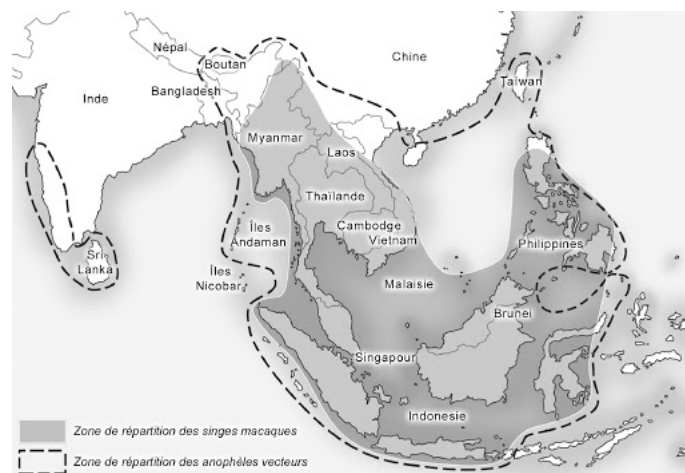


Figure 5 : Répartition des cas à *Plasmodium knowlesi* (2)

I.1.2. Vecteur et transmission

La transmission du paludisme à l'Homme se fait par la piqûre d'un moustique culicidé du genre *Anopheles*. C'est la femelle, hématophage, qui, lors de son repas sanguin (en général au coucher du soleil), transmet le parasite à l'origine du paludisme. (2)

Il existe plus de 400 espèces d'anophèles mais toutes ne sont pas capables de transmettre la maladie, et certaines sont des vecteurs plus importants du paludisme. Les espèces les plus souvent mises en cause sont les espèces préférant les repas sanguins humains, dites anthropophiles, et les espèces vivant de préférence dans les maisons, aussi appelées espèces endophiles. (2,4)

Les anophèles pondent leurs œufs dans des collections d'eau. Les larves vont s'y développer avant de devenir adultes. Leur durée de vie va dépendre de la température, de préférence entre 20° et 30° C. C'est pourquoi, dans les régions tropicales, leur développement est plus important lors de la saison des pluies en raison des températures plus élevées, des précipitations, et de l'humidité. Des pics de transmission seront alors observés durant cette période. (2,4,5)

De par son cycle, d'autres modes de contamination peuvent survenir de façon exceptionnelle, comme la transmission congénitale, par greffe d'organe ou transfusionnelle. (2)

Dans les régions où l'exposition est importante ou modérée, une immunité est développée chez les adultes après une exposition continue de plusieurs années. Cette immunité partielle n'amènera pas à une protection totale mais réduira les risques d'un accès palustre grave. C'est la raison pour laquelle, dans les zones les plus fortement exposées, les décès imputables au paludisme surviennent le plus souvent chez les jeunes enfants.

Cette immunité n'est ni totale, ni définitive : lorsque le sujet n'est plus exposé car il est expatrié d'un pays exempté de paludisme, cette dernière diminuera progressivement et le sujet sera de nouveau vulnérable lors d'une nouvelle exposition (2,4)

I.1.3. Épidémiologie

En décembre 2019, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié son rapport sur le paludisme dans le monde. Selon ce rapport, en 2018, 228 millions de cas de paludisme ont été répertoriés, contre 231 millions en 2017 et 251 millions en 2010. Concernant la mortalité, il y a eu 405 000 décès en 2018, 416 000 en 2017 et 585 000 en 2010. Sur ces 405 000 décès, 67 % concernent des enfants de moins de 5 ans en 2018. 93 % des cas de paludisme ont été observés en Afrique, soit 213 millions en 2018, et 94 % des décès y ont été reportés. (6)

On peut noter une diminution du nombre de cas et de décès liée au plan de lutte antipaludique mené par l'Organisation Mondiale de la Santé qui vise à réduire de 90 % le taux de mortalité lié au paludisme et l'incidence de la maladie d'ici 2030. (6,7)

Concernant l'agent pathogène le plus souvent rencontré, il s'agit de *Plasmodium falciparum*. Il représente en 2018 99,7 % des affections paludiques en Afrique, 71 % en Méditerranée orientale, 65 % dans le pacifique occidental, et 50 % en Asie du Sud-Est. (6)

Les 11 pays les plus touchés par le paludisme dans le monde sont le Burkina Faso, le Cameroun, le Ghana, l'Inde, le Mali, le Mozambique, le Niger, le Nigeria, l'Ouganda, la République démocratique du Congo, et la Tanzanie. Ils représentent à eux seuls 68 % des cas en 2018 (soit 155 millions). (4,6)

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les populations les plus à risques sont les jeunes enfants, les femmes enceintes, les personnes positives au VIH, les voyageurs provenant de zones non infectées, les personnes ayant vécu dans des zones d'endémie expatriées dans un autre pays et revenant dans leur pays d'origine avec leurs enfants. (2)

I.1.4. Le cycle

I.1.4.1. Chez l'Homme, cycle asexué ou schizogonique

Chez l'Homme, le cycle est divisé en deux phases, la phase exoérythrocytaire ou hépatique, qui correspond à la phase d'incubation et qui est asymptomatique, et la phase érythrocytaire ou sanguine, qui sera symptomatique.

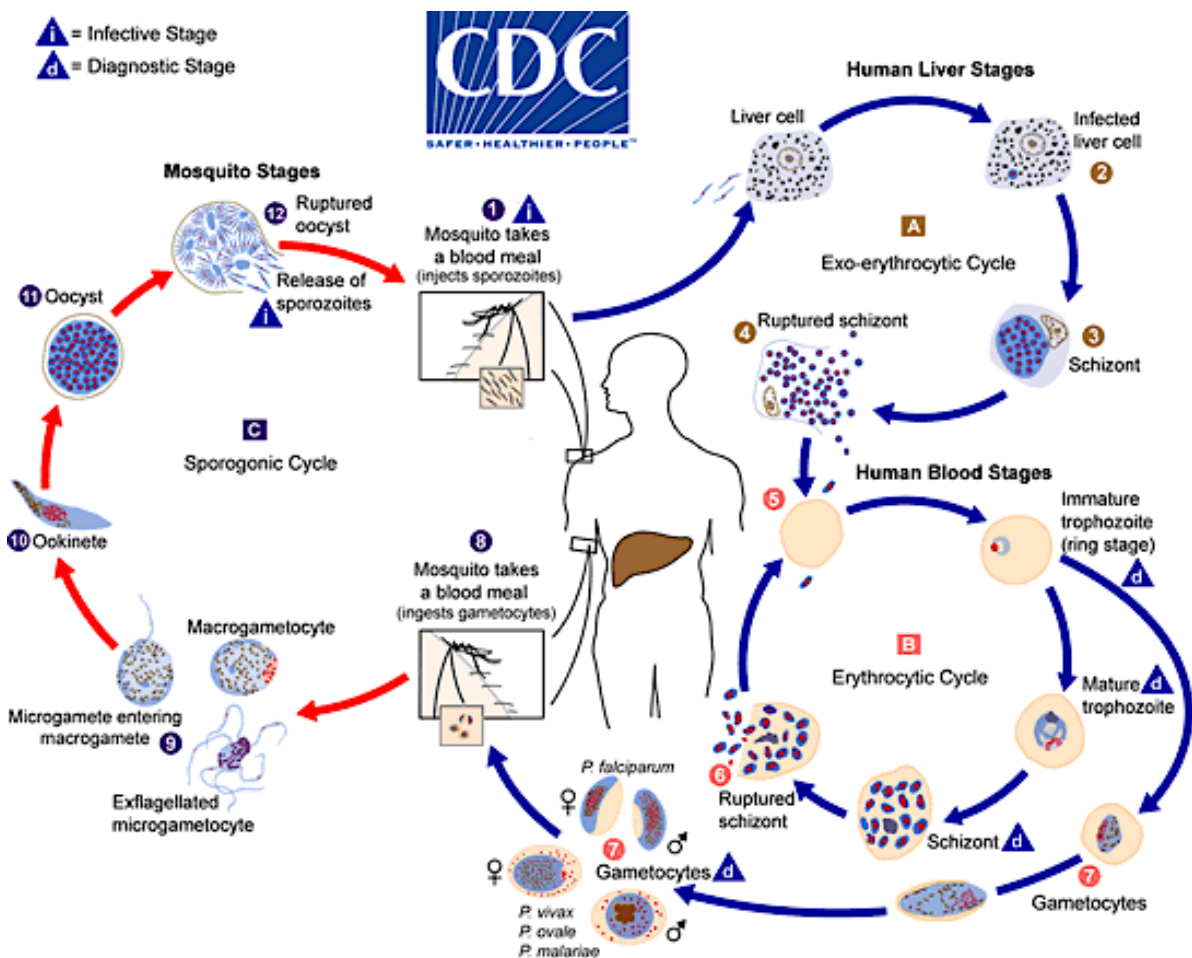


Figure 6 : Cycle parasitaire du *Plasmodium* (8)

I.1.4.1.1. Phase hépatique ou exoérythrocytaire

Lors de son repas sanguin, l'anophèle pique et injecte dans le sang des sporozoïtes, qui vont traverser la peau, la lymphe et le sang avant d'atteindre en moins de 30 minutes les hépatocytes. Une fois dans l'hépatocyte, le parasite mononucléé prend le nom de trophozoïte. Par la suite, le noyau du parasite va se diviser, afin d'obtenir des schizontes pré-érythrocytaires, qui sont multinucléés : c'est la schizogonie. Au bout de 7 à 15 jours de maturation, les schizontes pré-érythrocytaires vont éclater et libérer des mérozoïtes

uninucléés dans le sang. C'est un mécanisme unique car seuls les sporozoïtes peuvent infecter une cellule hépatique.

Lors des reviviscences tardives observées chez *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, des trophozoïtes hépatiques vont être latents. Ils sont alors appelés hypnozoïtes et seront responsables d'une schizogonie hépatique retardée, qui entrainera la libération dans le sang de mérozoïtes des semaines ou des mois suivant la piqûre. Ce mécanisme n'intervient pas avec *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, et *Plasmodium knowlesi*. (2,8)

I.1.4.1.2. Phase sanguine ou érythrocytaire

Les mérozoïtes libérés dans le sang vont ensuite pénétrer dans les érythrocytes et vont donner après maturation des trophozoïtes, puis des schizontes matures en 24 à 72 heures selon l'espèce. Ce mécanisme va détruire l'érythrocyte infecté, et libérer de nouveaux mérozoïtes qui pourront de nouveau infecter d'autres globules rouges : c'est le début d'un nouveau cycle. Cette succession de cycle va permettre d'augmenter la parasitémie : c'est la phase clinique appelée accès palustre. Le sujet va devenir fébrile. (9,10)

Lors d'une primo-invasion, les schizontes hépatiques se développent de façon asynchrone, ils ne seront pas matures en même temps, ce qui amène à une fièvre continue et irrégulière au début de la maladie. Par la suite, si le sujet n'est pas traité, il y aura une synchronisation des schizontes érythrocytaires, qui arriveront à maturité en même temps et, par conséquent, amèneront à une destruction périodique des érythrocytes. On observera alors une fièvre tierce (toutes les 48 heures) avec *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, une fièvre quarte (72 heures) pour *Plasmodium malariae*, et quotidienne (24 heures) pour *Plasmodium knowlesi*. (2)

Certains trophozoïtes vont subir une maturation et se transformer en forme sexuée ; on aura alors des gamétocytes mâles ou femelles qui circuleront dans le sang pendant quelques semaines et infecteront les anophèles lors de leurs repas sanguins. (2,8)

I.1.4.2. Chez l'anophèle femelle, cycle sexué ou sporogonique

Une fois les gamétocytes ingérés par l'anophèle femelle, ces derniers se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent. On obtient alors un ookinète qui va traverser la paroi gastrique et donner un oocyste, qui va grossir et à l'intérieur duquel seront produits des sporozoïtes en grande quantité. Cet oocyste va se rompre et libérer les sporozoïtes infectieux qui migreront dans les glandes salivaires de l'anophèle afin d'être inoculés avec la salive lors d'un repas sanguin sur son hôte. Un nouveau cycle pourra alors débuter. (2,8–10)

I.1.5. Physiopathologie

L'infection palustre aura des conséquences sur différents organes, notamment le sang, la rate ainsi que le foie.

Tout d'abord, au niveau du sang, lors de la phase érythrocytaire, une anémie va survenir due à une hémolyse qui va libérer de l'hémoglobine, ensuite transformée en bilirubine dans le foie. La surcharge au niveau rénal sera éliminée dans les urines et provoquera une hémoglobinurie. Une autre partie de l'hémoglobine sera utilisée par le parasite pour se développer et amènera à la production d'hémozoiné (un pigment) qui est toxique pour lui, et qui est en partie à l'origine de la fièvre lors de sa libération à la suite de l'éclatement des globules rouges.

Concernant la rate, elle va filtrer et détruire les hématies infectées. Elle va donc réguler la parasitémie mais aussi aggraver l'anémie, elle deviendra alors congestive, molle et hypertrophique.

Le foie quant à lui sera moins touché. En effet, la destruction des cellules hépatiques lors de la schizogonie hépatique reste faible. (2)

Pour ce qui est de l'accès grave, il est dû à la séquestration d'hématies infectées par des formes asexuées matures à *Plasmodium falciparum*, qui se fixent aux cellules endothéliales des vaisseaux de tout organe. Ceci est dû à une adhérence cellulaire entre les hématies infectées et les cellules endothéliales des vaisseaux. Cette adhérence va engendrer un ralentissement du flux sanguin, qui amènera à une hypoxie tissulaire et activera le métabolisme cellulaire de glycolyse anaérobie, et donc une acidose lactique qui entraîne un dysfonctionnement organique. La deuxième conséquence de cette adhérence est la mort par apoptose des cellules endothéliales, qui entraîne une perméabilisation de la paroi des vaisseaux et des microhémorragies des tissus, qui sera irréversible. (2)

I.1.6. Clinique

« Toute fièvre chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre est un paludisme jusqu'à preuve du contraire ». (2)

I.1.6.1. Accès palustre simple

I.1.6.1.1. Phase d'incubation

La phase d'incubation est asymptomatique, elle correspond à la phase hépatocytaire du cycle du *Plasmodium*. Sa durée varie en fonction de l'espèce : pour *Plasmodium falciparum* elle varie entre 7-12 jours jusqu'à 2 mois ; *Plasmodium vivax* entre 11 et 15 jours ; *Plasmodium ovale* entre 15 jours et 4 ans ; *Plasmodium malariae* entre 15 et 21 jours ; *Plasmodium knowlesi* entre 9 et 12 jours. (11)

I.1.6.1.2. Phase d'invasion

La phase d'invasion correspond à la phase érythrocytaire. Elle sera marquée par une fièvre d'apparition brutale qui sera continue ou irrégulière, accompagnée de céphalées, d'arthralgies, de myalgies ainsi qu'un syndrome digestif comprenant une anorexie, des diarrhées, des nausées et vomissements, et des douleurs abdominales. Au bout de quelques jours, le foie et la rate, non palpables en début d'infection, le deviendront. (11)

On observera différents cycles de fièvre en fonction de l'espèce : une fièvre tierce correspondant à une infection à *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* avec des pics de températures à J1, J3, J5 ; une fièvre quarte lors d'une infection à *Plasmodium malariae* avec des pics à J1, J4, et J7 ; et enfin une fièvre quotidienne avec *Plasmodium knowlesi*, avec des pics de températures quotidiens. (2,11)

Le tableau clinique n'est pas spécifique et le risque est de passer à côté du diagnostic. Or, un paludisme simple peut à tout moment évoluer vers un accès grave. Le diagnostic d'un paludisme est donc une urgence médicale. (2)

I.1.6.2. Accès grave

L'accès palustre grave ou encore neuropaludisme, est le plus souvent dû à une infection à *Plasmodium falciparum*, mais aussi à *Plasmodium vivax* et *knowlesi* et peut être potentiellement mortel, le plus souvent à cause d'une défaillance d'une ou plusieurs fonctions. La prise en charge rapide avec un traitement médicamenteux efficace est primordiale.

« Tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité dans la plus grande urgence comme un neuropaludisme. » (2)

L'accès grave a souvent un début progressif, avec une fièvre irrégulière, un syndrome algique, ainsi que des troubles digestifs. Il peut aussi se manifester par un début brutal se traduisant par de la fièvre, un coma et des convulsions ainsi qu'une détresse respiratoire, et peut entraîner le décès en quelques heures.

En phase d'état, la fièvre reste très élevée et d'autres syndromes neurologiques peuvent survenir, tels que des troubles de la conscience d'intensité variable et pouvant aller jusqu'au coma, des convulsions généralisées ou localisées plus fréquentes chez les enfants que chez l'adulte, ainsi qu'une hypotonie. Ces signes neurologiques peuvent être associés à un dysfonctionnement multiviscéral (reins, foie, poumons).

Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité lors d'un neuropaludisme reste élevée, pouvant aller jusqu'à 30 %. Chez l'adulte, après une guérison, les séquelles sont rares, mais chez l'enfant les séquelles neurologiques peuvent atteindre 10 %. (2,11)

En 2000, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publie la définition du paludisme grave, et en 2017, des recommandations pour la pratique clinique française précisent la définition du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* sur le modèle de l'OMS. Il faut une positivité du frottis goutte épaisse à *Plasmodium falciparum* avec une présence de formes asexuées, ainsi qu'au moins un critère de gravité clinique ou biologique détaillé dans le tableau ci-dessous. (2)

Tableau 1 : Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *Plasmodium falciparum*. (12)

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : <ul style="list-style-type: none"> – Obnubilation, confusion, somnolence, prostration – Coma avec score de Glasgow < 11 ; convulsion(s) 	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> – Si ventilation mécanique ou ventilation non invasive : PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg – Si non ventilé : : PaO₂ < 60 mmHg et/ou SpO₂ < 92 % en air ambiant et/ou fréquence respiratoire > 30/min – Signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires 	+
+++	Défaillance cardiocirculatoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> – Pression artérielle systolique < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire – Nécessité de de drogues vasopressives – Lactate > 2 mmol/L 	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématoците < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Hyperlactatémie : > 2 mmol/L (<i>a fortiori</i> si > 5 mmol/L)	++
++	Hyperparasitémie : > 4 %	+++
++	Insuffisance rénale : créatinémie > 265 µmol/L ou urée > 20 mmol/L	+++

Tableau 2 : Critères du paludisme grave d'importation de l'enfant à *Plasmodium falciparum*. (12)

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant :	+++
+	Obnubilation, confusion, somnolence, prostration	+++
+++	Troubles de la conscience avec score de Glasgow entre 11 et 15	+++
+++	Coma avec score de Glasgow < 11	+++
+	Convulsions répétées (> 1/24 heures)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> – Signes cliniques de détresse respiratoire aigue – Polypnée d'acidose de Küssmaul – Signes radiologiques : syndrome interstitiel et/ou alvéolaire 	+++
+++	Défaillance cardiocirculatoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> – < 1 an : pression artérielle systolique < 70 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique – > 1 an : pression artérielle systolique < 80 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique 	+
+++	Hémorragie : saignement anormal défini cliniquement	±
++	Ictère : clinique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 5 g/dL ou hématocrite < 15 %	+++
+++	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+++
+++	Acidose métabolique : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L ou excès de bas < -8 mmol/L ou acidémie avec pH < 7,35	+++
+++	Hyperlactatémie : > 5 mmol/L	++
±	Hyperparasitémie : > 10 %	+
++	Insuffisance rénale : diurèse < 0,5 mL/kg/h ou créatininémie élevée pour l'âge après réhydratation	+

I.1.6.3. Autres complications

I.1.6.3.1. Paludisme viscéral évolutif (PVE)

Le paludisme viscéral évolutif, aussi nommé cachexie palustre ou paludisme chronique, est observé dans les zones d'hyperendémie, chez l'enfant de moins de 15 ans en cours d'acquisition de son immunité, mais aussi chez les personnes soumises à des infections parasitaires répétées et prenant des traitements ou une chimioprophylaxie partiellement efficaces. (2,11,13)

D'un point de vue clinique, il se manifeste par une altération de l'état général, une anémie, une splénomégalie, ainsi qu'un amaigrissement, et chez l'enfant un retard staturopondéral. La parasitémie est faible, ce qui complique le diagnostic. En revanche, la sérologie palustre est positive. Dans la majorité des cas, l'évolution est positive et rapide après administration d'un traitement antipaludique à base de chloroquine. (2,11,13)

I.1.6.3.2. Splénomégalie palustre hyperréactive (SPH)

Contrairement au paludisme viscéral évolutif, la splénomégalie palustre hyperréactive, aussi appelée splénomégalie tropicale idiopathique, est principalement observée chez les adultes en zone impaludée. Il s'agit d'une maladie à complexe immunitaire, engendrée par une réaction démesurée de la rate, qui amènera à une splénomégalie avec hypersplénisme et pancytopenie (diminution des trois paramètres de l'hémogramme : anémie, thrombopénie, leucopénie), ainsi qu'une augmentation exagérée des IgG et IgM. L'évolution sera favorable mais lente sous chloroquine. (2,11)

I.1.6.3.3. Fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH)

La fièvre bilieuse hémoglobinurique est une complication d'un accès palustre à *Plasmodium falciparum* à la suite d'un traitement par quinine, méfloquine, et halofantrine. Elle fait suite à un mécanisme immuno-allergique et amène à une hémolyse intravasculaire massive. Le début sera brutal avec émission d'urines rouge-porto, due à une hémoglobinurie et une atteinte rénale, ainsi qu'une fièvre élevée, des douleurs lombaires, collapsus, et oligo-anurie. On observera aussi une insuffisance rénale aiguë, ainsi qu'une anémie, la parasitémie sera quant à elle faible voire négative. La fièvre bilieuse hémoglobinurique sera traitée par de l'artésunate avec arrêt immédiat de l'antipaludique déclencheur, et une prise en charge de l'insuffisance rénale. (9,11,13)

I.1.6.3.4. Néphrite quartane

La néphrite quartane est une néphropathie glomérulaire chronique de l'enfant associée à un syndrome néphrotique impur, résultant d'une altération de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire. Cela amène à une perte d'une grande quantité d'albumine et de protéines dans les urines, et donc une baisse de l'albumine au niveau sanguin. Il est qualifié d'impur s'il est accompagné d'un ou plusieurs signes suivants : hypertension artérielle, insuffisance rénale, sang dans les urines. Cette néphropathie est liée à une glomérulopathie par dépôts de complexes immuns, causée par une infection chronique ou à répétition à *Plasmodium malariae*. La néphrite quartane sera diagnostiquée par une ponction-biopsie rénale, et traitée par des antipaludiques ainsi que des corticoïdes. (9)

I.1.6.4. Formes cliniques particulières

I.1.6.4.1. Paludisme de l'enfant

« Toute convulsion fébrile chez un enfant en retour d'une zone d'endémie palustre doit faire évoquer un accès palustre grave. » (2)

Chez les enfants, les convulsions et les troubles de la conscience sont les signes de gravité les plus importants. La difficulté réside sur les formes trompeuses tels que les troubles digestifs ou une fièvre inconstante, qui sont fréquents chez l'enfant.

En zone d'endémie palustre où la transmission est forte, l'anémie grave et le neuropaludisme sont les formes les plus fréquemment rencontrées. La prise en charge doit être rapide. (2)

I.1.6.4.2. Paludisme de la femme enceinte

Lors d'une infection à *Plasmodium falciparum*, il existe un risque de petit poids de naissance chez le nouveau-né et de pathologie liée au paludisme chez la mère. En fonction de l'intensité de transmission dans la zone géographique ainsi que de l'immunité acquise, les symptômes et complications différeront.

Dans les zones de forte transmission, où l'immunité acquise est plus élevée, l'infection à *Plasmodium falciparum* lors de la grossesse est souvent asymptomatique mais les parasites peuvent se concentrer dans le placenta et amener à une anémie maternelle, même en l'absence d'une parasitémie périphérique. Cela peut amener à un faible poids lors de la naissance ce qui est un facteur de mortalité infantile.

Dans les zones de faible transmission où l'immunité acquise est faible, une infection lors de la grossesse engendrera une anémie, ainsi qu'un risque de paludisme sévère qui pourra amener à un avortement spontané, une mortinaissance ou un accouchement prématuré. (14)

I.1.6.4.3. Paludisme transfusionnel ou post-transplantation

La transmission d'hématozoaires lors d'une transfusion est possible ; en effet, ces derniers peuvent résister à une température de +4°C pendant 3 semaines. (2)

En France, une durée de 4 mois est requise entre le retour d'une zone d'endémie et un don de sang, ainsi qu'un dépistage par sérologie afin de limiter le risque de transmission. Grâce à ces mesures de prévention, le risque de paludisme transfusionnel est aujourd'hui en France de 0,2 à 0,5 cas sur 1 million de personnes transfusées, contre 1 cas pour 1 million il y a 20 ans. (15)

De même, des cas de paludisme à la suite d'une transplantation d'organes ont été observés. C'est pour quoi un dépistage systématique est réalisé avant un don d'organes, mais un résultat positif n'exclut pas formellement le don, et un traitement sera alors mis en place. (2)

I.1.6.4.4. Paludisme chez une personne immunodéprimée

Dans les régions où la transmission du paludisme est stable (c'est-à-dire où la transmission est constante toute l'année), chez les adultes atteints du VIH le risque d'une infection palustre et de paludisme clinique est augmenté.

Dans les zones de transmission instable (c'est-à-dire où la transmission n'est pas constante mais sous forme de pics), le risque de paludisme sévère et compliqué est augmenté chez les personnes ayant le VIH. (16)

I.1.7. Diagnostic

Concernant le diagnostic, en plus du tableau clinique et de la recherche des signes de gravité, il conviendra de réaliser un diagnostic biologique.

