

## SOMMAIRE

	Pages
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : RAPPELS .....</b>	<b>3</b>
<b>I. Généralités.....</b>	<b>3</b>
I.1.Définition .....	3
I.2.Epidémiologie .....	3
I.2.1. Charge du paludisme au niveau mondial .....	3
I.2.2. L'agent pathogène .....	3
I.2.3. Le vecteur .....	4
I.2.4. Cycle parasitaire .....	4
I.2.5. Transmission.....	5
I.3. Physiopathologie.....	6
I.4.Signes.....	7
I.4.1. Accès palustre simple .....	7
I.4.2. Formes clinique .....	8
I.5. Diagnostic du paludisme.....	9
I.6. Prise en charge du paludisme.....	10
I.6.1. Prise en charge curatif.....	10
I.6.2. Prise en charge symptomatique .....	12
I.6.3. Prise en charge préventive .....	12
<b>II. Stratégie de lutte contre le paludisme .....</b>	<b>14</b>
II.1. Recommandations de l'OMS .....	14
II.2. Lutte contre le paludisme à Madagascar .....	15
II.2.1. Contexte général.....	15
II.2.2. Epidémiologie du paludisme à Madagascar .....	15
II.2.3. Politique en matière de lutte contre le paludisme.....	17
II.2.4. Evolution du paludisme à Madagascar.....	18

<b>DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS .....</b>	<b>19</b>
<b>I. Méthodes .....</b>	<b>19</b>
I.1.Type et durée de l'étude.....	19
I.2.Période étudiée.....	19
I.3.Site d'étude .....	19
I.4.Population d'étude .....	20
I.4.1. Critères d'inclusion.....	21
I.4.2. Critères d'exclusion .....	21
I.4.3. Modalité de diagnostic.....	21
I.4.4. Modalités de traitement .....	21
I.5.Echantillonnage .....	22
I.6.Indicateurs et variables étudiées .....	22
I.7.Collecte et analyse des données.....	23
I.8.Ethique .....	23
I.9.Limites de l'étude .....	24
<b>II. Résultats.....</b>	<b>25</b>
II.1.1. Age .....	26
II.1.2 Genre .....	26
II.1.3. Taille des ménages .....	27
II.2. Prévalence du paludisme avant la CPS .....	27
II.3. Faisabilité de la CPS.....	31
II.3.1. Adhésion à la CPS .....	31
II.3.2. Facteur influençant la faisabilité .....	33
II.4. Efficacité de la CPS.....	36
II.4.1. Comparaison avant et après la période de CPS .....	36
II.4.2. Efficacité protectrice de la CPS.....	38
II.5. Tolérance de la CPS .....	41

<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....</b>	<b>42</b>
<b>I. Caractéristiques de la population d'étude .....</b>	<b>42</b>
I.1. La prévalence .....	42
I.2. L'âge .....	42
I.3. Le genre .....	43
I.4. La taille de ménage .....	43
<b>II. Faisabilité de la CPS .....</b>	<b>43</b>
<b>III. Facteurs influençant la faisabilité de la CPS .....</b>	<b>43</b>
<b>III. Efficacité de la CPS .....</b>	<b>44</b>
III.1. Efficacité protectrice .....	44
III.2. Facteurs influençant l'efficacité .....	45
III.3. Choix de l'antipaludique .....	45
<b>IV. Tolérance de la CPS .....</b>	<b>46</b>
<b>V. Autres paramètres.....</b>	<b>46</b>
<b>VI. Limites de l'étude et perspectives.....</b>	<b>47</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>42</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>ANNEXES</b>	

## LISTE DES TABLEAUX

	Pages
<b>Tableau I:</b> Répartition selon l'âge .....	26
<b>Tableau II:</b> Répartition selon le genre .....	26
<b>Tableau III:</b> Répartition selon la taille des ménages .....	27
<b>Tableau IV:</b> Répartition selon les résultats du TDR avant CPS .....	27
<b>Tableau VI:</b> Comparaison avant et après CPS dans le groupe de non intervention .....	36
<b>Tableau VII:</b> Comparaison avant et après CPS dans le groupe d'intervention.....	36
<b>Tableau VIII:</b> Répartition selon TDR après CPS .....	38
<b>Tableau IX :</b> Répartition des TDR après CPS selon l'âge .....	39
<b>Tableau X :</b> Répartition des TDR après CPS selon le genre.....	40
<b>Tableau XI :</b> Répartition des TDR après CPS selon la taille des ménages.....	40

## LISTE DES FIGURES

	Pages
<b>Figure n°1:</b> Cycle parasitaire au cours du paludisme .....	6
<b>Figure n°2:</b> Facies épidémiologique du paludisme à Madagascar.....	17
<b>Figure n° 3:</b> Présentation du site d'étude.....	20
<b>Figure n° 4.</b> Résultats du recrutement.....	25
<b>Figure n°5:</b> Prévalence selon la tranche d'âge.....	28
<b>Figure n°6:</b> Prévalence du paludisme selon le genre .....	29
<b>Figure n°7:</b> Prévalence du paludisme selon la taille des ménages.....	30
<b>Figure n°8:</b> Adhésion à la CPS .....	31
<b>Figure n°9:</b> Adhésion à la CPS selon l'âge .....	33
<b>Figure n°10:</b> Adhésion à la CPS selon le genre .....	34
<b>Figure n°11:</b> Adhésion à la CPS selon la taille du ménage .....	35
<b>Figure n°12:</b> Comparaison des TDR positif avant et après la période de CPS.....	37

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Utilisation du TDR SD BIOLINE ®.

## LISTE DES ABREVIATIONS

CPS : Chimioprévention du paludisme saisonnier

DLP : Direction de lutte contre le paludisme

IEC : Information Education Communication

ASAQ : Artésunate-Amodiaquine

SP : Sulfadoxine Pyriméthamine

DHAPQ : Dihydroartésimine-Pypéraquine

MII : Moustiquaires imprégnés d'insecticide

MILDA : Moustiquaires imprégnés d'insecticide à longue durée d'action

CAID : Campagne d'aspersion intra-domiciliaire

CSB : Centre de santé de base

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P.f : *Plasmodium falciparum*

RR : Risque relatif

EP : Efficacité protectrice

## **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Le paludisme est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmise par des moustiques du genre *Anopheles* [1].

Le paludisme est un problème de santé publique majeur, avec une morbidité estimée à 214 millions de cas dans le monde et 438 000 décès associés au paludisme en 2015 [2].

Plus de 85 % des cas et 90 % des décès dus au paludisme surviennent en Afrique Subsaharienne où ils concernent, dans l'immense majorité des enfants de moins de cinq ans [1, 2].

Madagascar est actuellement en phase de contrôle, avec 365 239 cas confirmés et 551 décès dû au paludisme en 2014. Le paludisme demeure la cinquième cause de mortalité tout âge confondu [3]. La région Sud-Ouest de l'île est l'une des régions la plus touché, particulièrement le District de Tuléar II et surtout la Commune d'Ankililoaka où 72 cas de décès ont été rapportés début 2015. (Données DLP)

Une campagne de riposte a été menée par la direction de lutte contre le paludisme dans ce district en Octobre 2015. Ceci conformément aux recommandations de l'OMS en matière de lutte avec des activités de prévention (distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides), de traitement (réapprovisionnement et distribution de TDR et d'antipaludiques), ainsi que des stratégies d'appui (IEC) [4].

Mais il était nécessaire de mettre en place une stratégie de contrôle d'appui face à la persistance de la hausse des chiffres de morbimortalité du paludisme, ceci malgré des interventions bien conduites [4].

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) se définit par l'administration d'antipaludique à dose curative à un mois d'intervalle durant la période de haute transmission. Ceci afin d'améliorer le contrôle dans les régions où le paludisme est épidémique. Il s'agit d'une intervention de contrôle du paludisme nouvellement recommandée par l'OMS [5].

Nous avons avancé l'hypothèse que la CPS aurait un effet protecteur sur les individus les plus vulnérables dont les enfants moins de cinq ans.

Une étude pilote de CPS a donc été mené par la Direction de Lutte contre le Paludisme dans le Sud-Ouest de Madagascar en Novembre 2015.

Cette étude a pour objectif d'évaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance de la CPS.

Les résultats permettront au Ministère de la Santé Publique de décider de l'introduction de la CPS dans la politique nationale de lutte contre le paludisme.

Ce travail se subdivise en trois parties :

- La première partie est consacrée aux généralités sur le paludisme et sur la lutte contre le paludisme à Madagascar.
- La deuxième partie est réservée à l'étude proprement dite.
- Et la troisième partie est axée sur la discussion et les suggestions avant de terminer par la conclusion.

## **PREMIERE PARTIE : RAPPELS**

## PREMIERE PARTIE : RAPPELS

### I. Généralités

#### I.1. Définition

Le paludisme (palus=marais) ou malaria (mauvais air), est l'endémie parasitaire la plus fréquente dans le monde. Il s'agit d'une érythrocytopathie due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis par un moustique du genre *Anopheles*, et qui se caractérise par une altération des globules rouges [1].

#### I.2. Épidémiologie

##### I.2.1. Charge du paludisme au niveau mondial

En 2015, plus de trois milliards de personnes sont exposées au paludisme, et 214 millions d'accès palustre ont été constatés. Plus de 80% des cas sont concentrés sur 15 pays dont la majorité sur le continent Africain. Les populations à risques sont les femmes enceintes et surtout les enfants de moins de cinq ans, 70% des décès dus au paludisme surviennent dans cette tranche d'âge [2].

##### I.2.2. L'agent pathogène

Les plasmodiums sont des sporozoaires, ce sont des microorganismes multinucléées dotés de capacité de dissémination d'où leur faculté à occuper plusieurs niches écologiques (l'anophèle, l'homme et d'autres animaux) [6]. On dénombre cinq espèces pathogènes pour l'Homme :

- *Plasmodium falciparum*, prédominante en Afrique, mais également présente en Asie et en Amérique latine, elle reste la seule espèce potentiellement létale (paludisme grave),
- *Plasmodium ovale* est une espèce retrouvée en Afrique de l'Ouest, en Nouvelle-Guinée, en Indochine et aux Philippines,
- *Plasmodium vivax* prédomine en Amérique centrale, dans certains pays d'Amérique du Sud et en Asie,
- *Plasmodium malariae* est une espèce cosmopolite, présente sur le pourtour méditerranéen, en région tempérée,
- *Plasmodium knwolesi* responsable du paludisme du singe, mais a été retrouvée comme infectant l'homme dans quelques pays d'Asie du sud-est.

### I.2.3. Le vecteur

L'anophèle femelle est l'hôte définitif des plasmodiums et ainsi leur vecteur chez l'Homme. Seule la femelle se nourrit de sang, le male se nourrit de suc de plante et ne présente aucun danger. L'anophèle appartient à la famille des culicidés, à la sous-famille des *Anophélidés* et du genre *Anopheles*. Cette espèce présente quatre stades évolutifs au cours de sa vie. Les trois premiers stades, dits pré-marginaux sont aquatiques (environ 10 jours), avec l'œuf, la larve et enfin la nymphe. Le dernier stade (adulte), dit imago, est aérien et dure 2 à 4 semaines pour une femelle [7].

### I.2.4. Cycle parasitaire

L'Anophèle femelle joue le rôle d'hôte définitif, elle est le siège de la phase sexuée du cycle ou cycle sporogonique. L'Homme est l'hôte intermédiaire, chez qui va se dérouler la phase asexuée ou cycle schizogonique.

Le cycle chez l'Homme se déroule en deux étapes dans le foie ou phase dite exoérythrocytaire, et dans les globules rouges ou phase endoérythrocytaire. Cette dernière est seul responsable des manifestations cliniques, et ce sont les schizontes erythrocytaires qui sont les cibles des molécules antipaludiques [8,9].

#### I.2.4.1. Phase exo-érythrocytaire chez l'Homme

Cette phase prend 10 jours pour *P. falciparum*, 15 jours pour *P. vivax* et *P. Ovale*, 1 mois pour *P. malariae* [8,9].

Le sporozoaire, forme disséminée du parasite, est la forme infectante inoculée par piqûre du vecteur. C'est le début de la phase silencieuse d'incubation avec des sporozoïtes qui vont rejoindre les hépatocytes par le biais de la circulation sanguine. A force de divisions successives, il se forme un kyste ou schizonte hépatocytaire qui va aboutir à l'éclatement de l'hépatocyte libérant ainsi des merozoïtes ou parasites fils dans la circulation sanguine.

Après une vie libre de quelques minutes, les merozoïtes fils pénètrent l'érythrocyte par endocytose. Ils grossissent, se multiplient et entament ainsi le cycle endo-érythrocytaire asexué. *P. ovale* et *P. vivax* peuvent persister dans une phase de schizogonie exo-érythrocytaire, induisant ainsi un réensemencement et donc une rechute tardive par le biais de formes quiescentes ou hypnozoïtes. Dans le cas de *Plasmodium vivax*, cette latence peut aller jusqu'à 5 ans.

#### I.2.4.2. Phase endo-érythrocytaire chez l'homme

Les merozoïtes commencent par prendre la forme de trophozoïtes qui par divisions successives donne un schizonte érythrocytaire. Après éclatement de l'hématie, c'est un nouveau cycle de pénétration dans un globule rouge sain qui commence. Le *P. falciparum* apparaît comme plus dangereux car l'éclatement de l'hématie se fait en milieu hypoxique et hypercapnique, à pH acide dans des capillaires veineux, entraînant ainsi une agglutination (micro embolie) pouvant se traduire à l'échelle clinique par une ischémie plus ou moins générale notamment au niveau cérébral [8].

Le cycle suit un rythme continu tout au long de l'infection avec une augmentation de densité parasitaire sauf en cas d'administration de traitement antipaludique. Après un certain nombre de cycles, les gamétocytes mâles et femelles voient le jour.

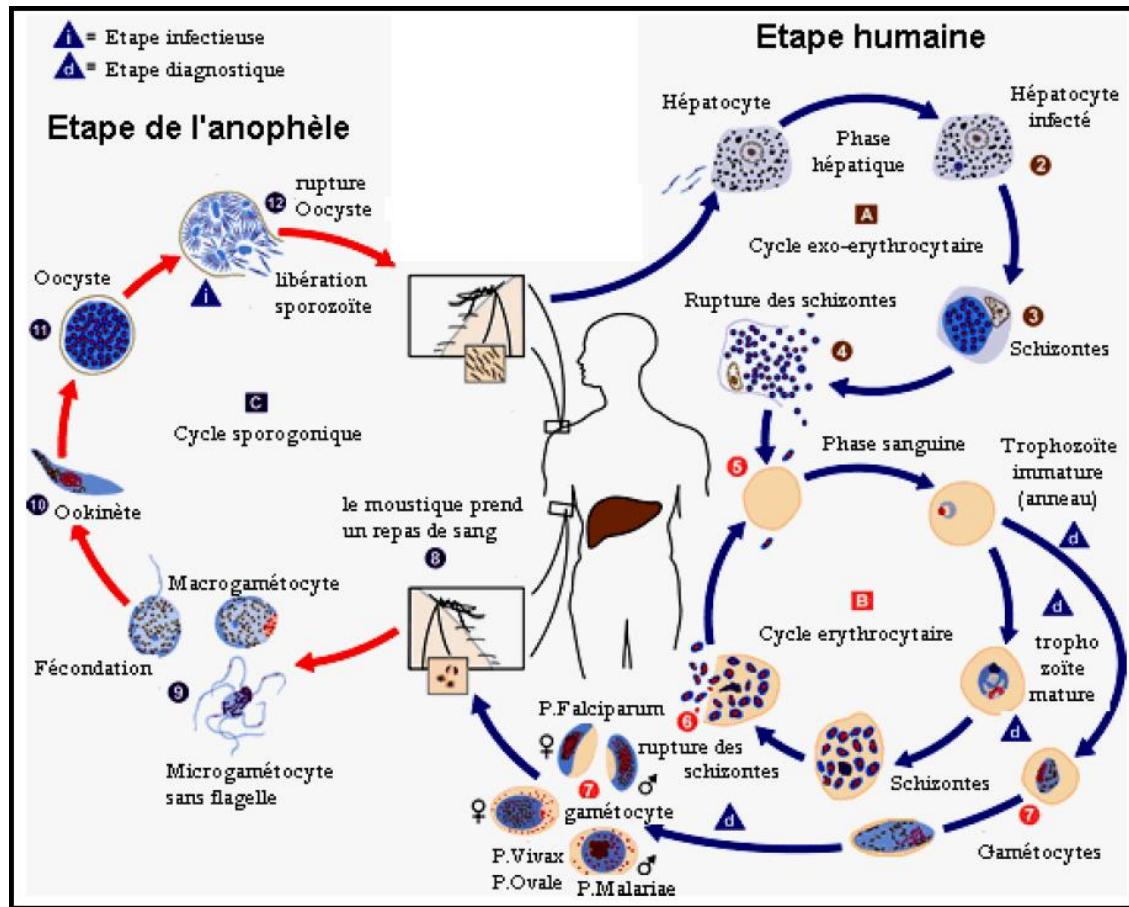
#### I.2.4.3. Phase sexuée chez l'anophèle

Les gamétocytes nés de ces cycles successifs seront prélevés lors du repas sanguin du vecteur. Ensuite, les gamétocytes mâles se divisent en 8 gamètes haploïdes, alors que les femelles gardent grossièrement leur morphologie et passent au stade gamète.

