

LISTE DES FIGURES

Pages

Figure.1 : Endémicité palustre dans le monde

Erreur ! Signet non défini.

Figure 2 : Stratification épidémiologique du paludisme à Madagascar.....8

Figure 3 : Cycle de développement de *Plasmodium*.....9

Figure 4 : Femelle du genre *Anophèles* se gorgeant

Erreur ! Signet non défini.12

Figure 5 : Présentation des sites de l'étude à Moramanga.....27

Figure 6 : Centre de Santé Maternelle et Infantile de Moramanga. _____28

Figure 7 : Répartition des cas de paludisme chez les enfants 37

Figure 8 : Courbe des températures 47

Figure 9 : Courbe de clearance de densité parasitaire 49

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau 1 : Le schéma thérapeutique quotidien selon les tranches d'âge:	42
Tableau 2 : Proportion de paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i>	56
Tableau 3 : Recrutements avec répartition des patients	58
Tableau 4 : Paramètres des patients pour chaque bras thérapeutique	59
Tableau 5 : Classification des réponses aux traitements.....	42
Tableau 6: Pourcentage de sujets avec une $T^{\circ} \geq 37,5^{\circ}C$	64
Tableau 7 : Pourcentage de sujets porteurs de parasites	66
Tableau 8: Résultats du Test Diagnostic Rapide des CSB environnants	68

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

ADCC	: Antibody Dependant Cell Cytotoxicity
AQ	: Amodiaquine
AS	: Artémisinine
BCR	: Récepteur de Cellules B
CD	: Cluster of Differentiation
CHR	: Centre Hospitalier Régional
CHR	: Centre Hospitalier Universitaire
CQ	: Chloroquine
CSB	: Centre de Santé de Base
ECT	: Echec Clinique Tardif
EPT	: Echec Parasitologique Tardif
ETT	: Echec Thérapeutique Tardif
FcR	: Récepteur du fragment Cristallisable
GPI	: Glycosyl Phosphatidyl Inositol
IFN	: Interféron
IgM	: Immunoglobine M
MID	: Moustiquaire Imprégnée d’Insecticide
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCIME	: Prise en charge Intégrée des Maladies de l’Enfant
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
RDT	: Rapid Diagnostic Test
SP	: Sulfadoxine Pyrimethamine
TcR	: Récepteur de Cellules T
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TPI	: Traitement Préventif Intermittent
°C	: Degré Celsius
≥	: Supérieur ou égal
%	: Pourcentage

INTRODUCTION

Le paludisme tue un enfant toutes les 30 secondes en Afrique et entre 1 et 3 millions de personnes par an, selon les estimations de l'OMS. Deux milliards d'individus, soit 40% de la population mondiale, sont exposés et on estime à 500 millions le nombre de cas cliniques survenant chaque année.

Le paludisme est une maladie infectieuse due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Parmi 4 espèces infectant l'homme (*Plasmodium. malariae*, *Plasmodium .ovale*, *Plasmodium .vivax*, *Plasmodium .falciparum*), *P. falciparum* est la plus répandue en Afrique. Cet agent pathogène est responsable de nombreux cas de mortalité dans le monde (essentiellement en Afrique subsaharienne). Les sujets à risque sont surtout les jeunes enfants et les femmes enceintes.

Les moyens de lutte existants sont les médicaments antipaludiques (dont les plus connus sont la chloroquine ou la quinine) et la lutte contre les moustiques vecteurs du parasite *Plasmodium*. Cependant, le paludisme reste encore un problème de santé publique majeure et la situation est d'autant plus préoccupante car depuis plusieurs années, les parasites développent des résistances aux médicaments, et les moustiques aux insecticides et alors qu' aucun vaccin n'est encore disponible aujourd'hui. (1) (2)

A Madagascar, pourtant, le paludisme figure parmi les principales causes de mortalité et de morbidité. Le ministère de la Santé estime à 1.500.000 par an les cas suspects, avec un taux de mortalité de 9 %. Selon un petit calcul rapide, 135.000 personnes meurent du paludisme par an, soit 369 victimes par jour. Ces chiffres effrayants se justifient par le fait que 95 % du territoire malgache et 90% de la population sont exposés à la transmission permanente ou saisonnière du paludisme. Il est une des toutes premières causes de morbidité et de mortalité dans les zones côtières, tout au long de l'année. Et il constitue une menace pour l'apparition d'épidémies meurtrières sur les Hautes terres centrales et dans le sud aride, surtout durant la période des pluies. (3)

Le travail présenté ici, comprendra trois parties :

- une première, traitant des généralités sur le paludisme
- une deuxième, consacrée à l'étude proprement dite sur l'évaluation des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué à Moramanga
- En dernier lieu, nous terminons par une conclusion.