Un des premiers signes d'orientation est la thrombopénie, qui correspond à un taux de plaquettes inférieur à $150\,000 / \text{mm}^3$. C'est un très bon signe fréquent et précoce d'orientation.

Un autre signe est l'anémie, mais qui n'est pas forcément présente, surtout en début d'infection.

Il sera nécessaire de réaliser un prélèvement, qui se fait en zone d'endémie par recueil direct sur une lame de microscope d'une goutte de sang par piqûre au niveau du doigt, afin de réaliser directement un frottis. En France, une ponction veineuse sur anticoagulant est réalisée avec une analyse le plus rapidement possible. (2)

I.1.7.1. Les techniques de référence

I.1.7.1.1. La goutte épaisse

Cette technique consiste à effectuer une micro-concentration. L'examen se fera sur quelques microlitres de sang déshémoglobinisé et coloré par la méthode de Giemsa. Par la suite, le nombre de parasites pourra être compté en se référant au nombre de leucocytes (100, 500, 1000 leucocytes comptés). Avec cette technique qui est plus longue et délicate que le frottis, le seuil de détection est de 10-20 parasites par microlitre de sang (soit 0,0002 – 0,0004 %). (2,17)

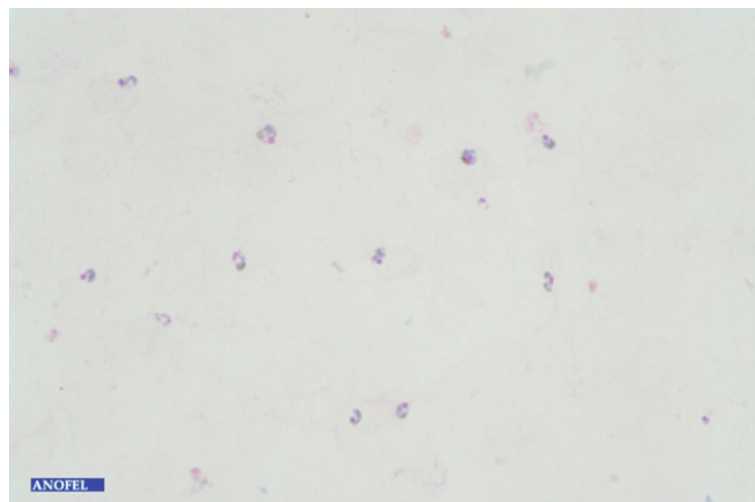


Figure 7 : Goutte épaisse de *Plasmodium falciparum* (grossissement x100) (2)

I.1.7.1.2. Le frottis mince

Le frottis sanguin va être obtenu à la suite de l'étalement d'une goutte de sang sur une lame. La quantité de sang nécessaire sera moindre par rapport à la goutte épaisse mais en contrepartie, la sensibilité sera aussi diminuée et en cas de parasitémie faible, elle pourra être mise en défaut. Une coloration de May-Grünwald-Giemsa devra être effectuée. À l'intérieur des hématies, à chaque stade d'évolution du parasite, on observera des formes, des couleurs et des déformations particulières. Avec cette méthode, le seuil de détection est de 100-200 parasites par microlitre de sang (soit 0,002 – 0,004 %). (2,17)

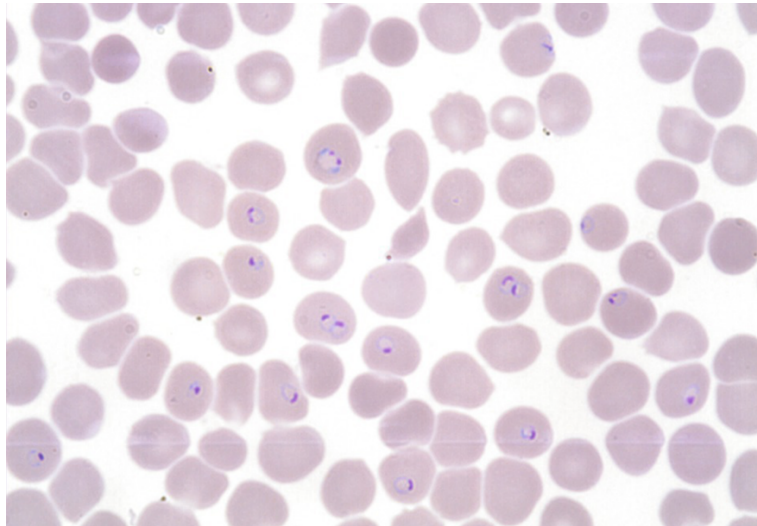


Figure 8 : Frottis sanguin de *Plasmodium falciparum* (grossissement x1000) (2)

I.1.7.2. Les autres techniques

I.1.7.2.1. Les tests immunochromatographiques de diagnostic rapide (TDR)

Ce test va permettre la détection immunologique des protéines spécifiques des *Plasmodiums* grâce à la chromatographie sur un support solide. Ce test va se présenter sous forme de kit individuel comprenant une cassette, sur laquelle apparaîtront des bandes colorées en fonction du résultat. Certains tests permettront le diagnostic du genre, et d'autres de l'espèce. En revanche, *Plasmodium knowlesi* sera très mal mis en évidence par les tests actuellement réalisés.

Ces types de tests sont très simples d'utilisation, ne demandent pas d'expérience particulière, et donneront un résultat très rapide (environ 30 minutes). Ils ont une excellente spécificité et une bonne sensibilité pour *Plasmodium falciparum* et *vivax* mais moins bonne pour *Plasmodium ovale* et *malariae*. En revanche, ils ne permettent pas la mesure de la parasitémie.

La plupart des tests détecteront une glycoprotéine membranaire et du cytoplasme, HRP-2 (Histidin Rich Protein-2) ; d'autres plutôt une enzyme glycolytique, la pLDH (*Plasmodium* Lactate Déshydrogénase), ou encore l'aldolase, une autre enzyme glycolytique.

En France, leur utilisation seule n'est pas recommandée, ils doivent être combinés à un examen microscopique et sont considérés comme une aide au diagnostic. En revanche, en zone d'endémie, leur utilisation seule pour le diagnostic est recommandée si aucun examen microscopique ne peut être réalisé. (2,17)

I.1.7.2.2. La biologie moléculaire

I.1.7.2.2.1. Les tests sérologiques de détection d'anticorps spécifiques

Il existe de nombreuses techniques comme l'immunofluorescence, l'électrosynérèse et la méthode immunoenzymatique ELISA (Enzymes-Linked immuno-sorbent assay), qui vont permettre de mettre en évidence les anticorps développés contre un *Plasmodium*.

Ces anticorps anti-trophozoïtes vont apparaître tardivement, environ 10 jours suivant la crise aiguë, ce qui n'aura pas d'intérêt dans les situations d'urgence. En revanche, elle permettra

chez un patient traité pour un paludisme sans diagnostic confirmé, de poser le diagnostic *a posteriori*. Elle sera aussi intéressante afin de confirmer les formes chroniques de paludisme et ainsi instaurer un traitement d'éradication adéquat. On l'utilisera également lors de dons du sang, d'organes et de cellules, ou encore dans les enquêtes épidémiologiques en zone d'endémie. (17)

I.1.7.2.2. Les techniques d'amplification génique

Cette technique présente une très bonne sensibilité et permet une identification de l'espèce. En revanche, le matériel permettant de réaliser cette analyse est relativement onéreux et n'est donc pas accessible dans tous les établissements. De plus, l'obtention des résultats est plus longue et ne permet pas le diagnostic d'urgence.

L'amplification génique sera très intéressante dans les cas où la parasitémie est très basse (échec de traitement préventif ou chimioprophylaxie mal suivie). Cette technique pourrait écarter tout diagnostic de paludisme en cas de résultat négatif au PCR lors d'un épisode de fièvre.

Certaines infections dites inframicroscopiques, c'est-à-dire non détectables au microscope, pourraient être détectées grâce à l'amplification génique. Cette technique serait alors un atout majeur dans la lutte contre le paludisme dans les zones où cette forme est présente.

Cette méthode est aussi importante dans la surveillance des chimiorésistances dans le monde. (17)

I.1.8. Prévention

I.1.8.1. Prévention individuelle

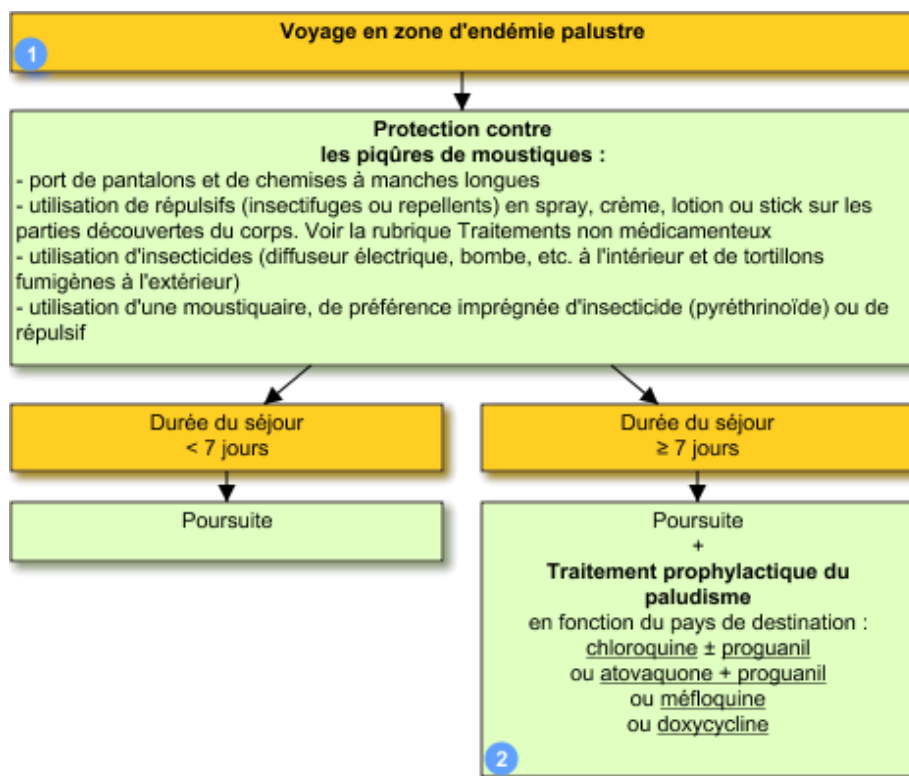


Figure 9 : Recommandations concernant la prophylaxie du paludisme (18)

I.1.8.1.1. Protection personnelle antivectorielle (PPAV)

Il est recommandé pour les voyageurs à destination de zones impaludées de prendre des précautions afin de diminuer le risque d'infection.

L'application de répulsifs sur les parties non couvertes permettra de se protéger contre les risques de piqûre. Les substances recommandées à ce jour sont le DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide), IR 3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle), l'huile d'*Eucalyptus citriodora*, ou encore l'icaridine ou KBR3023. Il sera tout de même recommandé de faire attention quant au choix du produit utilisé chez les enfants et les femmes enceintes.

Concernant le choix vestimentaire, il conviendra de préférer les vêtements amples couvrants et légers, et en cas de forte exposition, d'utiliser des vêtements imprégnés d'insecticides mais pour une courte durée.

Dans les habitations, il est conseillé de dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide, et d'utiliser des moustiquaires grillagées aux zones d'ouvertures. D'autres moyens pourront être utilisés dans les habitations, comme les diffuseurs électriques d'insecticide, les serpentins fumigènes, les bombes insecticides mais aussi la climatisation, qui va permettre de diminuer le risque de piqûre. (19)

I.1.8.1.2. Chimio prophylaxie du paludisme

La chimio prophylaxie a pour objectif de prévenir l'infection à *Plasmodium falciparum* ainsi que de prendre en compte et de surveiller la résistance aux antipaludiques, afin d'actualiser au mieux les recommandations.

Afin de mettre en place une chimio prophylaxie efficace, il conviendra d'évaluer le risque de transmission et le profil du voyageur.

En effet, le risque de transmission pourra varier en fonction du continent et des zones visitées, de la saison (le risque étant plus élevé lors de la saison des pluies), de l'altitude (en Afrique il n'y a normalement pas de transmission au-dessus de 1 500 mètres, et en Asie au-dessus de 2 500 mètres), de la durée du séjour (séjour de plus ou moins un mois), et de l'hébergement en milieu rural ou urbain (en effet la transmission dans les grandes villes est très rare).

Concernant le patient, il faudra tenir compte de l'âge et du poids, de l'état de santé qui peut amener à une contre-indication (dépression, grossesse, épilepsie, insuffisance rénale), des interactions médicamenteuses (avec les antivitamines K, certains antibiotiques, les hormones thyroïdiennes...), de l'observance que peut avoir le patient, d'une possible intolérance à certaines molécules de chimio prophylaxie, des capacités financières ainsi que l'épidémiologie des résistances aux antipaludiques.

Le prescripteur devra identifier les caractéristiques du voyage, le profil du voyageur et en fonction, le niveau de risque de paludisme ainsi que le risque d'effets indésirables graves. Si le risque d'impaludation est élevé, la chimio prophylaxie sera toujours nécessaire et il conviendra de l'adapter au patient (enfant, femme enceinte, contre-indications) et en revanche si le risque d'effets indésirables graves est plus important que le risque d'impaludation, il conviendra de ne pas prescrire de chimio prophylaxie. Certains voyageurs devront être considérés comme des personnes plus à risque que d'autres, comme les femmes enceintes, les enfants de moins de 6 ans, les personnes âgées, ainsi que les patients positifs au VIH ou aspléniques.

En première intention pour *Plasmodium falciparum*, il sera recommandé d'utiliser l'association Atovaquone/Proguanil et la Doxycycline ; la Mefloquine, de par ses effets indésirables graves, sera utilisée en dernière intention. Concernant l'*Artemisia*, son utilisation n'est actuellement pas recommandée. (19)

Tableau 3 : Médicaments pour la chimioprophylaxie du paludisme (19)

Molécules et présentations	Posologies	Autres informations
<p>Atovaquone / Proguanil MALARONE®</p> <p>Comprimé adulte : 250 mg /100 mg</p> <p>Comprimé pédiatrique : 62,5 mg /25 mg</p>	<p>Adulte et enfant de > 40 kg : 1 comprimé par jour</p> <p>Enfant :</p> <p>5-7 kg : ½ comprimé/jour</p> <p>8-11 kg : ¾ comprimé/jour</p> <p>11-21 kg : 1 comprimé/jour</p> <p>21-31 kg : 2 comprimés/jour</p> <p>31-40 kg : 3 comprimés/jour</p> <p>(De 5-11 kg : prescription hors AMM et nécessité de faire une préparation magistrale)</p>	<p>Prise unique au cours d'un repas à heure fixe</p> <p>Début du traitement : 24-48h avant le départ ou le jours d'arrivée et continuer jusqu'à 1 semaine après le départ de la zone impaludée</p> <p>Effets indésirables : augmentation de l'INR pour les personnes sous anti-vitamine K</p> <p>Contre-indications : Insuffisance rénale sévère</p> <p>Peut être pris chez la femme enceinte si nécessaire</p>
<p>Chloroquine NIVAQUINE®</p> <p>Comprimé adulte : 100 mg</p> <p>Forme pédiatrique : sirop à 25 mg = 5 ml</p>	<p>Adulte et enfant de > 45 kg 1 comprimé par jour</p> <p>Enfant :</p> <p>1,7 mg/kg/j</p> <p>< 10 kg : 25 mg 1 jour sur 2</p> <p>10-16 kg : 25 mg / jour</p> <p>16-33 kg : 50 mg / jour</p> <p>33-45 kg : 75 mg / jour</p>	<p>Début du traitement : À commencer le jour du départ et continuer jusqu'à 4 semaines après le départ de la zone impaludée</p> <p>Effets indésirables : toxicité cardiaque</p> <p>Contre-indications : Rétinopathie, et association avec Escitalopram Citalopram et Dompéridone</p>

<p style="text-align: center;">Doxycycline</p> <p style="text-align: center;">Comprimés à 50 et 100 mg</p>	<p style="text-align: center;">Adulte : 100 mg par jour</p> <p style="text-align: center;">Enfant : > 8 ans et < 40 kg : 50 mg / jour > 8 ans et > 40 kg : 100 mg / jour</p>	<p>Début du traitement : à commencer la veille du départ et continuer jusqu'à 4 semaines après le départ de la zone impaludée</p> <p>Effets indésirables : photosensibilisation, et augmente l'effet des AVK</p> <p>Contre-indications : grossesse et allaitement, enfant de moins de 8 ans</p>
<p style="text-align: center;">Méfloquine LARIAM®</p> <p style="text-align: center;">Comprimé à 250 mg</p>	<p style="text-align: center;">Adulte et enfant de > 45 kg 1 comprimé par semaine</p> <p style="text-align: center;">Enfant : 5 mg/kg/semaine</p> <p style="text-align: center;">5-14 kg : 1/8 comprimé / semaine</p> <p style="text-align: center;">15-19 kg : ¼ comprimé / semaine</p> <p style="text-align: center;">19-30 kg : ½ comprimé / semaine</p> <p style="text-align: center;">30-45 kg : ¾ comprimé / semaine</p>	<p>Début du traitement : à commencer 10 jours avant le départ et continuer jusqu'à 3 semaines après le départ de la zone impaludée</p> <p>Effets indésirables : troubles neuropsychiques (anxiété, dépression, confusion, tristesse, cauchemars)</p> <p>Contre-indications : insuffisance hépatique sévère, troubles neuropsychiques, convulsions, traitement par acide valproïque Déconseillé en cas de plongée</p>

Concernant *Plasmodium vivax* et *ovale*, les molécules utilisées aujourd'hui en chimioprophylaxie en France sont peu efficaces sur les accès primaires et ne préviennent pas les accès de reviviscence. Il existe actuellement 2 molécules permettant de prévenir les accès de reviviscence dont une ayant une autorisation temporaire d'utilisation en France, la Primaquine, et une autre utilisée aux États-Unis et en Australie, la Tafénoquine.

Pour ce qui est de *Plasmodium malariae*, il est rarement mis en cause et l'infection est bénigne. Pour *Plasmodium knowlesi*, il a une sensibilité modérée à la chloroquine, et faible pour la Méfloquine. (19)

1.1.8.1.3. Traitement de réserve ou traitement présomptif d'urgence

Chez l'enfant, l'évolution vers des accès graves est imprévisible, c'est pourquoi une consultation médicale doit être faite dans les plus brefs délais (dans les 12 heures) car un traitement présomptif d'urgence pourrait par la suite retarder la prise en charge. C'est pour ces raisons que la prescription de traitement de réserve doit être exceptionnelle et qu'il est nécessaire de prendre en compte les mêmes modalités que lors de la prescription pour un adulte.

Chez l'adulte, ce type de traitement doit rester exceptionnel, et ne doit être pris qu'en l'absence de prise en charge médicale. Il conviendra en cas de prise d'un traitement de réserve d'utiliser, si possible, une molécule différente du traitement de chimioprophylaxie utilisé. Le patient devra être par la suite amené à consulter un médecin dans les plus brefs délais. Les traitements de réserve les plus efficaces sont ceux contenant un dérivé de l'artémisine. En revanche, pour les personnes présentant un risque de l'allongement de l'intervalle QTc, un électrocardiogramme devra être réalisé. Dans ce dernier cas, et en cas d'intolérance ou d'autres contre-indications, l'utilisation d'Atovaquone/Proguanil pourra être privilégiée. (19)

Ce genre de traitement ne doit pas dispenser d'utiliser des moyens de protection contre les moustiques ni se substituer à une chimioprophylaxie.

Tableau 4 : Traitements antipaludiques présomptifs d'urgence (19)

Molécule et présentation	Posologies	Autres informations
Arténimol / Pipéraquline EURARTESIM® Comprimé : 320 mg /40 mg	36-75 kg : 3 comprimés par prise pendant 3 jours > 75 kg : 4 comprimés par prise pendant 3 jours	Prendre à distance des repas Déconseillé lors de la grossesse
Artéméther / Luméfantrine RIAMET®, COARTEM® Comprimé : 20 mg /120 mg	> 35 kg : 4 comprimés par prise à H0, H8, H24, H36, H48, H60 (soit 24 comprimés au total)	Prendre au cours d'un repas Déconseillé lors du premier trimestre de grossesse et lors de l'allaitement.
Atovaquone / Proguanil MALARONE® Comprimé : 250 mg /100 mg	> 40 kg : 4 comprimés par prise pendant 3 jours	Prendre au cours d'un repas

I.1.8.2. Prévention collective

Il est difficile d'éradiquer entièrement le paludisme. En revanche, des moyens peuvent être pris afin de limiter la propagation au sein des populations. Comme vu précédemment, l'utilisation de moustiquaires imprégnées dans toute la population, la prise en charge rapide et adaptée, l'utilisation de nouvelles molécules associant un dérivé de l'artémisine et d'autres molécules, la lutte antivectorielle avec le contrôle des gîtes à moustiques, ou encore l'élaboration d'un vaccin sont des moyens d'y parvenir. (2)

Il existe également un vaccin recombinant contre *Plasmodium falciparum*, MOSQUIRIX®, indiqué chez les enfants de 6 semaines à 17 mois. (2)

I.1.9. Traitement

Lors d'une infection au paludisme, le traitement diffèrera en fonction de l'espèce infectante et des différents signes de gravité.

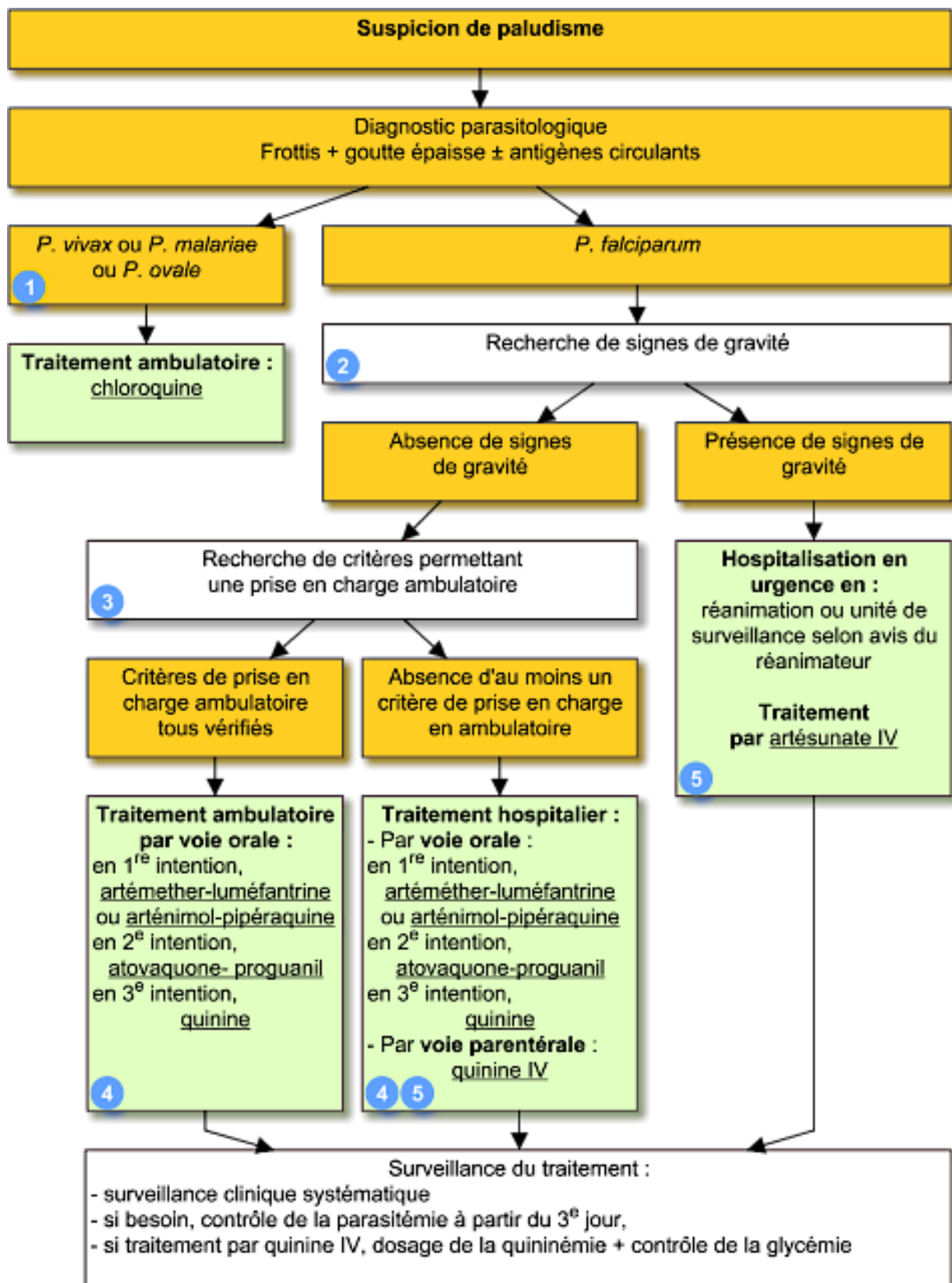


Figure 10 : Traitement du Paludisme (20)

I.1.9.1. Prise en charge d'un accès simple

I.1.9.1.1. Infection à *Plasmodium falciparum*

Lors d'une infection simple à *Plasmodium falciparum*, on utilisera les traitements suivants, avec en première intention les molécules dérivées de l'artémisinine.