L'union de ces deux formes donne naissance à un zygote diploïde qui deviendra un ookinète mobile, qui va investir l'estomac de l'anophèle et former à sa surface un oocyste. Au bout de quelques jours, ce dernier libérera près d'un millier de sporozoïtes qui gagneront les glandes salivaires, et y achèveront leur maturation.

#### I.2.5. Transmission

La principale mode de transmission interhumaine du paludisme se fait par la piqûre de l'anophèle femelle lors de son repas sanguin. La phase sanguine du cycle plasmodiale rend possible d'autres modes de contamination tels que la transmission congénitale, par transfusion sanguine, par greffe d'organe ou transmission accidentelle chez des personnels de santé manipulant du sang contaminé, mais en pratique ces modes de transmission sont tout à fait exceptionnels et n'influencent pas l'épidémiologie [10-12].



Durant une infection par *P. falciparum*, l'adhérence et la séquestration des hématies parasitées dans les capillaires cérébraux jouent un rôle majeur à l'origine des manifestations neurologiques. Des désordres complexes des cytokines participent aux diverses atteintes viscérales du paludisme grave [13].

#### I.4.Signes

##### I.4.1. Accès palustre simple

Aussi appelé le paludisme non compliqué, il s'agit de la forme la plus courante de la pathologie chez le sujet non immun.

###### I.4.1.1Signes cliniques

- Phase d'incubation : elle correspond à l'intervalle de temps entre l'inoculation par piqûre de l'anophèle et les premiers signes cliniques chez l'Homme, est variable selon l'espèce plasmodiale en cause :

- 8 à 10 jours dans le cas de *Plasmodium falciparum*,
- 12 à 21 jours dans les cas de *P. vivax* et *P. ovale*,
- 21 à 30 jours dans le cas de *P. malariae*.

Cette phase est silencieuse au niveau clinique car exo-érythrocytaire [13].

- Phase de primo-invasion : elle est caractérisée par l'apparition d'une altération de l'état général accompagnée de céphalées, de myalgies, de troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissement et parfois diarrhées).
- Phase d'état ou accès palustre proprement dit, son apparition est brutale et cette phase d'état peut durer jusqu'à 6 à 10 heures. Elle est due à la libération du pigment malarique pyrogène par éclatement globulaire [11]. Elle se départage en trois périodes qui vont se succéder :
  - Période froide (15-60 min) : avec une fièvre à 39°C d'apparition brutale, accompagnée de céphalées et des sensations de froid intense (frissons violents), hypotension artérielle,
  - Période chaude (2h) : Température à 40°C ou plus, avec des céphalées, troubles digestifs, parfois trouble de la conscience et agitation chez l'adulte, convulsions chez les enfants,

- Période de repos : Chute de la température (hypothermie induite) et remontée de la pression artérielle, sueurs profuses et une asthénie importante.

#### I.4.1.2. Evolution

L'accès simple est en général d'évolution favorable même en l'absence de traitement sauf dans le cas de paludisme à *Plasmodium falciparum*. Le rythme des accès est variable selon l'espèce plasmodiale, on distingue les fièvres tierces avec *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* ; et les fièvres quartes avec *P. malariae*.

Les phénomènes de rechute ou reviviscence sont dus à l'incapacité de la thérapeutique actuelle à éliminer les parasites logés au niveau hépatique. Leur délai d'apparition et le lieu de latence diffère en fonction de l'espèce :

- Présence à bas bruit dans le sang : *Plasmodium falciparum* (court terme, au maximum 1 an), *Plasmodium malariae* (long terme, jusqu'à 30-40 ans),
- Latence hépatique : *P. vivax* et *P. ovale* (jusqu'à 3-5 ans).

#### I.4.2. Formes clinique

##### I.4.2.1. Selon la gravité : Accès palustre pernicieux

Le paludisme compliqué ou paludisme grave, principalement dû à une infestation par *Plasmodium falciparum*, il peut également être le fait des *P. vivax* et *P. knowlesi*. [9].

Les individus les plus à risque sont les jeunes enfants et les voyageurs en zone d'endémie, toutes les tranches d'âge dans les autres zones, surtout les femmes enceintes (2e et 3e trimestre), les patients vivant avec le VIH, et les personnes ayant subi une splenectomie [2].

Le paludisme grave se définit selon l'OMS par la concomitance d'une parasitémie positive à *Plasmodium falciparum* et au moins l'un des critères clinico-biologiques suivants [14,15] :

- Critères cliniques : coma profond, dysfonctionnement organique (déficience rénale, œdème pulmonaire...), collapsus circulatoire, des hémorragies viscérales ou cutanéo-muqueuses, des troubles digestifs : diarrhées, vomissements, une hématurie (hémoglobinurie), des infections associées (broncho-pneumopathies, septicémies), un ictère clinique,

- Critères biologiques : une hyperparasitémie (densité  $> 5\% = 250.000 \text{hp}/\mu\text{l}$ ), une anémie sévère : hémoglobinémie  $< 5\text{g}/\text{dl}$ , hématocrite  $< 20\%$ , une insuffisance rénale : oligoanurie (diurèse  $< 400\text{ml}/24\text{h}$ ), hypercreatininémie ( $265\mu\text{mol}/\text{l}$ ), une hyperthermie maligne (fièvre plus de  $40,5^\circ\text{C}$ ), des désordres hydroélectrolytiques, une hypoglycémie  $< 2,2\text{mol}/\text{l}$ ,
- D'autres critères sont de mauvais pronostic : age  $< 3$  ans, rigidité de décérébration ou opisthotonus, acidose métabolique, œdème papillaire à l'examen du fond d'œil, convulsions observées ou rapportées, absence de réflexes complexes, faible taux d'antithrombine III.

#### I.4.2.2. Selon l'évolution

On distingue :

- Le paludisme viscéral évolutif vrai, qui survient suite à des accès répétés non ou mal traités, à *Plasmodium falciparum* ou *Plasmodium vivax*, en zone endémique et surtout chez les jeunes enfants. Elle se caractérise par une anémie chronique avec pâleur, et parfois dyspnée ; une altération de l'état général, une splénomégalie volumineuse et constante, un retard pondéral et des œdèmes des membres inférieurs. Chez l'adulte, ce sont les signes digestifs qui sont les plus virulents avec un amaigrissement important et rapide du sujet.
- La fièvre bilieuse hémoglobinurique, elle survient le plus souvent chez des individus (adulte et grand enfant) anciennement infectés par *P.falciparum*, dans les zones endémiques, et souvent liée à la prise de quinine ou d'halofantrine. En effet la reviviscence survient du fait d'une chloroquinorésistance des souches de *P.falciparum*. Elle se traduit secondairement par un éclatement intra vasculaire des hématies. Les signes qui en découlent sont une fièvre élevée associée à un état de choc, accompagnée d'un ictère, d'une anémie, d'une hémoglobinurie et d'une insuffisance rénale aigue par nécrose tubulaire aigüe.

#### I.5. Diagnostic du paludisme

Le principal symptôme du paludisme simple reste la fièvre ou des antécédents de fièvre sur les 24 dernières heures, lors d'un séjour en zone d'endémie palustre, les autres signes sont aspécifiques. La confirmation biologique se fait par détection direct ou indirect du parasite. [16] Le diagnostic biologique par microscopie optique reste l'examen de

référence en centre de soins, sensible et spécifique, les deux techniques sont associées [16,17]:

- la goutte épaisse : dépôt d'une goutte de sang sur lame, séchage puis coloration, le seuil de détection est de 10 à 20 parasites/mm<sup>3</sup>,
- le frottis sanguin : étalement d'une goutte de sang sur une lame puis coloration, avec un seuil de détection est de 200 parasites/mm<sup>3</sup>.

Le Test de Diagnostic Rapide est basé sur la recherché d'antigène spécifique du parasite. Il est recommandé en l'absence de microscope et surtout au niveau communautaire. D'utilisation facile par simple ponction digitale, le résultat est obtenu en 15 mn. [16,18] Les autres techniques sont représentées par la sérologie et la PCR (Polymerase Chain Reaction), mais ne sont pas disponibles à grande échelle et leur coût est élevé. [19]

## I.6. Prise en charge du paludisme

### I.6.1. Prise en charge curatif

L'objectif du traitement du paludisme est de guérir l'infestation à un stade précoce afin de prévenir la survenue de forme compliquée. En cas de paludisme grave, les principaux objectifs seront de préserver le pronostic vital du patient, guérir la maladie et prévenir la survenue de séquelles neurologiques.

#### I.6.1.1. Les antipaludiques

- Les schizonticides erythrocytaires, comprenant [20] :
  - les amino-4-quinoléine, ce sont des antipaludiques de synthèse parmi lesquelles on trouve la chloroquine et l'amodiaquine,
  - les dérivés quinoléines : ils comprennent la quinine et le mèfloquine,
  - les dérivés phénanthrènes : il s'agit de l'halofantrine et du luméfantrine,
  - l'artémisinine est un sesquiterpènes lactone peroxyde isolé de l'Artémisia Annua. Ses dérivés les plus courantes sont l'artémether, l'artésunate, et la dihydroartémisinine. Ils sont disponibles en association avec d'autres molécules tellesque l'amodiaquine, la luméfantrine, la mèfloquine ou le sulfadoxine-pyriméthamine.
- Les schizonticides érythrocytaires et tissulaire, qui incluent [20] :
  - les antifoliques, comprenant les sulfamides et les sulfones. En association avec la pyriméthamine, les sulfamides offrent l'avantage d'un traitement à dose unique,

- les antifoliniques, ils comprennent les diguanides et les diaminopyrimidines. Ce sont des inhibiteurs de la réductase de l'acide dihydrofolique.
- Quelques antibiotiques comme la doxycycline, la tétracycline, la clindamycine et l'azythromycine ont démontrés une activité antipaludéenne.
- Les gamétocytocides, les amino-8-quinoléine sont les seuls antipaludiques à avoir réellement un effet sur les gamétozytes de *Plasmodium falciparum*.

#### I.6.1.2. Indications

##### I.6.1.2.1. Accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*

L'OMS recommande l'utilisation de Combinaison Thérapeutique contenant un dérivé d'Artémisinine (ACT) par voie orale [20] :

- Artésunate (4mg/kg/j en une prise) + Amodiaquine (10mg/kg/j),
- Artéméther (1,4 à 4mg/kg/j) + Luméfantrine (10 à 16mg/kg/j),
- Artésunate (4mg/kg/j en une prise) + Pyriméthamine(25mg) + sulfadoxine (500mg) 3 comprimés en une prise unique,
- Artésunate (4mg/kg/j en une prise) + Mefloquine (8,3mg/kg/j).

##### I.6.1.2.2. Accès pernicieux à *Plasmodium falciparum*

Le traitement recommandé par l'OMS est l'Artésunate injectable à raison de 2,4 mg/kg de poids corporel en intraveineuse ou en intramusculaire administré à l'admission, puis au bout de 12 à 24 heures et ensuite une fois par jour pendant 5 à 7 jours. En cas d'allergie aux dérivés de l'artémisinine, l'alternative est la quinine en perfusion dans du sérum glucosé à 10% en commençant par une dose de charge de 20 mg/kg en 4 heures suivi d'une interruption de 4 heures, qui sera relayé 8 heures après cette première dose par une dose d'entretien de 10 mg/kg de poids corporel répartie en 3 perfusions toutes les 8 heures. Le relais par médication orale se fera dès que possible [15].

##### I.6.1.2.3. Accès palustre simple à *Plasmodium vivax*

Le traitement sera basé sur l'administration par voie orale de chloroquine à la dose de 25mg/kg répartie sur 3 jours, associé à 0,25mg de Primaquine base/ kg de poids corporel en une prise journalière pendant 14 jours. En cas de chloroquino-résistance, l'association

Artésunate (4mg/kg/jour) et Amodiaquine (10mg/kg/jour) une fois par jour pendant 3 jours sera l'alternative en association avec la Primaquine [20].

#### I.6.1.2.4. Accès palustre simple à *P. malariae* et *P. ovale*

Le traitement de base est la chloroquine à la dose de 25mg/kg de poids corporel répartie sur 3 jours. En cas de rechute due à plasmodium ovale l'administration de Primaquine à la dose de 0,25mg/kg pendant 14 jours est recommandée en plus de la chloroquine [20].

#### I.6.2. Prise en charge symptomatique

En fonction des symptômes présentés par le patient :

- en cas de fièvre mal tolérée surtout chez l'enfant avec une température centrale avoisinant les 38,5° C, l'administration d'un antipyrétique du genre paracétamol à raison de 15mg/ kg toute les 4 heures,
- en cas de crises convulsives, les voies aériennes doivent être maintenues dégagées et il faut administrer des anticonvulsivants genre benzodiazépine par voie parentérale ou rectale chez l'enfant.
- en cas d'anémie mal tolérée avec un taux d'hémoglobine inférieure ou égale à 6g/ dl le recours aux transfusions sanguines est indiqué.

#### I.6.3. Prise en charge préventive

##### I.6.3.1. Chimioprophylaxie

###### I.6.3.1.1. Chimioprophylaxie du voyageur

Elle sera fonction de la chloroquinorésistance du pays mais également des caractéristiques propres au voyageur (âge, antécédents, grossesse). Les différentes possibilités de traitement préventif sont les suivantes [21,22]:

- pour les pays du groupe 1 (absence de chloroquinorésistance) : Chloroquine à 1,5mg/kg/jour, le traitement prendra effet dès l'arrivée et sera poursuivi sur les 4 semaines suivant le départ de la zone en question,
- pour les pays du groupe 2 (zone de chloroquinorésistance) : 1,5mg/kg/jour de Chloroquine et 3mg/kg/jour de Proguanil ; ou Atovaquone-proguanil à 250/100mg pour les plus de 40kg et 62,5/25mg pour les 11 à 40kg .Le traitement prendra effet dès l'arrivée

et sera poursuivi sur la semaine suivant le départ de la zone en question, et la durée de traitement sera limitée à 3 mois,

- pour les pays du groupe 3 (zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistances) : 5mg/kg/semaine de Méfloquine, le traitement prendra effet dès l'arrivée et sera poursuivi sur les 3 semaines suivant le départ de la zone en question [21]; ou 250/100mg d'Atovaquone-proguanil pour les plus de 40kg, le traitement prendra effet dès l'arrivée et sera poursuivi sur la semaine suivant le départ de la zone en question, et la durée de traitement sera limitée à 3 mois ; ou 100 mg de Doxycycline dès l'arrivée et sera poursuivi sur les 4 semaines suivant le départ de la zone en question.

#### I.6.3.1.2. Chimioprophylaxie chez la femme enceinte

Le traitement préventif intermittent (TPI) de la femme enceinte consiste en la prise de trois comprimés de Sulfadoxine-Pyriméthamine dès la 16e semaine de grossesse ou dès l'apparition de mouvements fœtaux, puis de trois autres comprimés à un mois d'intervalle jusqu'à l'accouchement. [23]

#### I.6.3.2. Lutte anti-vectorielle

Pour limiter le réservoir vectoriel, des opérations anti-larvaires destinées à empêcher, réduire ou supprimer ces stades aquatiques sont entreprises, par le biais de méthodes physiques chimiques ou biologiques.

Les méthodes physiques comprennent la régularisation des eaux (tuyaux ou canalisation d'évacuation souterraines), l'amélioration du drainage (pompes et canaux de drainage), la création de fosses, digues, aqueducs et l'assèchement des sols.