Première partie

I- GENERALITES

I-1 -DEFINITION

Le paludisme (*Palus* = du latin marais) ou *Malaria* (mauvais air = en italien) est une érythrocytopathie parasitaire provoquée par des hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmise à l'homme par la piqûre d'arthropodes hématophages : les anophèles femelles (4)

On estime que 2 milliards d'individus environ de 90 pays différents, vivent dans des zones où sévit le paludisme. Dans la seule Afrique noire, la mortalité a été évaluée à 1 million par an. Le paludisme est resté l'une des maladies parasitaires les plus graves pour le continent africain, dont Madagascar. La figure 1 montre l'endémicité du paludisme dans le monde (5).

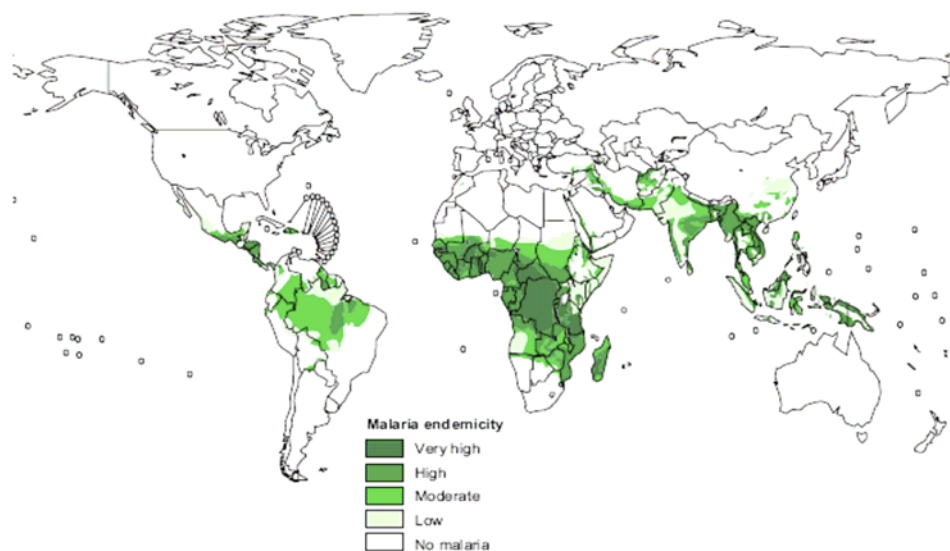


Figure.1 : Endémicité palustre dans le monde

I 2- HISTORIQUE DU PALUDISME

I 2-1-Découverte du paludisme

L'histoire du paludisme débute avec HIPPOCRATE qui décrit les fièvres tierces et les fièvres quartes au V^{ème} siècle avant Jésus-Christ. Ces fièvres sont rattachées aux marais et le mot paludisme vient du latin « palus » qui signifie marais. Il sera adopté par les médecins francophones, alors que les anglophones parleront de malaria de l'Italien « mala aria » ou mauvais air. (4) (6)

ramène de sa campagne victorieuse en Irlande une fièvre intermittente qu'il attribue à la malaria «la fièvre des marais me tourmente et décime mon armée». (7)

I 2-2-Découverte de l'agent pathogène (6) (8) (9)

Au cours de l'examen anatomopathologique minutieux d'un malade, Alphonse Laveran retrouve dans les vaisseaux sanguins les grains de pigments déjà décrits depuis XVII^{ème} siècle. Le 6 novembre 1880, ce jour là, en examinant le sang d'un soldat impaludé de 24 ans en plein accès fébrile, il découvre sur le bord d'un de ces corps sphériques pigmentés, quatre flagelles qui s'agitent vigoureusement. L'hématozoaire du paludisme est découvert.

