

Etude du paludisme en zone de risque cyclonique : approche entomologique, diagnostique et thérapeutique dans la région Sud-Est de Madagascar

Raharimalala LA¹, Rabarijaona L¹, Randrianarivojosia M¹, Razanavololo F², Rason MA¹,
Andrianantenaina HB¹, Andrianaivolambo L¹, Rakotoniaina JC¹, Leong Pock Tsi JM¹,
Rajaonarivelo E¹, Léon T³, Duchemin JB¹, Arieu F¹

RESUME : Ile située en zone tropicale, Madagascar n'est pas à l'abri des cataclysmes naturels, en particulier des cyclones. La côte Est du pays où la transmission du paludisme est pérenne, est la plus exposée à ces intempéries. Peu d'études concernant le paludisme ont été réalisées dans cette zone et aucune sur les relations potentielles paludisme/cataclysmes naturels. Dans cette optique, une étude de six semaines a été effectuée sur place par une équipe mobile de l'Institut Pasteur de Madagascar. Trois approches ont été réalisées : entomologique par capture de moustiques suivie d'une détermination des espèces collectées ; thérapeutique testant la chloroquine (CQ) et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP), les deux antimalariques préconisés par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) et appliquant le protocole de 14 jours de suivi de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Une comparaison entre le diagnostic porté par le médecin traitant et l'examen parasitologique a été également réalisée. Chaque médecin a été prié de poser un diagnostic clinique à tout malade fébrile et les résultats ont été comparés à ceux de l'examen microscopique.

Trois principaux vecteurs ont été retrouvés : *Anopheles gambiae* s.s., *An. funestus* et *An. mascarensis*. Le diagnostic présomptif du paludisme, basé sur les seuls signes cliniques, conduit à une surestimation de la prévalence du paludisme. Près de 68 % (102/149) des patients fébriles ont été étiquetés paludisme par les médecins traitants alors que seuls 52 (34,9 %) d'entre eux ont été retrouvés positifs à la microscopie. Sur les 47 patients diagnostiqués cliniquement comme n'étant pas du paludisme, 12 (25,5 %) se sont avérés positifs. La SP a enregistré une efficacité à 100 % (n = 13) tandis qu'un échec thérapeutique a été observé pour la CQ (1/15). Le traitement des accès palustres simples par la SP en première intention est ainsi justifiée en cas de situation d'urgence, notamment devant une " poussée épidémique " de paludisme au décours des cyclones par exemple.

Mots-clés : Paludisme - Zone cyclonique - Vecteurs - Diagnostic - Traitement - Madagascar.

ABSTRACT : "Malaria investigation in a cyclone-affected area in the south-east of Madagascar : entomological, diagnostic and therapeutic approaches" : Madagascar is a tropical island affected by many natural disasters. The eastern coastal zone - an area of perennial malaria transmission - is regularly exposed to cyclones. Few malaria studies have been done in this area of Madagascar, and none have examined the potential relationship between malaria and natural disasters.

A mobile team spent six weeks in the fields doing three lines of research : an entomological study by catching mosquitoes and determining their species; a therapeutic study of chloroquine (CQ) and sulphadoxine-pyrimethamine (SP) according to a 14 days WHO protocol and also a study of physician's diagnostic ability. Physicians were asked to make a presumptive clinical diagnosis of all febrile patients, and these results were compared to those obtained from blood smear examinations.

The entomological study found three major vectors species : *Anopheles gambiae*, *An. funestus* and *An. mascarensis*. The therapeutic study showed that SP was 100% effective (n = 13) and only one case of CQ treatment failure was recorded (1/15). Finally the diagnostic study demonstrated that presumptive diagnosis of malaria based on the only clinical signs leads to an over-estimation of malaria frequency. Over 68% (102/149) of febrile patients were diagnosed by physicians to have malaria while only 52 (34,9%) were proven positive. Of the 47 patients diagnosed clinically as malaria-negative, 12 (25,5%) turned out to be positive.

Outbreaks of malaria during or after natural disasters in Madagascar can be successfully treated with either CQ or SP, but compliance may be better with SP since it requires only one dose. Perhaps equally important in the context of natural disasters is to have the capacity to make a definitive diagnosis, and the dipsticks should be made available.

Key-words : Malaria - Cyclone-affected area - Vectors - Diagnosis - Treatment - Madagascar.

¹ Institut Pasteur de Madagascar, Groupe de Recherche sur le Paludisme, BP 1274 - 101 Antananarivo - Madagascar.

² Service de Santé du District de Mananjary, Ministère de la Santé, CSB2 Masindrano, Mananjary - Madagascar.