Les méthodes chimiques consistent en l'exposition du vecteur à une dose毒ique d'insecticide répartie uniformément sur le point d'eau faisant office de gîte. Ceci surtout lors des aspersions intra domiciliaire d'insecticide, les plus couramment utilisés sont le DDT et les pyréthrinoïdes. [4]

#### I.6.3.3. Protections individuelles

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) et plus précisément les moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILDA), sont recommandées par l'OMS, notamment pour les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans. [21]

En combinant barrière chimique par imprégnation d'insecticides à la barrière mécanique, cette méthode de protection individuelle se révèle être d'une grande efficacité. Les objectifs sont doubles : protection des individus mais également de la communauté en cas de couverture étendue (réduction du nombre de vecteurs).

#### I.6.3.4. Perspectives vaccinales

Le vaccin antipaludique s'il venait à être découvert pourrait constituer un moyen plus efficace et plus économique que les soins et les mesures prophylactiques actuellement recommandés en zone tropicale. Cependant aucun vaccin opérationnel n'est encore disponible actuellement. [24]

### II. Stratégie de lutte contre le paludisme

#### II.1. Recommandations de l'OMS

- Les interventions essentielles recommandées actuellement par l'OMS pour lutter contre le paludisme sont [4] :
  - l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII) et/ou les pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent (IRS) pour la lutte antivectorielle,
  - l'accès rapide aux épreuves de diagnostic en cas de suspicion du paludisme et le traitement des cas confirmés,
  - des interventions supplémentaires recommandées dans les zones de forte transmission pour certains groupes à haut risque dont le traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIg) et le traitement préventif intermittent du nourrisson (TPIn).
- L'évolution de l'approche stratégique de l'OMS consiste en un ciblage de population spécifique et/ou en un endroit bien défini. Ainsi, une nouvelle intervention est ainsi recommandée depuis 2012. Il s'agit de la chimioprévention du paludisme saisonnier(CPS). Auparavant appelée traitement préventif intermittent de l'enfant (TPIe), la CPS se définit comme l'administration intermittente de traitements complets par un médicament antipaludique au cours de la saison de transmission du paludisme pour prévenir la maladie, l'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques en médicament antipaludique dans le sang pendant toute la période où le risque palustre est le plus élevé. [5]

## II.2. Lutte contre le paludisme à Madagascar

### II.2.1. Contexte général

Située entre 11°57' et 25°30' de latitude Sud et entre 43°14' et 50°27' de longitude Est, à cheval sur le tropique du Capricorne, Madagascar se trouve dans l'hémisphère Sud, dans le Sud-Ouest de l'Océan Indien, séparée de la côte de l'Afrique par le canal de Mozambique. Avec ses 587 401 km<sup>2</sup> de superficie, le pays compte 22 régions, divisées en 118 districts administratifs (111 Districts Sanitaires), 1557 communes et 17 500 fokontany. La population est estimée à 21,7 millions d'habitants en 2012. Le taux brut de natalité est de 33,4 pour 1000. Le risque global de décès entre la naissance et le cinquième anniversaire est de 72 pour mille naissances, soit près d'un enfant sur treize. Avec une densité globale de l'ordre de 21 habitants au km<sup>2</sup>, la population est inégalement répartie sur le territoire national, présentant ainsi un déséquilibre entre les régions. 15,2 % de la population habitent dans le milieu urbain et 84,8% vivent en milieu urbain et 70% en milieu rural. Le nombre d'enfants de moins de 5 ans est estimé à 4 200 000 (20%). [27,28]

### II.2.2. Epidémiologie du paludisme à Madagascar

Parmi les 5 espèces plasmodiales pouvant infecter l'homme, 4 sont présentes dans la Grande Ile (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*), avec une prédominance de *P. falciparum* à plus de 90%.

Sur les 26 espèces d'Anophèles présentes à Madagascar, seules 4 sont potentiellement vectrices : *Anopheles gambiae sensu stricto*, *Anopheles arabiensis*, *Anophèles funestus*, *Anopheles mascarensis*.

Les conditions bioclimatiques ont principalement des conséquences sur deux types de facteurs influant le paludisme : la distribution des anophèles et le développement du parasite dans ces moustiques. [28]

Ainsi, selon la durée et l'intensité de la transmission, quatre faciès épidémiologiques sont décrits à Madagascar. Ils reflètent la situation géographique et la variété des climats observés dans le pays :

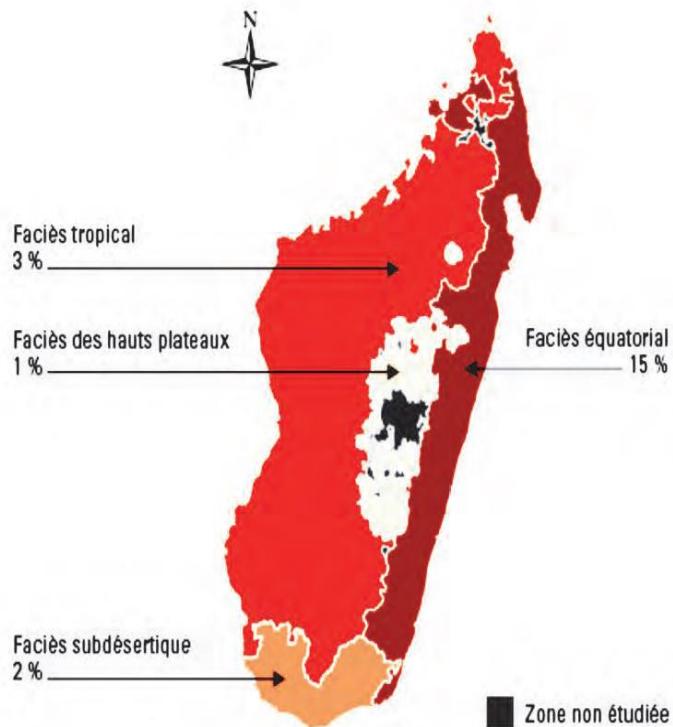
- le faciès équatorial sur la côte est, là où le paludisme sévit le plus, se caractérise par une forte transmission pérenne,

- le faciès tropical sur la côte ouest, avec une saison de transmission d'environ six mois entre Septembre et Juin,
- le faciès subdésertique dans le sud où la transmission est épisodique et courte, entre Novembre et Avril,
- le faciès des hauts plateaux où le paludisme est épidémique entre janvier et avril.

À l'intersection de ces faciès, il existe des zones hybrides, appelées marges. En raison des variations régionales en termes de pluviométrie, de température et d'altitude, la transmission du paludisme est hétérogène à Madagascar. Deux profils principaux sont ainsi identifiés :

- un paludisme stable et pérenne le long des côtes, là où vit près de la moitié de la population Malagasy,
- un paludisme instable dans les Hautes Terres Centrales et le Sud-subdésertique.

La prévalence de la parasitémie reste élevée chez les enfants, de moins de cinq ans avec une moyenne nationale de 6 % et de grandes variations géographiques. Elle oscille entre 1 % et 2 %, respectivement dans les Hautes Terres Centrales et la zone sud subdésertique, et 15 % sur la Côte Est (Figure 3).



**Figure n°2:** Facies épidémiologique du paludisme à Madagascar et prévalence de la parasitémie chez les moins de 5 ans

Source : Institut National de la Statistique, Programme National de lutte contre le Paludisme, Institut Pasteur de Madagascar. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme. Calverton, MD, USA : INSTAT, PNLP, IPM et ICF International. 2013

#### II.2.3. Politique en matière de lutte contre le paludisme

La lutte contre le paludisme constitue l'une des composantes majeures de la Politique Nationale de Santé de Madagascar. Par l'intermédiaire de la Direction de Lutte contre le Paludisme (DLP). La politique de lutte a été élaborée en 1998 et mise à jour en 2005.

Depuis 2012, conformément à la nouvelle approche stratégique de l'OMS et dans le contexte d'évolution vers la pré-élimination, les interventions sont géographiquement focalisées. L'objectif général de la politique nationale de lutte contre le paludisme à Madagascar est de réduire à moins de 5 % la morbidité liée au paludisme au niveau de 50 % des districts et à moins de 10 % au niveau des autres districts d'ici fin 2017. [28]

Ainsi, les stratégies en vigueur à Madagascar sont [3, 4,28] :

- Pour la sensibilisation : information-éducation-communication et communication pour le changement de comportement (IEC/CCC), avec participation active de la communauté, de la société civile dont les ONG et le secteur privé.
- Pour la prévention :
  - les campagnes de masse de distribution gratuite à grande échelle de moustiquaires imprégnées d'insecticides à efficacité durable (MID), adopté en 2004,
  - les campagnes généralisées d'aspersion intradomiciliaire d'insecticide à effet rémanent (CAID) couvrant la totalité des Hautes Terres Centrales et les Marges avec une extension vers le sud et l'ouest, utilisant les dérivés pyréthrinoïde et les carbamates depuis 2010,
  - le traitement Préventif Intermittent chez la femme enceinte (TPIg) depuis 2006.
- Pour le diagnostic : les TDR pour tout cas suspect entièrement pris en charge par le secteur public depuis 2006, utilisation des examens microscopiques en milieu hospitalier.
- Pour le traitement :
  - la prise en charge avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) depuis 2006 pour l'accès palustre simple,
  - la monothérapie à base d'artémisinine a été bannie,
  - l'utilisation de la quinine pour les cas de paludisme grave.
- Stratégie d'appui : surveillance et riposte aux épidémies.

#### II.2.4. Evolution du paludisme à Madagascar

Le paludisme est ainsi passé, entre 2007 et 2011, de la 2ème à la 8ème cause de morbidité chez les enfants de moins de 5 ans. Le paludisme grave et compliqué était la première cause de mortalité hospitalière jusqu'en 2009, puis il a reculé au quatrième rang en 2012. Mais une recrudescence du paludisme a été notée depuis 2014, surtout dans le sud de l'Île, le district de Tuléar II étant particulièrement touché. [28,29]

## **DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS**

## **DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS**

### **I. Méthodes**

#### **I.1.Type et durée de l'étude**

Il s'agit d'une étude évaluative d'intervention-non intervention, effectuée durant sept mois allant de Décembre 2015 à Juin 2016. Deux groupes ont été constitués, le groupe d'intervention ayant bénéficié de la CPS, et le groupe de non intervention.

#### **I.2.Période étudiée**

Elle s'étend de Décembre 2015 à Avril 2016 incluant la période de CPS (trois mois) et la période d'évaluation (un mois après la CPS).

#### **I.3.Site d'étude**

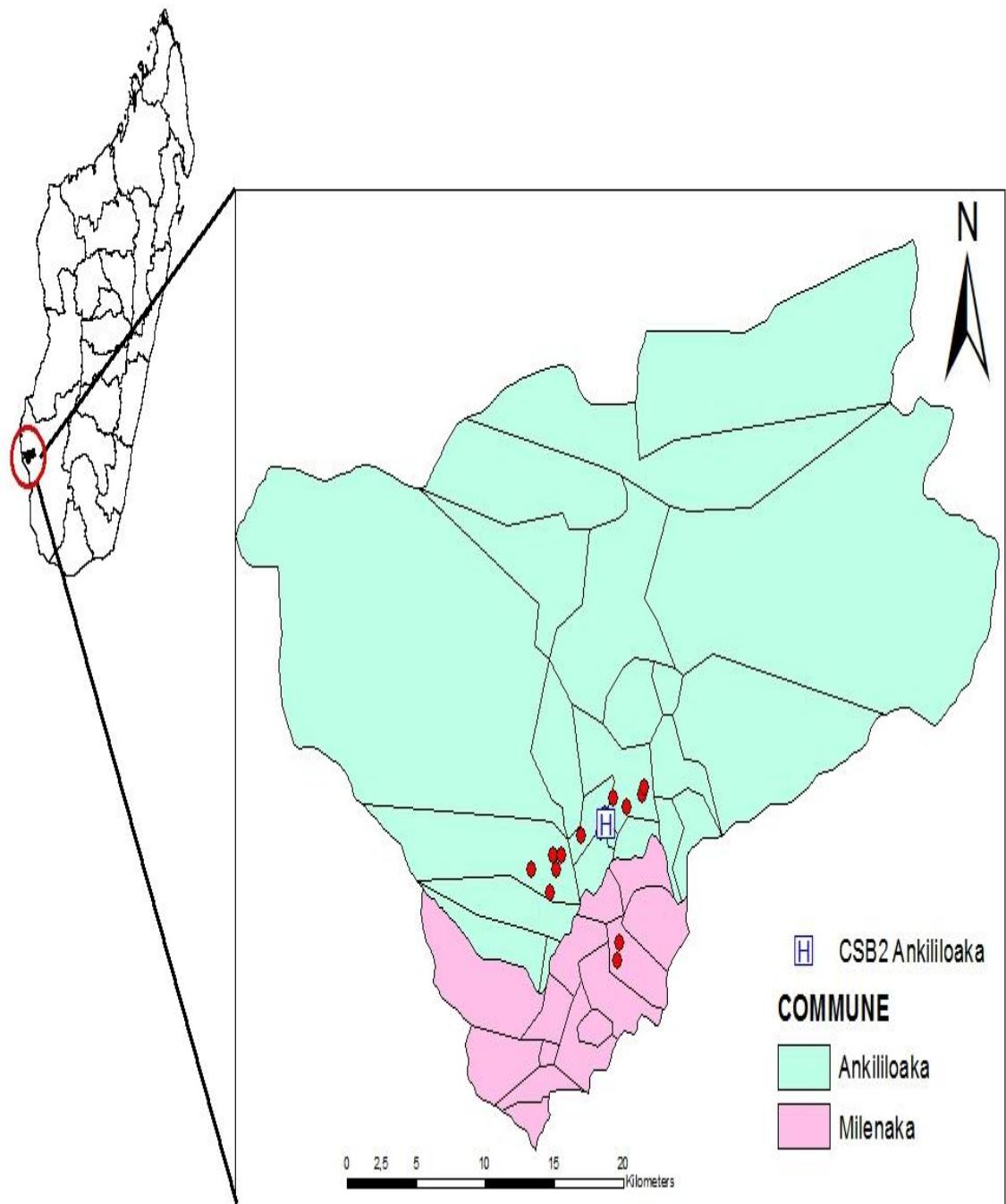
Il s'agit des communes d'Ankililoaka et de Milenaka situées dans le district de Tuléar II, Région Antsimo Andrefana.

La commune d'Ankililoka dessert 18 000 individus dont 20% d'enfant de 6 mois à 15 ans, répartis en 3 Fokontany et 23 Hameaux. La commune de Milenaka est située au Sud d'Ankililoaka, moins étendu géographiquement, dessert 7000 individus dont 18% d'enfant entre 6 mois et 15 ans, répartis en 2 Fokontany et 14 Hameaux. (Figure n°3)

Les deux communes disposent chacun d'un centre de santé de base de niveau II.

Le facies épidémiologique est de type subdésertique avec un paludisme instable.

La prévalence du paludisme en Novembre 2015 était de 63% pour Ankililoaka et de 67% pour Milenaka. !



**Figure n° 3:** Présentation du site d'étude.

#### I.4. Population d'étude

Les enfants de six mois à quinze ans vivant dans les communes d'Ankililoaka et de Milenaka constituent notre population d'étude.

#### I.4.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les enfants qui ont accepté leur participation à l'étude et dont l'accord a été obtenu auprès des parents ou du tuteur. Le groupe d'intervention est constitué par les enfants de la commune d'Ankililoaka, et le groupe de non intervention par les enfants de Milenaka.

#### I.4.2. Critères d'exclusion

Selon les recommandations de l'OMS concernant la CPS, ont été exclus les enfants[30] :

- souffrant d'une maladie fébrile aiguë ou d'une maladie grave,
- incapables de prendre des médicaments par voie oral,
- qui a reçu des antipaludiques dans les deux semaines précédent l'étude,

La sortie du protocole est définie par un refus, une perte de vue ou le décès.

#### I.4.3. Modalité de diagnostic

Le TDR utilisé dans notre étude était le SD BIOLINE Malaria Ag P.f/Pan ®. Les modalités d'utilisation du test ont été correctement suivies. (Annexe 1)

#### I.4.4. Modalités de traitement

##### I.4.4.1. Pour le groupe d'intervention

Tous les enfants de la commune d'Ankililoaka ont bénéficié d'un cycle de traitement complet par ASAQ à intervalles de un mois (28 jours), durant 3 mois de Décembre 2015 à Février 2016.