Le rôle du vecteur qui est le moustique femelle est connu depuis 1900 avec les travaux de Grassi

C'est seulement en 1948 que toutes les phases de son cycle de développement ont été élucidées

Il existe dans la nature, au sein du genre *Plasmodium*, plus de 200 espèces plasmodiales capables d'infecter reptiles, oiseaux ou mammifères. Parmi ces espèces, seules quatre d'entre elles peuvent évoluer chez l'homme et provoquer une symptomatologie clinique : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* :

I 2-3- le vecteur

Les vecteurs sont des moustiques du genre *Anopheles* dont les femelles sont hématophages et responsables de la transmission. Les stades larvaires de ces insectes sont aquatiques, seul l'adulte est aérien. Parmi la soixantaine d'espèces vectrices potentielles, une vingtaine est couramment impliquée. Ces espèces sont regroupées en complexes et sont, chacune, inféodées à des conditions climatiques et étho-écologiques qui focalisent la parasitose. L'étude de la biologie et de l'écologie des vecteurs est un préalable indispensable à toute lutte anti-anophélienne.

Quatre espèces d'anophèles sont connus à Madagascar comme étant vecteurs potentiels du paludisme: *Anopheles gambiae* (vecteur majeur sur les côtes), *Anopheles funestus* (vecteur majeur des zones de rizières), *Anopheles mascarensis* (sud est de Madagascar), et enfin *Anopheles arabiensis*.

I 2-4-Son introduction à Madagascar (10) (11) (12) (13)

Selon la littérature ancienne, le paludisme est connu des Malgaches depuis les années 1800. Cette maladie sévit surtout dans les régions côtières. Les Hautes Terres Malgaches ont connu trois épidémies de paludisme.

La première épidémie d'altitude débuta en avril 1878, autour de Tananarive puis déferla sur l'ensemble des plateaux avec un cortège impressionnant de mort. Cette période correspondant à l'arrivée des travailleurs venus d'Afrique.

Une deuxième épidémie était signalée dans la même région à partir de 1895 correspondant à la conquête coloniale avec les mouvements de populations dus à l'expédition coloniale ainsi que les grands travaux, plus particulièrement du chemin de fer vers l'est. A partir de cette période, la maladie s'installa sur les plateaux.

La troisième en 1986-1988 : cette épidémie s'explique par le relâchement des pulvérisations intra domiciliaire de DTT et de la chimioprophylaxie scolaire. A cette période, il y avait une surmortalité due au paludisme et environ 1% de la population des Hautes Terres est décédé.

Lors de la dernière épidémie en 1986 qui a fait quarante mille morts, la population malgache se croit en présence d'une maladie nouvelle appelée "bemangovitra" ou maladie des grands frissons.(14)

Le paludisme, à Madagascar, est connu sous le nom de «tazomoka» composé de deux mots : « tazo » dont les symptômes sont « fièvre, frisson, myalgie et bouche amère» et «moka» qui signifie moustique. Ainsi l'appellation de « tazomoka » sous-entend l'implication d'un moustique dans la survenue de cette maladie.

I 3- FACIES EPIDEMIOLOGIQUES (14) (15) (16) (17)

Le paludisme est endémique dans la plupart des régions de Madagascar. La transmission du paludisme dépend des strates géographiques présentes sur l'île, définissant ainsi les faciès épidémiologiques.

On distingue 4 faciès épidémiologiques du paludisme à Madagascar

- Faciès équatorial de la côte Est et du Sambirano, caractérisé par une transmission pérenne. Les vecteurs sont *An. gambiae ss* et *An. funestus*.

- Faciès tropical de la côte Ouest à transmission saisonnière longue de plus de six mois assurée par *An gambiae* ss, *An. funestus* et *An. arabiensis*

- Faciès du Sud où la sécheresse constitue le facteur limitant de la transmission, conférant un paludisme instable avec le même risque d'épidémie que sur les Hautes Terres Centrales, lors des fortes pluies.

- Faciès des Hautes Terres Centrales avec un climat tropical d'altitude où la transmission des parasites du paludisme est saisonnière courte, et assurée par *An. funestus* et de façon focalisée par *An. arabiensis*.