Tableau 5 : Traitements pour la prise en charge d'un accès simple à *Plasmodium falciparum* (2,20–22)

Médicaments	Posologies	Mécanismes d'action	Autres informations
<p>Artéméther / Luméfantrine</p> <p>RIAMET®, COARTEM®</p> <p>Comprimé : 20 mg /120 mg</p>	<p>5-14 kg : 1 comprimé par prise à H0, H8, H24, H36, H48, H60</p> <p>15-24 kg : 2 comprimés par prise à H0, H8, H24, H36, H48, H60</p> <p>25-34 kg : 3 comprimés par prise à H0, H8, H24, H36, H48, H60</p> <p>> 35 kg : 4 comprimés par prise à H0, H8, H24, H36, H48, H60</p>	<p>Suite à la formation d'un pont peroxyde, il y aura formation de radicaux libres qui, en présence de fer, vont permettre la destruction des formes intra-érythrocytaires.</p>	<p>Traitement de 1^{ère} intention en cas d'absence de problème cardiaque et QT long.</p> <p>Prendre au cours d'un repas</p> <p>Contre-indication : premier trimestre de grossesse et lors de l'allaitement, QT long.</p> <p>Effets indésirables : troubles cardiaques, céphalées</p>
<p>Arténimol / Pipéraquline</p> <p>EURARTESIM®</p> <p>Comprimé : 320 mg /40 mg</p>	<p>36-75 kg : 3 comprimés par prise pendant 3 jours</p> <p>> 75 kg : 4 comprimés par prise pendant 3 jours</p>	<p>Suite à la formation d'un pont peroxyde, il y aura formation de radicaux libres qui, en présence de fer, vont permettre la destruction des formes intra-érythrocytaires</p>	<p>Traitement de 1^{ère} intention en cas d'absence de problème cardiaque et QT long.</p> <p>Pas plus de 2 traitements dans l'année avec au moins 2 mois entre.</p> <p>Prendre à jeun à distance des repas</p> <p>Contre-indication : premier trimestre de grossesse et lors de l'allaitement, QT long.</p> <p>Effets indésirables : troubles cardiaques, céphalée</p>

<p>Atovaquone / Proguanil MALARONE®</p> <p>Comprimé : 250 mg /100 mg</p>	<p>> 40 kg : 4 comprimés par prise pendant 3 jours</p>	<p>L'Atovaquone va inhiber le transport d'électrons dans la mitochondrie et donc la chute du potentiel de la membrane de la mitochondrie. Le Proguanil va potentialiser l'effet de l'Atovaquone.</p>	<p>Traitement de 2^{ème} intention.</p> <p>Possible lors du premier trimestre de grossesse. Prendre au cours d'un repas.</p> <p>Effets indésirables : augmentation de l'INR pour les personnes sous anti-vitamine K</p> <p>Contre-indications : Insuffisance rénale sévère</p>
<p>Quinine QUINIMAX®, SURQUINA®, QUININE LAFRAN®</p> <p>Comprimés à 125 ou 500 mg Ou en solution injectable</p>	<p>Voie orale : 24 mg/kg en trois prises par jour pendant 7 jours</p> <p>En parentéral : 8 mg/kg toutes les 8 heures, sans dépasser 2500 mg/jour</p> <p>Relais <i>per os</i> dès que possible</p> <p>IV : si vomissement persistant, en perfusion lente (4 h toutes les 8 h) ou en continu 24h.</p>	<p>La quinine va se complexer à la ferriprotoporphyrine IX (produite lors de la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole digestive du parasite) et donc empêcher son élimination.</p> <p>Son accumulation sera toxique pour le parasite (car en temps normal éliminée après polymérisation en hémozoïne)</p>	<p>Traitement de 3^{ème} intention pour l'adulte. Mais 1^{ère} intention chez le nourrisson. Préconisé sans réserve chez la femme enceinte. Surveillance de la quininémie pendant 72 heures</p> <p>Effets indésirables : cinchonisme du quinquina : problèmes auditifs transitoires (acouphènes), rétrécissement du champs visuel, digestifs, tachycardie. Fièvre bilieuse hémoglobinurique</p> <p>Contre-indication : troubles du rythme et de la conduction, antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique</p> <p>Association déconseillée : déficit en G6PD, au moins 7 jours après la prise de Méfloquine car risque de convulsion</p>

<p>Méfloquine LARIAM®</p> <p>Comprimé à 250 mg</p>	<p>Enfant :</p> <p>25 mg/kg en 3 prises toutes les 8 heures</p> <p>Non recommandé chez l'adulte et la femme enceinte.</p>	<p>Elle aura la même action que la chloroquine mais sera en plus schizonticide sur les formes intra- érythrocytaires asexuées.</p>	<p>3^{ème} intention chez l'enfant.</p> <p>Effets indésirables : troubles neuropsychiques (anxiété, dépression, confusion, tristesse, cauchemars), troubles cardiaques, tératogène</p> <p>Pour la femme en âge de procréer, en cas de prise pour une prophylaxie, nécessité de mettre en place une contraception adaptée.</p> <p>Contre-indications : insuffisance hépatique sévère, troubles neuropsychiques, convulsions, traitement par acide valproïque, antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique</p>
--	--	--	---

I.1.9.1.2. Infection aux autres *Plasmodium* (*vivax*, *ovale*, *malariae*, *knowlesi*)

Lors d'un accès simple à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi* la prise en charge consistera en un des traitements suivants.

Tableau 6 : Traitements pour la prise en charge d'un accès simple aux autres *Plasmodium* (2,20–22)

Médicaments	Posologies	Mécanisme d'action	Autres informations
<p>Chloroquine NIVAQUINE®</p> <p>Comprimé adulte : 100 mg</p> <p>Forme pédiatrique : sirop à 25 mg = 5 ml</p>	<p>Adulte, femme enceinte lors du 1^{er} trimestre, et enfant :</p> <p>10 mg/kg à J1, 10 mg/kg à J2, 5 mg/kg à J3.</p>	<p>La chloroquine va se complexer à la ferriprotoporphyrine IX (produite lors de la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole digestive du parasite) et donc empêcher son élimination.</p> <p>Son accumulation sera toxique pour le parasite (car en temps normal éliminée après polymérisation en hémozoïne)</p>	<p>Effets indésirables : toxicité cardiaque (allongement de l'intervalle QT), troubles oculaires lors de traitements longs (troubles de l'accommodation, rétinite pigmentaire irréversible, opacification de la cornée)</p> <p>Contre-indications : Rétinopathie, et association avec Escitalopram Citalopram et Dompéridone</p>
<p>Primaquine (23,24)</p> <p>Comprimé de 15 mg</p>	<p>Adulte : 30 mg/jour pendant 14 jours</p> <p>Enfant > 50 kg : 0,5 mg/kg/jour, soit 30 mg/jour pendant 14 jours</p>	<p>La Primaquine va inhiber les mitochondries des parasites et ainsi provoquer un stress oxydatif suite à la formation de métabolites réactifs dans les cellules parasitées.</p>	<p>Prévention des accès de reviviscence à <i>Plasmodium vivax</i> et <i>ovale</i>, sera actif sur les hypnozoïtes (forme hépatocytaire en dormance)</p> <p>Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)</p> <p>Contre-indication : déficit sévère en G6PD, grossesse et allaitement.</p> <p>Effets indésirables : allongement de l'intervalle QT</p> <p>Contraception efficace pour les hommes et les femmes en âge de procréer.</p>

I.1.9.2. Prise en charge d'un accès grave

Un accès grave de paludisme est une urgence médicale, et les molécules utilisées pour la prise en charge diffèrent d'un accès simple.

Tableau 7 : Traitements pour la prise en charge d'un accès grave à *Plasmodium* (2,20–22)

Médicaments	Posologies	Mécanisme d'action	Autres informations
<p>Artésunate (25) MALACEF®</p> <p>Flacon de 60 mg pour IV</p>	<p>Adulte et femme enceinte : 2,4 mg/kg à H0-H12-H24 puis 1 administration/jour pendant 7 jours ou relais avec un traitement per os</p> <p>Enfant < 20 kg : 3 mg/kg à H0-H12-H24 puis 1 administration/jour pendant 7 jours ou relais avec un traitement per os</p>	<p>L'artésunate va empêcher la cytoadhérence en empêchant l'attachement des globules rouges infectées aux non infectées et aux cellules endothéliales. Cette molécule va interagir avec le fer organique et va permettre la libération de radicaux libres toxiques pour le parasite.</p>	<p>Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative à l'hôpital.</p> <p>Effets indésirables : allongement de l'intervalle QT, anémie, cutanée,</p>
<p>Quinine</p> <p>QUINIMAX®, SURQUINA®, QUININE LAFRAN®</p> <p>En solution injectable</p>	<p>Adulte : Dose de charge : 16 mg/kg en IV en 4 heures</p> <p>Dose d'entretien : 8 mg/kg en IV toutes les 8 heures</p> <p>Enfant : Pas de dose de charge, directement la dose d'entretien</p>	<p>La quinine va se complexer à la ferriprotoporphyrine IX (produite lors de la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole digestive du parasite) et donc empêcher son élimination.</p> <p>Son accumulation sera toxique pour le parasite (car en temps normal éliminé après polymérisation en hémozoïne)</p>	<p>Utilisation en cas d'indisponibilité ou de contre-indication à l'artésunate</p> <p>Surveillance de la quininémie pendant 72 heures</p> <p>Effets indésirables : risque d'hypoglycémie plus élevée chez les femmes enceintes et les enfants.</p> <p>Cinchonisme du quinquina : problèmes auditifs transitoires (acouphènes), rétrécissement du champ visuel, digestifs, tachycardie. Fièvre bilieuse hémoglobinurique</p> <p>Contre-indication : troubles du rythme et de la conduction, antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique</p> <p>Association déconseillée : déficit en G6PD, au moins 7 jours après la prise de Méfloquine car risque de convulsion</p>

I.1.9.3. Résistance aux antipaludiques

La résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques est la plus grande difficulté lors de l'instauration d'un traitement. Ces résistances sont apparues en 1960 avec la chloroquine. Depuis, elles ont progressé, que ce soit géographiquement, ou en terme d'intensité et de chimiorésistance. Il conviendra lors de la prescription d'une chimioprophylaxie de prendre en compte la destination afin d'éviter le risque de résistance. (2)

I.2. Madagascar

I.2.1. Géographie

Madagascar est une ancienne colonie française qui a acquis son indépendance en 1960.

L'île de Madagascar dont la capitale est Antananarivo, se situe à 400 kilomètres à l'Est de l'Afrique et en est séparée par le canal du Mozambique. Sa superficie est de 587 295 km², ce qui en fait la cinquième plus grande île du monde. Elle mesure 1 580 kilomètres de long sur 570 km de large. Elle est divisée en 22 régions, elles-mêmes divisées en 119 districts.

En terme de relief, on pourra constater 3 bandes : une à l'Ouest, une bande large avec des plaines au centre des hauts plateaux, et à l'Est une fine bande de plaines côtières. Sur la bande centrale, les hauts plateaux se trouvent entre 800 et 1 500 mètres d'altitude avec des pics culminant à plus de 2 800 mètres. On observera 3 massifs principaux du nord au sud : Tsaratanana, l'Ankaratra, et l'Andringitra. (26–28)



Figure 11 : Carte des reliefs à Madagascar (29)

I.2.2. Climat

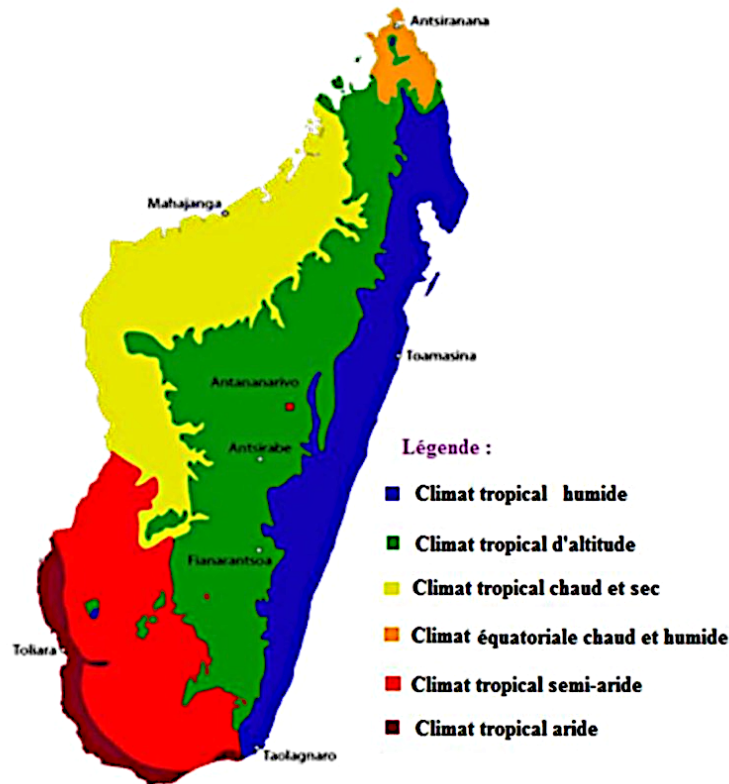


Figure 12 : Carte climatique de Madagascar (30)

Madagascar est caractérisé par un climat tropical avec 2 principales saisons : la saison des pluies avec des températures hautes de novembre à mars, et la saison sèche, plus froide, d'avril à octobre. On peut cependant retrouver 6 zones climatiques en fonction de la température, des précipitations et de l'altitude.

Au centre ou dans les hauts plateaux, à une altitude variant entre 1 200 et 1 500 mètres, le climat peut être assimilé à un climat subtropical avec des pluies prédominantes entre mi-novembre et fin mars (1 500 mm par an) ainsi qu'une saison sèche bien marquée. En terme de température, elle varie autour de 20 degrés en journée tout au long de l'année, pouvant descendre en dessous de 5 degrés la nuit en saison sèche à certains endroits et monter à plus de 30 degrés la journée en saison des pluies.

La côte Est aura un climat tropical humide, une saison des pluies importante de décembre à mars (2 000 à 3 500 mm par an), et des précipitations présentes durant le reste de l'année. De plus, elle sera très exposée aux cyclones et aux alizés.

Les plaines de la côte Ouest présentent un climat chaud et sec avec de faibles précipitations (moins de 800 mm par an), ainsi qu'une amplitude de température importante variant de 10 à 38 degrés.

La pointe Nord présente un climat équatorial avec des températures entre 16 et 36 degrés et des faibles précipitations.

La partie Sud aura un climat sec avec des pluies très peu présentes et de fortes températures.

Enfin, la zone côtière Sud, est très sèche (moins de 400 mm par an), presque désertique, et les températures peuvent dépasser les 40 degrés. (26,30,31)

I.2.3. Végétation

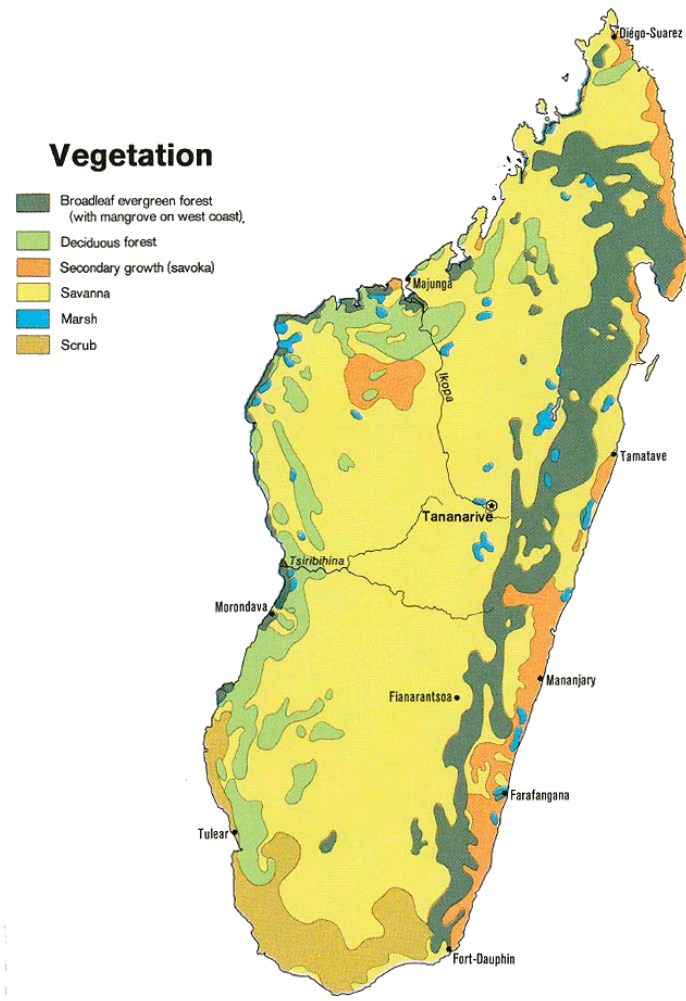


Figure 13 : Carte de la répartition de la végétation à Madagascar (32)

Madagascar possède une flore et une faune exceptionnelles du fait de ses différents climats et reliefs. Malheureusement aujourd'hui, les forêts primaires sont de moins en moins présentes à cause des feux de brousses, permettant la culture sur brulis par la population.

On retrouvera, à l'Est de l'île, quelques forêts primaires qui seront denses, à feuilles persistantes. La plupart ont aujourd'hui donné place à une forêt secondaire de type *savoka*, qui sera constituée de petits arbres ou arbustes tels que des bambous ou des ravinala (arbre emblématique de Madagascar).

À l'Ouest, on retrouvera des forêts claires à feuilles caduques, avec de nombreux roseaux dans les marais mais aussi des palétuviers dans les mangroves. On observera aussi de nombreuses savanes avec des tapis de graminées et des arbres plus ou moins espacés.

Dans le Sud-Ouest et le Sud, ce sera plutôt caractérisé par une brousse due à la sécheresse prédominante et à la rareté des précipitations. On y retrouvera surtout des plantes grasses.

Sur les hautes terres, la déforestation a été beaucoup plus présente, étant donné la densité de population et la nécessité des cultures. Il restera néanmoins quelques forêts primaires en montagne. On retrouvera majoritairement une végétation constituée de pins, d'eucalyptus et de mimosas. (31)

I.2.4. Population et profil socio-économique

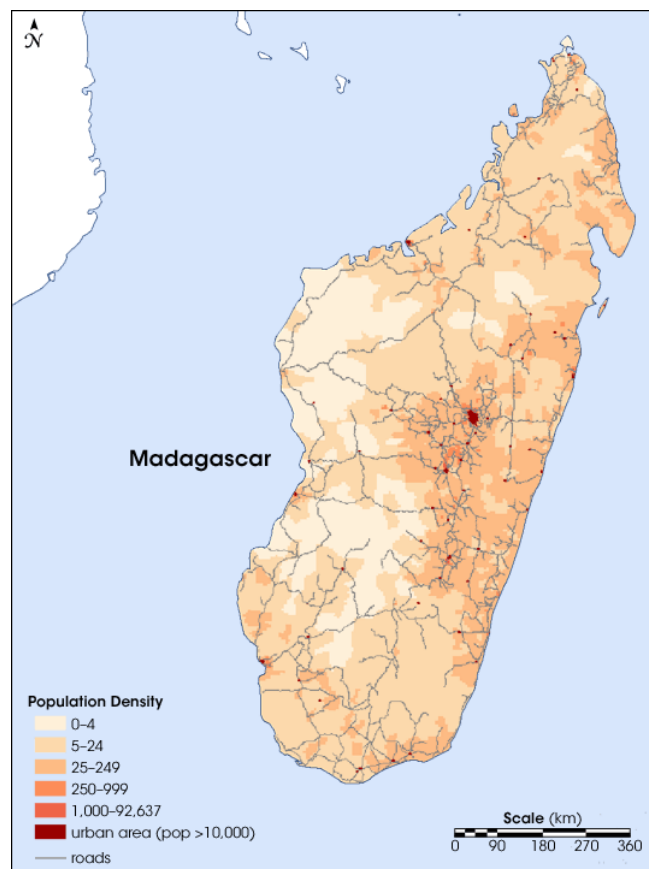


Figure 14 : Carte de la densité de population (en 2004) à Madagascar (33)

En 2021, la population malgache s'élevait à 28 177 762 habitants dont 20 731 294 qui vivent en milieu rural en 2018. C'est donc une île peu peuplée par rapport à sa surface. Une grande majorité de la population pratique l'agriculture, 77,9 % en 2018. (34)

« Madagascar est le seul pays qui s'appauvrit depuis soixante ans sans avoir connu la guerre » (35) : cet article du journal Le Monde, publié en novembre 2017, montre la faiblesse économique qui touche Madagascar depuis des années. Depuis l'indépendance, Madagascar peine à relancer son économie. Elle fait partie des 5 pays les plus pauvres du monde avec un PIB de 11,5 milliards de dollars. À titre comparatif, la France a un PIB de 2 600 milliards de dollars (en 2017). (35)

Le PIB par habitant à Madagascar est de 410 \$ (en \$ US courants) pour l'année 2016 alors que la moyenne mondiale se situe aux alentours de 10 000\$ par an et par habitant. En France, le PIB par habitant en 2016 était de 37 000 \$. (34)

À partir de 2010 toutefois, l'activité économique du pays a commencé à se redresser. Les exportations agricoles (notamment de vanille) et les investissements publics ont permis à l'économie malgache de se relancer. Malheureusement, l'amélioration de l'économie n'a pas touché l'ensemble de la population et la pauvreté persiste avec 75 % de la population vivant avec moins de 1,90 dollar par jour. (36)

Depuis son indépendance, Madagascar connaît des crises politiques à répétition. Selon la Banque Africaine de Développement, les crises politiques "ont engendré une forte récession économique et une érosion de l'attractivité du pays, tout en ruinant les opportunités d'emplois

et de revenus pour les ménages, détériorant ainsi les conditions de vie des populations, notamment les couches les plus vulnérables". (37)

Madagascar est un pays qui doit faire face à de nombreuses difficultés touchant divers domaines. C'est le seul pays où le niveau de vie a reculé depuis 1960. En effet, en 1960 le revenu national brut par habitant était de 790\$, et en 2018, il est passé à 480\$. (28)

La pauvreté touche environ 76,2 % de la population malgache. Depuis la crise politique de 2009, ce taux a encore augmenté. Selon la Banque mondiale, le taux d'accès à l'électricité serait de l'ordre de 13 %. Près d'une personne sur deux n'aurait pas accès à l'eau potable à Madagascar, cela s'expliquant par un manque d'infrastructures mais également par le fait que l'eau du robinet est la principale source de diffusion de l'hépatite A. De plus, 89 % n'ont pas accès à des toilettes améliorées. (36)

La santé pose également un problème à Madagascar. En effet, beaucoup d'enfants souffrent de malnutrition, et près d'un enfant sur deux de moins de cinq ans souffre de retard de croissance. De plus, le taux de mortalité infantile est relativement élevé, on dénombre 40 décès pour 1 000 naissances, alors qu'en France on compte seulement 3 décès pour 1 000 naissances. L'île est également touchée par de nombreuses maladies comme le paludisme ou encore la rage et la peste. La propagation de ces maladies est favorisée par un manque d'hygiène important. (36)

Par ailleurs, ce pays est régulièrement soumis à de véritables catastrophes naturelles, elles sont surtout dues à des cyclones, des inondations, des invasions acridiennes (des criquets). Madagascar subit en moyenne 3 cyclones par an. Ces catastrophes engendrent pour le pays de fortes pertes économiques.

L'insécurité est également un problème important dans le pays. Face à la pauvreté, des actes de violences sont de plus en plus nombreux. C'est un pays où l'insécurité est permanente, en passant par des kidnappings de gens aisés ou des vols armés de zébus. (38)

Madagascar souvent qualifiée comme « l'île pauvre pleine de richesses », est l'un des pays les plus riches au monde lorsque l'on parle des ressources naturelles.

Madagascar est la deuxième réserve de biodiversité mondiale et pourtant il s'agit du cinquième pays le plus pauvre. Les ressources naturelles bien qu'abondantes ne profitent pas aux populations locales mais elles sont pour le pays un espoir de développement. (39)

De nombreuses ressources sont présentes : vanille, or, pierres précieuses, minerais... Cette île domine le marché de la vanille, elle est à l'origine de 85 % de la production mondiale. Les ressources minières de Madagascar sont aussi très nombreuses mais restent toutefois inexploitées ; le potentiel total des ressources minières nationales comme le nickel et le cobalt représenterait 800 milliards de dollars. (39)

C'est aussi une réserve où la faune et la flore sont très présentes. La plupart des espèces animales et végétales présentes sur l'île ne vivent qu'à Madagascar et on ne les trouve nulle part ailleurs, comme les lémuriens. (39)

I.2.5. Système de santé

I.2.5.1. Le régime de sécurité sociale

À Madagascar, le service de santé n'est pas bien développé. Les salariés sont couverts par le régime malgache de sécurité sociale couvrant les prestations familiales, les maladies

professionnelles, les accidents du travail, les invalidités, la vieillesse et les décès. En ce qui concerne la maternité et la maladie, elles sont gérées par des organismes de service médical inter-entreprises. L'adhésion à un de ces organismes est obligatoire pour l'entreprise. En revanche ces régimes ne prévoient pas le chômage.

Concernant les travailleurs indépendants, ils ne sont pas couverts par la sécurité sociale, mais peuvent cotiser à un service médical du travail.

Il existe deux caisses, la Caisse Nationale de Prévoyance Sociale (CNaPS), et la Caisse Nationale de Solidarité pour la Santé (CNSS).