L'ASAQ est constitué de comprimé contenant une combinaison à dose fixe d'Artésunate et d'Amodiaquine. La posologie est déterminée en fonction de l'âge de l'enfant :

- 6-11 mois : un comprimé de 25 + 67,5 mg, une fois par jour pendant trois jours,
- 12-59 mois : un comprimé de 50 +135 mg, une fois par jour pendant trois jours,
- 5-13 ans : un comprimé de 100+270 mg, une fois par jour pendant trois jours,
- 14ans et plus : deux comprimés de 100 + 270 mg, une fois par jour pendant trois jours.

Les médicaments ont été distribués par des personnels de santé (médecins et infirmiers) et des agents communautaires (AC) directement au niveau des Fokontany.

#### I.4.4.2. Pour le groupe de non intervention

Seuls les enfants présentant une fièvre confirmée comme paludisme par TDR ont été traités par ASAQ durant la durée de l'étude.

#### I.5.Echantillonnage

La taille minimum d'échantillon a été déterminée à l'aide du logiciel R i386 version 3.3.1, elle est estimée à 60 enfants par groupe (50 plus 20% de perte de vue). Cette taille correspond à une différence de 30% entre la prévalence du paludisme dans les deux groupes, pour un niveau de confiance de 95% et une puissance de 80%, la prévalence du paludisme à Ankililoaka étant de 63% en Novembre 2015 (Données DLP).

Tous les enfants ayant été présents durant la période d'inclusion (en décembre 2015) et répondant aux critères préétablis ont été invité à participer à l'étude.

#### I.6.Indicateurs et variables étudiées

Le critère d'évaluation principale de l'étude est la prévalence du paludisme qui est définie par le rapport entre le nombre d'enfant présentant un paludisme, confirmé par TDR, et le nombre total d'enfant dans chaque groupe ; ceci a été calculé au début et à la fin de la période de CPS.

Les critères d'évaluation secondaire de l'étude sont :

- la proportion de refus, pour évaluer l'adhésion : définie par le rapport entre le nombre d'enfant ayant refusé la CPS quel que soit la cause, et le nombre total d'enfant inclus dans le groupe d'intervention,
- la proportion de perte de vue, pour évaluer la couverture : définie par le rapport entre le nombre d'enfant inaccessible (déménagé, introuvable) et le nombre total d'enfant inclus dans les deux groupes respectifs,
- la proportion d'enfant ayant terminé les trois mois de CPS, pour évaluer la faisabilité : obtenue en soustrayant les proportions de refus et de perte de vue à la valeur de 100 % dans le groupe d'intervention,
- la proportion d'effet indésirable, pour évaluer la tolérance : définie par le rapport entre le nombre d'enfant présentant des effets indésirables et le nombre total d'enfant.

Les variables étudiées pour obtenir ces indicateurs sont :

- les données sociodémographiques : l'âge, le sexe, la taille des ménages,
- les antécédents : prise ou non d'antipaludique moins de deux semaines avant l'étude,
- la confirmation du paludisme par le TDR :
  - Sans distinction d'espèce parasitaire,
  - Au début et à la fin de la campagne de CPS,
- les données thérapeutiques :
  - accord ou refus de prise du médicament,
  - les effets indésirables après prise d'antipaludiques : céphalées, sommolence, vertiges, nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, toux, prurit, fièvre,
- la survenue d'évènement : refus, perte de vue, décès.

#### I.7. Collecte et analyse des données

Les données ont été collectées au niveau des Fokontany sur des questionnaires imprimés, puis retranscrits par le logiciel Excel version 15.0.4420.1017. Seuls les données des enfants présents durant la période d'évaluation ont été analysés, il s'agit donc d'une analyse perprotocole.

L'analyse des données a été faite avec le logiciel R i386 version 3.3.1. Le test de Chi 2 de Pearson et le test de Chi 2 de MacNemar pour série appariée ont été utilisés pour la comparaison des proportions, avec une différence significative si  $p < 0,05$ . L'efficacité de la CPS a été évaluée par le calcul du risque relatif (RR) et de l'efficacité protectrice (EP) avec leur intervalle de confiance à 95%.

Le risque relatif est le rapport entre la prévalence du paludisme chez les enfants du groupe d'intervention et la prévalence du groupe de non intervention. L'efficacité protectrice est obtenue par la formule  $(1-RR) * 100$ , où RR désigne le risque relatif.

#### I.8. Ethique

L'administration d'ASAQ fait déjà parti de la politique nationale de lutte contre le paludisme mais à visé thérapeutique et non préventive. Cette étude a été faite après l'accord du Directeur de la lutte contre le paludisme et des différents responsables de la

région Atsimo Andrefana, du district sanitaire de Tuléar II, des maires des Communes rurales d'Ankililoaka et de Milenaka, ainsi que les chefs de village.

Le consentement éclairé a été obtenu auprès de chaque parents ou tuteur de chaque enfant.

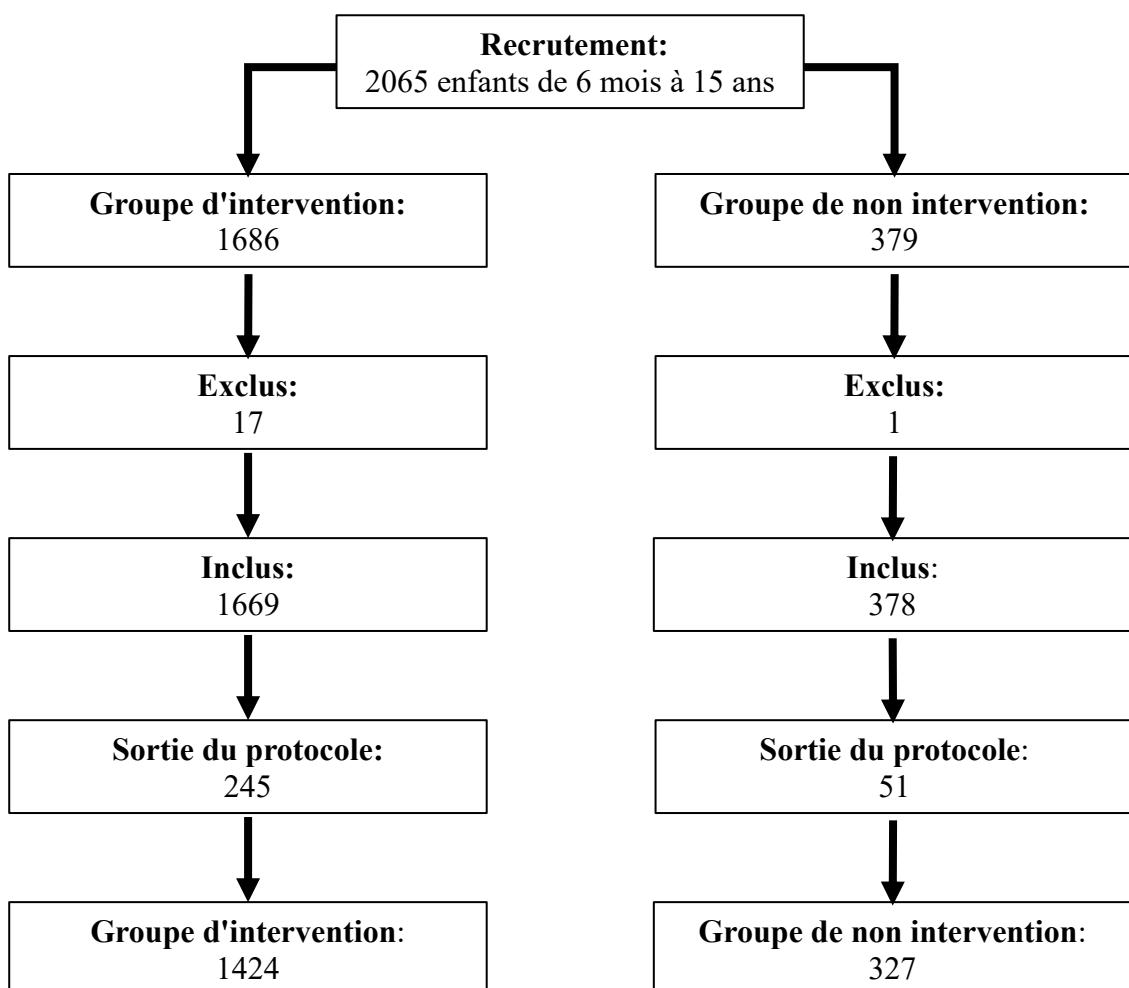
Les données saisies sont restées anonymes, la confidentialité et le secret médical ont été respectés.

#### I.9.Limites de l'étude

Des contraintes ont été rencontrées dans la réalisation de l'étude avec des difficultés de suivi, et une mauvaise coopération des enfants et des parents (appréhension concernant le gout amer des comprimés d'ASAQ).

## II. Résultats

Durant notre étude, 2065 enfants ont été recrutés dont 1686 à Ankililoaka et 379 à Milenaka. Les enfants moins six mois et/ou avec notion de prise d'antipaludique ont été exclus, ils étaient au nombre de 18. Durant la période de CPS, 296 enfants sont sortie du protocole. A la fin de la CPS, 1751 enfants ont été présent dont 1424 dans le groupe d'intervention et 327 dans le groupe de non intervention. (Figure n°4)



**Figure n° 4.** Résultats du recrutement

## II.1. Paramètres sociodémographiques

### II.1.1. Age

**Tableau I:** Répartition selon l'âge

Age	Milenaka		Ankililoaka	
	n=327	%	n=1424	%
6 à 11 mois	16	4,89	70	4,92
12 à 59 mois	127	38,84	468	32,87
5 à 13 ans	171	52,29	816	57,30
14 à 15 ans	13	3,98	70	4,92

p=0,21

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes selon l'âge. L'âge moyen de la population d'étude est de 6,41 ans avec un écart type de 3,92 ans.

La tranche d'âge la plus représenté est constituée par les enfants entre 5 et 13 ans. (Tableau I)

### II.1.2 Genre

**Tableau II:** Répartition selon le genre

Genre	Milenaka		Ankililoaka	
	n=327	%	n=1424	%
Féminin	180	55,05	778	54,63
Masculin	147	44,95	646	45,37

p=0,94

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes selon le genre. Une prédominance féminine a été notée dans la population d'étude avec un sex-ratio de 0,82. (Tableau II)

### II.1.3. Taille des ménages

**Tableau III:** Répartition selon la taille des ménages

Taille des ménages	Milenaka		Ankililoaka	
	n=327	%	n=1424	%
moins de 7	133	40,67	647	45,44
7 et plus	194	59,3	777	54,6
p=0,13				

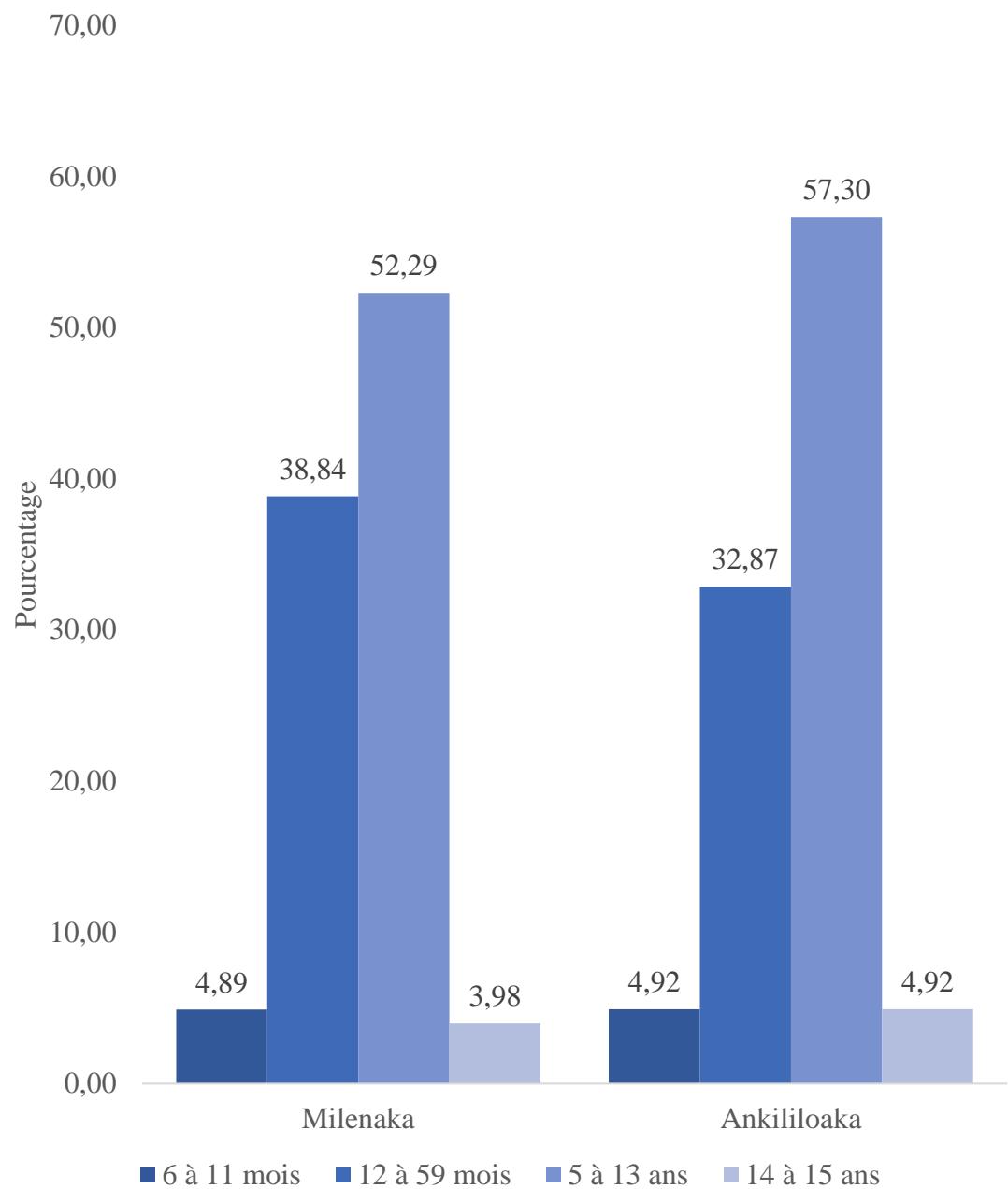
Il n'existe pas de différence significative selon la taille des ménages entre les deux groupes, la médiane était de 7 avec un minimum de 2 et un maximum de 20. (Tableau III)

### II.2. Prévalence du paludisme avant la CPS

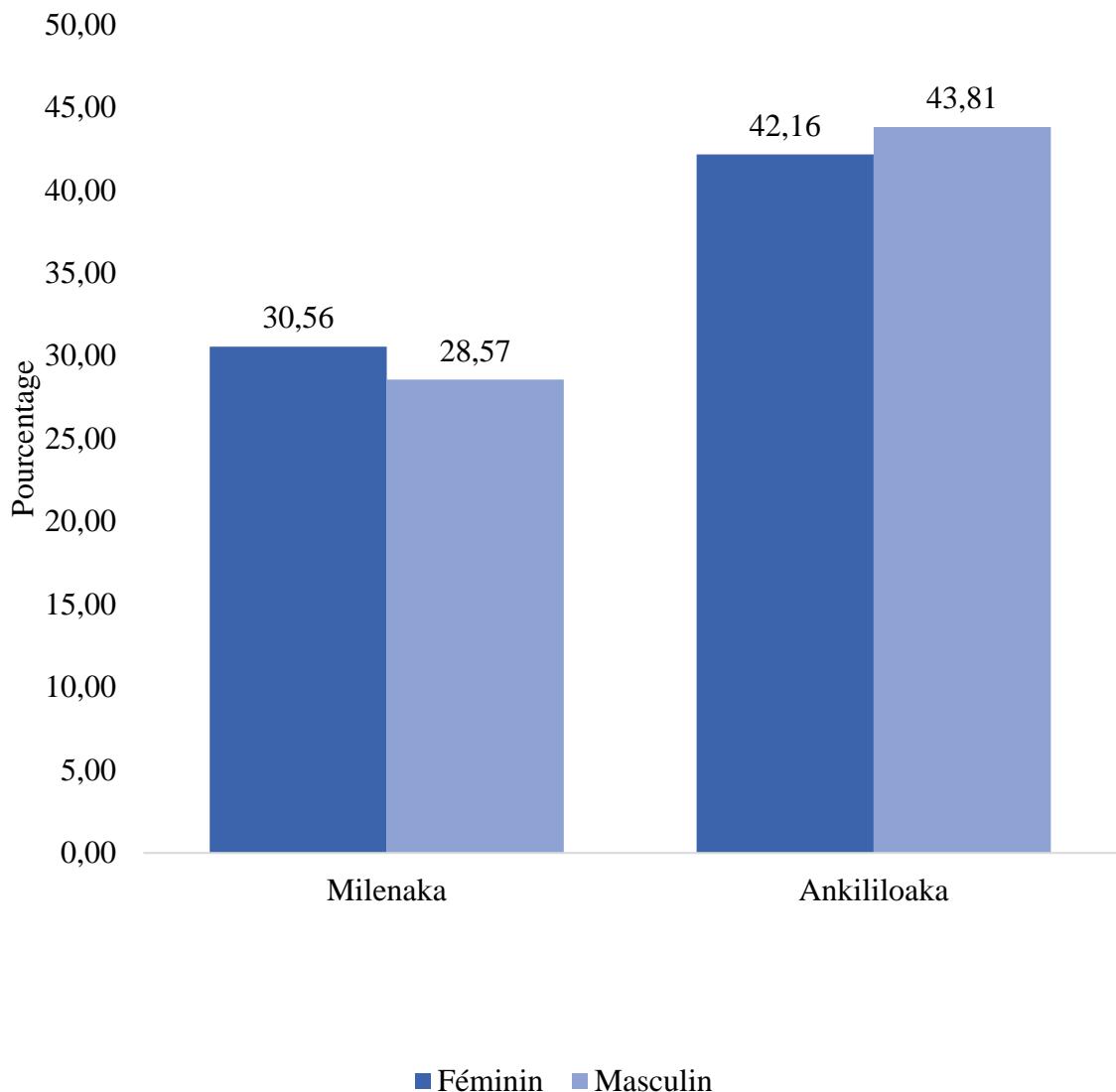
**Tableau IV:** Répartition selon les résultats du TDR avant CPS