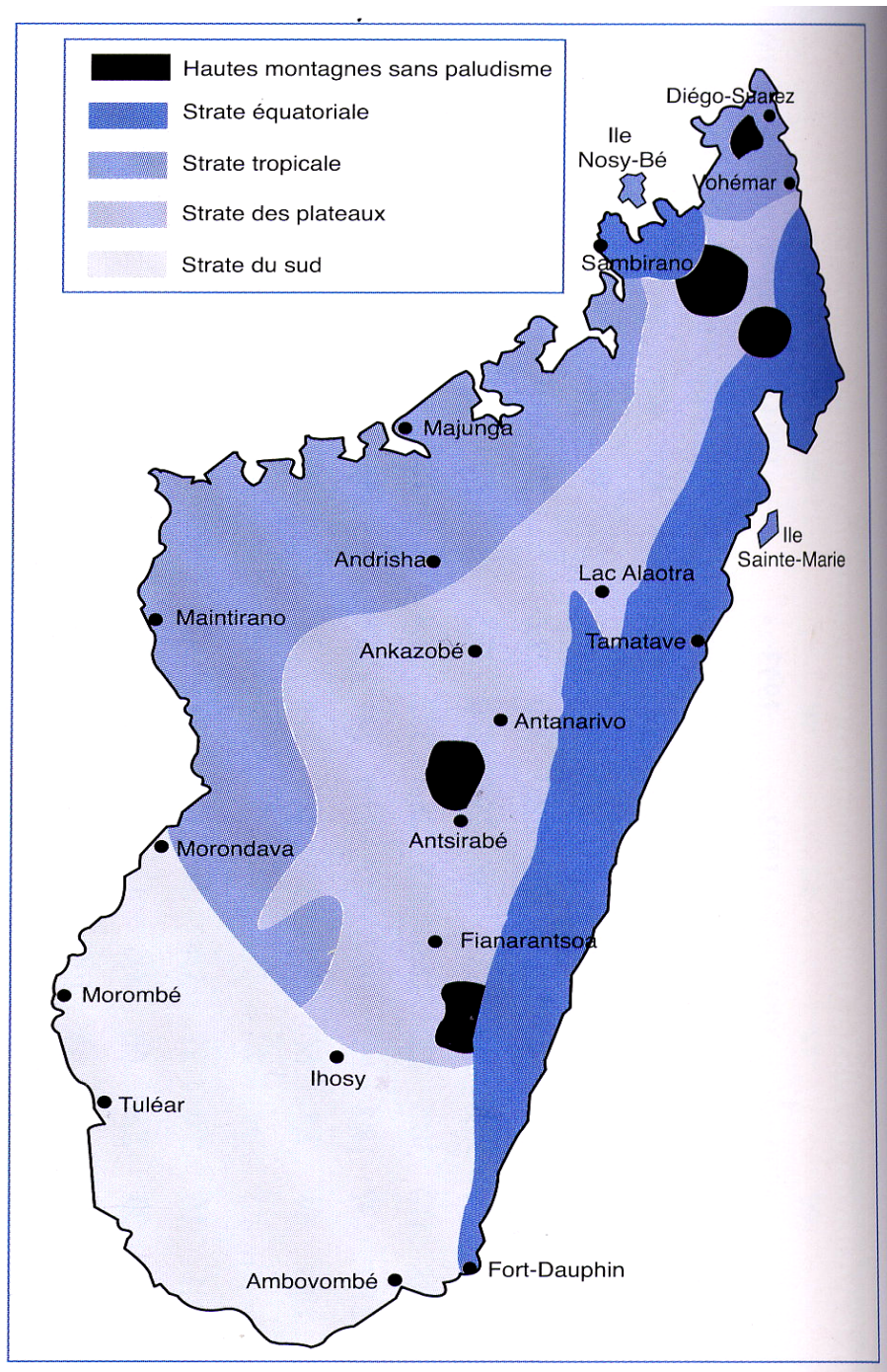


Figure. 2 : Stratification épidémiologique du paludisme à Madagascar

14-CYCLE BIOLOGIQUE DU PLASMODIUM (6) (18)

Le *Plasmodium* subit 2 cycles au cours de son développement :

Un cycle asexué ou reproduction asexuée ou schizogonie se déroulant chez l'homme (hôte intermédiaire),

Un cycle sexué ou reproduction sexuée ou sporogonie chez l'hôte définitif et vecteur : l'anophèle femelle