³ Jereo Salama Isika, John Snow Incorporation/USAID Project, Immeuble Santa Antanimena, BP 8462 - 101 Antananarivo - Madagascar.

INTRODUCTION

Parasitose mondialement connue et affectant surtout le continent africain et asiatique, le paludisme a été à l'origine de 1 400 000 de cas traités en 2000 à Madagascar, selon un rapport du Ministère de la Santé [1]. Ainsi, le paludisme constitue un problème de santé publique dans ce pays. Cette parasitose est associée à plusieurs facteurs : climatiques, environnementaux, individuels, parasitaires et vectoriels [2,3]. A Madagascar, des études sur le faciès épidémiologique, la transmission, la lutte antivectorielle, la conduite thérapeutique, la stratégie adoptée ont été réalisées mais très peu concernent la région Sud-Est de l'île [4-21]. Madagascar de par sa situation géographique n'est pas à l'abri des cataclysmes naturels en particulier des cyclones. Il se trouve que la côte Est est fortement exposée à ces intempéries et que concernant le paludisme, la possibilité d'une relation cyclones/paludisme n'a jamais été étudiée. Or, là où l'eau est présente, le risque de paludisme l'est aussi. Saenz *et al.*, en 1995, l'ont mis en évidence au Costa Rica [22]. Julvez *et al.* en 1995 n'écartent pas l'hypothèse d'un éventuel transport de vecteurs en temps cyclonique d'un endroit à un autre, rendant ainsi possible l'émergence d'épidémie post-désastre [23]. Lechat souligne l'intérêt de mettre en place une structure qui se chargera d'étudier la question et d'agir en conséquence [24]. Cette investigation a donc été réalisée pour essayer de répondre à ces questions : comment améliorer les critères diagnostiques d'une crise de paludisme lors d'une épidémie de fièvre survenant après un cyclone ? Quelle politique thérapeutique adopter face à cette situation en se basant sur les directives du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP)?

MATERIEL ET METHODES

Cette étude a été réalisée par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) en collaboration avec Jereo Salama Isika (JSI) et le Ministère de la Santé Malgache (MINSAN). Elle s'est déroulée du 22 janvier au 02 mars 2001.

Sites d'étude

Cinq sites de la région de Fianarantsoa ont été intéressés par l'étude : Farafangana, Manakara, Mananjary, Nosy Varika et Vohipeno, tous situés dans la région Sud-Est de Madagascar. S'étendant sur plus de 1200 km, la côte Est est faite de larges dépressions et de vallées séparées par des chaînes

de montagnes parallèles à la côte, pouvant atteindre 1200-1300 m de hauteur. L'altitude est inférieure à 1000 m. C'est une région perhumide (période de pluies survenant dix mois sur douze) avec des précipitations moyennes annuelles excédant 1500 m, pouvant aller jusqu'à 3 m ou plus. Les saisons ne sont pas aussi distinctes que sur les Hautes Terres Centrales. La température moyenne annuelle oscille autour de 20-25°C. Le faciès épidémiologique est de type équatorial et les principaux vecteurs sont représentés par *Anopheles gambiae* et *An. funestus*. La prévalence de *Plasmodium falciparum* observée chez les consultants peut dépasser 30%.

Méthodologie

L'étude réalisée est de type transversale. Une équipe mobile de l'IPM a passé six semaines sur le terrain en faisant trois approches.

1- Approche entomologique

Elle a été réalisée dans deux localités par site, soit 10 localités au total et a consisté en l'identification des vecteurs et l'étude de leur comportement.

La collecte de vecteurs a été faite selon les procédés classiques :

- les moustiques endophiles par pulvérisation matinale d'insecticides dans la maison; 10 maisons par site ont été pulvérisées soit 100 maisons au total,
- une capture nocturne de moustiques sur appât humain à l'intérieur et à l'extérieur de l'habitation, au tube, par fraction horaire d'une heure (détermination du caractère endophile ou exophile du vecteur ainsi que des pics d'agressivité); 4 maisons pendant 2 nuits en ont fait l'objet soit 8 maisons par site et 160 maisons nuits au total,
- une capture de moustiques à l'aide de pièges à odeur sur tentes-homme (détermination du caractère anthropophile ou zoophile du vecteur); 3 ou 4 tentes pendant 2 nuits ont été montées soit 60 à 80 tentes-nuits au total (fonction du nombre de participants à la mission).