TDR avant CPS	Milenaka		Ankililoaka	
	n=327	%	n=1424	%
Négatif	230	70,34	813	57,09
Positif	97	29,66	611	42,91
p<0,001				

Il existe une différence significative selon les résultats des TDR entre le groupe d'intervention et le groupe de non intervention, ceci avant la CPS. Les enfants d'Ankililoaka sont plus touchés par le paludisme avec une prévalence de 42,91% [40,32-45,53] contre 29,66% [24,76-34,93] pour les enfants de Milenaka. (Tableau IV)

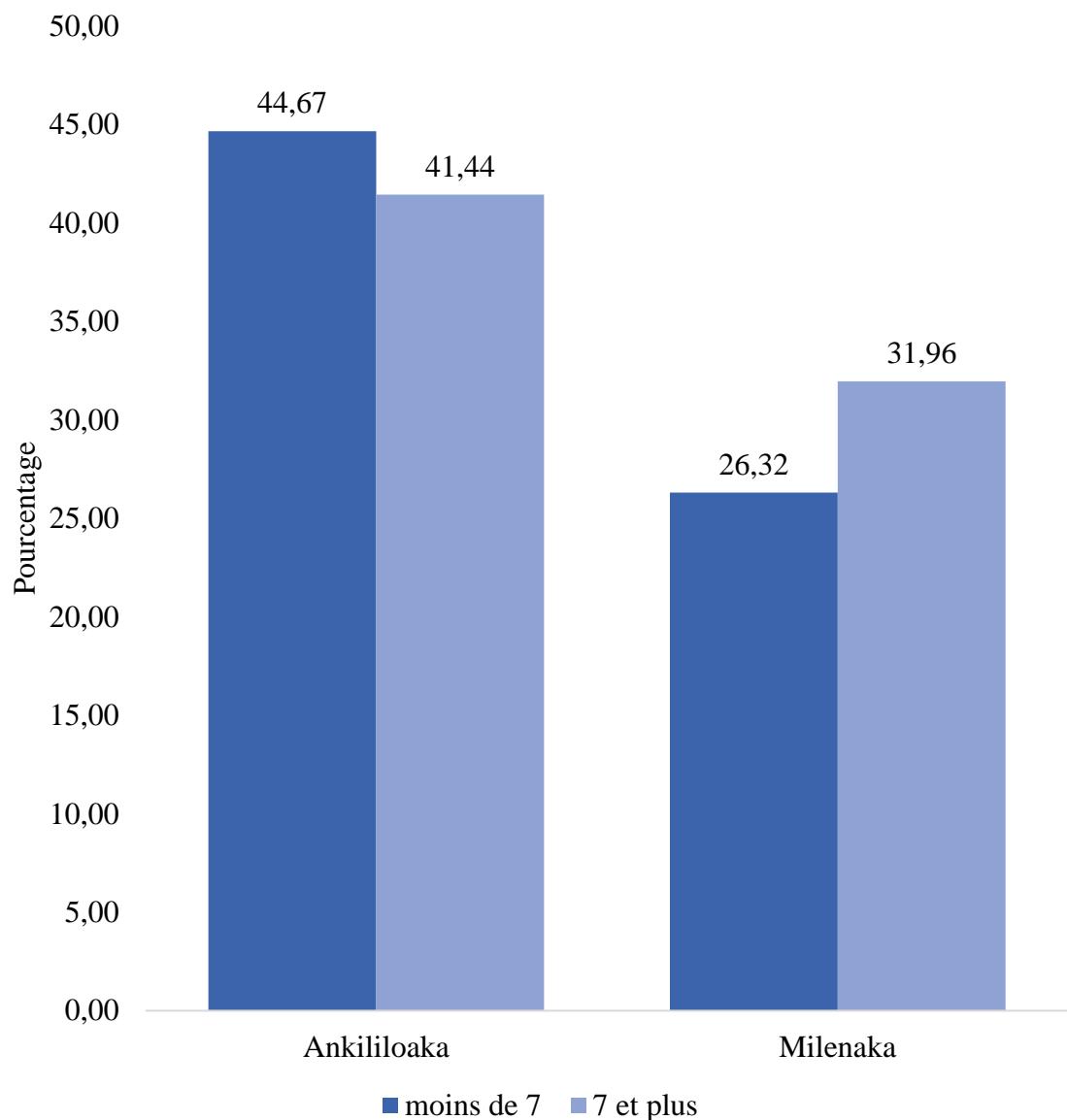


La tranche d'âge la plus atteinte par le paludisme est celle de 14 à 15 ans dans les deux communes. (Figure n°5)



**Figure n°6:** Histogramme présentant la prévalence du paludisme selon le genre

La répartition des cas de paludisme selon le genre n'est pas similaire dans les deux communes. Les enfants de sexe féminin ont une prévalence plus élevée la commune de Milenaka tandis que c'est l'inverse dans la commune d'Ankililoaka. (Figure n°6)

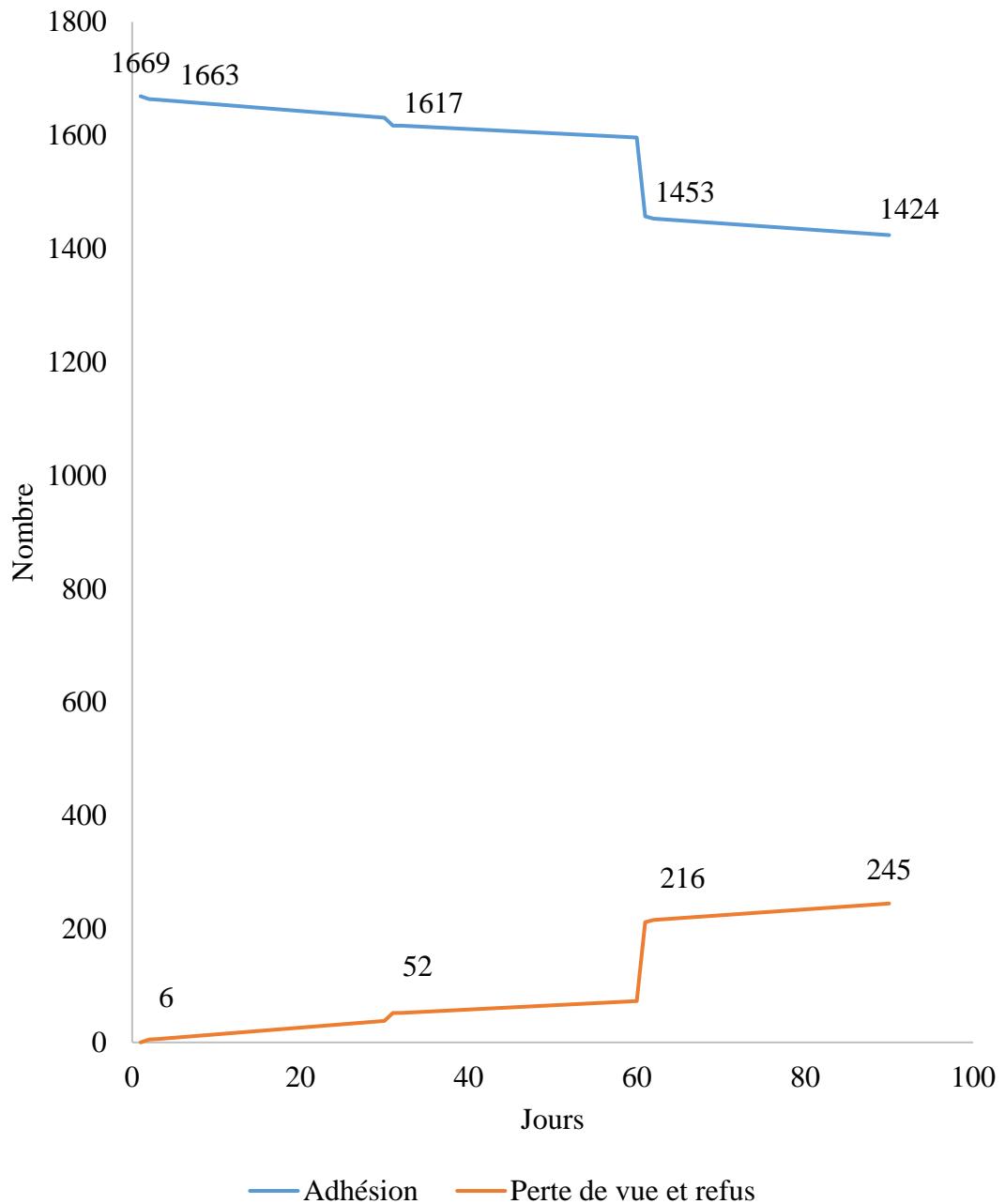


**Figure n°7:** Histogramme présentant la prévalence du paludisme selon la taille des ménages

Selon la taille des ménages, les enfants vivant dans une famille avec sept individus et plus ont une prévalence plus élevée dans la commune de Milenaka avant la CPS.  
(Figure n°7)

### II.3. Faisabilité de la CPS

#### II.3.1. Adhésion à la CPS



**Figure n°8:** Courbe présentant l'adhésion à la CPS

Au début de notre période d'étude, 1669 enfants ont été inclus dans le groupe bénéficiant la CPS. Durant les 3 tours de distribution de masse des antipaludiques, 32 enfants ont refusé la prise des médicaments, la cause étant le gout amer des comprimés d'ASAQ et les effets indésirables. Le nombre d'enfants perdus de vue s'élève à 213, la majorité de

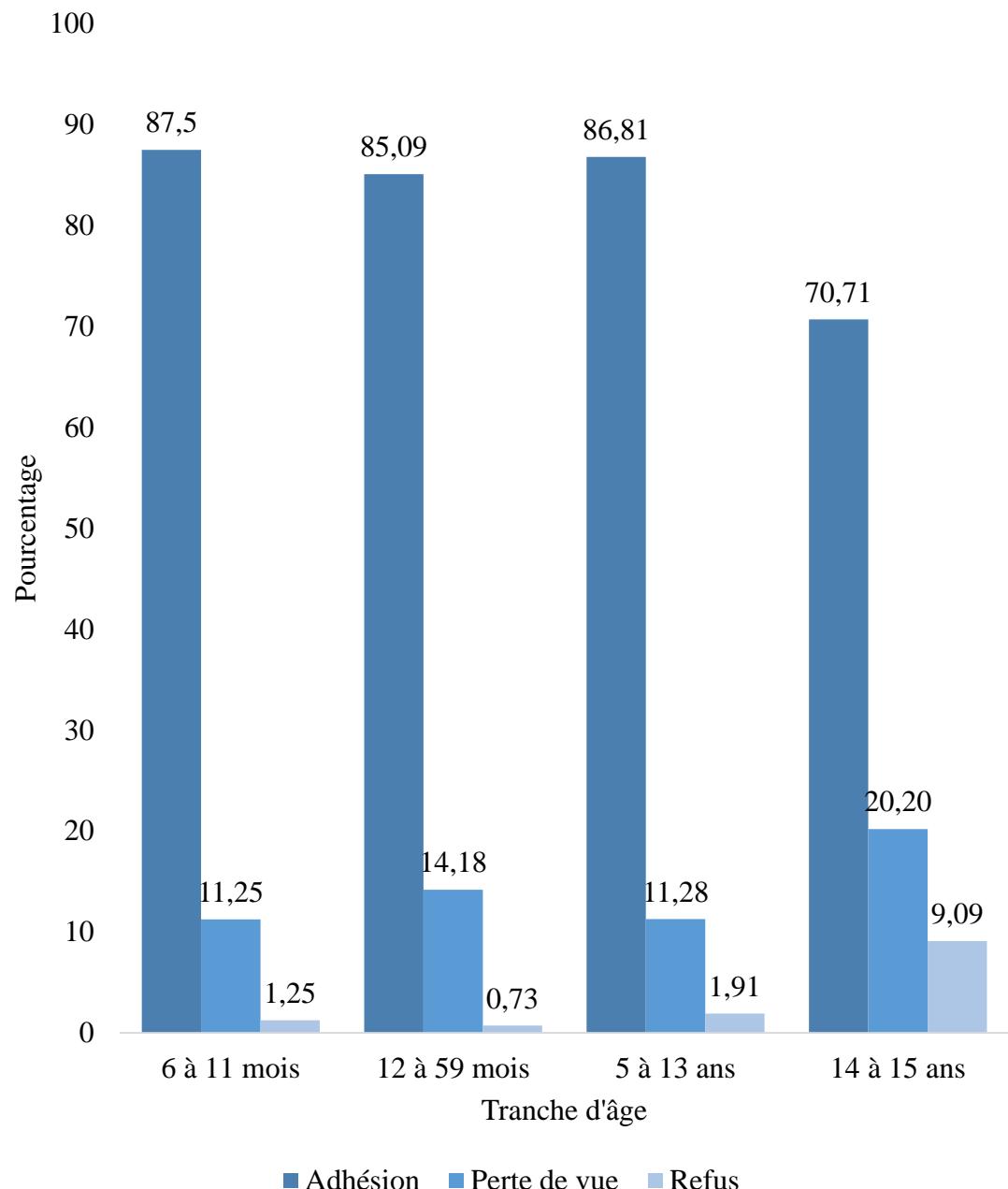
ces enfants aurait déménagé. La majorité des sorties du protocole a été rencontrée durant le troisième mois de CPS. (Figure n°8)

La proportion de refus est estimée à 1,92% [1,32-2,69], et à 12,76% [11,19-17,36] pour la proportion de perte de vue. La couverture de la CPS est donc de 85,82% [83,53-86,99].

A noter que 51 enfants ont été perdus de vue dans le groupe de non intervention, ce qui fait une proportion de 13,49% [10,21-17,36].