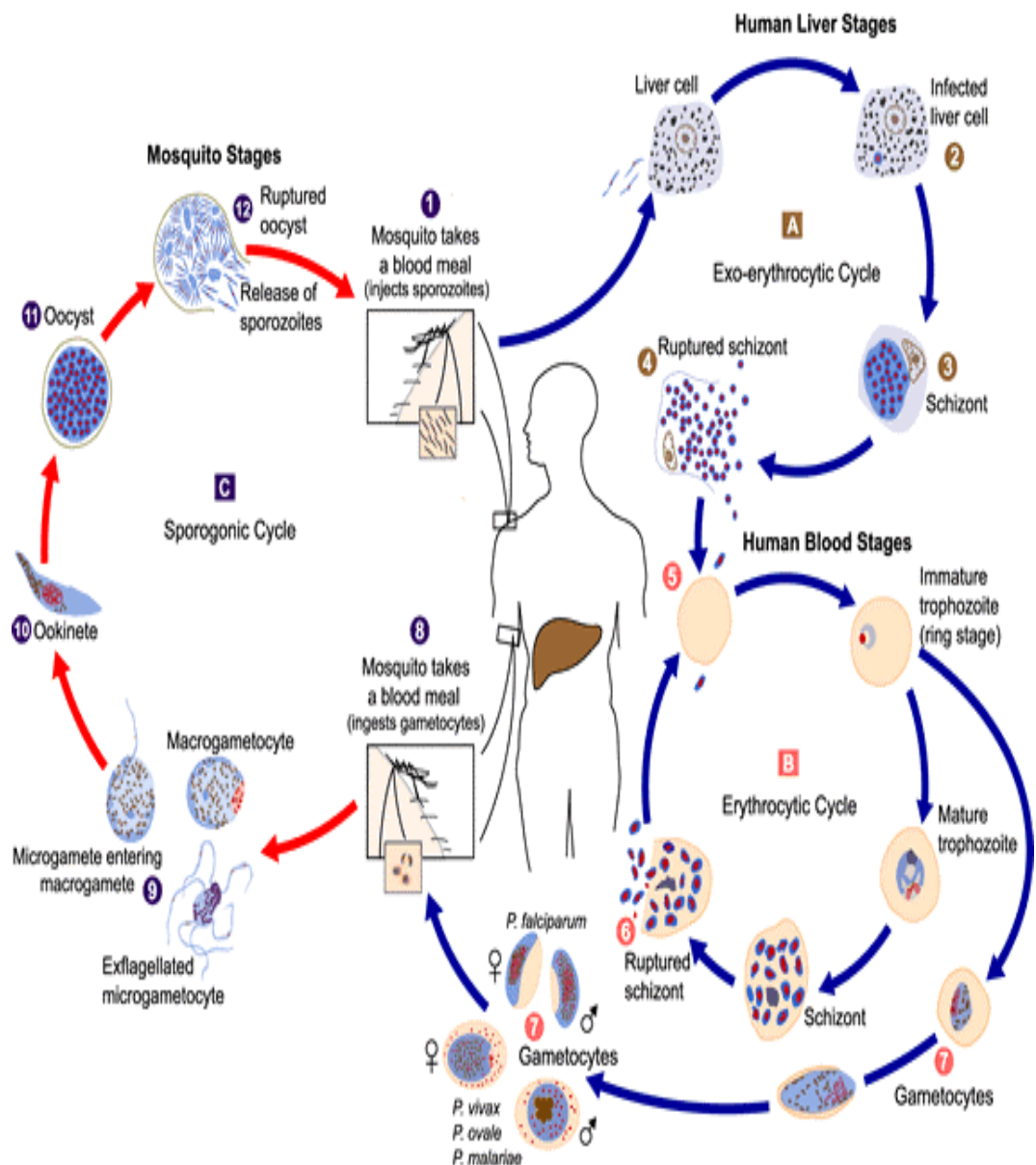


Figure 3 : Cycle de développement de *Plasmodium*

I 4-1 Cycle asexué chez l'homme (19) (20)

Chez l'homme cette multiplication est encore subdivisée en 2 parties:

- Une phase d'invasion exo érythrocytaire ou hépatique durant laquelle on ne détecte aucun signe clinique;
- Une phase érythrocytaire caractérisée par l'initiation à la pathogénie.