La Caisse Nationale de Prévoyance Sociale (CNaPS) gère les accidents du travail, le régime des risques pensions, les pensions de vieillesse, et les prestations familiales (allocations familiales, frais médicaux liés à l'accouchement, allocations maternité et prénatale ainsi que les indemnités journalières lors du congés maternité).

La Caisse Nationale de Solidarité pour la Santé (CNSS) gère la couverture de santé universelle (CSU), financée par l'État pour les populations les plus démunies n'ayant pas accès au système de santé existant, et devrait bénéficier aux agents de la fonction publique, aux travailleurs du secteur formel, et aux adhérents volontaires.

La couverture de santé universelle (CSU) prévoit la délivrance des contraceptifs, la vaccination pour la prévention des maladies, le traitement des infections sexuellement transmissibles, les suivis de grossesse et la consultation prénatale et postnatale, les accouchements, les petites chirurgies et soins infirmiers, l'hospitalisation, la chirurgie d'urgence, les consultations spécialisées, le traitement des maladies infantiles ainsi que le suivi de la croissance et la prévention de la malnutrition, la prévention et le traitement du paludisme, et d'autres pathologies. (40)

I.2.5.2. Les structures de soins

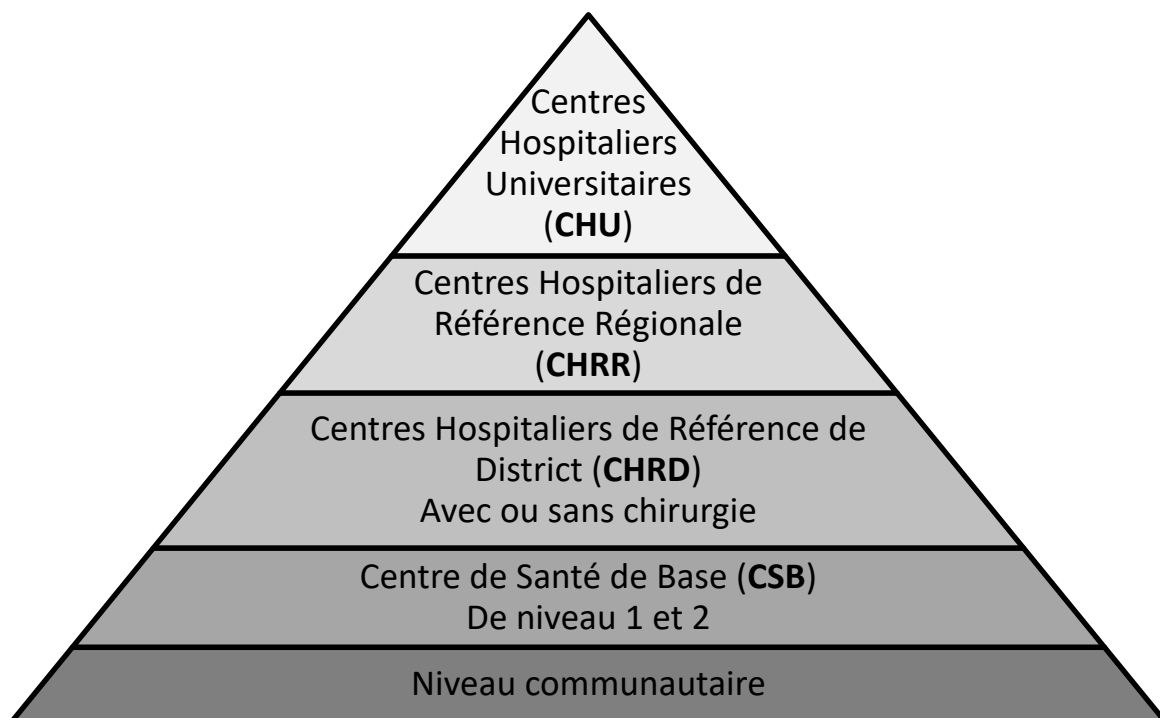


Figure 15 : Organisation des structures de soins

L'organisation du système de soins se fait sur quatre niveaux : le premier niveau est le niveau communautaire qui jouera un rôle dans la promotion de santé et pour la gestion des structures sanitaires de base.

Le deuxième niveau est le district sanitaire, comprenant les Centres de Santé de Base (CSB) de niveau 1 et 2 qui permettent une porte d'entrée dans le système de soins.

En troisième place, on retrouve les Centres Hospitaliers de Référence de District (CHRD) sans chirurgie et les Centres Hospitaliers de Référence de District avec chirurgie qui sont les hôpitaux de premiers recours.

Enfin, en dernière place, nous avons les Centres Hospitaliers de Référence Régionale (CHRR) et les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), qui sont les hôpitaux de deuxième recours.

On retrouvera également des formations sanitaires privées.

En 2015, on dénombre 2 588 Centres de Santé de Base (CSB) dont 956 CSB1 et 1 632 CSB2, 87 Centres Hospitaliers de Référence de District, dont 31 avec chirurgie, 16 Centres Hospitaliers de Référence Régionale, et 22 Centres Hospitaliers Universitaires.

À cela s'ajoutent dans le secteur privé 680 Centres de Santé de Base et 95 Centres Hospitaliers de Référence de District. (41)

II. Le paludisme à Madagascar

II.1. Historique (41,42)

C'est en 1500 lors de la découverte de Madagascar par les Portugais, que le paludisme est évoqué sur l'île. En effet, l'île sert de point d'attache aux navires, mais les marins présents sur la côte lui donnent une mauvaise réputation due à cette maladie. Par la suite, les colons français de la Compagnie des Indes Orientales confirmeront l'insalubrité du littoral malgache. C'est en 1800 que le paludisme est réellement connu à Madagascar.

Les vecteurs du paludisme ont été amenés sur l'île par les migrations successives des populations : tout d'abord des Indonésiens (du I^{er} au XIII^{ème} siècle), puis des Bantous entre le II^{ème} et III^{ème} siècle et enfin des Arabes du VII^{ème} au XIV^{ème} siècle.

En 1895, lors de l'expédition française à Madagascar, une catastrophe sanitaire a lieu. Sur les 21 600 hommes, 5 731 sont morts de maladie essentiellement dues au paludisme. À cette époque, une grande majorité des médecins affirment l'efficacité de la quinine dans le traitement du paludisme. Durant cette expédition, la quinine est utilisée, mais mal prescrite et mal suivie dans la prophylaxie du paludisme. À ce moment, le rôle du moustique en tant que vecteur n'est pas encore affirmé, ce n'est qu'en 1897 que son rôle est établi.

On comprend le rôle des gîtes larvaires, et les marais sont alors drainés afin de détruire les larves aquatiques. Malheureusement à Madagascar, comme dans les autres pays pratiquant la riziculture inondée, l'assèchement des terres est impossible car la survie des habitants en dépend, il convient alors de se protéger des piqûres d'anophèles grâce à l'utilisation entre autre de moustiquaires.

À la fin du XIX^{ème} siècle, toutes les modalités de transmission du paludisme sont connues et les deux moyens de lutte sont alors la quinine et les moustiquaires.

En 1921, le premier service de contrôle du paludisme au niveau national est créé, et des études sur l'épidémiologie du paludisme dans l'île sont mises en place.

Au XX^{ème} siècle, des résistances à la quinine commencent à apparaître, et des recherches vont être menées afin de trouver des insecticides et des médicaments.

En 1939, le Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), un insecticide organochloré, est mis au point par la firme Geigy. C'est alors en 1955 que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lance le programme mondial d'éradication du paludisme, mais la résistance des anophèles au DDT freinera sa mise en œuvre. Elle aura tout de même permis l'éradication du paludisme sur l'île voisine de La Réunion.

En 1944, la filiale Winthrop développe la chloroquine qui va devenir pour la chimioprophylaxie et les accès palustres non compliqués le traitement de référence. La quinine elle, sert toujours aux accès graves.

À Madagascar, les quatre espèces de *Plasmodium* sont présentes avec une prédominance importante de *Plasmodium falciparum*. Les principaux vecteurs sont *Anophèles gambiae*, *Anophèles funestus* (retrouvés au niveau des rizières dans toutes les régions de l'île), *Anophèles arabiensis*, *Anophèles mascarensis*.

En 1949, un programme d'éradication du paludisme est lancé et s'arrêtera petit à petit en 1962.

Le paludisme, limité au départ au littoral de l'île, va s'étendre aux hauts plateaux. On notera trois grandes épidémies : la première en 1878 due à l'immigration de travailleurs venus d'Afrique, la seconde en 1895 avec l'expédition française comme vue précédemment, et la dernière en 1986-88, à la suite du relâchement des moyens de prévention, c'est-à-dire à la diminution de la pulvérisation de Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) dans les habitations, mais aussi à la diminution de la chimioprophylaxie, ce qui amènera au décès de 1 % de la population des hauts plateaux. Pour permettre l'arrêt de cette dernière épidémie, en 1988, des Campagnes d'Aspersions Intra-domiciliaires de DDT (CAID) sont mises en place.

Depuis 1999, un système de surveillance épidémiologique et d'alerte permet de détecter les foyers résiduels qui sont alors aspergés. Et en 2000, un système de surveillance de la résistance aux antipaludiques des parasites est mis en place afin de répondre à la politique nationale de lutte contre le paludisme.

En 1975, on commence à soupçonner une résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, qui sera par la suite confirmée en 1982. En 2001, l'Institut Pasteur à Madagascar réalise des tests de résistance et met en évidence une bonne sensibilité à la chloroquine.

En 2002, Madagascar adhère au mouvement Roll Back Malaria (RBM).

En 2005, les ACT (Artemisinin-based Combination Therapy) sont introduites dans la politique nationale de traitement des formes non compliquées du paludisme. Avec l'aide de la communauté internationale, elle va focaliser son programme sur le diagnostic du paludisme grâce au TDR (Test de Diagnostic Rapide) et la prise en charge des malades avec les ACT, des Campagnes d'Aspersions Intra-domiciliaires de DDT (CAID), et la surveillance du paludisme dans les zones de propagation.

En 2008 a lieu la Conférence Internationale. À la suite de cela, le Plan Stratégique National de Lutte contre le Paludisme est mis à jour : Campagnes d'Aspersions Intra-domiciliaires de DDT dans les hautes terres, surveillance, distributions de Moustiquaires Imprégnées à efficacité Durable (MID).

En 2009-2010, une Politique Nationale de santé communautaire est mise en place, et la politique de prise en charge est renforcée grâce à des financements.

À la fin du XX^{ème} siècle, le paludisme est la première endémie, et la plus meurtrière au monde.

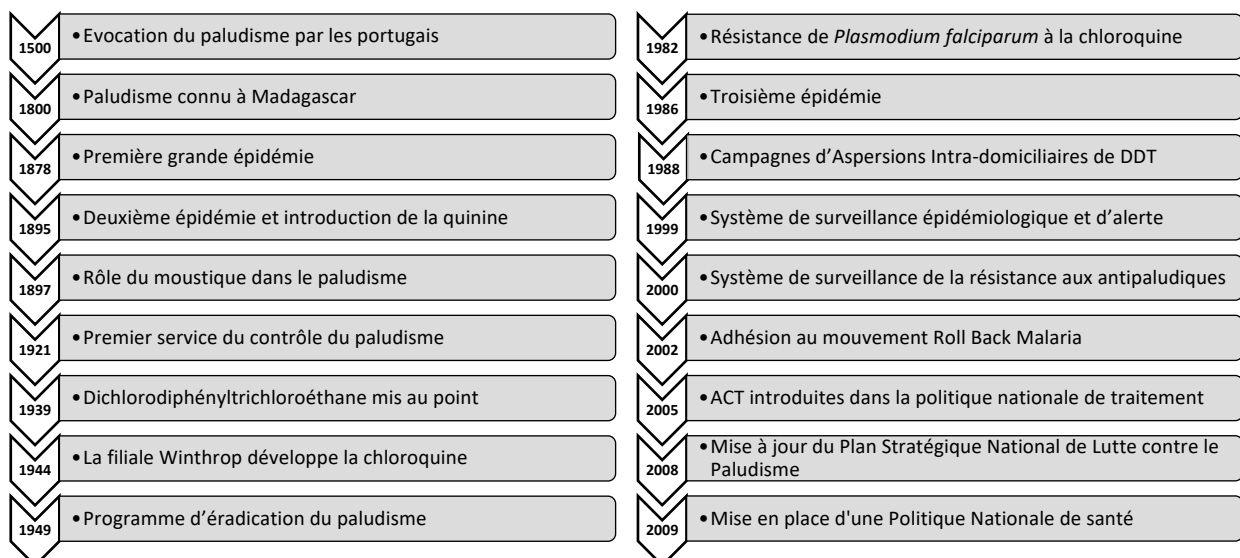


Figure 16 : Frise chronologique du paludisme à Madagascar

II.2. Faciès épidémiologique

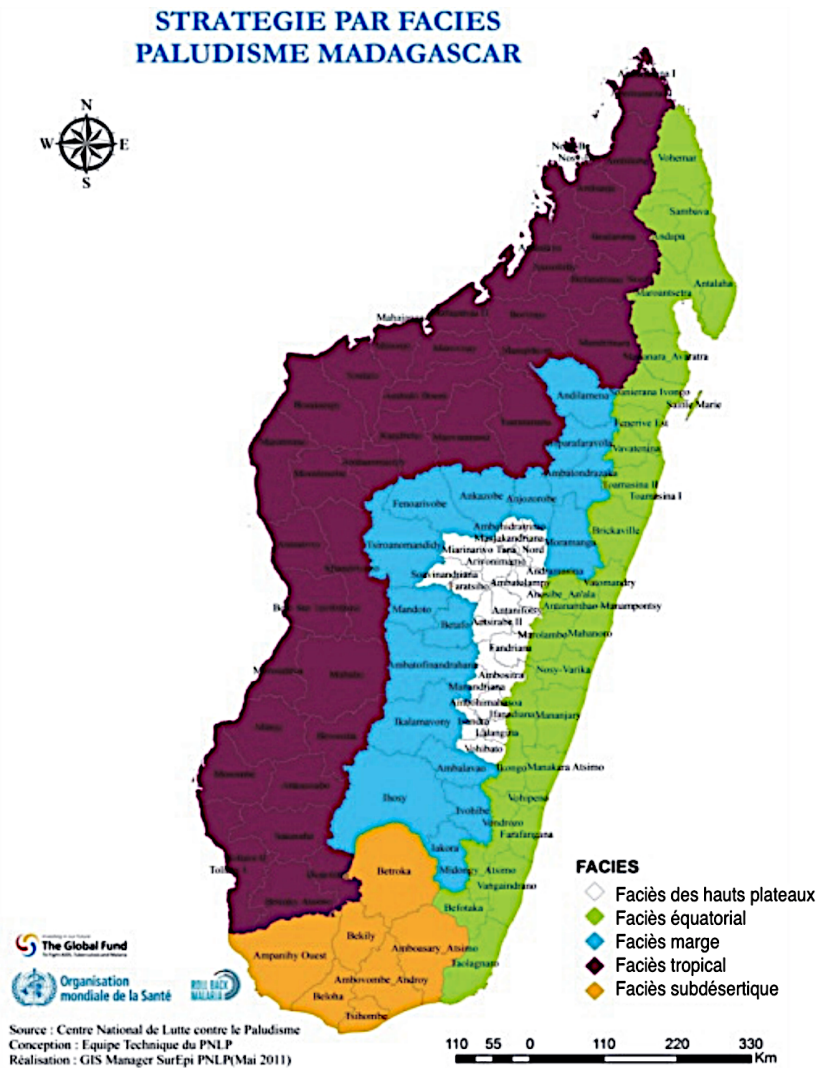


Figure 17 : Faciès épidémiologique du paludisme à Madagascar (43)

À Madagascar, il existe 5 faciès épidémiologiques concernant le paludisme, classés en fonction de la durée et de l'intensité de la transmission. Ils seront en lien avec les différents climats et reliefs géographiques.

Le faciès des hauts plateaux correspond à un paludisme épidémique entre janvier et avril.

Le faciès équatorial présent sur la côte Est, est l'endroit où le paludisme a une transmission pérenne et où il sévit le plus, ce qui entraîne une forte prémunition.

Le faciès marge, apparu récemment, correspond aux zones limitrophes des hauts plateaux

Le faciès tropical au niveau de la côte Ouest se transmet entre octobre et mai, durant 7 mois environ.

Le faciès subdésertique est présent dans le Sud, où le paludisme se transmet de façon épisodique et courte, et va toucher toutes les classes d'âge en l'absence de prémunition. (44,45)

Sur l'île, la transmission dépendra donc des faciès, mais en général la période de transmission débute en octobre pour finir en avril. En comparant les éléments vus précédemment sur le climat et la pluviométrie, on constate que cette période correspond à la période pluvieuse et chaude dans le pays.

Sur l'île, on décompte 26 espèces d'anophèles, mais seulement 4 d'entre elles sont susceptibles de transmettre le paludisme : *Anopheles gambiae sensu stricto*, *Anopheles arabiensis*, *Anopheles funestus*, *Anopheles mascarensis*.

Selon l'Enquête sur les Indicateurs du Paludisme menée en 2016 par l'Institut National de la Statistique à Madagascar (INSTAT), le paludisme représentait en 2015 la troisième cause de morbidité au niveau des Centres de Santé de Base (CSB) à hauteur de 10,13 % et 18,6 % pour les enfants de moins de 5 ans. En ce qui concerne l'incidence pour la même année, elle est de 6,7 % pour les enfants de moins de 5 ans et 3,1 % pour tout âge confondu. (43)



Figure 18 : Incidence du paludisme à Madagascar (pour 1000 personnes à risques) (46)

À travers ce graphique nous pouvons voir une baisse considérable du nombre de cas entre 2006 et 2008. Par la suite, le nombre de cas repart à la hausse avant d'arriver à un pic en 2015 dû à une insuffisance de financements et aux moyens mis en œuvre. (45)

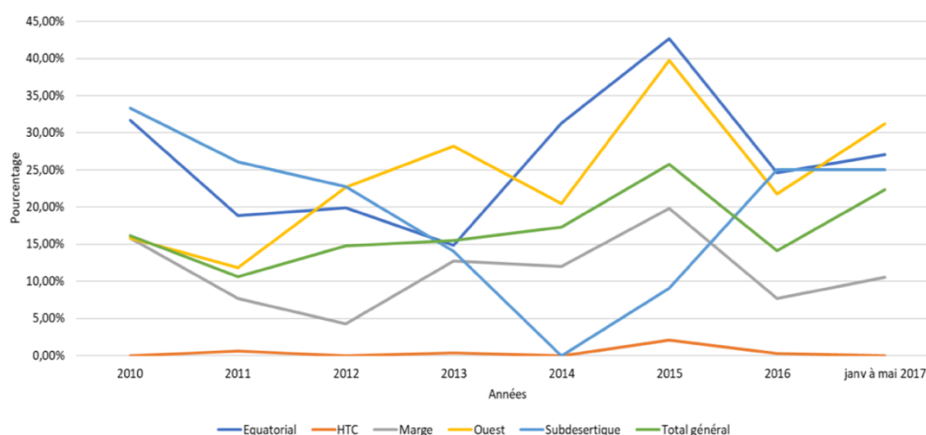


Figure 19 : Taux de mortalité dans la population globale liés au paludisme (45)

Concernant l'évolution de la mortalité, on constate comme pour l'incidence une forte augmentation durant l'année 2015, mais par la suite une forte diminution quel que soit le faciès. (45)

II.3. Modification avec le climat

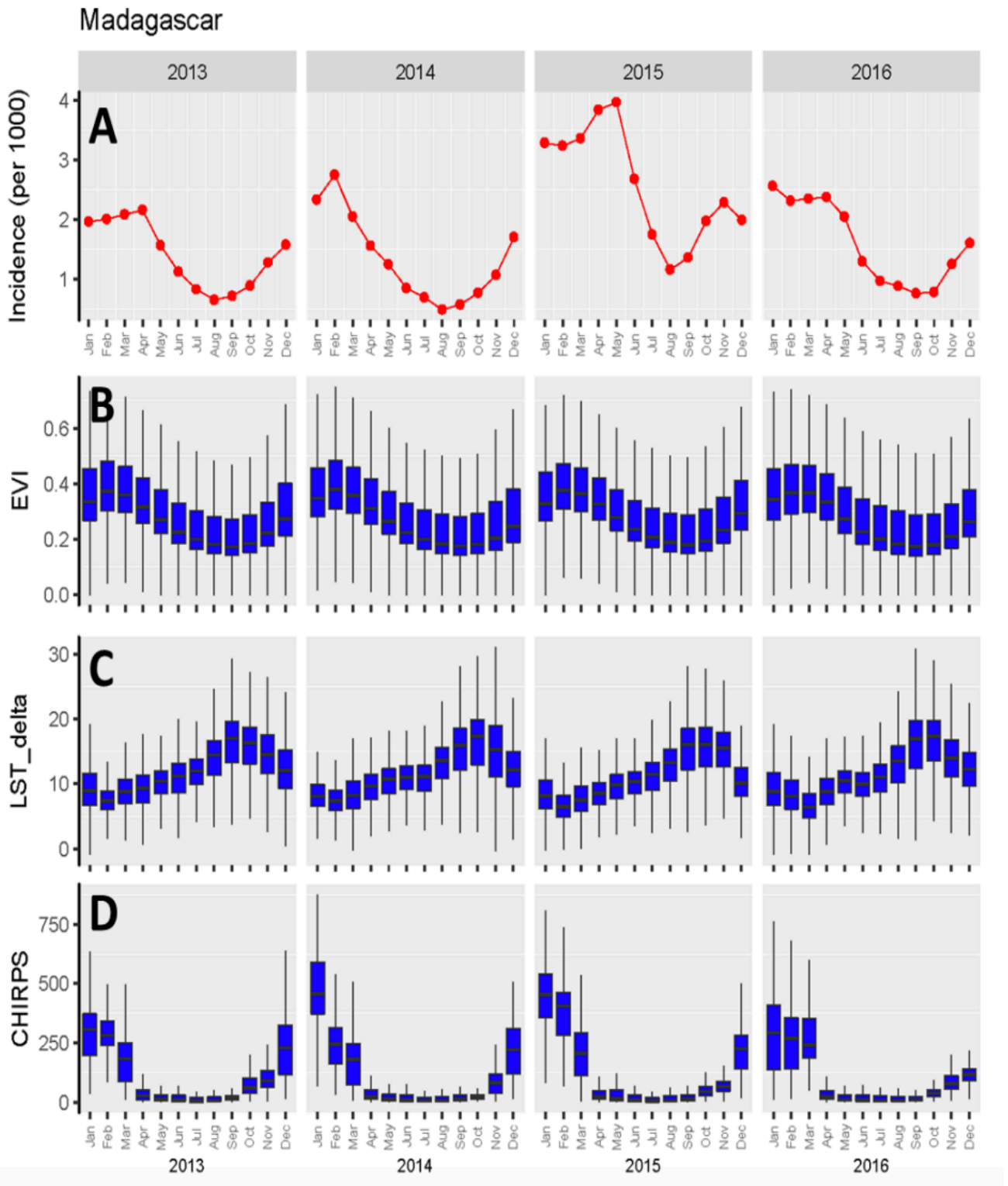


Figure 20 : Évolution de l'incidence mensuelle du paludisme et des paramètres climatiques à Madagascar entre 2013 et 2016 (45)

- A- Incidence du paludisme
- B- Couverture de végétation, mesure indicative de la disponibilité de l'eau
- C- Différence diurnale de température ambiante (jour et nuit)
- D- Pluviométrie totale mensuelle

Sur les graphiques « A », nous pouvons voir l'incidence en pourcentage du paludisme pour 1 000 personnes en 2013, 2014, 2015 et 2016. On remarque alors que la période où l'incidence est la plus forte se trouve entre le mois de janvier et le mois d'avril. *A contrario*, le moment où l'incidence est la plus faible est entre le mois de juillet et de septembre avec un minimum au mois d'août.

Les graphiques « B » représentent l'EVI (Enhanced Vegetation Index) qui est l'indice de végétation amélioré, et prend en compte les influences atmosphériques et le signal de végétation en arrière-plan. Il permet d'évaluer la quantité et la vigueur de la végétation (47). On remarque que le moment où il est le plus important se situe en janvier, février et mars, puis il diminue pour atteindre un minimum en juillet, août et septembre.

Les graphiques « C » montrent la différence en degrés Celsius de température ambiante entre le jour et la nuit. On constate que cette différence est plus importante en août, septembre, et octobre, ce qui correspond à la saison sèche et donc des températures plus faibles avec un gros écart entre la nuit et le jour. En revanche, la différence la plus faible est présente en janvier, février, mars, c'est-à-dire lors de la saison des pluies où les températures sont bien plus élevées, et où l'écart entre le jour et la nuit est plus bas.

Sur les graphiques « D », on observe la pluviométrie en millimètres, avec de fortes précipitations en janvier, février, et mars, ce qui correspond logiquement à la saison des pluies, et un creux en juin, juillet, août et septembre lors de la saison sèche.

En regroupant ces informations, on constate des similitudes dans la répartition des données. En effet, la période où le paludisme a une incidence la plus importante, c'est-à-dire du mois de janvier au mois d'avril, correspond également à la saison des pluies où les températures sont les plus élevées, ainsi qu'au moment où la végétation est la plus importante du fait des nombreuses précipitations. Les moustiques aiment en effet les endroits humides et chauds.

Nous pouvons donc constater à travers ces différents graphiques un lien entre la transmission du paludisme et les facteurs environnementaux.