### II.3.2. Facteur influençant la faisabilité

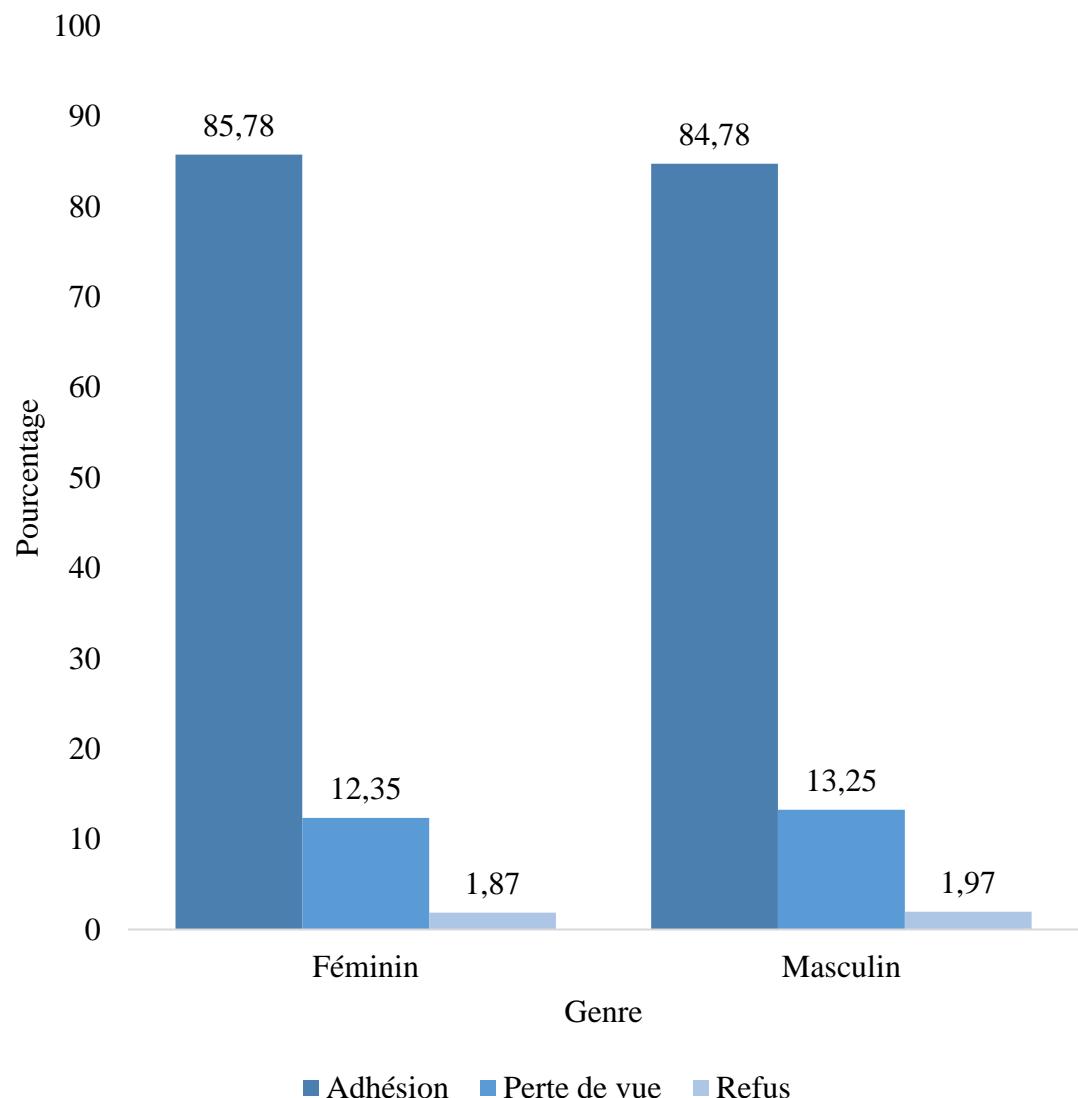
#### II.3.2.1 L'âge



**Figure n°9:** Histogramme présentant l'adhésion à la CPS selon l'âge

Les enfants entre 14 et 15 ans sont les plus réticents à la CPS, leur taux de couverture est la plus basse avec 70,71%. L'adhésion à la CPS est la plus élevée chez les nourrissons de 6 à 11 mois avec une couverture de 87,5%. (Figure n°9)

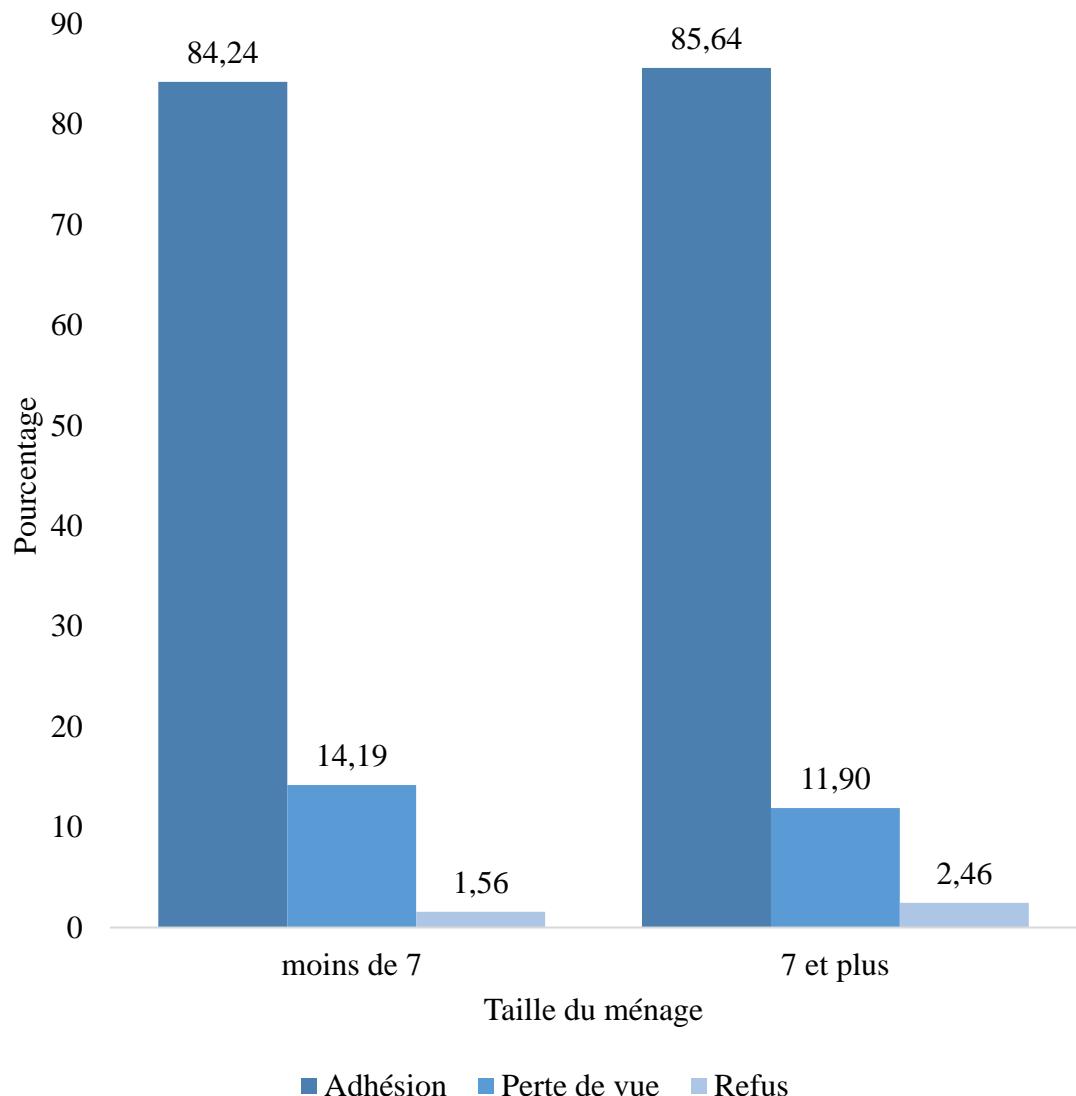
### II.3.2.2. Le genre



**Figure n°10:** Histogramme présentant l'adhésion à la CPS selon le genre

Selon le genre, l'adhésion à la CPS est légèrement plus élevée chez les filles que chez les garçons avec des taux de couvertures respectifs de 85,78% et 84,78%. (Figure n° 10)

### II.3.2.3. La taille du ménage



**Figure n°11:** Histogramme présentant l'adhésion à la CPS selon la taille du ménage

Selon la taille des ménages, la couverture de la CPS est de 85,64% chez les ménages avec sept individus et plus, contre 84,24 pour les ménages avec moins de sept individus. (Figure n°11)

## II.4. Efficacité de la CPS

### II.4.1. Comparaison avant et après la période de CPS

#### II.4.1.1. Dans le groupe de non intervention

**Tableau V:** Comparaison avant et après CPS dans le groupe de non intervention

<b>TDR Avril</b>			
<b>TDR Décembre</b>	<b>Négatif</b>	<b>Positif</b>	<b>Total</b>
	<b>n=209</b>	<b>n=118</b>	<b>n= 327</b>
Négatif	157	73	230
Positif	52	45	97

p=0,07\*

\*Test de Chi2 de MacNemar pour série appariée

Une augmentation du nombre de TDR positif a été observée entre le début et la fin de la période de CPS dans le groupe de non intervention. Mais la différence n'est pas significative entre les résultats des TDR du mois de Décembre et du mois d'Avril. (Tableau V)

#### II.4.1.2. Dans le groupe d'intervention

**Tableau VI:** Comparaison avant et après CPS dans le groupe d'intervention

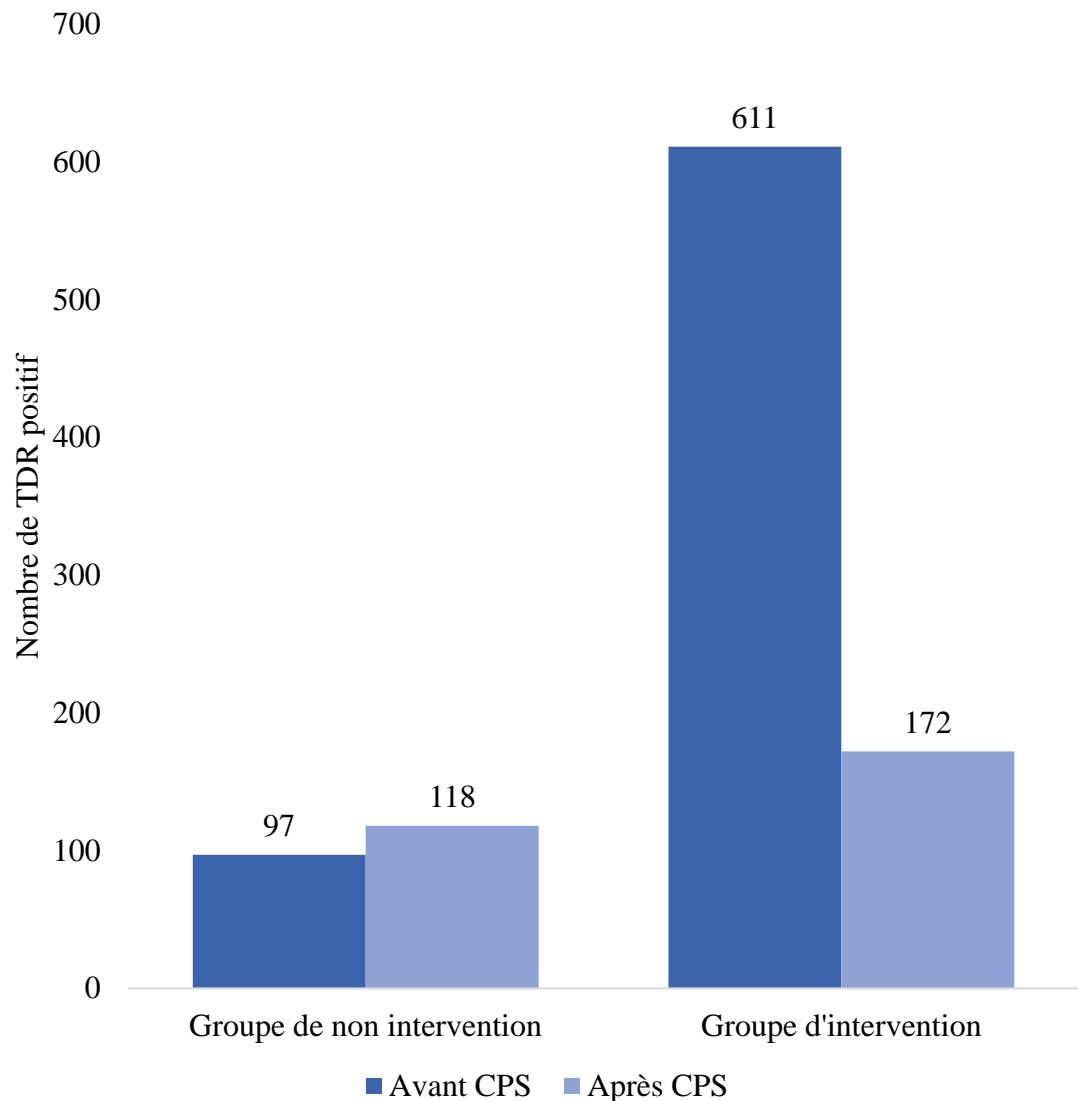
<b>TDR Avril</b>			
<b>TDR Décembre</b>	<b>Négatif</b>	<b>Positif</b>	<b>Total</b>
	<b>n=1252</b>	<b>n=172</b>	<b>n=1424</b>
Négatif	738	75	813
Positif	514	97	611

p<0,001\*

\*Test de Chi2 de MacNemar pour série appariée

La différence est significative entre les résultats des TDR avant et après CPS dans le groupe d'intervention. Une nette diminution du nombre de TDR positif a été observée, allant de 813 en Décembre à 172 en Avril. (Tableau VI)

#### II.4.1.3. Comparaison des deux groupes



**Figure n°12:** Comparaison du nombre de TDR positif avant et après la période de CPS

Une nette diminution du nombre de TDR positif est remarquée dans le groupe d'intervention entre les deux périodes allant de 611 à 172. (Figure n° 12)

#### II.4.2. Efficacité protectrice de la CPS

##### II.4.2.1. Efficacité protectrice globale

**Tableau VII:** Répartition selon TDR après CPS

<b>Groupe</b>	<b>TDR négatif</b>		<b>TDR positif</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Non intervention	209	63,91	118	36,09	<b>327</b>	<b>100</b>
Intervention	1252	87,92	172	12,08	<b>1424</b>	<b>100</b>

p<0,001

La différence est significative selon les résultats du TDR après la période de CPS entre le groupe d'intervention et le groupe de non intervention.

A la fin de la CPS, la prévalence du paludisme a été estimée à 36,09 % [30,87-41,55] pour le groupe de non intervention et à 12,07% [10,43-13,88] pour le groupe d'intervention. Ce qui fait un rapport de risque de 0,33 [0,27-0,41] et une efficacité protectrice de 66,5 [59,37-73,2]. (Tableau VII)

## II.4.2.2. Efficacité protectrice selon l'âge

**Tableau VIII** : Répartition des TDR après CPS selon l'âge

<b>Groupe</b>	<b>TDR négatif</b>		<b>TDR positif</b>		<b>RR</b>	<b>EP</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>6-11 mois</b>						
Non intervention	12	75	4	25		
Intervention	68	97,1	2	2,9	0,11	88,6 [41,65-97,93]
<b>12-59 mois</b>						
Non intervention	92	72,5	35	27,6		
Intervention	438	93,63	30	6,4	0,23	76,7 [64,45-85,12]
<b>5-13 ans</b>						
Non intervention	101	59,1	70	40,9		
Intervention	687	84,2	129	15,8	0,39	61,4 [49,85-69,67]
<b>14-15 ans</b>						
Non intervention	4	30,6	9	69,2		
Intervention	59	84,3	11	15,7	0,23	77,3 [50,82-81,24]

Selon la tranche d'âge, la CPS est plus efficace chez les enfants de 6 à 11 mois avec une efficacité protectrice de 88,6. Elle est plus faible pour la tranche d'âge entre 5 et 13 ans avec un EP de 61,4. (Tableau VIII)

#### II.4.2.3. Efficacité protectrice selon le genre

**Tableau IX** : Répartition des TDR après CPS selon le genre

<b>Groupe</b>	<b>TDR négatif</b>		<b>TDR positif</b>		<b>RR</b>	<b>EP</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>Masculin</b>						
Non intervention	90	61,2	57	38,8		
Intervention	557	86,2	89	13,8	0,36	65,5 [51,96-76,02]
<b>Féminin</b>						
Non intervention	119	66,1	61	33,9		
Intervention	695	89,3	83	10,7	0,31	68,5 [58,3-76,86]

Selon le genre, l'efficacité protectrice de la CPS est supérieure chez les individus de sexe féminin avec un EP de 68,5. (Tableau IX)

#### II.4.2.4. Efficacité protectrice selon la taille des ménages

**Tableau X** : Répartition des TDR après CPS selon la taille des ménages

<b>Groupe</b>	<b>TDR négatif</b>		<b>TDR positif</b>		<b>RR</b>	<b>EP</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>Moins de 7</b>						
Non intervention	92	69,2	41	30,8		
Intervention	558	86,2	89	13,8	0,45	55,4 [37,15-67,78]
<b>7 et plus</b>						
Non intervention	94	59,1	65	40,9		
Intervention	556	88,8	70	11,2	0,27	72,6 [63,79-79,87]

Selon la taille de ménages, la CPS est plus efficace chez les ménages avec plus de 7 individus avec une EP de 72,6. (Tableau X)

## II.5. Tolérance de la CPS

Les principaux effets indésirables rencontrés étaient à type de nausée-vomissement, de vertiges et des céphalées. Ses signes ont été rencontrés chez moins de 10 enfants durant toute la période de la CPS. Aucun effet indésirable important ni de décès liée à la prise d'ASAQ n'ont été observé durant notre période d'étude.