I 4-1-1 Phase exo-érythrocytaire

Lors de la piqûre de moustique, l'homme est infesté par des sporozoïtes de *Plasmodium* initialement présents dans les glandes salivaires du moustique. Celui-ci migre rapidement, *via* la circulation sanguine, vers le foie. Il pénètre dans la cellule hépatique, où il se divise très activement pour donner naissance, en quelques jours, à des dizaines de milliers de nouveaux parasites : schizontes ou corps bleu. L'hépatocyte infectée s'éclate et libère des mérozoïtes qui sont prêtes pour infester les globules rouges

I 4-1-2 - Une phase érythrocytaire

Cette phase est responsable des manifestations cliniques. Chaque merozoïte entre par endocytose dans une hématie et s'y transforme en stade annulaire ou anneau ("ring form")) caractérisé par un cytoplasme très fin entourant la vacuole parasitophore.

- Une évolution progressive du stade annulaire en trophozoïte qui possède une volumineuse vacuole nutritive;
- Au grossissement du trophozoïte. Le noyau se divise ensuite pour donner un schizonte contenant des pigments malariques ou hémozoïne, GPI ou glycosylphosphatidylinositol...;
- Puis le noyau contenu dans le schizonte s'individualise et ainsi se forme un schizonte mature ou un corps en rosace.

-L'éclatement des schizontes matures libérant des mérozoïtes qui vont parasiter d'autres hématies pour effectuer un nouveau cycle érythrocytaire.

C'est au cours de cette phase que survient l'accès fébrile dû à la libération de l'hémozoïne ou pigment malarique.

Les mérozoïtes libérés vont parasiter d'autres globules rouges et le cycle asexué continue. Après plusieurs cycles apparaissent des **gamétocytes mâles et femelles**. Ces formes peuvent persister plusieurs semaines après la guérison.

I 4-2 Cycle sexué (21)

Le gamétocyte femelle donnera chez le moustique un unique gamète femelle. Le gamétocyte mâle, en revanche, donnera naissance à quatre gamètes mâles, de forme filamentaire

Chez l'anophèle : Après une piqûre sur un paludéen, le moustique absorbe des schizontes, des corps en rosace, des gamétocytes. Les éléments asexués sont digérés et seuls les gamétocytes ingérés poursuivent le cycle. Dans l'estomac du moustique, le gamétocyte mâle se transforme en gamète par exflagellation, le gamétocyte femelle par expulsion de corpuscules chromatinien.

Cette exflagellation ne se produit pas dans l'organisme humain, mais peut être obtenue dans le sang humain mis entre lame et lamelle, et grâce à des modifications physico-chimiques.

La fécondation du gamète femelle donne un œuf mobile, l'ookinète, qui traverse la paroi de l'estomac de l'anophèle, se fixe sur sa face externe, formant l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. Libérés par l'éclatement de l'oocyste, ces derniers gagnent les glandes salivaires de l'anophèle. La durée du cycle sporogonique varie entre 10 et 40 jours.