Tous les moustiques ont été déterminés individuellement. Les espèces potentiellement vectrices telles *An. gambiae* et *An. funestus* ont été disséquées (ovaires et glandes salivaires) et le taux d'infectivité a été évalué. Chaque moustique est conditionné de façon à permettre un typage génétique afin de pouvoir caractériser les populations vectorielles en cause.

Considérations éthiques

L'étude a été menée conformément aux lois en vigueur à Madagascar dans le respect de l'éthique

et de la confidentialité des données. L'investigateur a expliqué au sujet inclus dans l'étude de façon précise et complète le but de l'étude. Le consentement éclairé du patient ou du tuteur légal de l'enfant (si mineur) a été requis pour la participation à l'étude.

2- Approche diagnostique

Elle a eu lieu une semaine dans un Centre de Santé de Base (CSB) de chaque site en essayant d'atteindre un effectif de 30 patients au minimum. Elle a consisté en une confrontation entre le diagnostic porté par le médecin traitant et une confirmation parasitologique du paludisme. Tout patient fébrile vu en consultation pour signes cliniques de paludisme quel que soit son âge et son sexe, a été inclus dans l'étude après un consentement éclairé. Il a fait l'objet d'un questionnaire (Annexe 1), d'un examen clinique (pesée, prise de la température axillaire, palpation de la rate) et d'un examen parasitologique. Après séchage, le frottis mince et la goutte épaisse ont été colorés au Giemsa et lus respectivement sur 100 champs de 200 hématies et sur 1000 leucocytes. La lecture a été faite sous objectif 100 (grossissement X 1000). Les parasitémiés ont été rapportées au microlitre de sang, utilisant comme chiffres de base, chez l'individu, 5 000 000 d'hématies et 8 000 leucocytes.

3- Approche thérapeutique

Mananjary a été proposée comme lieu d'application pour des raisons logistiques. Chaque patient ayant une lame positive à *P. falciparum* en mono-infection a été inclus dans le protocole, après un consentement éclairé.

Le test *in vivo* sur 14 jours de l'OMS a été appliqué [25]. Les molécules évaluées ont été la chloroquine (CQ) et la sulfadoxine-pyriméthamine (S/P), les 2 antipaludéens préconisés par le PNLP [26]. Elles ont été administrées oralement aux doses respectives de 25 mg/kg de poids en 3 jours et d'un comprimé par 20 kg de poids en une seule prise. L'attribution d'un des deux traitements a été faite par tirage au sort. Après administration supervisée du médicament, une évaluation clinico-parasitologique a été effectuée. Trois types de réponse sont attendus :

- Echec Thérapeutique Précoce (ETP) quand la réponse satisfait aux critères suivants : signe de danger avec une parasitémie; température axillaire > 37,5°C associée à une parasitémie à J2 supérieure à celle de J0; température axillaire > 37,5°C à J3 en présence d'une parasitémie; une parasitémie à J3 > 25% à celle de J0.

- Echec Thérapeutique Tardif (ETT) en présence

de : signe de danger ou paludisme grave avec une parasitémie entre J4 et J14 et non ETP; température axillaire > 37,5°C associée à une parasitémie entre J4 et J14 et non ETP.

- Réponse Clinique Adéquate (RCA) devant : l'absence de parasitémie à J14 quelle que soit la température axillaire et non ETP non ETT; une température axillaire < 37,5°C associée ou non à une parasitémie et non ETP non ETT.

En outre, un test *in vitro*, utilisant la méthode du semi-microtest isotopique, basée sur l'inhibition de l'incorporation de l'hypoxanthine marquée au tritium [27,28], a été effectué. Tout patient présentant une lame positive, avec une mono-infection à *P. falciparum*, a fait l'objet d'un prélèvement veineux (sur tube ACD) au pli du coude s'il satisfait aux critères suivants : une parasitémie > 2000/µl, une absence de prise d'antipaludéens au cours des 2 semaines précédant la consultation, un culot globulaire suffisant, une absence de trace d'hémolyse au niveau du prélèvement. Le prélèvement est mis au frais (+ 4°C) et acheminé sous chaîne de froid à l'IPM en moins de 72 heures pour y être techniqué. Les molécules testées ont été la chloroquine (CQ), l'amodiaquine (AQ), la méfloquine (MQ), la quinine (QU), la pyriméthamine (PY) et le cycloguanil (CY). Les seuils de résistance sont fixés respectivement à 110 nM, 70 nM, 50 nM, 800 nM, 2000 nM et 500 nM.

Analyse des données

Le logiciel Epi-Info 6.04 c a servi pour le traitement des données.