Ce lien suppose aussi un changement futur de la transmission du paludisme à cause du réchauffement climatique. Une augmentation des températures et des précipitations pourrait provoquer une prolifération des moustiques et donc une augmentation de la transmission du paludisme dans les années à venir. On pourra aussi observer une modification de la répartition géographique. Cependant, il n'est actuellement pas possible de quantifier l'effet du réchauffement climatique sur la transmission future du paludisme car d'autres nombreux facteurs doivent aussi être pris en compte.

Les plans de lutte contre le paludisme ont donc à l'heure actuelle une grande importance afin de limiter au maximum, voire d'éradiquer l'infection dans certaines zones, et de contenir l'épidémie dans les années à venir avec le réchauffement climatique.

II.4. Pratiques locales

À Madagascar, le paludisme est connu sous le nom de *tazomoka*, qui signifie « fièvre du moustique ». La population locale a une relative bonne connaissance du paludisme et connaît les principaux symptômes que sont la fièvre, les frissons, une diminution de l'état général, des vomissements et perte d'appétit, et des convulsions. Mais en présence des premiers symptômes, le réflexe est le traitement à domicile, puis le tradithérapeute, appelé sur l'île *Ombiasy*, qui combine les fonctions de guérisseur, de devin et d'astrologue, et en dernier lieu les centres de santé. Les traditions ancestrales sont bien ancrées dans les mœurs des

populations et la pauvreté joue un rôle majeur. Les croyances envers Dieu et les ancêtres sont très présentes. (48)

L'utilisation de moustiquaires imprégnées est employée en fonction de la prolifération des moustiques. Du fait de la chaleur, elles sont plus ou moins adoptées. Mais d'autres moyens de prévention sont mis en place comme les serpentins fumigènes largement utilisés, ou l'assèchement des flaques d'eau aux abords des habitations (réalisé par les habitants).

Au cours des premiers symptômes, le traitement à domicile sera de faire baisser la fièvre par des vessies de glace. Des décoctions et infusions à base de plantes médicinales locales sont ensuite données par le tradithérapeute. Les locaux pensent qu'il existe un équilibre entre les effets nocifs et bénéfiques de plantes, et prient les ancêtres afin de faire pencher cet équilibre vers la guérison.

Parmi ces plantes, on trouvera : (48)

- *Zanthoxylum tsihanimposa*, appelée *tsihanihimposa*, est utilisée en décoction avec les feuilles et les écorces, et peut être utilisée seule ou en association avec *Vepris ampody*, *Gambeya boiviniana*, *Dracaena reflexa*, *Peddiea involucrata*. La décoction, après avoir été bue, permettrait de soulager les symptômes, la fatigue, ainsi que les douleurs musculaires.
- *Cinnamosma fragrans* appelée *sakarivohazo*, *mandravasarotra* ou *saro*, permettrait de diminuer les symptômes du paludisme, la fatigue ainsi que les douleurs musculaires grâce à une décoction avec les feuilles et l'écorce.
- *Andropogon schoenanthus* appelée *veromanitra*, est bue en décoction avec les feuilles et beaucoup de sucre, mais les vapeurs peuvent aussi être inhalées afin de jouer un rôle en tant que fébrifuge.
- *Desmodium mauritianum* et *Desmodium hirtum* appelées *tsilavindrivotro*, sont utilisées en décoction avec les feuilles et les écorces et associées à 5 plantes de la liste suivante : *Ficus megapoda*, *Nymphaea lotus*, *Noronhia linocerioides*, *Vepris ampody*, *Zanthoxylum madagascariense*, *Gambeya boiviniana*, *Peddiea involucrata*. Elles ont des effets sur la fatigue ainsi que sur d'autres symptômes du paludisme.
- *Tristellateia madagascariensis* appelée *menahelika* : les feuilles sont utilisées en décoction pour traiter le paludisme.
- *Ficus megapoda* appelée *mandresy* : une décoction avec les feuilles et les écorces est utilisée pour diminuer les symptômes du paludisme.
- *Dracaena reflexa* appelée *hasina*, est utilisée afin de diminuer les symptômes, les courbatures et douleurs musculaires ainsi que la fatigue en association à *Nymphaea lotus*, *Ficus megapoda*, *Vepris ampody*, *Noronhia linocerioides*, *Gambeya boiviniana*, et *Zanthoxylum madagascariense*. Pour cette plante ce sont les feuilles et les écorces qui sont utilisées.
- *Nymphaea lotus* appelée *voahirana* ou encore *retsimilana*, est utilisée en association à *Vepris ampody*, *Noronhia linocerioides*, *Peddiea involucrata*, *Zanthoxylum tsihanimposa*. On utilise les feuilles et les écorces en décoction pour diminuer les symptômes, les courbatures et douleurs musculaires ainsi que la fatigue.
- *Vepris ampody* appelé *ampody*, utilisée en association avec *Desmodium mauritianum*, *Cinnamosma fragrans*, *Ficus megapoda*, *Gambeya boiviniana*, *Zanthoxylum tsihanimposa*, *Peddiea involucrata*. On utilise les feuilles et les écorces en décoction pour diminuer les symptômes, les courbatures et douleurs musculaires ainsi que la fatigue.

- *Peddiea involucreta* appelée *Montana*, on utilise les feuilles et les écorces en décoction en association avec *Vepris ampody*, *Zanthoxylum tsihanimposa*, et *Dracaena reflexa*. Cela permet de diminuer les symptômes, les courbatures et douleurs musculaires ainsi que la fatigue.

Bien entendu toutes ces plantes ne sont pas utilisées en même temps, elles seront choisies par l'*Ombiasy*, qui adaptera la décoction au malade, en fonction de la saison et de la disponibilité de ces dernières.

En dernier recours, dans le cas où les symptômes s'aggravent ou en cas de convulsions, les centres de santé sont alors consultés. Ils sont le dernier recours de la population car souvent éloignés, et difficile d'accès du fait du manque de moyen de transport sur l'île mais aussi des routes difficilement praticables. S'y rendre a aussi un coût pour les populations souvent défavorisées. Dans les grandes agglomérations, les consultations sont plus facilement faites par les habitants.

II.5. La lutte antipaludique à Madagascar

II.5.1. Plan de santé (45)

Selon le dernier Plan Stratégique National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) de 2018-2022, l'objectif est « l'élimination progressive du paludisme à Madagascar ».

Le but de la direction de lutte contre le paludisme sera de renforcer :

- la prise en charge précoce des cas simples de paludisme à tous les niveaux ainsi que la disponibilité de tous les moyens de lutte contre cette pathologie ;
- la prise en charge correcte des cas graves pour amener à une mortalité à 0 liée au paludisme ;
- la protection efficace des femmes enceintes, des enfants grâce aux moyens de prévention et à une bonne prise en charge ;
- le suivi en continu de la répartition des parasites, ainsi que leurs changements de comportement à tous les niveaux, afin d'adapter au mieux la lutte ;
- l'analyse des données, la surveillance, ainsi que la diffusion d'informations afin de prendre des décisions adéquates ;
- décentraliser la lutte au niveau des régions et des districts.

Tout cela afin d'arriver aux objectifs qui sont :

- accentuer la coordination et la gestion du programme, afin de garantir la disponibilité à tout moment des médicaments ainsi que des produits de lutte sur l'ensemble du territoire, et renforcer le management à tous les niveaux ;
- protéger toute la population grâce aux moyens de prévention les plus efficaces. Protéger 90 % de la population des zones prédéfinies par des campagnes d'aspersion intradomiciliaires, ainsi que 80 % des femmes enceintes par un Traitement Préventif Intermittent (TPI) ;
- prendre en charge adéquatement tous les cas simples ou graves de paludisme, en diagnostiquant 100 % des cas suspects grâce à la goutte épaisse ou au test de diagnostic rapide, ainsi que traiter 100 % des confirmés ;
- augmenter la communication ainsi que la mobilisation en essayant de faire adopter une conduite bénéfique à la prévention et à la prise en charge à au moins 80 % de la population ;

- augmenter la surveillance, afin de détecter 100 % des situations d'urgence et épidémies dans la semaine, grâce à un système d'alerte et ainsi permettre le contrôle dans les deux semaines suivantes de 100 % des épidémies ; renforcer les moyens de surveillance dans les zones de pré-élimination pour permettre la cartographie des sources d'infections et des collectivités où l'incidence est importante. Et enfin investiguer sur les cas confirmés dans les zones d'élimination ;
- perfectionner le suivi, dans le but de garder à 90 % le taux de promptitude et de complétude des rapports des structures sanitaires, mais aussi intégrer les données du paludisme dans le District Health Information Software 2 (DHIS2).

Tous ces objectifs vont permettre de diminuer à 0 d'ici la fin 2022 la mortalité liée au paludisme, que le nombre de districts en phase de pré-élimination passe de 3 à 64, ainsi que le nombre de district en phase d'élimination de 5 à 13.

Pour y arriver, le Ministère de la Santé Publique a mis en place 8 axes stratégiques que l'on développera ci-dessous.

II.5.1.1. Axe 1 : renforcer la gestion et la coordination du programme

Afin d'élaborer cette stratégie, une réorganisation de la lutte antipaludique doit être mise en place à tous les niveaux afin de coordonner au mieux le développement des activités dans le but d'améliorer le programme. Pour cela, la disponibilité des ressources techniques devra être renforcée.

La rédaction des nouvelles normes et procédures, ainsi que le plan de suivi et le plan stratégique, seront les documents de base dans cette lutte.

Des moyens seront déployés pour l'acheminement des intrants des districts jusqu'aux centres de santé de base et au niveau communautaire.

Le programme sera restructuré pour permettre une efficacité ainsi qu'une rentabilité optimale mais aussi renforcer le rôle des équipes régionales pour la mise en œuvre des actions sur le terrain ainsi que leurs capacités à gérer le stock et l'approvisionnement, mais aussi l'épidémiologie, l'entomologie et le suivi de l'évaluation.

Il est question de décentraliser les activités et de mettre à disposition au niveau des régions et districts ainsi qu'au niveau des Centres de Santé de Base et des sites communautaires, les ressources humaines, logistiques et financières afin d'assumer leurs responsabilités. Des agents de santé seront aussi recrutés afin de pallier au manque de personnel.

Seront mis à disposition des intrants, des outils de gestion ainsi que des lots de démarrage au niveau des sites communautaires pour permettre de prendre en charge le plus précocement les enfants de moins de 5 ans potentiellement infectés par le paludisme. Les activités des centres communautaires seront aussi intégrées dans les données du Système National d'Information Sanitaire (SNIS), ce qui permettra aussi de quantifier leurs besoins.

II.5.1.2. Axe 2 : améliorer la gestion du stock ainsi que l'approvisionnement

L'objectif de cet axe sera de mettre en permanence à disposition les produits de lutte et les médicaments sur au moins 90 % des structures sanitaires. Pour cela, une intervention sur les différents axes de la chaîne d'approvisionnement sera nécessaire.

Tout d'abord, il va falloir chiffrer les intrants. Pour cela, il sera nécessaire que les acteurs sur le terrain, c'est-à-dire les agents communautaires, les Centres de Santé de Base, et les

Services de District de Santé Publique (SDSP) envoient leurs rapports ainsi que leurs commandes dans le temps imparti.

Ensuite, il va falloir acquérir ces intrants au niveau national. Pour cela, le choix du fournisseur devra se faire en fonction des besoins en terme de quantité, de qualité, et en tenant compte des délais de livraisons et des documents administratifs. Il faudra ensuite procéder à la commande.

Par la suite, la planification de l'acheminement et de la livraison sera importante.

Une fois les intrants livrés au niveau des Services de District de Santé Publique (SDSP), ils seront stockés dans les Pharmacies de Gros de District (PhaGDis), et au niveau des Centres de Santé de Base (CSB), le stockage aura lieu dans les Pharmacies à Gestion Communautaire (PhaGeCom). Il faudra bien évidemment s'assurer des normes de stockage.

Pour ce qui est de la distribution, c'est la centrale d'achat SALAMA qui assure l'approvisionnement des médicaments et du matériel médical, qui s'occupera de faire parvenir les commandes du niveau national aux districts et aux PhaGDis. Pour amener par la suite ces dernières au niveau des PhaGeCom, ce seront les Centres de Santé de Base qui s'occuperont de l'acheminement. Et enfin, les agents communautaires récupéreront les intrants au niveau des Centres de Santé de Base.

Un suivi des commandes et de la consommation sera mis en place afin de vérifier les normes de stockage, de gérer les stocks et de définir un seuil d'alerte.

II.5.1.3. Axe 3 : consolider la prévention

II.5.1.3.1. Gestion Intégrée des Vecteurs (GIV)

La Gestion Intégrée des Vecteurs demandera une collaboration forte de différents secteurs afin de lutter contre les vecteurs. Elle sera mise en place dans les zones d'élimination afin de prévenir la réapparition de l'épidémie puis sera augmentée en fonction du nombre de district en phase d'élimination.

Il y aura différents types de lutte en fonction de la répartition des vecteurs :

- la gestion de l'environnement, en adaptant l'habitat aux vecteurs et en réduisant les gîtes larvaires. Elle sera expérimentée dans les zones où les gîtes sont peu nombreux, repérables, fixes et facilement contrôlables ;
- la lutte mécanique sera réalisée dans les zones de pré-élimination et va consister à poser au niveau des portes et des fenêtres un écran anti-moustiques ;
- la lutte biologique, uniquement pour les gîtes facilement contrôlables et bien déterminés, on introduira des poissons larvivores ainsi que d'autres prédateurs ;
- la lutte chimique consistera à utiliser dans les zones de contrôle des Moustiquaires Imprégnées D'Insecticides (MID), et dans les zones de pré-élimination de réaliser des Campagnes d'Aspersions Intra-Domiciliaires (CAID) ;
- la protection individuelle repose sur l'utilisation de produits répulsifs dans les zones très vulnérables.

Afin de mesurer l'impact, sera mise en place une surveillance des équipes tous les 6 mois, ainsi qu'une réunion annuelle de tous les acteurs de la lutte.



Figure 21 : Épandage de produits larvicides par drones dans les champs agricoles aquatiques (49)

Récemment, le Ministère de la Santé Publique a introduit dans le programme de lutte antipaludique un traitement avec un épandage de larvicide par drones dans 2 districts à forte prévalence : Morombe et Ankazobe.

II.5.1.3.2. Moustiquaires Imprégnées D'Insecticides (MID)



Figure 22 : Visuel d'explication de l'utilisation des Moustiquaires Imprégnées D'insecticides (MID), « dormir sous une moustiquaire chaque nuit et toute l'année fait partie de la protection de votre famille contre le paludisme » (49)

L'objectif est de protéger au minimum 90 % de la population ciblée grâce aux moustiquaires. La distribution des Moustiquaires Imprégnées D'Insecticides (MID) dans les zones de forte endémicité est le principal moyen de prévention sur l'île. Les premières distributions remontent à 2007, mais la première grosse campagne à 2009, et a mobilisé de nombreux acteurs à tous

les niveaux afin d'atteindre un plus grand nombre. Ces MID sont aussi distribuées lors de catastrophes et d'urgences.

Lors du dernier Plan de Santé National, un système unique de distribution des Moustiquaires Imprégnées D'Insecticides est mis en place sous le commandement du Ministère de la Santé Publique grâce à la Direction de Lutte contre le Paludisme. Pour permettre un bon niveau de couverture et d'efficacité, dans les zones de haute endémicité, la distribution sera continue de 2018 à 2022.

Une collecte de données et un suivi de la campagne seront mis en place ainsi qu'une gestion des fonds et l'utilisation des cartes des MID afin de déterminer l'efficacité. Des études anthropologiques seront faites pour analyser les obstacles liés aux coutumes et ainsi permettre d'avoir des actions performantes pour améliorer l'emploi des Moustiquaires Imprégnées D'Insecticides.

Tableau 8 : Nombre de districts ciblés par les distributions de MID par année (45)

Mode de distribution	2018	2019	2020	2021	2022
Campagne	106			56	
Routine	106	106	64	56	53
Continue		39	39	39	39
Marketing social	Zones urbaines au niveau de 21 régions				

II.5.1.3.3. Aspersions Intra Domiciliaires (AID)



Figure 23 : Campagne d'Aspersions Intra-Domiciliaires (CAID) (49)

En 2013, des Campagnes d'Aspersions Intra Domiciliaires (CAID) ont été mises en place au niveau des hauts plateaux, et en 2015 c'est au niveau des zones de transmission élevée que les campagnes ont été étendues.

À partir de 2018, les Aspersions Intra Domiciliaires sont faites dans les districts en phase de pré-élimination, et des campagnes de réduction de transmission ont été mises en place dans les quatre districts du Sud-Est où le paludisme est de grande ampleur. Dans les endroits où des Campagnes d'Aspersions Intra-Domiciliaires sont mises en place, afin d'éviter des résistances, une rotation tous les trois ans des insecticides est effectuée. En fonction de la surveillance épidémiologique, des campagnes de riposte pourront aussi être réalisées.



Figure 24 : Campagne d'Aspersion Intra-Domiciliaires (CAID) (49)

II.5.1.3.4. Traitement Préventif Intermittent (TPI) (45,50,51)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans ses nouvelles recommandations conseille d'administrer aux femmes enceintes à partir de la 13^{ème} semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement, un Traitement Préventif Intermittent (TPI) dans les zones cibles.

Dans ce dernier plan de santé, le gouvernement malgache souhaite protéger au moins 90 % des femmes enceintes grâce au TPI dans tous les établissements de santé.

Ce Traitement Préventif Intermittent consiste à administrer de la Sulfadoxine – Pyriméthamine en 3 doses de 3 comprimés, espacées de un mois de la 13^{ème} semaine de grossesse jusqu'à la naissance. Ce traitement sera administré chez les femmes enceintes dans les districts en phase de contrôle (106 districts en 2018).

Ce traitement permettrait de diminuer l'anémie des femmes lors de la grossesse, mais aussi de diminuer le risque de faible poids à la naissance d'environ 21 % et de diminuer la mortalité néonatale de 61 %.

Des formations pour tous les prestataires de tous les niveaux sont mis en place ainsi qu'un suivi périodique afin de s'assurer de la mise en œuvre adaptée et de résultats concluants.

Tableau 9 : Tableau du médicament utilisé pour le Traitement Préventif Intermittent (TPI)

Médicaments	Posologies	Mécanismes d'action	Autres informations
<p>Sulfadoxine – Pyriméthamine</p> <p>COMBINAL®, MALOXINE®, FANSIDAR®</p> <p>Comprimé : 500mg/25mg</p>	<p>3 cp en 1 prise, 3 fois pendant la grossesse avec minimum 1 mois entre les prises.</p> <p>Administration à chaque consultation prénatale à partir du 2^{ème} trimestre.</p>	<p>L'association de ces 2 molécules aura un effet schizonticide en inhibant le métabolisme de l'acide folique (en bloquant la déhydrofolate réductase) nécessaire à la croissance de l'hématozoaire.</p>	<p>Pas d'administration lors du premier trimestre de grossesse.</p> <p>Pas d'administration concomitante d'acide folique à 5 mg (maximum 0,4 mg avec prise de TPI), car l'acide folique à forte dose neutralise l'efficacité de l'action de l'antipaludique.</p> <p>Contre-indication : avec le cotrimoxazole, atteinte rénale ou hépatique.</p> <p>Effets indésirables : nausées, vomissements, vertiges.</p>

3 Comprimés / Tablets



COMBIMAL

Comprimés de Sulfadoxine 500 mg + Pyriméthamine 25 mg

Sulfadoxine 500 mg + Pyriméthamine 25 mg Tablets

Contre les souches de paludisme chloroquino-résistantes...

Treatment of chloroquine-resistant malaria





POSOLOGIE DOSAGE		ADULTE ADULT
3 comprimés de COMBIMAL en prise unique. A single dose of 3 tablets of COMBIMAL		
POSOLOGIE DOSAGE		ENFANT / CHILDREN
< 1	an / year	△
1-3	ans / years	◐
4-8	ans / years	◑
9-14	ans / years	◒ ◒
> 14	ans / years	◓ ◓ ◓

Marketed by / Commercialisé par :
ajanta pharma (mauritius) limited
BPML Industrial Building, Goodlands, Mauritius.
Made in India / Fabriqué in Inde

Figure 25 : Exemple de médicament présent à Madagascar pour le Traitement Préventif Intermittent (TPI)

II.5.1.4. Axe 4 : renforcer la prise en charge

À Madagascar, la lutte antipaludique est fondée sur le « 3T », Test – Treat – Track, une directive de l'OMS. Les patients sont pris en charge au niveau communautaire et dans les centres sanitaires.

Les objectifs sont de prendre en charge convenablement 95 % des cas impaludés dans les formations sanitaires, ainsi que 80 % des cas dans les 24 heures au niveau communautaire pour les enfants de moins de 5 ans, cet âge étant élargi jusqu'à 15 ans dans le dernier plan national de lutte contre le paludisme (2018-2022).

II.5.1.4.1. Le diagnostic

Au niveau des sites communautaires et des centres de santé, il est obligatoire d'effectuer un Test de Diagnostic Rapide (TDR) afin de confirmer tout cas suspect. En revanche, dans les centres hospitaliers, le Test de Diagnostic Rapide est réservé aux cas simples, et concernant les cas graves, il est conseillé d'effectuer un examen parasitologique tels qu'une goutte épaisse ou un frottis mince. Cependant même dans les cas de paludisme grave, ces derniers examens sont rarement demandés.

Au vu du nombre insuffisant de personnes formées aux examens parasitologiques, des lames standardisées qui suivent les recommandations de l'OMS sont mises en place afin de créer une banque de donnée. (45)

II.5.1.4.2. Les traitements

Pour les cas simples de paludisme à *Plasmodium falciparum*, le traitement se fait par une association d'Artésunate-Amodiaquine en première intention ou Artéméther-Luméfantrine en deuxième intention.

Dans les zones de pré-élimination, on ajouterait de la Primaquine, en dose unique au traitement lors de l'utilisation d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (ACT).

Chez la femme enceinte, on traiterait avec de la quinine lors du premier trimestre puis à partir du deuxième trimestre on utiliserait une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (ACT).

Pour les personnes infectées au VIH et traitées par zidovudine ou efavirenz, on utiliserait l'Artéméther-Luméfantrine.

Concernant les cas graves, dans les hôpitaux serait utilisé de l'artésunate injectable en première intention, ou en seconde intention de la quinine en perfusion. Dans les Centres de Santé de Base, on utiliserait aussi de l'artésunate injectable, et au niveau communautaire, les agents ont à leur disposition de l'artésunate en suppositoire.

Pour ce qui est des infections à *Plasmodium vivax*, on utiliserait une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (ACT) avec de la Primaquine pour éviter les rechutes. En fonction de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), on ajusterait la dose et la fréquence d'administration de la Primaquine. Le dosage de la glucose-6-phosphate déshydrogénase se ferait par un POC (Point-Of-Care) G6PD, et se ferait avant chaque administration. Pour les personnes ayant une déficience, une dose de 0,75 mg/kg de Primaquine serait administrée une fois par semaine pendant 8 semaines. Cette dernière molécule est contre-indiquée chez la femme enceinte allaitante d'un enfant de moins de 6 mois, ainsi que chez les enfants de moins de 6 mois. (45)

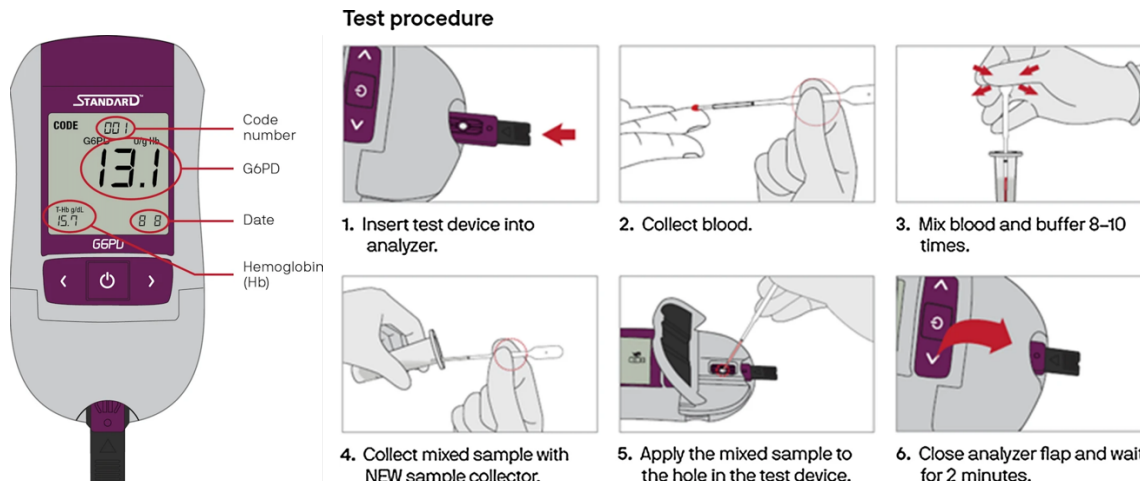


Figure 26 : Réalisation d'un POC (Point-Of-Carte) test pour le dosage du G6PD (52)

Concernant les médicaments pour la prophylaxie, l'État recommande l'association Atovaquone-Proguanil pour les voyageurs non immunisés.

Le traitement du paludisme est gratuit dans les formations sanitaires publiques.

II.5.1.5. Axe 5 : améliorer les services offerts aux populations

Un autre des axes stratégiques du plan de santé est de permettre à au moins 80 % de la population cible d'avoir accès aux services de lutte contre le paludisme.

Seules les femmes enceintes, et les enfants de moins de 5 ans ont accès gratuitement aux moyens de lutte contre le paludisme. Mais une étude a été menée afin d'identifier les groupes de populations les plus à risque : sont alors identifiés les sans-abris, certaines minorités autochtones comme les Mikéas, les travailleurs saisonniers, les personnes vivant dans les hôpitaux et les orphelinats, les populations indigentes, les personnes habitant les zones minières, les populations carcérales, et celles ayant un faible accès aux soins.