### **TROISIEME PARTIE : DISCUSSION**

## **TROISIEME PARTIE : DISCUSSION**

Comme objectif principal, cette étude vise à évaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance de la CPS dans les communes d'Ankililoaka et de Milenaka, dans le district de Tuléar II.

### **I. Caractéristiques de la population d'étude**

#### **I.1. La prévalence**

Pour ce qui est de notre étude, la prévalence du paludisme était différente dans les deux groupes d'étude avant la CPS. Elle était de 42,91% dans le groupe d'intervention et de 29,66% dans le groupe de non intervention. Ceci témoigne de l'instabilité de la transmission du paludisme dans notre site d'étude qui se situe dans la zone subdésertique de Madagascar où le paludisme est instable. [28,29]

Toutefois, ces valeurs rejoignent ceux de plusieurs études concernant la CPS menés en Afrique. Tine au Sénégal retrouve une prévalence de 46,3%, 26,6% pour Tagbor au Ghana et 64% pour Zongo au Burkina Faso. [31-33]

Pour Madagascar, aucune étude concernant la CPS n'a pas encore été mené. Cependant, Rabarijaona et al ont retrouvés une prévalence du paludisme de 45 %. Ceci durant une étude de cohorte menée dans la commune de Saharevo, dans le district de Moramanga, situé à l'intersection de la zone équatoriale et celle des hautes terres où la transmission du paludisme est aussi instable. [34]

La charge du paludisme est toujours très importante en Afrique, ceci souligne la nécessité de la mise en place d'une stratégie supplémentaire de contrôle telle que la CPS dans ces régions, et ceci conformément aux recommandations de l'OMS. [6]

#### **I.2. L'âge**

La majorité des études concernant la CPS ont été menée chez les enfants moins de cinq ans [32,33]. Tine au Sénégal s'est intéressé aux moins de 10 ans, tandis que Liwn en Thaïlande a évalué l'efficacité de la CPS appliquée chez l'adulte. [31-33, 35]

Dans notre série, les enfants de plus de 5 ans étaient les plus représentés, et ils étaient les plus touchés par le paludisme. Notre choix de population d'étude s'est donc porté sur tous les enfants de 6 mois à 15 ans.

### I.3. Le genre

Durant notre étude, on a constaté une prédominance féminine avec une sex-ratio de 0,82. Cette prédominance varie selon les sites d'étude de la CPS. Une prédominance masculine est retrouvée par Tagbor [32], et une prédominance féminine pour Tine au Sénégal [31]. Zongo au Burkina Faso retrouve un sexe ratio égal à 1 [33]. Toutefois, ces études ne révèlent aucune corrélation entre le genre et la prévalence du paludisme.

### I.4. La taille de ménage

Dans notre série, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes d'intervention et de non intervention selon la taille des ménages. Plus de la moitié des enfants durant notre étude proviennent de ménages avec sept individus et plus. La prévalence du paludisme est plus importante en cas de nombre élevé d'individu vivant sous le même toit dans la commune de Milenaka.

La relation entre le paludisme et la taille du ménage n'a pas été soulignée dans les différentes études concernant la CPS. Mais une étude menée par Sharma en Inde démontre que les personnes vivant dans un ménage avec plus de six individus ont quatre fois plus de risque d'être malade du paludisme. Ceci serait en rapport avec le faible niveau socioéconomique et l'insuffisance des moustiquaires dans les familles nombreuses. [36]

## II. Faisabilité de la CPS

Dans notre étude, le taux de couverture de la CPS est estimé à 85,82 % [83,53-86,99].

Cette valeur rejoint celle retrouvée par Tine, avec une couverture de 88,8 % [84,2-93,6]. Elle est inférieure à celle de Zongo avec 97%, mais largement supérieure à celle de Tagbor avec 36,4%. [35-37]

La couverture de la CPS durant notre étude a été surtout influencée par le nombre important de déménagement, c'est aussi le principal facteur de non adhésion rencontré par Tagbor au Ghana. [36]

## III. Facteurs influençant la faisabilité de la CPS

Durant notre étude, la distribution des antipaludiques s'est faite directement au niveau des Fokontany par des personnels de santé et des AC. Le taux de couverture était plus bas

chez les plus de 13 ans par rapport aux autres tranches d'âge, mais il n'y avait pas de différence de couverture selon le sexe et la taille du ménage.

Selon Bojang en Gambie, il y a une plus forte adhérence à la CPS lors de la distribution directe au niveau de la communauté par rapport à une distribution au niveau des centres de santé notamment lors des visites systématiques ou des rappels de vaccination. Lors de cette dernière méthode, le taux de couverture était inférieur à 50 % chez les enfants de 24 à 59 mois. [37]

La proportion de refus dans notre étude est estimée à 1,92% [1,32-2,69]. La CPS est bien acceptée par la communauté. Ndiaye durant une étude qualitative concernant la CPS au Sénégal démontre qu'une approche par les AC est bien acceptée par les parents, les médecins n'étant pas toujours disponible pour une descente directe au niveau de la communauté. Mais cela implique la disponibilité de TDR et des antipaludiques chez l'AC. [38]

La réalisation de la CPS au niveau communautaire s'avère la plus adaptée pour une meilleure acceptabilité et ainsi permettre une distribution des médicaments à grande échelle. Mais cela nécessite une logistique importante et une adhésion de toutes les personnes entrant en jeux dans la réalisation (les AC, les chefs de village, les parents et les enfants).

### **III. Efficacité de la CPS**

#### **III.1. Efficacité protectrice**

Dans notre série, une différence significative a été notée selon les résultats du TDR, entre le groupe d'intervention et le groupe de non intervention, après la période de CPS. La prévalence du paludisme a diminué significativement dans le groupe d'intervention passant de 42,91% à 12,07%, tandis que la prévalence a augmenté dans le groupe de non intervention allant de 29,66% à 36,09%. Le rapport de risque a été estimé à 0,33 [0,27-0,41] et l'efficacité protectrice de la CPS est de 66,5 [59,37-73,2].

L'efficacité de la CPS dans notre étude est moins importante que celle de Tine au Sénégal, et celle de Zongo au Burkina Faso, avec des efficacités protectrices respectives de 85,1% [39,9-96,31] et de 77 % [67-84] [31,33]. La valeur plus basse de l'efficacité de la CPS dans notre étude pourrait être expliquée par le taux important de perte de vue (12,76%)

liée surtout aux mouvements d'immigration dans la région. En effet, une faible valeur de l'efficacité de la CPS a aussi été retrouvée par Tagbor au Ghana, avec un taux de couverture à seulement 36,4% et une efficacité de 47,4% [4,96-70,9]. [32]

Malgré les différentes valeurs de l'efficacité protectrice, la CPS est efficace. Elle protège plus de 60 % des enfants lors de notre étude.

### III.2. Facteurs influençant l'efficacité

Durant notre étude, l'efficacité protectrice varie selon les différents paramètres.

Selon l'âge, l'EP a été estimée à 88,6 chez les enfants entre 6 et 11 mois contre 71,3 chez les plus de 14 ans. Selon le genre, l'EP est de 68,5 chez les filles et de 65,5 chez les garçons. Et selon la taille des ménages, l'EP est de 72,6 pour les individus avec sept individus et plus dans le même ménage, et elle est de 55,4 pour les individus avec une taille de ménage inférieure à sept.

Aucune étude concernant la CPS ne met en évidence la relation entre ces différentes variables et l'efficacité de la CPS. Mais selon Tagbor, l'efficacité protectrice de la CPS dépend du taux de couverture. [32]

Dans notre cas, l'adhésion des enfants entre 6 et 11 mois est de 87,5 % durant notre étude, contre 70,71% pour les plus de 14 ans. Mais la différence d'adhésion selon le genre et la taille de ménage n'est pas significative.

D'autres études plus poussées incluant plus de paramètres doivent être menées afin de pouvoir expliquer les différents facteurs influençant l'efficacité de la CPS.

### III.3. Choix de l'antipaludique

Selon les recommandations de l'OMS, la molécule utilisée lors de la CPS doit avoir une efficacité plus de 90 % entant que traitement curatif [5]. L'association SPAQ est celle adoptée par Tine et Zongo. De plus, Zongo affirme que l'efficacité de la SPAQ est supérieure à celle de la DHAPQ, avec une efficacité protectrice de 83% [74-89] contre 77% [67-84]. [31,33]

Dans notre série, la molécule utilisée est l'association ASAQ. Ce choix s'explique par l'efficacité de l'ASAQ à Madagascar [39], l'association étant la molécule de première

intention entant que traitement de l'accès palustre simple dans le pays [3], et la SPAQ n'était pas disponible à grande échelle durant notre étude.

La molécule utilisée dépend de la politique en vigueur en matière de lutte contre le paludisme dans chaque pays. De plus, l'efficacité des différentes molécules diffère selon le site d'étude. En effet, plusieurs études menées en Afrique révèlent que selon la molécule utilisée, il y avait une différence d'efficacité de la CPS.

Par exemple, l'efficacité protectrice de la DHAPQ est de 77% [67-84] pour Zongo au Burkina Faso, celle de l'ASAQ est de 69% [63-74] pour Kweku au Ghana, celle de la SPAS est de 86% [81-90] pour Dicko au Mali, et celle de la SP est de 40% [25-51] pour Cissé au Sénégal. [33,40-42]

#### **IV. Tolérance de la CPS**

Dans notre série, la CPS a été bien tolérée, les effets indésirables ont été constitués surtout par des nausées vomissements chez moins de 10 enfants seulement pendant le premier jour de prise des médicaments, et ceci durant les trois mois successifs de CPS. Aucun effet indésirable important ni décès n'ont été rapporté.

La plupart des études concernant la CPS ne rapporte aucun effet indésirable sévère. Les effets indésirables les plus fréquent ont été les nausées, les vomissements et la somnolence, les autres sont plus rares à type de douleur abdominale, vertiges, diarrhées, toux, et prurit. [31-33]

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, la CPS est bien tolérée.

#### **V. Autres paramètres**

Durant notre étude, seul le TDR a été effectué pour estimer la prévalence du paludisme et ainsi évaluer l'efficacité de la CPS.

Le TDR utilisé durant notre étude (SD BIOLINE Malaria Ag P.f/Pan) reste performant. La sensibilité et la spécificité du test sont supérieures à plus de 90% selon l'OMS, ces valeurs ont été vérifiées pour Madagascar par une étude menée par Ratsimbasona, avec une sensibilité, une spécificité ainsi que des valeurs prédictives positive et négative à plus de 85 %. [43,44]

Toutefois la plupart des études sur la CPS insiste sur l'intégration d'autres méthodes de diagnostic du paludisme. En effet, Tine au Sénégal, Tagbor au Ghana et Zongo au Burkina Faso ont effectué un examen microscopique des frottis sanguin et évaluer la charge parasitaire en plus du TDR. Selon Tine, le TDR surestimerait la prévalence du paludisme, ce qui pourrait modifier l'efficacité protectrice de la CPS [31]. De plus, la charge parasitaire permettrait d'évaluer la clearance parasitaire afin d'évaluer l'efficacité à court terme des antipaludiques lors de la CPS. [31-33]

D'autres paramètres n'ont pas pu être évalués durant notre étude. Selon Tagbor, le taux sanguin d'hémoglobine permet d'apprécier la morbidité du paludisme. La valeur normale de l'hémoglobinémie après une CPS est un marqueur fiable de son efficacité. [32]

Parallèlement à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques, une PCR devrait aussi être effectuée durant une CPS selon Lo et son équipe au Sénégal. Son étude a démontré que la prévalence des marqueurs de résistance variait de 0,35 à 1,46 % après une CPS par SPAQ [45]. La connaissance de la résistance des agents pathogènes permet de choisir la molécule la plus adaptée pour la CPS.

D'autre part, étant donné que la CPS devrait être une stratégie d'appui pour le contrôle du paludisme [3], selon Tine au Sénégal et Tagbor au Ghana, la CPS devrait être évaluée dans des sites où les enfants sont déjà protégés par un MILDA avec un taux de couverture plus de 80% [31,32]. Par faute logistique, le taux de couverture de la MILDA n'a pas pu être évalué durant notre étude.

## **VI. Limites de l'étude et perspectives**

Pour évaluer l'efficacité de la CPS, nous avons effectué une étude de type évaluative d'intervention-non intervention sans randomisation, autrement appelé étude quasi-expérimentale. La plupart des études concernant la CPS étaient des études expérimentales c'est-à-dire des essais cliniques randomisés contrôlés. [35-42]

Notre choix s'explique par la faute de moyen logistique et le problème éthique lié à la randomisation. Cette première étude menée par la DLP était surtout un moyen de riposte de l'épidémie du paludisme dans le district de Tuléar II.

D'autres études dans d'autres sites et incluant les autres paramètres suscités sont donc nécessaires pour l'évaluation de la CPS et son application à grande échelle pour Madagascar.

Au terme de notre étude, en vue de l'amélioration de la lutte contre le paludisme, nous proposons quelques suggestions.

Pour les patients :

- consulter dans les centres de santé en cas de fièvre surtout chez les enfants moins de cinq ans,
- accepter la participation des enfants dans les études pilotes telles que la CPS,
- appliquer les mesures préventives contre le paludisme, surtout l'usage des MILDA,
- appliquer une bonne hygiène de vie.

Pour les personnels de santé :

- approfondir les connaissances en matière de diagnostic du paludisme, surtout le bon usage des TDR dans les sites à forte prévalence,
- effectuer un TDR chez tous patients fébriles, surtout les enfants,
- approfondir les connaissances en matière de prise en charge curative et préventive du paludisme.

Pour les agents communautaires :

- sensibiliser la population sur la prévention, le diagnostic et le traitement du paludisme,
- sensibiliser la communauté sur les avantages de la CPS lors des prochaines études et interventions éventuelles.

À l'encontre de la DLP :

- réaliser des études évaluatives de l'efficacité de la CPS dans d'autres sites de Madagascar, à type d'essai clinique randomisé dans la mesure du possible et comparant plusieurs molécules antipaludiques,

- intégrer d'autres paramètres dans ces études, entre autres, la parasitémie, l'hémoglobinémie, les marqueurs de résistance parasitaire,
- évaluer l'interaction avec la CPS avec les autres moyens de lutte contre le paludisme, dont l'usage de MILDA,
- évaluer la meilleure stratégie de déploiement de la CPS.

Pour l'Etat :

- améliorer les infrastructures des formations sanitaires périphériques et celles des centres hospitaliers de références,
- assurer une formation médicale continue pour le personnel de santé exerçant aussi bien en milieu rural que dans les centres de références, avec une mise à jour périodique des connaissances,
- appuyer la DLP sur la réalisation d'étude pilote entre autres celles concernant la CPS,
- intégrer les résultats des études dans la mise à jour de la politique nationale de santé, entre autre une éventuelle intégration de la CPS en tant que stratégie de lutte contre le paludisme à Madagascar, afin de mettre en place des campagnes de CPS de masse.

## **CONCLUSION**

## **CONCLUSION**

La chimioprévention du paludisme saisonnier n'est pas encore appliquée à Madagascar, pourtant il s'agit d'une stratégie qui pourrait améliorer le contrôle de cette pathologie.

Au terme de notre étude, nous pouvant dire que la CPS par administration d'Artésunate-Amodiaquine est faisable à Madagascar, et elle est efficace et bien tolérée par les enfants de 6mois à 15 ans.

Elle serait un outil plus qu'utile dans le contrôle du paludisme dans les régions à forte transmission de l'ile.

Mais des études supplémentaires plus poussée sont nécessaires ; entre autres l'évaluation du rapport coût / efficacité, la détermination de la meilleure stratégie de déploiement, et l'identification des différentes l'interaction avec les autres moyens de lutte.