RESULTATS

1- Approche entomologique

L'enquête entomologique a totalisé 250 hommes/captures et 75 faunes résiduelles (FR) récoltant plus de 3 600 vecteurs potentiels dont les 2/3 appartiennent au complexe *An.gambiae*. Les résultats sont résumés dans les tableaux I et II.

2- Approche diagnostique

Cent quarante neuf malades âgés de 3 semaines à 96 ans ont pu être examinés dont 83 (55,7%) de sexe féminin. La moyenne d'âge est de 10,4 ans. La majorité des consultants est âgée de moins de 15 ans (77,2%). 52 malades parmi les 149 (35%) sont porteurs de plasmodies dont 80,8% également chez les moins de 15 ans et parmi ces derniers, plus de la moitié (76,2%) sont âgés de moins de 5 ans. La parasitémie moyenne est de 45 520 trophozoïtes par microlitre de sang (tpm) avec des densités

parasitaires variant de 8 à 377 500 tpm. Notons que la plupart des parasitémiés sont < 55 000/ μ l (42/52 soit 80,8%). Les tableaux III et IV relatent les résultats obtenus.

3- Approche thérapeutique

Cinq cent vingt huit consultants suspects de paludisme ont été examinés. 171 (32,3%) fébriles ont été enregistrés dont 55 positifs (32,2%).

Test *in vivo*

Trente patients ont pu être inclus dans le protocole : 17 dans le bras chloroquine et 13 dans le bras sulfadoxine-pyriméthamine. Un seul cas d'échec thérapeutique (de type tardif) a été enregistré pour la CQ et aucun pour la SP. La réponse au traitement est reportée dans le tableau V.

Test *in vitro*

Vingt cinq prélèvements ont pu être acheminés vers l'IPM. Vingt d'entre eux ont pu être testés vis-à-vis des molécules sus-citées. Le tableau VI nous informe sur la sensibilité des isolats aux différentes molécules testées.

Tableau I : Répartition des vecteurs potentiels collectés par site et par type de technique de capture

	<i>Anopheles gambiae</i>			<i>Anopheles funestus</i>			<i>Anopheles mascarensis</i>		
	FR	Int	Ext	FR	Int	Ext	FR	Int	Ext
Mananjary									
Mahatsinjo	2,2	3,3	3,0	3,1	1,1	0,3	0,0	0,1	0,1
Marofinaritra	0,6	0,6	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Amboanato	0,4	1,2	2,4	0,7	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1
Tsaravary	1,1	3,2	3,1	0,7	0,7	0,1	0,0	0,0	0,0
Farafangana									
Mahasoa	4,6	21,9	27,5	2,3	0,9	0,4	0,0	0,0	0,0
Vohitromby	16,7	24,8	18,3	125,7	23,1	6,9	0,0	0,5	3,6
Vohipeno									
Centre	1,6	8,7	6,6	1,3	0,7	0,1	0,0	0,0	0,0
Fenoarivo	6,7	16,3	26,5	19,7	4,2	1,9	0,0	0,1	0,1
Manakara									
Vangaindrano kely	0,6	3,8	9,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Mideboka	0,7	13,2	8,5	6,7	8,2	1,7	0,0	0,0	0,0

Specimen par maison (FR)

Specimen par homme (capture nocturne sur appât humain) Int : Intérieur ou Ext : Extérieur

Tableau II : Caractère des vecteurs collectés par les pièges à odeur à Mahatsinjo

Espèces	Homme	Veau	Total
<i>An. coustani</i>		2	2
<i>An. gambiae</i>	2	3	5
<i>An. funestus</i>	3		3
<i>An. flavicosta</i>	1		1
<i>Culex sp</i>	22	231	253
<i>Aedes sp</i>	1	11	12
<i>Mansonia Uniformis</i>	31	102	133
Total	60	349	409

Tableau III : Résultats par site du diagnostic porté par rapport à la parasitologie

Sites	Diagnostic	Parasitologie		Total
		Positive	Négative	
Mananjary				
Paludisme +		11	12	23
Paludisme -		2	6	8
Total		13	18	31
Manakara				
Paludisme +		7	20	27
Paludisme -		1	6	7
Total		8	26	34
Farafangana				
Paludisme +		6	6	12
Paludisme -		4	16	20
Total		10	22	32
Vohipeno				
Paludisme +		10	13	23
Paludisme -		5	3	8
Total		15	16	31
Nosy Varika				
Paludisme +		6	11	17
Paludisme -		0	4	4
Total		6	15	21