Ces différentes populations, du fait de leur localisation géographique et la difficulté liée à la mobilité, les problèmes financiers et socio-culturels ont un accès limité aux services du programme. C'est pour cela que des moyens ont été mis en place :

- des moustiquaires sont distribuées périodiquement grâce à l'aide d'ONG dans des orphelinats, des groupes de migrants et des hôpitaux ;
- doter de Test de Diagnostic Rapide (TDR) et de Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine (ACT) les associations s'occupant des enfants de la rue afin de leur permettre de mieux prendre en charge les cas de paludisme ; mais aussi les infirmiers des maisons carcérales ; et des membres de la communauté des Mikéas ;
- mettre en place des Pulvérisations Intra-Domiciliaires (PID) dans les hôpitaux, les orphelinats et les maisons carcérales.

II.5.1.6. Axe 6 : renforcer la communication

Le but serait que au moins 80 % de la population ait un comportement adéquat pour la prévention et la prise en charge du paludisme.

Pour cela, des messages clairs d'éducation et d'information sont diffusés à travers des campagnes de communication dans les médias, mais aussi la télévision, la radio, les réseaux sociaux, et prennent la forme d'affiches, de vidéos, de brochures. Pour les enfants, des bandes

dessinées, des dessins animés, des films, des chansons ou encore des marionnettes sont mis en place.

Cette communication serait adaptée en fonction du public et serait réalisée par différents acteurs sociaux présents à tous les niveaux (les autorités, les chefs religieux, les agents communautaires, et les professionnels de santé). Des journées de sensibilisation sont planifiées, la plus importante étant la Journée Mondiale de Lutte contre le Paludisme.

Les campagnes de sensibilisation sont intensifiées avant les périodes de fortes transmissions.

Un suivi et une évaluation des activités réalisées sont faits afin de cibler au mieux les interventions.



Figure 27 : Exemple d'affiche de communication « Couvrir l'eau stagnante, enlever les buissons, toujours bien nettoyer les alentours des habitations » (49)



Figure 28 : Exemple d'affiche de communication « Dormez toutes les nuits et toute l'année sous une moustiquaire pour vous protéger, vous et votre famille du paludisme » (49)



Figure 29 : Exemple d'affiche de communication « Rendez-vous dans un centre de santé dès que vous avez de la fièvre » (49)



Figure 30 : Exemple d'affiche de communication « diagnostic d'un paludisme sévère, les symptômes sont les suivants : température qui ne baisse pas, convulsion, des vomissements sans arrêt, inconscience » (49)

II.5.1.7. Axe 7 : améliorer la surveillance

L'objectif serait de détecter dans la semaine les situations d'urgence ainsi que les épidémies grâce à un système d'alerte précoce, et pouvoir ainsi les contrôler dans les deux semaines qui suivent.

Pour cela, dans les zones de pré-élimination, les systèmes de surveillance sont renforcés afin de cartographier les groupes de population ayant une forte incidence mais aussi les sources d'infections, et permettre ainsi de réaliser un traitement ciblé. En revanche, dans les zones d'élimination, un système d'investigation serait élaboré pour identifier les cas confirmés, et investiguer sur l'épidémiologie, l'entomologie et la parasitologie.

Concernant la détection des épidémies, la surveillance épidémiologique sur l'île est sous la supervision du Ministère de la Santé Publique. Au niveau de tous les districts sanitaires, un système utilisant les nouvelles technologies permettrait la surveillance électronique intégrée. Une base de données est créée pour répertorier les cas et les foyers et ainsi guider la mise en œuvre du programme.

Pour permettre une riposte efficace et rapide, des insecticides et du matériel (telles que les moustiquaires) pour des campagnes d'aspersions intra-domiciliaires sont positionnés dans les districts où il existe un risque de recrudescence. En cas de catastrophe naturelle, des moustiquaires imprégnées d'insecticides sont distribuées. Pour les campagnes d'aspersions intra-domiciliaires de riposte, elles sont réalisées en cas d'épidémie ou de recrudescence dans toutes les zones, quel que soit leur statut.

Il est nécessaire qu'une bonne coordination soit mise place entre les différents acteurs pour mettre en œuvre les activités distinctes.

II.5.1.8. Axe 8 : améliorer le suivi et l'évaluation

Afin de fournir des informations fiables sur l'amélioration de la lutte antipaludique, toutes les données sont intégrées au District Health Information Software 2 (DHIS2).

Une évaluation de l'atteinte des différents indicateurs du programme devrait être faite afin de mesurer le progrès par rapport aux objectifs escomptés. Pour cela, il faudrait consolider la capacité de suivi et d'évaluation en renforçant la coordination et l'harmonisation des activités, en informant et en distribuant des documents de références.

La collecte, l'analyse et l'utilisation des données se feraient par le DHIS2, ce qui permettrait la fiabilité et la disponibilité des données en temps réel, et leur diffusion.

Concernant les évaluations, tous les trois ans sont menés des enquêtes nationales, et des revues annuelles sont effectuées et diffusées.

Afin de renforcer la lutte, des recherches sont menées afin d'utiliser des méthodes biologiques et des répulsifs naturels. De plus, à cause du changement comportemental du moustique qui pique de plus en plus tôt dans la journée, et qui est de plus en plus exophage, la recherche de nouvelles stratégies de prévention est primordiale. Parmi elles, on retrouvera l'utilisation de *Gambusia affinis*, un poisson larvivoire qui présente l'avantage de s'adapter à la majorité des plans d'eaux avec une prolifération rapide, de ne présenter aucun risque pour l'Homme et l'environnement, un coût bas, ainsi qu'une efficacité prouvée. On retrouvera aussi l'huile essentielle de Cataire, *Nepeta cataria*, aussi connue sous le nom d'Essence de Népéta, ou d'herbe-aux-chats et qui, selon les études menées, aurait une activité similaire au DEET pour repousser les moustiques grâce à une molécule : la dihydronépétalactone, obtenue par hydrogénation du népétalactone.

II.5.2. Les résultats attendus

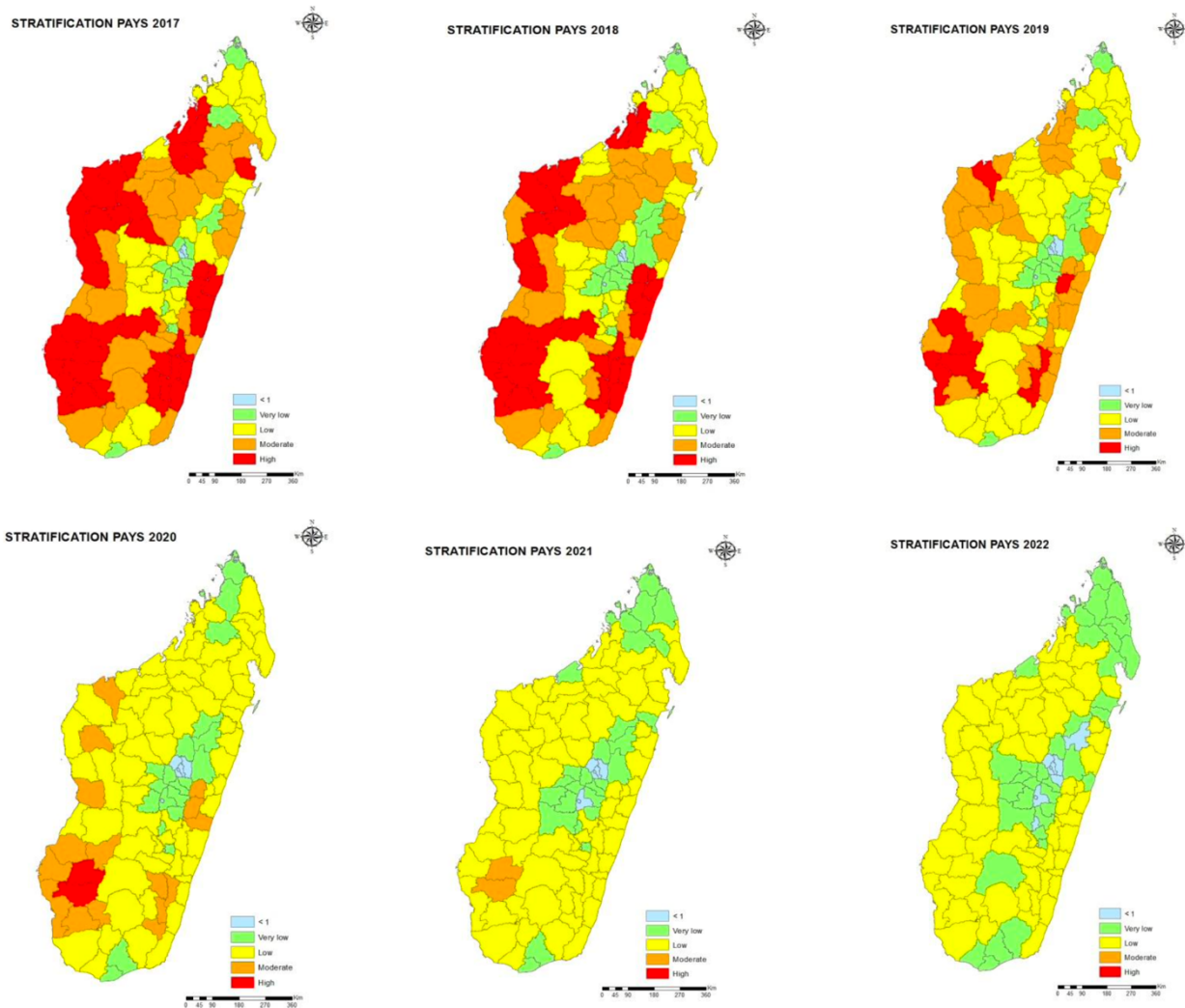


Figure 31 : Évolution prévisionnelle de l'élimination du paludisme dans les districts (45)

Dans sa stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme, l'Organisation Mondiale de la Santé veut réduire d'au moins 75 % l'incidence du paludisme d'ici 2030 par rapport aux chiffres de 2015. Dans le Plan Stratégique National (PSN) de lutte contre le paludisme, le gouvernement veut réduire annuellement de 40 % l'incidence dans les districts de forte endémicité et de 30 % dans les autres districts, afin d'arriver à une réduction de 80 % grâce au dernier Plan National de Lutte contre le Paludisme. (45,53)

Le nombre de districts ayant une forte endémicité devrait diminuer grâce aux actions prévues dans le plan national, et ainsi parvenir à seulement 3 districts en 2020 avec une forte incidence. En supplément, le nombre de district en zone d'élimination devrait passer de 5 en 2018 à 13 en 2022. Bien évidemment, les actions doivent être ajustées au fur et à mesure en fonction de l'évolution de l'incidence.

Pour cela, des interventions et des objectifs ont été prévus selon la stratification des districts comme présenté dans le tableau 9 ci-dessous.

Tableau 10 : Objectifs et interventions prévus pour la lutte antipaludique selon la stratification (45)

Stratification Epidémiologique		Classification		Objectifs	Interventions	Nombre de Districts concernés	Populations Couvertes	Interventions Ponctuelles
High	>= 100	Contrôle	Incidence \geq 200 ou Incidence \geq 100 et Vulnérabilité \geq 4	Réduire rapidement la transmission à moins de 100	MID, TPI, PEC, Surveillance, Interventions de soutien (IEC, SE)	25	3 466 336	CAID de riposte si recrudescence ou épidémie confirmée MDA si épidémie
		Contrôle	Incidence < 200 ou Incidence \geq 100 et Vulnérabilité < 4	Réduire rapidement la transmission à moins de 100	MID, TPI, PEC, Surveillance épidémie, Interventions de soutien (IEC, SE)	14	1 751 470	
Moderate	50 - 100	Contrôle		Réduire la transmission à moins de 50	MID, TPI, PEC, surveillance épidémie, Interventions de soutien	25	5 366 047	
Low	10 -- 50	Contrôle		Réduire la transmission à moins de 10	MID, TPI, PEC, surveillance épidémie, Interventions de soutien	29	6 923 542	
Verylow	1 -- 10 et TP \geq 5%	Contrôle		Aller vers la pré élimination	MID, TPI, PEC, Surveillance épidémie, Interventions de soutien	13	3 132 994	
	1 -- 10 et TP < 5%	Pré-élimination		Aller vers l'élimination	CAID d'élimination, PEC, Surveillance des foyers et Traitement ciblés, Interventions de soutien.	3	1 024 444	
Free	< 1	Elimination		Eliminer le paludisme	Surveillance active (investigation autour d'un cas & dose unique primaquine), Interventions de soutien	5	2 484 673	

III. Vers de nouvelles thérapeutiques

III.1. L'*Artemisia annua*

III.1.1. Généralités sur la plante

III.1.1.1. Historique de l'artémisinine

L'*Artemisia annua* est une plante originaire de Chine et connue dans la médecine traditionnelle chinoise depuis plus de deux siècles. C'est pendant la guerre du Vietnam que de nouvelles thérapies ont commencé à être recherchées. En effet, lors de cette guerre, le paludisme a infecté près de la moitié du nombre total des soldats américains et causé de nombreux décès. C'est alors devenu une des principales priorités médicales. C'est l'institut de recherche de l'armée américaine Walter Reed qui entame les recherches en 1965, et teste près de 240 000 composés mais n'aboutit à aucun résultat probant. De son côté, le Vietnam aussi touché par ce fléau se tourne vers la Chine pour trouver de l'aide. Les chercheurs médicaux des instituts militaires chinois entreprennent alors des recherches confidentielles en 1964, et testent des milliers de médicaments et de composés de la médecine traditionnelle chinoise mais sans résultat concluant. En 1969, des représentants du groupe de recherche se rendent alors à l'Académie de médecine traditionnelle chinoise pour leur présenter leurs recherches et leurs résultats et leur demander de l'aide. Ils nomment alors une scientifique chinoise à la tête des études, Youyou Tu. Elle va rassembler tous les remèdes issus de plantes, de minéraux et d'animaux, étudier les documents anciens, les recettes de familles et interroger des médecins chinois. Elle résumera par la suite toutes les données à l'intérieur d'une brochure « *Antimalarial Collections of Recipes and Prescriptions* ». Ils testeront par la suite une centaine d'extraits aqueux et éthanoliques de plantes médicinales. De cette expérience ressortira l'extrait de poivre qui permet d'inhiber 84 % des parasites de *Plasmodium*, mais qui est incapable en revanche de les éliminer. Un autre extrait est prometteur, celui du *Qing Hao*, qui inhibe de 68 % la croissance des parasites. Cette dernière a été citée de nombreuses fois dans des documents anciens, dont un traité de la dynastie des Han, puis par la suite, décrit dans d'autres manuscrits le traitement de la fièvre et du paludisme sans pour autant avoir un grand succès. Elle fut alors testée par les équipes de Youyou Tu sans obtenir de résultats prometteurs. La scientifique reprend alors la littérature, en lisant le livre « *A handbook of Prescriptions for Emergencies* », et se rend compte que le chauffage pour l'extraction doit être évité. La méthode est alors modifiée. Le *Qing Hao* est immergé ou distillé avec de l'éther éthylique et une température d'extraction abaissée (inférieure à 60°C), puis traité dans une solution alcaline afin de récupérer la partie neutre et éliminer les impuretés. Le 4 octobre 1971, la partie neutre alors extraite est testée 3 jours consécutifs sur des rongeurs et s'avère être efficace à 100 %. Le *Qing Hao* est le nom chinois de l'*Artemisia annua*, c'est une avancée majeure pour la découverte de l'artémisinine. En 1972, elle présente son extrait éther-éthylique au gouvernement et un essai clinique est alors réalisé, l'ensemble des patients de l'étude sont guéris avec une élimination totale des parasites de leur organisme. À la suite de cela, des recherches sont entreprises afin d'isoler les substances actives. À l'extrait concentré est ajouté le polyamide en le secouant, puis percolé avec de l'éthanol à 47 %, cet extrait est ensuite soumis à un autre cycle d'extraction à l'éther éthylique. Les composants extraits sont séparés grâce à une chromatographie sur colonne de gel de silice avec 10 % d'ester acétylique, afin d'obtenir des cristaux sous forme d'aiguilles. Ce composé actif est appelé Qinghaosu, désormais connu sous le nom d'artémisinine. (54)

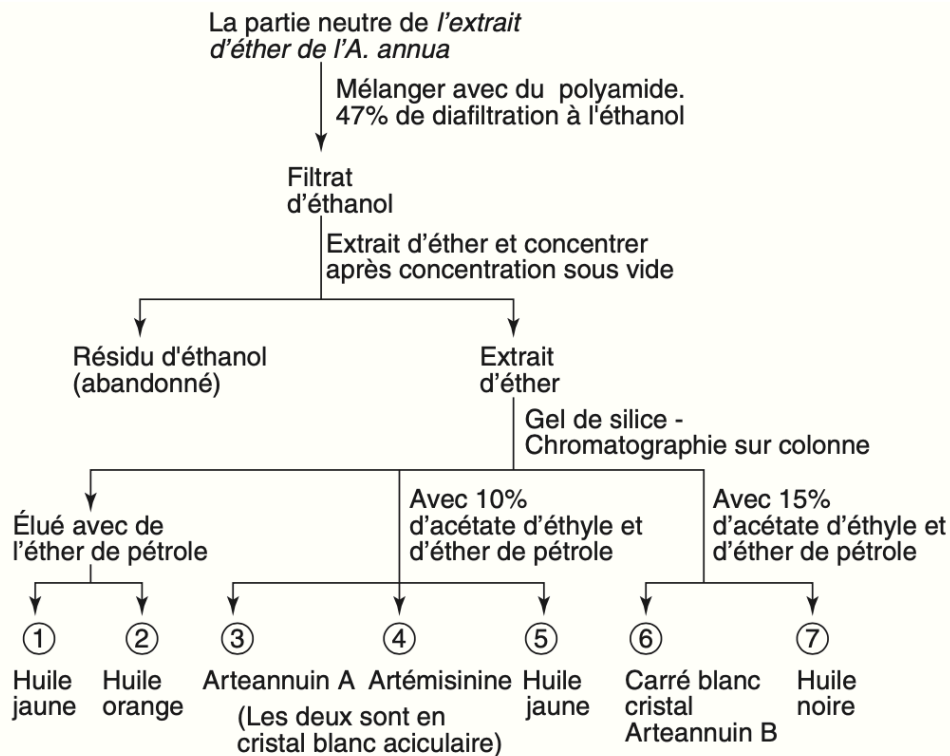


Figure 32 : Processus lors de la première extraction de l'artémisinine (54)

Cette découverte vaut en 2015 à Youyou Tu le prix Nobel. En 2017, pour éviter l'apparition de résistance au traitement, l'artémisinine n'est plus utilisée en monothérapie mais en association avec d'autres molécules.

En 2019, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) appelle à une prudence et ne recommande pas son utilisation. En 2020, avec l'arrivée de la Covid-19, son utilisation est de nouveau dans la tourmente. (55–57)

III.1.1.2. Description morphologique

Tableau 11 : Classification scientifique de l'*Artemisia annua*

Règne	Division	Classe	Clade	Ordre	Famille	Genre
<i>Plantae</i>	Angiospermes	Eudicotylédones	Astéridées	Asterales	<i>Asteraceae</i>	<i>Artemisia</i>

L'armoise annuelle est une plante annuelle, aromatique, verte et glabre. Sa tige est dressée, côtelée et présente une couleur brunâtre ou brun-violet et peut atteindre naturellement 30 à 100 cm de haut. En revanche si elle est cultivée, elle peut atteindre 200 cm de haut.



Figure 33 : Illustration botanique de l'*Artemisia annua* (58)

Elle présente des feuilles inférieures pétiolées, de 3 à 5 cm de long et de 2 à 4 cm de large, ovales, et tripennatiséquées. Les feuilles médianes sont bipennatiséquées ainsi que les feuilles supérieures qui sont en plus sessiles, alternes, plus petites et moins composées.

En ce qui concerne les inflorescences, elles sont terminales et forment de longs panicules composés de petits capitules globuleux de 2 à 2,5 mm de diamètre qui sont nombreux sur des pédoncules courts et présentant un involucre de bractées. Les fleurs périphériques femelles sont jaunes, prennent la forme d'une corolle tubuleuse et présentent un pistil. Les fleurs centrales, hermaphrodites également tubuleuses sont plus nombreuses.

Les fruits prennent la forme d'akènes de 0,6 à 0,8 mm de long, ovoïdes et aplatis. (55)

III.1.1.3. Culture

Cette plante sera surtout retrouvée dans les zones tempérées et subtropicales. On la retrouvera en Asie, dans le pourtour de la méditerranée, et en Afrique du Nord. Elle est aussi retrouvée aujourd'hui en Amérique du Nord du fait de son importation aux États-Unis et au Canada.

Le cycle de croissance de l'*Artemisia annua* comprend 6 étapes qui sont les suivantes : les phases de semis, de ramification, de bourgeonnement, de floraison, de fructification et de flétrissement. La température idéale pour sa croissance se trouve entre 20°C et 25°C. Une température minimale de 7°C est nécessaire pour la germination. La durée de croissance dépendra de l'environnement et des méthodes utilisées.

Lors de la culture, plusieurs éléments seront à prendre en compte, comme l'eau. En effet, l'irrigation sera importante pour la croissance de la plante. En revanche, trop d'eau aura un effet néfaste, il faudra donc drainer lors de la saison des pluies afin d'éviter le pourrissement des racines.

De nombreux facteurs peuvent affecter la teneur en artémisinine présente dans la plante comme les conditions géographiques, la température, le moment de récolte, l'utilisation ou non d'engrais. Il faudra donc récolter la plante au moment opportun et mesurer la teneur en artémisinine avant de récolter. Selon des études, des plants ayant poussé sans ombre ont un taux d'artémisinine pouvant atteindre 0,947 %, ce qui montre l'importance de la lumière. De plus, elles ont observé que l'ensemencement à la fin du printemps ou au début de l'été permet d'obtenir un rendement plus élevé en biomasse. Ces études ont aussi comparé les semis et la culture, et ont montré qu'en Inde le meilleur moment était mi-décembre, alors qu'en Australie ou en Tanzanie les plants semés en octobre étaient deux fois plus concentrés qu'en novembre. Pour l'Indiana aux États-Unis le meilleur moment se trouve en mai et juin. D'autres études ont montré que le meilleur moment pour récolter est le stade précoce de bourgeonnement des fleurs. La plus haute teneur en artémisinine pouvant être atteinte est de 1 à 2 % en poids sec de feuilles. (54,55)

Dans l'*Artemisia annua*, la molécule d'intérêt est l'artémisinine, qui n'est malheureusement pas stable lorsque cette dernière est chauffée, dû au groupement peroxyde (R-O-O-R). En cas de stockage dans un lieu chaud et humide, elle pourra se décomposer rapidement. Il faudra donc éviter tout contact avec la chaleur à partir de la récolte. Dans tous les cas, la teneur en artémisinine décroîtra progressivement. Avant de se lancer dans la culture extensive, il faudra analyser les besoins et la demande, car au bout d'un an de récolte sa valeur serait perdue. (55)

En Afrique, l'un des pays produisant le plus est Madagascar, à travers l'entreprise Bionexx.

III.1.1.4. Utilisation

Dans la médecine traditionnelle chinoise, les parties aériennes (fleurs et feuilles) séchées sont utilisées dans le traitement du paludisme, l'hépatite A, lors de fièvre due à la tuberculose, ou lors d'insolation.

Lors de l'extraction, ce sont les feuilles séchées qui sont utilisées.

III.1.1.5. Composition chimique

Lors de l'analyse de la composition d'*Artemisia annua*, on retrouve des composants non volatils et des volatils.

Les composés volatils représentent 0,2 à 0,25 % et correspondent en majorité aux huiles essentielles. On y retrouve principalement des composés tels que le camphène, le β -camphène, le camphre, l'isoartémisia cétone, le β -pinène et le β -caryophyllène, mais aussi en plus faible quantité le 1,8-cinéole, l'artémisia cétone et le cuminal.