Tout ceci dans le but de la réalisation d'une campagne de CPS de masse à Madagascar afin d'obtenir le contrôle du paludisme, et permettre l'entrée du Pays dans la phase de préélimination.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation mondiale de la Santé. L'essentiel sur le paludisme. In : Atteinte de la cible des OMD pour le paludisme : inversion de la tendance entre 2000 et 2015. Genève. OMS. 2015. ISBN 978 92 4 250944 1. p.6-9. Disponible à [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/197414/1/9789242509441\\_fre.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/197414/1/9789242509441_fre.pdf?ua=1) (Accès le 4 Juillet 2015)
2. World Health Organization. Trends in infection prevalence, cases and deaths. World malaria report. Geneva. WHO. 2015. ISBN 978 92 4 156515 8. P8-20. Disponible à [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf?ua=1) (Accès le 4 Juillet 2015)
3. World Health Organization. Madagascar profile. World malaria report, Country and area profiles. Geneva. WHO. 2015. ISBN 978 92 4 156515 8. p.132. Disponible à [www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/wmr2015-profiles.pdf](http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/wmr2015-profiles.pdf) (Accès le 4 Juillet 2015)
4. World Health Organization. Three pillars of the strategy. Global technical strategy for malaria 2016–2030. Geneva. WHO. 2015. P.11-21. ISBN 978 92 4 156499 1. p.11-19. Disponible à [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176712/1/9789241564991\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176712/1/9789241564991_eng.pdf?ua=1&ua=1) (Accès le 4 Juillet 2015)
5. Organisation mondiale de la Santé. Recommandation stratégique de l'OMS : chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* dans les zones à forte transmission de la sous-région du Sahel en Afrique. Genève. OMS. 2012. Disponible à [http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who\\_smc\\_policy\\_recommendation\\_en/index.htm](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation_en/index.htm) (Accès le 4 Juillet 2015)

6. Charmot G. Agent pathogène du paludisme. Rev Prat. 1998. 48:252-3.
7. Dash A, Adak T, Raghavendra K, Singh P. The biology and control of malaria vector in India. Current sc. 2007. 92 :1511-23.
8. Collin W, Jeffrey G. *Plasmodium ovale* : parasite and disease. Clin Microbiol Rev. 2005. 18 :570.
9. Collin W, Jeffrey G. *Plasmodium malariae* : parasite and disease. Clin Microbiol Rev. 2007. 20 :579.
10. Rogier C, Hommel M. Cycle du paludisme. Impact malaria. 2011.
11. Rodriguez M, Tome S, Vizcaino L, Fernandez J, Otero-anton E, Molina E. Malaria Infection through multiorgan donation: an update from spain. Liver Transpl. 2007. 13:1302-04.
12. Poespoprodjo J, Hasanuddin A, Fobia W, Sugiarto P, Kenangalem E, Lampah D. Severe congenital malaria acquired in-utero. Am J Trop Med Hyg. 2010. 82:563
13. Lee Goldman, Andrew Schafer. Goldman's Cecil medicine (Twenty-Fourth Edition). Malaria. Elsevier Health Sciences. 2012. Chapter 353 ; 2013-7.
14. Scotto G. Malaria: an update. Infez Med. 2010;18:213-34.
15. Organisation Mondiale de la Santé. Guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave – 3e édition. Genève. OMS. 2013. ISBN 978 92 4 254852 5.

16. Gutti S, Grumegna M, Bissofi Z, Ruglio A, Gulleta M, Klersy C al. A comparison of three diagnostic techniques for malaria: a rapid diagnostic test, PCR and microscopy. *Ann Trop Med Parasitol.* 2007;101:195-204
17. Organisation Mondiale de la Santé. Techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme. 2e ed. Genève.OMS. 2005. ISBN 978 92 4 254782 5.
18. Organisation Mondiale de la Santé. Performance des tests de diagnostic rapide du paludisme. Bilan des résultats d'évaluation des produits par l'OMS. Genève. OMS. 2015. ISBN 978 92 4 250763 8
19. Alam S, Mohon N, Mustafa S, Khan A, Islam N, Karim J and al. Real-time PCR assay and rapid diagnostic tests for the diagnosis of clinically suspected malaria patients in Bangladesh. *Malar J.* 2011; 10:175.
20. World Health Organization. Guideline for treatment of malaria, third edition. Geneva. WHO. 2015. ISBN 978 92 4 154912 7.
21. Greenwood B. Anti-malarial drugs and the prevention of malaria in the population of malaria endemic areas. *Malaria J.* 2010;9:2.
22. Institut Pasteur. Recommandations générales pour les voyageurs, prévention du paludisme. Institut Pasteur. 2011. Consultable sur <http://www.pasteur.fr/fr/sante/vaccinationsinternationales/recommandations-generales#paludisme>
23. World Health Organisation. Intermittent Preventive Treatment of malaria in pregnancy using Sulfadoxine-Pyrimethamine (IPTp-SP). Geneva. WHO. 2012.

24. Schwartz L, Brown V, Genton B, Moorthy S. A review of malaria vaccine clinical projects based on the WHO rainbow table. *Malaria J.* 2012; 110:11.
25. Djogbenou L. Lutte antivectorielle contre le paludisme et résistance des vecteurs aux insecticides en Afrique. *Med Trop.* 2009; 69:160-164.
26. Organisation mondiale de la Santé. Recommandation stratégique de l'OMS : chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* dans les zones à forte transmission de la sous-région du Sahel en Afrique. Genève. OMS. 2012. Consultable sur [http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who\\_smc\\_policy\\_recommendation/en/index.htm](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/en/index.htm)
27. Organisation mondiale de la Santé. Chimioprévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants : guide de terrain. Genève. OMS. 2013. ISBN 978 92 4 250473 6.
28. Programme nationale de lutte contre le paludisme, Ministère de la Santé Publique et Communautaire. Plan stratégique paludisme 2013-2017 – Madagascar. Madagascar : PNLP, MinSPC. 2013.
29. Institut National de la Statistique (INSTAT), Programme National de lutte contre le Paludisme (PNLP), Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et ICF International. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme (EIPM) 2013. Calverton, MD, USA : INSTAT, PNLP, IPM et ICF International. 2013.
30. Organisation mondiale de la Santé. Chimioprévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants : guide de terrain. Genève. OMS. 2013. ISBN 978 92 4 250473 6.

31. Tine R, Ndour C T, Faye B, Cairns M, Syllaa K, Ndiaye M et al. Feasibility, safety and effectiveness of combining home based malaria management and seasonal malaria chemoprevention in children less than 10 years in Senegal: a cluster-randomised trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108: 13–21. doi:10.1093/trstmh/trt103.
32. Tagbor H, Antwi G D, Acheampong P R, Plange C B, Chandramohan D, Cairns M. Seasonal malaria chemoprevention in an area of extended seasonal transmission in Ashanti, Ghana: an individually randomised clinical trial. *Trop Med Int Health.* 2016;21, 224–35. doi:10.1111/tmi.12642.
33. Zongo I, Milligan P, Compaore Y D, Some A F, Greenwood B, Tarning J et al. Randomized Noninferiority Trial of Dihydroartemisinin-Piperaquine Compared with Sulfadoxine-Pyrimethamine plus Amodiaquine for Seasonal Malaria Chemoprevention in Burkina Faso. *Antimicrob Agents Chemother.* American Society for Microbiology. 59:4387–96. 2015. doi:10.1128/AAC.04923-14.
34. Rabarijaona L, Randrianarivelojosia M, Raharimalala L, Ratsimbasoa A, Randriamanantena A, Randrianasolo L et al. Longitudinal survey of malaria morbidity over 10 years in Saharevo (Madagascar): further lessons for strengthening malaria control. *Malaria J.* 2009. doi:10.1186/1475-2875-8-190.
35. Lwin K, Phyoe A, Tarning J, Hanpithakpong W, Ashley A, Lee S, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Monthly versus Bimonthly Dihydroartemisinin-Piperaquine Chemoprevention in Adults at High Risk of Malaria. *American Society for Microbiology.* 2012. doi:10.1128/AAC.05877-11
36. Sharma R, Singh M, Saha K, Bharti P, Jain V, Singh P, et al. Socio-economic & household risk factors of malaria in tribal areas of Madhya Pradesh, central India. *Indian J Med Res.* 2015. 567-75.

37. Bojang K, Akor F, Conteh L, Webb E, Bittaye O, et al. Two Strategies for the Delivery of IPTc in an Area of Seasonal Malaria Transmission in Gambia: A Randomised Controlled Trial. PLoS Med.2011. doi: 10.1371/journal.pmed.1000409.
38. Tine R, Ndiaye P, Ndour C, Faye B, Ndiaye J, Sylla K et al. Acceptability by community health workers in Senegal of combining community case management of malaria and seasonal malaria chemoprevention. Malaria J. 2013 12:467. DOI: 10.1186/1475-2875-12-467.
39. Ratsimbasoa A, Ravony H, Vonimpaisomihanta J A, Raherinjafy R, Jahevitra M, Rapelanoro R et al. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Artesunate-Amodiaquine for Presumptive Treatment of Non-Severe Malaria in the Context of Home Management of Malaria in Madagascar. Am J Trop Med Hyg. 2012; 86(2), 203–10. doi:10.4269/ajtmh.2012.11-0047.
40. Kweku M, Liu D, Adjuik M, Binka F, Seidu M, Greenwood B et al. Seasonal Intermittent Preventive Treatment for the Prevention of Anaemia and Malaria in Ghanaian Children: A Randomized, Placebo Controlled Trial. PLoS ONE. 2012; 3(12): e4000. doi: 10.1371/journal.pone.0004000.
41. Dicko A, Sagara I, Sissoko MS, Guindo O, Diallo A I et al. Impact of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine target in the transmission season on the incidence of clinical malaria in children in Mali. Malaria J. 2008; 7:123 doi: 10.1186/1475-2875-7-123.
42. Cissé B, Sokhna C, Boulanger D, Milet J, Bâ el H, Richardson K et al. Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomized, placebo controlled, double-blind trial. Lancet. 2006; 367:659-67.

43. Organisation Mondiale de la Santé. Performance des tests de diagnostic rapide du paludisme. Bilan des résultats d'évaluation des produits par l'OMS. Genève. OMS. 2015. ISBN 978 92 4 250763 8.
44. Ratsimbasoa A, Ravony H, Vonimpaisomihanta J, Raherinjafy R, Jahevitra M, Rapelanoro R et al. Management of uncomplicated malaria in febrile under five-year-old children by community health workers in Madagascar: reliability of malaria rapid diagnostic tests. *Malaria J.* 2012. doi:10.1186/1475-2875-11-85.
45. Lo A, Faye B, Ba E, Cisse B, Tine R, Abiola A et al. Prevalence of molecular markers of drug resistance in an area of seasonal malaria chemoprevention in children in Senegal. *Malaria J.* 2013; 12:137.

## Annexe 1 : Utilisation du TDR SD BIOLINE

### SD BIOLINE Malaria Antigen P.f/Pan Rapid test procedure / Procédé du test SD BIOLINE Malaria Antigen P.f/Pan

**1** FIRST, read carefully the instructions on how to use the SD BIOLINE Malaria Antigen P.f/Pan test kit.

LURE soigneusement les instructions concernant l'utilisation du kit SD BIOLINE Malaria Antigen P.f/Pan.

**2** Now, open the package and look for the following: Ouvrir l'emballage et vérifier la présence des éléments suivants:

1) Test device individually foil pouch with a desiccant. 2) Assay diluent

1) Une plaque de test scellée avec un déshydratant 2) Le diluant

3) Disposable sample applicator (5  $\mu$ l)

• Capillary Pipette 5  $\mu$ l • Specimen 5  $\mu$ l Loop

4) L'outil de prélèvement d'échantillon à usage unique • Pipette capillaire 5  $\mu$ l • Anse de prélèvement 5  $\mu$ l

Capillary Pipettes  
5  $\mu$ l  
5  $\mu$ l  
5  $\mu$ l

[Option] 1) Lancet 2) Lancette

1  
2

Or  
OU

1) Lancet

## VELIRANO

« *Eto anatrehan'i Andriamanitra Andriananahary, eto anoloan'ireo mpampianatra ahy, sy ireo mpiara-nianatra tamiko eto amin'ity toerampampianarana ity ary eto anoloan'ny sarin'i HIPPOCRATE.*

*Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharaha-pitsaboana.*

*Hotsaboiko maimaimpoana ireo ory ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.*

*Raha tafiditra an-tranon'olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamoafady na hanamoràna famitànkeloka.*

*Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.*

*Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn'ny maha-olona aho na dia vozonana aza.*

*Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.*

*Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.*

*Ho rakotry ny henatra sy horabirabian'ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin'izany. »*

**PERMIS D'IMPRIMER**

**LU ET APPROUVE**

Le Directeur de Thèse

Signé : **Professeur RANDRIA Mamy Jean De Dieu**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : **Professeur SAMISON Luc Hervé**

**Name and first names:** RAMASY RAZAFINDRATOVO Rado Malalatiana

**Title of the thesis** : « **Feasibility, efficacy and safety of seasonal malaria chemoprevention »**

**Classification** : Public Health

**Number of pages** : 50      **Number of tables:** 11      **Number of figures:** 12

**Number of annexes** : 01      **Number of bibliographic references:** 45

## **SUMMARY**

**Introduction:** Seasonal malaria chemoprevention (SMC) is newly recommended by World Health Organization to improve the control of malaria in Sub-Saharan Africa. This study aim to assess the feasibility, efficacy and safety of SMC in Madagascar.

**Methods:** A quasi-experimental study was conduct in two areas of Tuléar II health district from December 2015 to June 2016. Two group where formed, the non-intervention group and the intervention one, which was benefited three months of SMC with Artésunate-Amodiaquine (ASAQ). All of the children aged from six months to fifteen years were included.

**Results:** At the end of this study, the malaria risk ratio between the two groups was 0,33 [0,27-0,41]. The protective efficacy was 66,5 [59,37-73,2], and the coverage of the intervention was 85,82% [83,53-86,99]. No severe adverse event has been reported.

**Conclusion:** SMC with ASAQ is feasible, effective and well tolerated by children from six months to fifteen years.

**Key-words** : malaria – chemoprevention – children - efficacy – artésunate - amodiaquine

**Director of Thesis** : Professor RANDRIA Mamy Jean De Dieu

**Reporter of thesis** : Doctor RATSIMBASOA Claude Arsène

**Authors Address** : LOT IV 03 Ambohibao Bongatsara



<b>Nom et Prénom</b>	: RAMASY RAZAFINDRATOVO Rado Malalatiana				
<b>Titre de Thèse</b>	: « <b>Faisabilité, efficacité et tolérance de la chimioprévention du paludisme saisonnier</b> »				
<b>Rubrique</b>	: Santé Publique				
<b>Nombre de pages</b>	: 50	<b>Nombre de tableaux:</b>	11	<b>Nombre de figures :</b>	12
<b>Nombre d'annexes</b>	: 01	<b>Nombre de références bibliographiques :</b>	45		

## **RESUME**

**Introduction :** La chimioprévention de paludisme saisonnier (CPS) est nouvellement recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé afin d'améliorer le contrôle du paludisme en Afrique subsaharienne. Cette étude a été menée afin d'évaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance de CPS à Madagascar.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude évaluative d'intervention-non intervention, effectuée durant sept mois allant de Décembre 2015 à Juin 2016, dans deux communes du district de Tuléar II. Deux groupes ont été constitués, le groupe de non intervention, et le groupe d'intervention ayant bénéficié d'une CPS par administration d'Artésunate-Amodiaquine durant trois mois successifs. Tous les enfants de six mois à quinze ans ont été inclus.

**Résultats :** Au terme de notre étude, le rapport de risque de paludisme entre les deux groupes est de 0,33 [0,27-0,41]. L'efficacité protectrice de la CPS est de 66,5 [59,37-73,2], et le taux de couverture de la CPS s'élève à 85,82% [83,53-86,99]. Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté.

**Conclusion :** La CPS par administration d'ASAQ est donc faisable, efficace et bien tolérée par les enfants de six mois à quinze ans.

**Mots clés** : paludisme – chimioprévention – enfant - efficacité – artésunate - amodiaquine

**Directeur de Thèse** : Professeur RANDRIA Mamy Jean De Dieu

**Rapporteur de Thèse:** Docteur RATSIMBASOA Claude Arsène

**Adresse de l'auteur** : LOT IV 03 Ambohibao Bongatsara