Tableau IV : Résultat global du diagnostic porté par rapport à la parasitologie

Diagnostic	Parasitologie		Total
	Positive	Négative	
Paludisme +	40	62	102
Paludisme -	12	35	47
Total	52	97	149

Tableau V : Réponse aux traitements administrés

	Nombre	PDV	ETP	ETT	RCA
CQ	17	2	1 (6,7%)	0 (0%)	14 (93,3%)
S/P	13	0	0 (0%)	0 (0%)	13 (100%)

Tableau VI : Sensibilité *in vitro* de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques majeurs à Mananjary

	Molécules antipaludéennes testées					
	CQ	AQ	MQ	QU	PY	CY
Tests effectués	20	20	18	20	18	17
Tests interprétables	19	19	18	19	14	13
	95%	95%	100%	95%	77,7%	76,5%
Moyenne géométrique des CI50 (nM)	28,4	10,2	12,2	90,6	11,8	4,4
CI50 minimum (nM)	10,2	1,9	4,1	41	1,2	1
CI50 maximum (nM)	160	42,2	53,2	192	43,3	12,9
Isolats résistants	1	0	1	0	0	0

DISCUSSION

Trois espèces d'anophèles vectrices ont été rencontrées dans la région du Sud-Est de Madagascar : *An. gambiae*, *An. funestus* et *An. mascarensis*. Il existe une part prépondérante d'*An. gambiae* et d'*An. funestus* dans la transmission du paludisme sur la côte Sud-Est de Madagascar. *An. funestus* est principalement anthropophile et *An. gambiae* pique autant l'homme

que le zébu. Ces deux vecteurs sont retrouvés partout dans l'île avec comme différence la prépondérance d'un vecteur par rapport à l'autre suivant les localités et les régions [4,5]. La quasi-absence d'*An. mascarensis* ne préjuge en rien de la part prise par cette espèce dans la transmission de la maladie. En effet, ce vecteur est responsable de la transmission du paludisme dans au moins deux sites de la côte Est [5,29].

An. gambiae se caractérise par une faible exigence en matière de gîte larvaire. En particulier, de nombreux sites de ponte potentiels pourraient résulter d'une inondation post-cyclonique. D'autre part, le fait que cette espèce pique autant à l'intérieur qu'à l'extérieur des maisons renforce son potentiel épidémiogène (en cas de catastrophe, les personnes dorment plutôt dehors et sans moustiquaires).

Les taux de concordance entre le diagnostic porté et l'examen parasitologique varient de 37,1% à 68,8%. Cette différence souligne la sensibilité du diagnostic présomptif (beaucoup de faux positifs). Dans l'ensemble, le diagnostic clinique est erroné dans la moitié des cas. Ce fait a été préalablement rapporté par plusieurs auteurs [30-32]. Ces constatations nous amènent à suggérer une amélioration des moyens diagnostiques dans ces zones à risque, en l'occurrence, une dotation en techniciens et en matériels (microscope, lames, lancettes, réactifs). En effet, le diagnostic du paludisme est difficile à porter. Aucun signe clinique n'est pathognomonique de la maladie et de plus, beaucoup d'autres maladies peuvent faire évoquer cette parasitose (syndrome respiratoire, syndrome abdominal,.....) [33-39]. Il est cependant compréhensible que les prestataires de soins traitent par excès pour ne pas passer à côté d'un cas d'accès palustre et engendrer ainsi une complication difficile à gérer.

Bien que le nombre de tests effectués ne nous permette pas de porter une conclusion sur l'étude thérapeutique réalisée, force est de constater la bonne sensibilité *in vivo* des traitements appliqués. Ceci confirme ce qui a été observé dans les autres régions de Madagascar. En effet, les études sur la chimiosensibilité sont nombreuses et malgré l'observation de cas d'échec thérapeutique précoce et tardif [10-12], les gènes de résistance connus à ce jour n'ont été relevés dans aucun des tests pratiqués jusqu'à maintenant [11,14]. *In vitro*, 1 cas d'isolat au phénotype résistant à CQ et 1 autre à MQ ont été notés. Ces cas détectés n'ont pas d'impact en santé publique vu que nous sommes largement en dessous du seuil de 25% préconisé par l'OMS pour un changement de thérapeutique.