Concernant les composés non volatils, on retrouve des sesquiterpènes, des flavonoïdes, des stéroïdes (comme le stigmastérol ou le β -sitostérol), des coumarines et des protéines (comme le β -glucosidase et la β -galactosidase). Ce sont les sesquiterpènes qui composent majoritairement l'*Artemisia annua*, et on retrouve notamment l'artémisinine, l'acide artémisinique, l'artémisinol. (54,55)

Au total à ce jour, 61 composés de sesquiterpènes, 13 monoterpènes et diterpènes, 8 coumarines, 41 flavonoïdes, 13 composés aliphatique et ényne, et 20 autres composés ont été retrouvés dans la plante et sont présentés en annexe 1. (55)

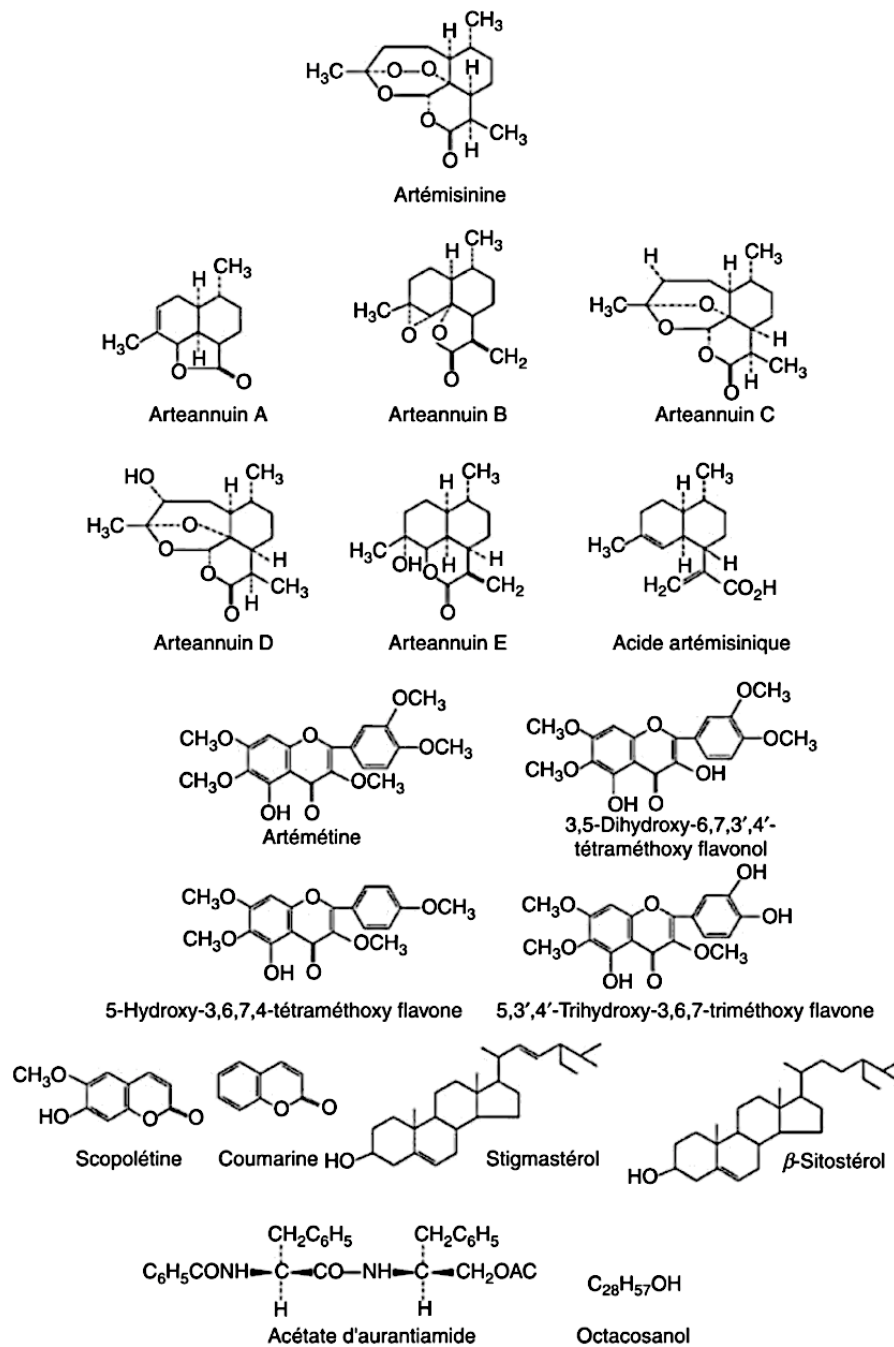


Figure 34 : Structures chimiques de certains constituants de l'*Artemisia annua* (54)

L'artémisinine ($C_{15}H_{22}O_5$), de son nom chimique (3*R*,5*α**S*,6*R*,8*α**S*,9*R*,12*S*,12*α**R*)-Octahydro-3,6,9-triméthyl-3,12-époxy-12*H*-pyrano [4,3-*J*]-1,2-benzodioxépin-10(3*H*)-one, est extrait et isolé des feuilles de la plante. Cette molécule est une lactone sesquiterpénique présentant un groupement peroxyde responsable de l'activité antipaludique. C'est une molécule insoluble dans l'eau et dans l'huile. En utilisant du borohydrure de sodium ($NaBH_4$), on va réduire le groupe carboxyle en hydroxyle, ce qui va permettre d'obtenir de la dihydroartémisinine ($C_{15}H_{24}O_5$) qui est 10 fois plus efficace que la molécule de départ, et entraîne moins de récurrence de la maladie lors du traitement du patient.

À partir de cette molécule, on obtiendra deux principaux dérivés, l'artéméthér (soluble dans l'huile) et l'artésunate (soluble dans l'eau), considérés comme étant environ cinq fois plus puissants, mais aussi l'arténimol. (54,55)

III.1.1.6. Méthode d'obtention des différentes molécules

À l'heure actuelle, le coût de production de l'artémisinine est relativement élevé, et répondre aux demandes du marché est difficile. Ceci est dû au fait que le processus d'extraction est long, complexe et laborieux, et la qualité des plants d'*Artemisia annua* est très différente selon la provenance. La synthèse chimique de cette molécule est possible, mais les rendements sont faibles, la toxicité importante, et le coût est relativement élevé, ce qui rend la production commerciale compliquée.

Les scientifiques se tournent donc vers la biosynthèse de l'artémisinine, pour envisager d'augmenter les rendements. Ces dernières années, certains gènes clés pour la biosynthèse ont été clonés pour permettre la production à haut rendement par ingénierie génétique. (54)

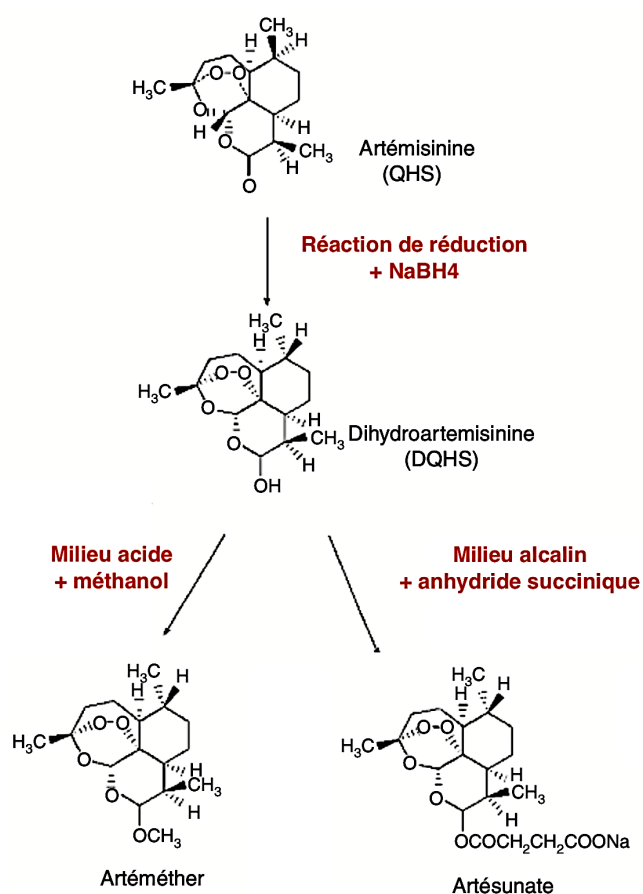


Figure 35 : L'artémisinine et ses principaux dérivés (54)

III.1.1.6.1. La dihydroartémisinine

Afin d'obtenir de la dihydroartémisinine, on dissout de l'artémisinine dans du méthanol et on laisse refroidir jusqu'à atteindre 0-5 °C, on ajoute ensuite du borohydrure de sodium pour 40 % d'artémisinine. Une fois la réaction terminée, on neutralise avec de l'acide acétique, et on précipite les cristaux avec de l'eau glacée, on filtre, on sèche et on obtient du dihydroartémisinine brut. On le dissout dans de l'acétone en chauffant, puis on précipite les cristaux après filtration à chaud, avant de filtrer une nouvelle fois. (54)

III.1.1.6.2. L'artésunate

Pour obtenir de l'artésunate on va réaliser une réaction d'estérification. On dissout de l'artémisinine dans du méthanol et on laisse refroidir, on ajoute ensuite du borohydrure de sodium et on neutralise avec de l'acide acétique. On ajoute par la suite de la saumure saturée afin de précipiter les cristaux, on sépare et on sèche afin d'obtenir la dihydroartémisinine, qui va réagir par la suite avec de l'anhydride succinique dans du chloroforme avec de la pyridine. On neutralise avec de l'acide chlorhydrique dilué. La phase chloroformique sera par la suite séparée du mélange, et le solvant sera récupéré pour extraire l'artésunate. (54)

III.1.1.6.3. L'artéméther

Une fois la dihydroartémisinine obtenue, on va réaliser une réaction d'éthérisation, en ajoutant au mélange du méthanol ainsi qu'un catalyseur acide, puis purifier grâce à une chromatographie et enfin recristalliser grâce à de l'hexane ou du méthanol. (54)

III.1.2. Autres usages

D'autres études ont été menées et ont permis de mettre en évidence des effets antitumoraux de l'artémisinine sur des cellules cancéreuses de certains cancers comme la leucémie, le cancer du côlon, le cancer du poumon, les mélanomes, le cancer du sein, le cancer de l'ovaire, le cancer de la prostate, et le cancer du rein. Elle aura aussi des effets immuno-régulateurs sur le lupus érythémateux systémique, et elle régulera la réaction immunitaire sur *Pneumocystis carinii*. D'autres études montrent aussi un effet antibilharzien, anti-inflammatoire, antiarythmique, coccidiostatique, antiviral sur les virus à ADN double brin (tels que Epstein-Barr, cytomégalovirus, le virus herpétique, les virus de l'hépatite B et C, et le virus de la grippe). Elle a également une action sur la toxoplasmose et l'épérythrozoonose canine. D'autres études montrent encore des effets de protection hépatique, antiasthmatique et contraceptive.

III.1.3. L'entreprise Bionexx

L'entreprise fut fondée en 1983 à la suite d'un projet du gouvernement qui souhaitait créer une usine, afin de transformer les plantes médicinales. En 2005, l'entreprise fut reprise avec le souhait de développer une chaîne de production d'un produit pour soigner le paludisme. Il aura alors fallu 10 ans de recherches et de développement ainsi que de nombreux investissements afin de passer les contrôles qualité de diverses sociétés pharmaceutiques, et devenir un fournisseur de Novartis (fabriquant du COARTEM®).

Le siège de l'entreprise se situe à Antananarivo (capitale de Madagascar), avec un centre de recherche et de développement se trouvant à 30 kilomètres. Pour ce qui est de l'usine, elle se trouve à Fianarantsoa, une ville à 450 kilomètres au sud de la capitale, et assure la transformation et la production d'artémisinine. Elle travaille avec environ 10 000 agriculteurs locaux qui cultivent en contre saison du riz de l'*Artemisia annua*. La culture s'effectue sur environ 3 000 hectares dans une dizaine de régions de l'île. (59)



Figure 36 : Les zones de culture de l'*Artemisia annua* de l'entreprise Bionexx (59)

Outre cette dernière qui représente 80 % du chiffre d'affaire, l'entreprise produit aussi diverses huiles essentielles (poivre, clou de girofle, géranium...), des extraits (de vanille, *Prunus africana*...), et de la cinchonidine (utilisée dans le traitement de l'hépatite C).

Le marché de l'artémisinine est aujourd'hui déterminé par de grands groupes pharmaceutiques. La consommation annuelle totale en artémisinine est d'environ 150 tonnes, ce qui représente 300 millions de traitements. En 2015, l'entreprise a fourni 10 tonnes soit 20 millions de traitements du marché mondial.

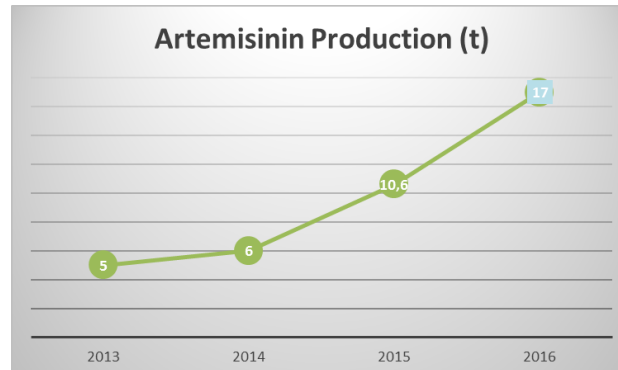


Figure 37 : Évolution de la production d'*Artemisia annua* de la société Bionexx

Bionexx est axée sur la culture de variété d'*Artemisia annua*, avec une teneur dans les feuilles d'un peu moins de 1 % d'artémisinine, et a réussi sur certains essais à obtenir 1,3 %.

L'objectif de cette entreprise est d'augmenter la production et le volume de vente en fournissant Novartis mais aussi d'autres grands groupes avec qui elle est déjà en relation, comme Sanofi ou d'autres entreprises pharmaceutiques indiennes. Pour cela, elle va essayer d'augmenter à 20 000 le nombre d'agriculteurs avec qui elle travaille, et augmenter la quantité de plants par hectare. Un autre objectif est d'accroître la biomasse et ainsi parvenir à un taux stable de 1 %. (59)

Récemment avec l'arrivée de la Covid-19, toute la production d'*Artemisia annua* de l'entreprise a été réquisitionnée par le gouvernement malgache pour l'élaboration du traitement malgache contre la covid, le COVID-ORGANICS®.

III.2. Le vaccin contre le paludisme

III.2.1. Quel est ce vaccin ?

Connu sous le nom de Mosquirix, le vaccin RTS,S/AS01 est développé par la firme GlaxoSmithKline (GSK) dans les années 1980. Puis en 2001 débute une collaboration avec la Malaria Vaccine Initiative (MVI) du programme de technologie appropriée en santé (PATH = Program for Appropriate Technology in Health) afin de poursuivre le développement et d'entamer un essai clinique de phase 3 sur cinq ans, avec l'appui financier de la fondation Bill et Melinda Gates, ainsi qu'un réseau de 11 centres de recherche africains dans sept pays différents. À la suite de cet essai, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) rend un avis favorable en 2015.

À partir de 2019, dans le cadre d'un programme pilote mené par l'OMS, trois pays d'Afrique, le Ghana, le Malawi et le Kenya, ont introduit le vaccin dans des zones où la transmission est modérée à sévère, avec pour objectif la vaccination de 360 000 enfants par an dans ces zones sélectionnées. GSK fournit jusqu'à dix millions de doses pour le programme et se charge de poursuivre les études d'innocuité et d'efficacité. Le programme devrait continuer jusqu'en 2023, afin d'obtenir des données de faisabilité dans les centres de vaccination, sur la diminution de la mortalité chez les enfants vaccinés, et sur son innocuité, afin de déterminer la mise à disposition du vaccin à grande échelle.

En octobre 2021, c'est au tour de l'Organisation Mondiale de la Santé d'émettre ses recommandations : elle recommande l'utilisation du vaccin RTS,S/AS01 dans la lutte antipaludique pour la prévention du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les enfants demeurant dans des régions où le taux de transmission est élevé. (60–62)

III.2.2. Comment fonctionne-t-il ?

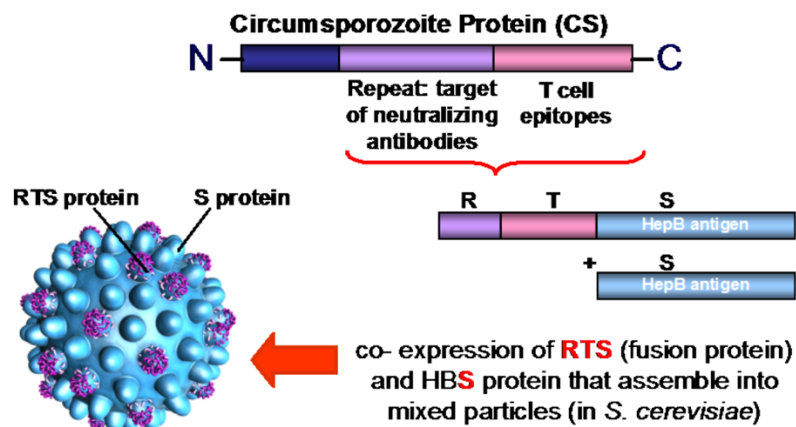


Figure 38 : Schéma de la protéine recombinante RTS,S (63)

Le vaccin RTS,S/AS01 est un vaccin recombinant constitué d'une protéine de fusion qui combine un térapeptide d'une région conservée de la protéine circumsporozoïte (qui est la protéine la plus abondante à la surface des sporozoïtes de *Plasmodium falciparum*), un épitope de cette protéine qui sera reconnu par les lymphocytes T, et en position terminale, un antigène du virus de l'hépatite B : l'antigène HBs. Cette protéine à trois segments formera le RTS et sera associée à un autre antigène HBs, qui sera la protéine S.

Ces deux protéines, RTS et S, vont fusionner spontanément afin de former des particules pseudovirales qui exprimeront RTS et S à leur surface. Cette protéine est ensuite associée à un adjuvant qui va assembler des liposomes de monophosphoryl-lipide et la saponine (QS-21) pour former AS01.

Ce vaccin va permettre de développer des anticorps qui agiront avant la phase hépatique du cycle parasitaire, et ainsi empêcher *Plasmodium falciparum* de mûrir et se multiplier dans le foie, en stimulant l'immunité humorale et cellulaire envers les protéines circumsporozoïtes largement présentes à la surface des sporozoïtes. (60–62)

III.2.3. Description de l'essai clinique

L'essai clinique randomisé de phase 3 a été mené dans sept pays africains (Gabon, Malawi, Burkina Faso, Ghana, Mozambique, Kenya, Tanzanie) auprès de 15 459 nourrissons et jeunes enfants compris entre deux tranches d'âge : 6 à 12 semaines et 5 à 17 mois lors de la première dose. Elle fut menée durant cinq ans entre 2009 et 2014. La vaccination comprend une injection intramusculaire de 0,5 ml, avec 2 rappels à un mois d'intervalle, et pour certains une quatrième dose 18 mois plus tard. (64–66)

Lors de cet essai clinique, trois groupes ont été formés :

- le groupe R3R : les patients de ce groupe recevront trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1, et 2 et une dose de rappel à 20 mois ;
- le groupe R3C : les patients de ce groupe recevront trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1, et 2 et une dose de vaccin comparateur à 20 mois ;
- le groupe C3C : les patients de ce groupe recevront trois doses du vaccin de comparaison aux mois 0, 1, 2, et 20.

Les événements indésirables graves ont été enregistrés ainsi que les cas de paludisme grave et clinique, ce qui a permis d'évaluer l'efficacité du vaccin (EV).

Sur les 15 459 sujets, on comptera 6 537 jeunes nourrissons suivis pendant une durée médiane de 38 mois après la première dose et 8 922 enfants suivis pendant une durée médiane de 48 mois après la première dose. Les résultats du mois 0 jusqu'à la fin de l'étude ont été résumés dans les tableaux suivants. (64,66)

Tableau 12 : Résultats obtenus lors de l'essai clinique chez les enfants

	Nombre de cas de paludisme clinique	Nombre de cas de paludisme grave	Nombre de cas de paludisme clinique évités
Groupe R3R	6 616 EV = 36,3 %	116 EV = 32,2 %	1 774 cas évités pour 1 000 enfants
Groupe R3C	7 396 EV = 28,3 %	169 EV = 1,1 %	1 363 cas évités pour 1 000 enfants
Groupe C3C	9 585	171	

Tableau 13 : Résultats obtenus lors de l'essai clinique chez les jeunes nourrissons

	Nombre de cas de paludisme clinique	Nombre de cas de paludisme grave	Nombre de cas de paludisme clinique évités
Groupe R3R	4 993 EV = 25,9 %	96 EV = 17,3 %	983 cas évités pour 1 000 nourrissons
Groupe R3C	5 444 EV = 18,3 %	104 EV = 10,3 %	558 cas évités pour 1 000 nourrissons
Groupe C3C	6 170	116	

Dans les différents groupes, la fréquence d'apparition des effets indésirables est équilibrée. En revanche, 22 cas de méningites ont été signalés : 1 dans le groupe C3C, 10 dans le groupe R3C, et 11 dans le groupe R3R. Des crises convulsives ont aussi été signalées dans les 7 jours suivant le rappel, l'incidence est de 2,5 pour 1000 doses chez les enfants et 2,2 pour 1000 doses chez les nourrissons. (64)

Les résultats publiés à la fin de l'étude montrent que chez les enfants de 5 à 17 mois ayant obtenu 4 doses, il a permis d'éviter 39 % de cas de paludisme durant les 4 années suivantes dont 29 % de cas graves. De plus, les besoins de transfusion sanguine à la suite d'anémie ont baissé de 29 %. (61)

Avec ou sans dose de rappel, les résultats obtenus dans les différents groupes sont importants. Grâce à la dose de rappel dans les différents groupes, l'efficacité a été renforcée. Le vaccin RTS,S/AS01 a donc son importance dans la lutte antipaludique en association aux autres moyens de prévention dans les zones de forte transmission.

Le programme pilote mis en place à la fin de l'essai clinique de phase 3 se terminera en 2023 et permettra d'orienter les futures décisions pour la mise en place à grande échelle de la vaccination.

Conclusion

De par ses activités, l'Homme modifie l'environnement ; par la déforestation et la riziculture inondée, il crée des gîtes larvaires, et en supprime grâce à l'urbanisation. De ce fait, l'économie malgache est impactée car en cas d'infection, les populations ne peuvent malheureusement pas travailler.

La transmission ne se fait pas de manière égale sur le territoire mais en fonction de cinq faciès épidémiologiques qui dépendent, entre autres, du climat et du relief géographique. On retrouvera le faciès des hauts plateaux, qui correspond à un paludisme épidémique, le faciès équatorial avec une forte transmission pérenne, le faciès marge, le faciès tropical avec une transmission saisonnière, et le faciès subdésertique où la transmission est épisodique et courte.

Il n'y a pas une mais bien plusieurs stratégies de lutte contre le paludisme qui doivent s'adapter aux faciès épidémiologiques, mais aussi aux pratiques culturelles et aux contraintes économiques.

La résistance aux insecticides et aux médicaments est un problème important auxquels les programmes de lutte nationaux doivent faire face. Dans certaines régions du globe, les moyens de lutte antivectorielle ne sont plus efficaces du fait de la diversité du paludisme. C'est pourquoi la recherche est aujourd'hui un point majeur.

L'utilisation de l'*Artemisia annua* est très controversée dans le monde. Cependant, à Madagascar, depuis la crise de la Covid-19, le gouvernement malgache l'utilise sous forme de tisane et de sirop pour traiter l'infection. Est-elle réellement efficace ? Aujourd'hui aucune étude ne le démontre. Des nouvelles propriétés restent encore à découvrir. D'autres plantes utilisées dans les coutumes locales nous réservent peut-être elles aussi des surprises.

En plus des dérivés de l'artémisinine, qui ont permis au cours des dernières années une avancée considérable, le vaccin est un tremplin pour la lutte antipaludique pour les prochaines années et permettra peut-être d'arriver aux objectifs du programme mondial de lutte de l'Organisation Mondiale de la Santé, qui vise à réduire la charge mondiale du paludisme de 90 % d'ici 2030.

Les moyens de lutte contre le paludisme ont un très bon rapport efficacité/coût, et offrent un bon retour sur investissement pour la santé publique. Dans les pays d'endémie, les moyens de lutte et de prévention sont un réel investissement stratégique, qui aura un impact important pour la santé publique mais aussi pour augmenter l'équité et permettre le développement global en réduisant la pauvreté. En effet le paludisme y contribue, on le retrouve principalement dans les populations vulnérables et celles ayant un accès aux soins limité. Il a également une incidence négative sur l'éducation, du fait de l'absence scolaire qu'il peut engendrer, et des conséquences cognitives en cas d'anémie chronique.

La réduction de la pauvreté, l'éducation et la promotion de la couverture sociale sont autant de facteurs qui auront un poids dans la lutte antipaludique, qui fera d'elle une lutte pluridimensionnelle que tous les partenaires de la vie politique, sociale et de la santé devront mener ensemble.