CQ a noté un cas d'échec thérapeutique tandis que SP s'est avérée efficace à 100%. Bien que le PNLP préconise l'utilisation de la CQ en première intention, devant les situations d'urgence telle une "poussée épidémique" de paludisme au décours d'un cyclone ou en cas d'inondation, l'utilisation de la SP est justifiée. Cet antimalarique est très maniable (prise unique, bonne tolérance, absence d'échec thérapeutique) et ainsi adapté au contexte. Une étude récente a d'ailleurs démontré l'absence d'isolats de phénotype résistant à la pyriméthamine, un constituant essentiel de la SP [40]. Toujours est-il que les résultats des tests *in vitro*, en rapportant la présence d'isolats au phénotype résistant, démontrent et soulignent l'importance d'un maintien de la surveillance de la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antimalariques et même de son élargissement dans la région de l'Océan Indien [10,12,14,41].

CONCLUSION

En résumé, *An. gambiae* et *An. funestus* s'avèrent être les vecteurs du paludisme dans la région du Sud-Est de Madagascar. L'étude diagnostique a rapporté une surestimation de la prévalence du paludisme par le diagnostic présomptif et la nécessité de procéder à la confirmation diagnostique par la microscopie ou par une autre méthode type bandelette réactive est recommandée. Cette suggestion va de pair avec un renforcement des structures existantes (dotation en techniciens, en matériels adéquats). Du point de vue thérapeutique, l'adéquation de la SP comme traitement de première intention en cas d'urgence (maniabilité, bonne tolérance, efficacité sur les parasites) a été démontrée. En perspective, bien qu'une bonne sensibilité aux traitements administrés ait été observée, l'importance d'une surveillance de la résistance a été soulignée vu le report, *in vitro*, d'isolats au phénotype résistant.

REMERCIEMENTS

Cette étude a été financée par JSI et mise en œuvre en collaboration avec l'IPM et le MinSan.

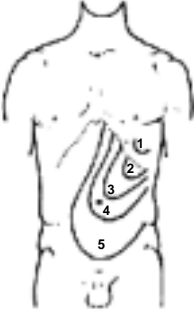
Notre gratitude va au personnel des différents CSB intéressés, à l'équipe médicale du JSI pour leur accueil et leur participation active. Nos remerciements s'adressent également au Directeur Inter-Régional de Développement Sanitaire (DIRDS), au Responsable Régional du Paludisme, aux Médecins Inspecteurs et Médecins Chefs et leurs collaborateurs. Enfin, nous remercions les malades qui ont bien voulu participer à l'étude. Pour terminer nous aimerions rendre hommage à Eddy Nirina SAMUELSON, tragiquement disparu, qui a participé activement à cette étude. Qu'il repose en paix !

REFERENCES

- 1- **Ministère de la Santé/Service des Informations Sanitaires pour la Gestion.** Annuaire des statistiques du secteur santé de Madagascar 1999. Antananarivo : Ministère de la Santé, 2000.
- 2- **Mouchet J, Manguin S, Sircoulon J, Faye O, Onapa AW, Carnevale P, Julvez J, Fontenille D.** Evolution of malaria in Africa for the past 40 years : impact of climatic and human factors. *J Am Mosq Control Assoc* 1998; **14** : 121-130.
- 3- **Mouchet J.** Vectors and environmental factors in malaria. *Transfus Clin Biol* 1999; **6** : 35-43.
- 4- **Mouchet J, Blanchy S.** Particularité et stratification du paludisme à Madagascar. *Sante* 1995; **5** 389-392.
- 5- **Marrama L, Laventure S, Rabarison P, Roux J.** *Anopheles mascarensis* (De Meillon, 1947) : vecteur principal du paludisme dans la région de Fort-Dauphin (Sud est de Madagascar). *Bull Soc Pathol Exot* 1999; **92**: 136-138.
- 6- **Laventure S, Mouchet J, Blanchy S, Marrama L, Rabarison P, Andrianivolambo L, Rajaonarivelo E, Rakotoarivony I, Roux J.** Le riz : source de vie et de mort sur les plateaux de Madagascar. *Sante* 1996; **6** : 79-86.
- 7- **Romi R, Razaiarimanga MC, Raharimanga R, Rakotondraibe EM, Ranaivo LH, Pietra V, Raveloson A, Majori G.** Impact of the malaria control campaign (1993-1998) in the highlands of Madagascar : parasitological and entomological data. *Am J Trop Med Hyg* 2002; **66** : 2-6.
- 8- **Brutus L, Le Goff G, Rasoloniaina LG, Rajaonarivelo V, Raveloson A, Cot M.** Lutte contre le paludisme dans le moyen ouest de Madagascar : comparaison de l'efficacité de la lambda-cyhalothrine et du DDT en aspersions intra-domiciliaires. I- Etude entomologique. *Parasite* 2001; **8** : 297-308.
- 9- **Cot M, Brutus L, Le Goff G, Rajaonarivelo V, Raveloson A.** Lutte contre le paludisme dans le moyen ouest de Madagascar : comparaison de l'efficacité de la lambda-cyhalothrine et du DDT en aspersions intra-domiciliaires. II- Etude parasitologique et clinique. *Parasite* 2001; **8** : 309-316.
- 10- **Raharimalala L, Lepers JP, Lepers-Rason MD, Rabarison P, Ramambanirina L, Roux J.** Aspects de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine à Madagascar de 1982 à 1993. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1993; **60** : 62-64.
- 11- **Randrianarivelojosia M, Raharimalala L, Randriamanantena A, Jambou R.** Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* sur les régions côtières malgaches. *Med Trop* 2000; **60** : 243-249.
- 12- **Milijaona R, Jambou R, Raharimalala L, Ranaivo L, Rason MA, Roux J.** Mefloquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum* in Madagascar : impact on tourist and public health. *Ann Trop Med Parasitol* 2000; **94** : 313-317.
- 13- **Jeanne I.** Paludisme et schistosomose : deux exemples d'utilisation des systèmes d'information géographique et de la télédétection à Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot* 2000; **93** : 208-214.
- 14- **Ariey F, Randrianarivelojosia M, Duchemin JB, Rakotondramarina D, Ouledi A, Robert V, Jambou R, Jahevitra M, Andrianantenaina H, Raharimalala L, Maucière P.** Mapping of a *Plasmodium falciparum* *pfprt* K76T mutation : a useful strategy for controlling chloroquine resistance in Madagascar. *J Infect Dis* 2002; **185** : 710-712.
- 15- **Rabarijaona L, Rakotomanana F, Ranaivo L, Raharimalala L, Modiano D, Boisier P, De Giorgi F, Raveloson A, Jambou R.** Validity of Lot Quality Assurance Sampling to optimise falciparum malaria surveys in low-transmission areas. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; **95** : 267-269.
- 16- **Sahondra Harisoa LJ, Pietra V, Tombo ML, Albonico M, Ranaivo LH, De Giorgi F, Razanakolona J, D'Ancona FP, Sabatinelli G, Raveloson A, Modiano D, Rakotondramarina D.** Système de Surveillance Epidémiologique du Paludisme et d'Alerte sur les Hautes Terres Centrales de Madagascar : résultats 1999-2000. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 2001; **67** : 21-26.
- 17- **Jambou R, Ranaivo L, Raharimalala L, Randrianaivo J, Rakotomanana F, Modiano D, Pietra V, Boisier P, Rabarijaona L, Rabe T, Raveloson A, De Giorgi F.** Malaria in the highlands of Madagascar after five years of indoor house spraying of DDT. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; **95** : 14-18.
- 18- **Lepers JP, Ramanamirija JA, Randriasamimanana JR, Ramanandraibe LM, Rahelimalala RS, René JP, Coulanges P.** Le paludisme dans l'île de Sainte Marie en 1988. Approche épidémiologique. Sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1989; **56** : 131-143.
- 19- **Kightlinger MB, Kightlinger LK.** *In vitro* response of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and mefloquine in southeast Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1988; **54** : 169-174.
- 20- **Marchais H, Ramanamirija JA, Le Bras J, Coulanges P.** Sensibilité *in vivo* et *in vitro* aux amino-4-quinoléines de *Plasmodium falciparum* à Madagascar. Résultats d'une étude effectuée sur la Côte Est (juillet 1985-juillet 1986). *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1984; **51** : 42-57.
- 21- **Deloron P, Ramanamirija JA, Verdier F, Coulanges P.** Sensibilité aux amino-4-quinoléines de *Plasmodium falciparum* à Madagascar. II. Etude en deux régions de la Côte Est. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1987; **53**: 43-62.
- 22- **Saenz R, Bissel RA, Paniagua F.** Post-disaster malaria in Costa Rica. *Prehospital Disaster Med* 1995; **10** : 154-160.
- 23- **Julvez J.** History of insular malaria in the southwestern Indian Ocean : an eco-epidemiologic approach. *Sante* 1995; **5** : 353-358.
- 24- **Lechat MF.** The epidemiology of disasters. *Proc R Soc Med* 1976; **69** : 421-426.
- 25- **Ministère de la Santé de Madagascar.** Déclaration de politique nationale de lutte contre le paludisme. Antananarivo : Ministère de la Santé 1998 : 8 p.
- 26- **World Health Organization (WHO).** Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs - for uncomplicated falciparum malaria in area with intense transmission. Geneva : WHO, 1996. (WHO/MAL/96.1077).
- 27- **Le Bras J, Deloron P.** *In vitro* study of drug sensibility of *Plasmodium falciparum* : an evaluation of a new semi-microtest. *Am J Trop Med Hyg* 1983; **32** : 447-451.
- 28- **Fontenille D, Campbell GH.** Is *Anopheles mascarensis* a new malaria vector in Madagascar ? *Am J Trop Med Hyg* 1992; **46** : 28-30.
- 29- **Baudon D, Gazin P, Galaup B, Pelletier-Guimart E, Picq JJ.** Reliability of clinical studies in the diagnosis of malaria fever in West African endemic areas. *Med Trop* 1988; **48** : 123-126.
- 30- **Rooth I, Bjorkman A.** Fever episodes in a holoendemic malaria area of Tanzania : parasitological and clinical findings and diagnostic aspects related to malaria. *Trans*