Références bibliographiques

1. World Bank. Paludisme [Internet]. World Bank. 2013 [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.banquemonde.org/fr/topic/health/brief/malaria>
2. Association française des enseignants de parasitologie. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. 5e édition. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2016. 470 p. (Les référentiels des Collèges).
3. Andrea Allgower, W. Robert Taylor, François Chappuis, Gilles Eperon. Plasmodium vivax, un parasite qui sort de l'ombre [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2016 [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-517/Plasmodium-vivax-un-parasite-qui-sort-de-l-ombre>
4. OMS. Paludisme [Internet]. Organisation mondiale de la santé. 2021 [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
5. Institut Pasteur. Paludisme : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. Institut Pasteur. 2021 [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>
6. WHO. OMS | Le Rapport sur le paludisme dans le monde 2019 en un clin d'oeil [Internet]. WHO. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2019/fr/>
7. WHO. OMS | Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 [Internet]. WHO. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/fr/>
8. CDC. CDC - Malaria - About Malaria - Biology [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>
9. Epelboin L, Macey J. Maladies infectieuses et transmissibles. 2e édition. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2012. 592 p. (Cahiers des ECN).
10. Vaubourdolle M, Porquet D. Infectiologie. 4e édition. France: Wolters Kluwer; 2013. 1328 p. (Le Moniteur internat: tome 3).
11. Valeix N. Parasitologie, mycologie : préparation pour le concours de l'internat en pharmacie. 2e édition. Belgique: De Boeck Supérieur; 2019. 188 p. (Prépa pharma).
12. Bouchaud O, Bruneel F, Caumes E, Houzé S, Imbert P, Pradines B, et al. Management and prevention of imported malaria. 2018 update of the 2007 French clinical guidelines. Médecine Mal Infect. 1 mars 2020;50(2):161-93.
13. Laurent J, Kollen L. Maladies infectieuses et tropicales. France: Éditions Vernazobres-Gregg; 2017. 250 p. (Dossiers QCM iECN).
14. WHO. OMS | Le paludisme chez les femmes enceintes [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/pregnancy/fr/

15. Santé Publique France. Quels sont les moyens de prévention pour réduire le risque de transmission ? [Internet]. Santé Publique France. 2019 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: /don-du-sang/quels-sont-les-moyens-de-prevention-pour-reduire-le-risque-de-transmission
16. WHO. OMS | Le paludisme chez les patients infectés par le VIH/sida [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/hiv_aids_patients/fr/
17. Véronique - 2016 - Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/argumentaire_paludisme.pdf
18. Experts Vidal. Recommandations Paludisme : prophylaxie [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/paludisme-prophylaxie-1470.html>
19. SPF. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 1er juin 2021, n°Hors-série Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2021 (à l'attention des professionnels de santé) [Internet]. Santé Publique France. 2021 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-1er-juin-2021-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2021-a-l-attention-des-professionnels>
20. Experts Vidal. Recommandations Paludisme : traitement [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/paludisme-traitement-1845.html#prise-en-charge>
21. ANSM. Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de données publiques des médicaments. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
22. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Louvain la Neuve, Belgique: De Boeck supérieur; 2018. 207 p.
23. Sanofi. ATU/RTU - Primaquine Sanofi 15 mg, comprimé pelliculé - ANSM [Internet]. ANSM. 2020 [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/primaquine-sanofi-15-mg-comprime-pellicule>
24. primaquine.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://products.sanofi.ca/fr/primaquine.pdf>
25. Guilin Pharma. ATUN - MALACEF 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable - ANSM [Internet]. ANSM. 2018 [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/malacef-60-mg-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable>
26. Larousse É. Madagascar : géographie physique - LAROUSSE. In [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/Madagascar_g%C3%A9ographie_physique/187011
27. Marie Pierre BALLARIN, Chantal BLANC-PAMARD, Hubert DESCHAMPS, Bakoly DOMENICHINI-RAMIARAMANANA, Paul LE BOURDIEC, David RASAMUEL. MADAGASCAR. In: Encyclopædia Universalis [Internet]. Universalis; [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/madagascar/>

28. INSTAT. Madagascar en chiffres [Internet]. INSTAT - Institut National de la Statistique. 2018 [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.instat.mg/madagascar-en-chiffres>
29. Carod JF, Dorny P. Cysticercosis in Madagascar. J Infect Dev Ctries. 30 sept 2020;14(09):931-42.
30. TOLOJANAHARY Sitraka Nandrianina. CONTRIBUTION A L'ETUDE DU CHANGEMENT CLIMATIQUE DE MADAGASCAR UTILISANT LES DONNEES DE CORDEX [mémoire de climatologie]. [antananarivo]: Université d'Antananarivo; 2018.
31. universalis. Madagascar. Bruxelles, Belgique: Encyclopaedia Universalis; 2015.
32. Cosmovisions. Carte de la végétation de Madagascar. [Internet]. Cosmovisions. 2013 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cosmovisions.com/Madagascar-Carte-Vegetation.htm>
33. Jean-Christophe Tamisier, Tamisier JC. Dictionnaire des peuples. Paris: Larousse; 1998. 413 p.
34. INSTAT-RGPH3_EtatetStructuredelaPopulation.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: https://www.instat.mg/documents/upload/main/INSTAT-RGPH3_EtatetStructuredelaPopulation.pdf
35. Laurence Caramel. « Madagascar est le seul pays qui s'appauvrit depuis soixante ans sans avoir connu la guerre ». Le Monde.fr [Internet]. nov 2017 [cité 28 févr 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2017/11/17/madagascar-est-le-seul-pays-qui-s-appauvrit-depuis-soixante-ans-sans-avoir-connu-la-guerre_5216412_3212.html
36. banque mondiale. Madagascar - Vue d'ensemble [Internet]. Banque mondiale. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.banquemondiale.org/fr/country/madagascar/overview>
37. Pierre Magnan. Madagascar : un pays paralysé par des crises politiques à répétition [Internet]. Franceinfo. 2018 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/monde/afrique/madagascar/madagascar-un-pays-paralyse-par-des-crisis-politiques-a-repetition_3104933.html
38. Jerome Bernard. Madagascar a tourné la page de l'instabilité politique, se félicite l'envoyé de l'ONU [Internet]. ONU. 2019 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://news.un.org/fr/story/2019/05/1042541>
39. Saintourens T. A Madagascar, les richesses naturelles ne profitent pas à la population [Internet]. Geo.fr. 2017 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.geo.fr/voyage/a-madagascar-les-richesses-naturelles-ne-profitent-pas-a-la-population-169498>
40. Centre des Liaisons Européennes et Internationales de Sécurité Sociale. Le régime Malgache de sécurité sociale [Internet]. CLEISS. 2020 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: https://www.cleiss.fr/docs/regimes/regime_madagascar.html
41. plan de développement du secteur de santé 2015-2019 [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: http://www.sante.gov.mg/organigrammes/assets/uploads/files/documents_officiels/6ba70-pdss_-vf_oct15_opt.pdf

42. Pierre Aubry. Médecine tropicale [Internet]. medecine tropicale. 2005 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <http://medecinetroficale.free.fr/cours/histoirepalu.htm>
43. Enquete sur les indicateurs de paludisme a madagascar 2016 [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS23/MIS23.pdf>
44. Partenariat mondial pour Faire reculer le paludisme. Focus sur le Madagascar [Internet]. Focus on Madagascar. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2013 [cité 8 mars 2022]. 80 p. (Collection progrès et impact; n. 7). Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/89452>
45. PLAN STRATEGIQUE NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME 2018-2022 [Internet]. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00W977.pdf
46. Banque mondiale. Incidence du paludisme (pour 1 000 personnes à risque) - Madagascar | Data [Internet]. Banque mondiale. 2018 [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SH.MLR.INCD.P3?end=2018&locations=MG&start=2000&view=chart>
47. EVI—ArcGIS Pro | Documentation [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pro.arcgis.com/fr/pro-app/2.7/arcpy/spatial-analyst/evi.htm>
48. Randrianarivelojosia M, Rasidimanana VT, Rabarison H, Cheplogoi PK, Ratsimbason M, Mulholland DA, et al. Plants traditionally prescribed to treat tazo (malaria) in the eastern region of Madagascar. *Malar J.* 24 juill 2003;2:25.
49. Programme National de Lutte contre le Paludisme Madagascar [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.facebook.com/Programme-National-de-Lutte-contre-le-Paludisme-Madagascar-114384486676256>
50. iptp-sp-updated-policy-brief-24jan2014-fr.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/iptp-sp-updated-policy-brief-24jan2014-fr.pdf?ua=1>
51. ROCHE. Résumé des caractéristiques du produit - FANSIDAR, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de données publiques des médicaments. 2012 [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61856062&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamie>
52. Gerth-Guyette E, Adissu W, Brito M, Garbin E, Macedo M, Sharma A, et al. Usability of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a multi-country assessment of test label comprehension and results interpretation. *Malar J.* 8 juill 2021;20(1):307.
53. World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. Weekly Epidemiological Record, 2016, vol. 91, 51/52 [full issue]. *Wkly Epidemiol Rec Relevé Épidémiologique Hebd.* 16 déc 2016;91(51/52):601-24.
54. Tu Y. De Artemisia annua L. aux artémisinines: la découverte et le développement des artémisinines et des agents antipaludiques. Les Ulis (Essonne), France: EDP Sciences; 2019. 498 p.

55. World Health Organization. WHO monograph on good agricultural and collection practices (GACP) for *Artemisia annua* L [Internet]. Suisse: WHO; 2006 [cité 31 mars 2022]. 49 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43509>
56. Camille Gaubert. Qu'est-ce que l'Artemisia, pourquoi l'OMS ne la recommande ? [Internet]. Sciences et Avenir. 2019 [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/question-de-la-semaine-qu-est-ce-que-l-artemisia-et-pourquoi-l-oms-l-interdit-elle_137411
57. Eric D'Ortenzio, Benoît Gamain. L'Artemisia plante miracle, vraiment ? [Internet]. Inserm. 2020 [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/lartemisia-plante-miracle-vraiment/40111/>
58. wikipedia. Armoise annuelle. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Armoise_annuelle&oldid=191546865
59. Bionexx. Bionexx [Internet]. Bionexx. 2005 [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: http://www.bionexx.com/fr/engagement-developpement-durable_activites.html
60. OMS. Paludisme : vaccin antipaludique RTS,S [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2022 [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-malaria-vaccine>
61. OMS. Paludisme : Programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique (MVIP) [Internet]. Organisation mondiale de la santé. 2021 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/malaria-vaccine-implementation-programme>
62. VIDAL. L'Organisation mondiale de la santé recommande la vaccination contre le paludisme dans le cadre d'une lutte globale contre cette maladie [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28085-l-organisation-mondiale-de-la-sante-recommande-la-vaccination-contre-le-paludisme-dans-le-cadre-d-une-lutte-globale-contre-cette-maladie.html>
63. mosquirix-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/outside-eu-assessment-report/mosquirix-public-assessment-report_en.pdf
64. the lancet. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet*. 23 avr 2015;386(9988):31-45.
65. EMA. Mosquirix [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/mosquirix>
66. Moorthy VS, Okwo-Bele JM. Final results from a pivotal phase 3 malaria vaccine trial. *The Lancet*. 4 juill 2015;386(9988):5-7.

Annexes

Annexe 1. Liste des composés retrouvés dans <i>l'Artemisia annua</i> (54)	91
---	----

Annexe 1. Liste des composés retrouvé dans *l'Artemisia annua* (54)

N°	Composé	Partie de la plante	Références
1	8[7→6]-Abeoamorphane, 3 α -hydroxy-4 α ,5 α -époxy-7-oxo	Graine	[9]
2	Acide abscisique	Partie aérienne	[10]
3	Ester méthylique d'acide abscisique	Partie aérienne	[10]
4	Amorphan-acide oïque-12,4 α ,5 α -époxy-6 α -hydroxy	Graine	[9]
5	Amorphan-12-ol, 4 α ,5 α -époxy-6 α -hydroxy	Graine	[9]
6	L'acide annuique, nor	Partie aérienne	[11]
7	L'ester formylique de l'acide annuique, nor	Graine	[9]
8	Annulide	Partie aérienne	[12]
9	Annulide, iso	Feuille	[12]
10	Acide artéannuique (acide artémisinique)	Feuille	[4,5]
11	Acide artéannuique, 6,7-déhydro	Feuille	[13]
12	Acide artéannuique, 11(R)-dihydro	Fleur	[14]
13	Acide artéannuique, époxy	Herbe	[15]
14	Acide artéannuique, époxy-dihydro	Graine	[9]
15	Ester méthylique d'acide artéannuique	Herbe	[16]
16	Alcool artéannuique	Racine	[10]
17	Artéannuine A	Feuille	[3,5]
18	Artéannuine B	Feuille	[1, 3, 5, 17, 18]
19	Artéannuine B, déoxy	Herbe	[18]
20	Artéannuine B, dihydro-déoxy	Herbe	[18]
21	Artéannuine B, épi-déoxy	Herbe	[19]
22	Artéannuine B, dihydro	Feuille	[20]
23	Artéannuine B, dihydro-épi-déoxy	Partie aérienne	[21]
24	Artéannuine C	Partie aérienne	[22]
25	Artéannuine D	Feuille	[5,6]
26	Artéannuine E	Feuille	[5,6]
27	Artéannuine F (artémisilactone)	Partie aérienne	[23]
28	Artéannuine G	Feuille	[24]
29	Artéannuine H	Feuille	[20]
30	Artéannuine I	Feuille	[20]
31	Artéannuine J	Feuille	[20]
32	Artéannuine K	Feuille	[20,25]
33	Artéannuine L	Feuille	[20,25]
34	Artéannuine M	Feuille	[20,25]
35	Artéannuine N	Feuille	[20]
36	Artéannuine O	Feuille	[25]
37	Artemisia dihydroxycadinolide	Partie aérienne	[26]
38	Artémisinine	Herbe	[10]
39	Artémisinine (Qinghaosu)	Feuille	[1, 2, 5]
40	Artémisinine, déhydro (artémisitène)	Partie aérienne	[27]
41	Artémisinine, désoxy (hydroartémisinine)	Feuille	[3,5]
42	Artémisinol	Herbe	[16]
43	Cadina-4-en-11-ol,3-iso-butyryl	Partie aérienne	[28]
44	Cadina-4-ène, 3 α ,7 α -dihydroxy	Feuille	[29]
45	Cadina-4-ène, 3 α ,7 α -dihydroxy,3-acétate(amorpha-4-ene,3 α ,7 α -dihydroxy, 3-acétate)	Graine	[9]
46	Cadina-4 (15), 11-diène-9-one	Partie aérienne	[28]
47	Cadina-4 (7), 11-diène-12-al	Partie aérienne	[28]
48	Cedrane, 3 α ,15-dihydroxy	Graine	[9]
49	Cyclohexane,1 α -aldéhyde-2 β -[3-butanone]-3 α -méthyl-6 β -[2-acide propénoïque] (artemisia secocadinane)	Partie aérienne	[26]
50	Cyclohexane,1 α -aldéhyde-2 β -[3-butanone]-3 α -méthyl-6 β -[2-acide propanoïque]	Graine	[9]
51	Cyclohexane,1-oxo-2 β -[3-butanone]-3 α -méthyl-6 β -[2-ester formylique de propanol]	Graine	[9]
52	Cyclohexane,1-oxo-2 β -[3-butanone]-3 α -méthyl-6 β -[2-acide propanoïque]	Graine	[9]
53	Eudesma-4 (15), 11-diène	Graine	[9]
54	Eudesma-4(15),11-diène,5 α -hydroperoxy	Graine	[9]
55	Eudesma-4(15),11-diène,5 α -hydroxy	Feuille	[28]
56	Eudesma-4(15),5(6)-diène, 1 β -hydroxy	Graine	[9]
57	Eudesma-4(15),7(8)-diène, 1 β -hydroxy	Graine	[9]
58	Eudesma-4(15)-ène,1 β ,6 α -dihydroxy	Graine	[9]
59	Germacrane-4(15), 5E,10(14)-triène, 1 β -hydroxy	Graine	[9]
60	(+)-Nortaylorione	Herbe	[30]
61	Oplopan-4-acide oïque, 15-nor-10-hydroxy	Graine	[9]

Figure 39 : Liste des sesquiterpénoïdes présent dans *Artemisia annua*

N°	Composé	Partie de la plante	Références
1	Fenchone	Partie aérienne	[22]
2	α -Hydroperoxyde de myrcène	Partie aérienne	[31]
3	1,10-Oxy- α -hydroperoxyde de myrcène	Graine	[9]
4	β -Hydroperoxyde de myrcène	Herbe	[31]
5	1,10-Oxy- β -hydroperoxyde de myrcène	Graine	[9]
6	4-Hydroxy-2-isopropényl-5-méthylène-hexan-1-ol	Graine	[9]
7	5-Hydroxy-2-isopropényl-5-méthylhex-3-en-1-ol, <i>trans</i>	Herbe	[18]
8	Tricyclène	Partie aérienne	[22]
9	Phytène, 1, 2-dihydroxy	Partie aérienne	[32]
10	Phytène, 1 hydroxy-2-hydropéroxy	Graine	[9]
11	<i>trans</i> -Phytol	Partie aérienne	[32]
12	Hentriacontan-1-ol-triacontanoate	Herbe	[32]
13	<i>trans</i> -5-Hydroxy-2-isopropényl-5-méthylhex-3-en-1-ol	Herbe	[18]

Figure 40 : Liste des monoterpènes et diterpénoïdes présent dans *Artemisia annua*

N°	Composé	Partie de la plante	Références
1	α -Amyrenone	Partie aérienne	[28]
2	α -Amyrine	Partie aérienne	[28]
3	β -Amyrine	Partie aérienne	[28]
4	β -Amyrine,acétate	Partie aérienne	[33]
5	Baurenol	Partie aérienne	[28]
6	β -Friedelan-3-ol	Feuille	[34]
7	Friedeline	Feuille	[34]
8	Acide oléanolique	Partie aérienne	[28]
9	Taraxastérone	Partie aérienne	[28]
10	Acétate de taraxérol	Racine	[10]

Figure 41 : Liste des triterpénoïdes présent dans *Artemisia annua*

N°	Composé	Partie de la plante	Références
1	Coumarine	Feuille	[7]
2	6,7-Dihydroxycoumarine (esculétine)	Partie aérienne	[10]
3	6,7-diméthoxycoumarine (scoparone)	Herbe	[35]
4	7-hydroxy-6-méthoxycoumarine (scopolétine)	Feuille	[3,36]
5	5-hydroxy-6,7-diméthoxycoumarine (tomentine)	Feuille	[37]
6	7-hydroxy-5,6-diméthoxycoumarine	Feuille	[38]
7	7-Hydroxy-6,8-diméthoxycoumarine (isofraxidine)	Partie aérienne	[36]
8	7-Hydroxy-6,8-diméthoxycoumarine, 7-O- α -D-glucopyranoside (éleuthéroside B ₁)	Feuille	[10]

Figure 42 : Liste des coumarines présent dans *Artemisia annua*

N°	Composé	Partie de la plante	Références
1	Annua-diépoxyde	Feuille	[41]
2	Docosan-2-one	Partie aérienne	[33]
3	Hentriaconatyl-triacontanolate	Partie aérienne	[42]
4	Hexacosan-1-ol	Partie aérienne	[33]
5	Acide hexadécanoïque (acide palmitique)	Herbe	[16]
6	Nonacosan-1-ol	Feuille	[42]
7	<i>n</i> -Nonacosane	Partie aérienne	[33]
8	Ocatacosan-1-ol	Herbe	[8]
9	<i>n</i> -Pentacosane	Partie aérienne	[33]
10	Oxyde de Pontiac	Feuille	[41]
11	Triacotane, 2,29-diméthyl	Feuille	[42]
12	Tracosan-8-one-23-ol, 2-méthyl	Feuille	[42]
13	<i>n</i> -Tétratriacontane	Partie aérienne	[43]

Figure 43 : Liste des aliphatiques et énynes présent dans *Artemisia annua*

N°	Composé	Partie de la plante	Références
1	4',5,7-Trihydroxyflavone (apigénine)	Feuille	[37]
2	4',5-Dihydroxy-6,7-diméthoxyflavone (cirsimaritine)	Feuille	[38]
3	3,4',5-Trihydroxy-7-méthoxyflavone (rhamnocitrine)	Feuille	[38]
4	3',4',5-Trihydroxy-7-méthoxyflavone	Feuille	[37]
5	4',5,7-Trihydroxy-3-méthoxyflavone (isokaempferide)	Feuille	[37]
6	4',5,7-Trihydroxy-3'-méthoxyflavone (chrysoeriol)	Feuille	[38]
7	3,3',4',7-Tétrahydroxyflavone (fisétine)	Partie aérienne	[10]
8	3,4',5,7-Tétrahydroxyflavone (kaempférol)	Partie aérienne	[39]
9	3',4',5,7-Tétrahydroxyflavone (lutéoline)	Partie aérienne	[39]
10	5-Hydroxy-3,3',4',7-tétraméthoxyflavone (retusine)	Feuille	[29]
11	5-Hydroxy-3,4',6,7-tétraméthoxyflavone	Feuille	[7]
12	3',5-Dihydroxy-4',6,7-triméthoxyflavone (eupatorine)	Feuille	[38]
13	4',5-Dihydroxy-3,3',7-triméthoxyflavone (pachypodol)	Feuille	[29]
14	4',5-Dihydroxy-3,6,7-triméthoxyflavone (penduletin)	Feuille	[38]
15	4',5-Dihydroxy-3',6,7-triméthoxyflavone (cirsilineol)	Feuille	[38]
16	3',4',5-Trihydroxy-6,7-diméthoxyflavone (cirsiliol)	Feuille	[38]
17	3,3',4',5-Tétrahydroxy-7-méthoxyflavone (rhamnentine)	Feuille	[38]
18	3,3',5,7-Tétrahydroxy-4'-méthoxyflavone (tamarixétine)	Feuille	[38]
19	3',4',5,7-Tétrahydroxy-3-méthoxyflavone	Feuille	[38]
20	3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavone (quercétine)	Feuille	[37]
21	5-Hydroxy-3,3',4',6,7-pentaméthoxyflavone (artémétin)	Feuille	[7]
22	3,5-Dihydroxy-3',4',6,7-tétraméthoxyflavone	Feuille	[3]
23	3',5-Dihydroxy-3,4',6,7-tétraméthoxyflavone (casticin)	Feuille	[38]
24	4',5-Dihydroxy-3,3',6,7-tétraméthoxyflavone (chrysosplénétine)	Partie aérienne	[21]
25	5,7-Dihydroxy-3,3',4',6-tétraméthoxyflavone (bonanzin)	Partie aérienne	[40]
26	2',4',5-Trihydroxy-5',6,7-triméthoxyflavone	Feuille	[38]
27	3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-triméthoxyflavone	Feuille	[36]
28	3',4',5-Trihydroxy-3,6,7-triméthoxyflavone (chrysosplénol D)	Feuille	[6]
29	3',4',5,7-Tétrahydroxy-3,6-diméthoxyflavone (axillarin)	Feuille	[38]
30	3,5,6,7-Tétrahydroxy-3',4'-diméthoxyflavone	Feuille	[38]
31	3',5,7,8-Tétrahydroxy-3,4'-diméthoxyflavone	Feuille	[38]
32	3,3',4',5,7-Pentahydroxy-6-méthoxyflavone (patulétine)	Partie aérienne	[39]
33	3,3',5,6,7-Pentahydroxy-4'-méthoxyflavone	Feuille	[37]
34	3,4',5,7-Tétrahydroxyflavone,3-O-β-D-glucopyranoside (astragaline)	Partie aérienne	[39]
35	3',4',5,7-Tétrahydroxyflavone,7-O-β-D-glucopyranoside (cynaroside)	Feuille	[37]
36	3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavone,3-O-β-D-glucopyranoside (isoquercitrine)	Partie aérienne	[39]
37	3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavone,3'-O-β-D-glucopyranoside	Feuille	[37]
38	3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavone,7-O-β-D-glucopyranoside (ouercimeritrin)	Feuille	[37]
39	3,3',4',5,7-Pentahydroxy-6-méthoxyflavone,3-O-β-D-glucopyranoside	Partie aérienne	[39]
40	3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavone,3-O-β-D-rutinoside (rutine)	Partie aérienne	[39]
41	3,3',4',5,7-Pentahydroxy-6-méthoxyflavone,3,7-di-O-α-L-rhamnopyranoside patulétine-3,7-dirhamnoside)	Partie aérienne	[10]

Figure 44 : Liste des flavonoïdes présent dans *Artemisia annua*

N°	Composé	Partie de la plante	Références
1	Acétophénone, 2,4-dihydroxy-6-méthoxy	Partie aérienne	[21]
2	Annephenone	Partie aérienne	[44]
3	Acétate d'aurantinamide	Feuille	[7]
4	Balanophonine	Culture de tissus	[45]
5	Chromène, 2, 2,6-trihydroxy	Feuille	[37]
6	Chromène, 2,2-dihydroxy-6-méthoxy	Feuille	[37]
7	Cinnamaldéhyde, 4-méthoxy	Culture de tissus	[45]
8	Coniféraldéhyde	Culture de tissus	[45]
9	Coniféraldéhyde, (2-propanal) -O-	Culture de tissus	[45]
10	Coniféraldéhyde, (2-propanal) -O-	Culture de tissus	[45]
11	Acide coumarique	Partie aérienne	[21]
12	Phtalate, bis-(hydroxy-2-méthyl-propyle)	Partie aérienne	[10]
13	Purine	Partie aérienne	[46]
14	Résorcinol	Partie aérienne	[21]
15	β -Sitostérol	Feuille	[7]
16	Stigmastérol	Herbe	[47]
17	Vanilline	Culture de tissus	[45]
18	Xanthoxylène	Partie aérienne	[21]
19	Zéatine	Partie aérienne	[46]
20	Zénatine	Partie aérienne	[46]

Figure 45 : Liste des autres composés présent dans *Artemisia annua*

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Le paludisme à Madagascar

Dans le monde d'aujourd'hui, le paludisme est un énorme fléau et l'île de Madagascar n'y échappe pas. La lutte antipaludique est de ce fait importante afin de limiter la transmission. Malheureusement, le développement des résistances dans certaines zones est un véritable problème, et un enjeu majeur. La recherche est donc primordiale ainsi que le développement de nouvelles thérapeutiques, comme l'élaboration d'un vaccin. L'*Artemisia annua* et les molécules dérivées de l'artémisinine sont une avancée majeure dans la prise en charge de l'infection. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) vise à réduire la charge mondiale du paludisme de 90 % d'ici 2030. Quelle politique et quelle stratégie l'île de Madagascar met-elle en place pour y parvenir ? Comment s'y propage le paludisme ? Quelles sont les coutumes locales pour y faire face ?

Mots-clés : **Paludisme, Madagascar, Artemisia annua, Vaccin, Artémisinine**

Malaria in Madagascar

In today's world, malaria is a huge scourge, and the island of Madagascar is not an exception. Malaria control is important to limit the transmission. Unfortunately, the development of resistance in certain areas is a real problem and a major challenge. Research is essential, as is the development of new therapies and a vaccine. *Artemisia annua* and artemisinin-derived molecules are a major advance in the treatment of the infection. The World Health Organisation (WHO) aims to reduce the global malaria to 90% by 2030. What policy and strategy is Madagascar putting in place to achieve this? How is malaria spread there? And what are the local customs?

Keywords : Malaria, Madagascar, *Artemisia annua*, Vaccine, Artemisinin