- R Soc Trop Med Hyg* 1992; **86** : 479-482.
- 31- **Gauthmann JP, Ruiz A, Priotto G, Kiguli J, Bonte L, Legros D.** Validity, reliability and case of use in the field of five rapid tests for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; **96** : 254-257.
- 32- **Chandramohan D, Jaffar S, Greenwood B.** Use of clinical algorithms for diagnosing malaria. *Trop Med Int Health* 2002; **7** : 45-52.
- 33- **Hu KK, Maung C, Kate DL.** Clinical diagnosis of malaria on the Thai-Myanmar border. *Yale J Biol Med* 2001; **74** : 303-308.
- 34- **Chandramohan D, Carneiro I, Kavishwar A, Brughha R, Desai V, Greenwood B.** A clinical algorithm for the diagnosis of malaria : results of an evaluation in an area of low endemicity. *Trop Med Int Health* 2001; **6** : 505-510.
- 35- **Rogier C, Henry MC, Spiegel A.** Diagnosis of malaria attacks in endemic areas : theoretical aspects and practical implications. *Med Trop* 2001; **61** : 27-46.
- 36- **Genton B, Smith T, Baea K, Narara A, al-Yaman F, Beck HP, HII J, Alpers M.** Malaria : how useful are clinical criteria for improving the diagnosis in a highly endemic area ? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88** : 537-541.
- 37- **Font F, Alonso Gonzales M, Nathan R, Kimario J, Levilla F, Ascaso C, Tanner M, Menendez C, Alonso PL.** Diagnostic accuracy and case management of clinical malaria in the primary health services of a rural area in south-eastern Tanzania. *Trop Med Int Health* 2001; **6** : 423-428.
- 38- **Gautam AS, Sharma RC, Sharma VP, Sharma GK.** Importance of clinical diagnosis of malaria in national malaria control program. *Indian J Malaria* 1991; **28** : 183-187.
- 39- **Milijaona R, Raharimalala L, Ramambanirina L, Ranaivo LH, Jambou R.** Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* sur les marges des hautes terres malgaches : perspectives pour le programme national de lutte. *Med Trop* 1998; **58** : 261-265.

ANNEXE

Questionnaire			
N° :	Date :	Lieu : NV - Mj - Mk - Vo - Fa	
Nom & Prénom :		Examen clinique :	
Sexe :	Age :	Température :	Pulsations : Poids : Taille :
		Etat général : altéré (fatigué, faible, apathique) bon (vif, coopérant, souriant)	
Date début de la maladie :			
Utilisation d'un thermomètre :	OUI	NON	
Utilisation de moustiquaire :	OUI	NON	
Présomption de paludisme :	OUI	NON	
Prise de plantes médicinales ou d'antipaludiques :	OUI	NON	
Si OUI, lesquels :			
En cas de fièvre :			
Auto-traitement à la chloroquine			
Auto-traitement à base de plantes médicinales			
Consultation chez le guérisseur traditionnel			
Consultation auprès d'un médecin			
Signes cliniques présentés :			
Changement de comportement	OUI	NON	
Confusion	OUI	NON	
Convulsions	OUI	NON	
Céphalées	OUI	NON	
Raideur de la nuque	OUI	NON	
Eruptions cutanées	OUI	NON	
Rhinorrhée	OUI	NON	
Toux	OUI	NON	
Dyspnée	OUI	NON	
Vomissements	OUI	NON	
Diarrhées	OUI	NON	
Autres (préciser)			
		Rate : 0	1 2 3 4 5
			
Diagnostic porté :		Paludisme	IRA
		Diarrhées	Pneumonie
			Rougeole
			Autres
Examen parasitologique :			
Lame :		Positive	Négative