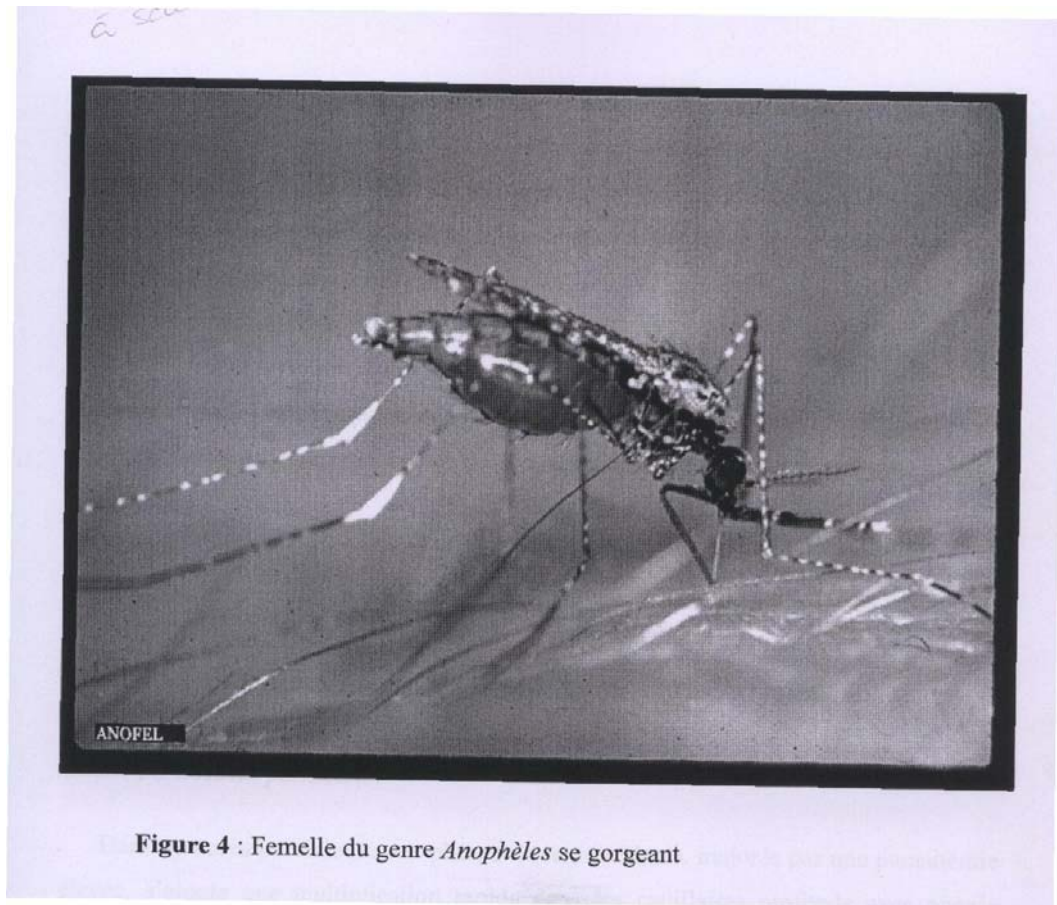


Figure 4 : Femelle du genre *Anophèles* se gorgeant

I 5-PHYSIOPATHOLOGIE

La réponse de l'hôte aux plasmodies est variable d'un individu à l'autre. Elle dépend de l'espèce plasmodiale et de l'intensité de l'infestation, de l'hôte et de sa prémunition.

I 5-1 Accès simple

Dans un accès simple, la symptomatologie est liée à la schizogonie érythrocytaire.

-La fièvre, concomitante de la lyse des hématies parasitées est due à la libération d'un pigment pyrogène. Lorsque la parasitémie atteint un certain seuil, variable d'un individu à l'autre, la quantité d'hémozoïne libérée détermine un accès fébrile, cyclique ou non. Au cours d'une primo invasion, l'éclatement des hématies, asynchrone, entraîne une fièvre en plateau ;

-L'anémie est hémolytique, due à la lyse des hématies parasitées à laquelle viennent s'ajouter des destructions prématurées par des phénomènes d'immuno-hémolyse, d'auto-immunisation, de fragilisation des hématies et d'opsonisation ;

-La thrombopénie est due à une séquestration des plaquettes ;

-L'hyperactivité du système des phagocytes-mononucléés entraîne une hépatosplénomégalie. La splénomégalie tropicale serait due à des complexes immuns macromoléculaires ;

-L'hypoglycémie est la conséquence d'une consommation du parasite et de l'action directe de la quinine ;

-L'ictère est mixte, hémolytique et dû à une défaillance hépatocellulaire.

I 5-2 Accès pernicieux

Dans un accès pernicieux, aux phénomènes précédents, majorés par une parasitémie élevée, s'ajoute une multiplication rapide dans les capillaires profonds avec anoxie cellulaire. Celle-ci a une étiologie complexe : outre l'hémolyse, il existe une cyto-adhérence des hématies parasitées qui entraîne des micro thrombus et un ralentissement

circulatoire. On a également mis en évidence sans l'expliciter totalement un œdème cérébral, une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), des dépôts de complexes immuns et une toxicité cellulaire liée au $\text{TNF}\alpha$. Un processus identique semble impliqué dans l'atteinte rénale. Mais on a aussi retrouvé des dépôts d'IgM et de complément sur les glomérules. On parle de neuropaludisme devant l'importance des manifestations neurologiques, le terme de paludisme pernicieux correspond davantage à la réalité anatomopathologique.

I 6-SYMPATOMATOLOGIE_(19) (20) (22) (23)

L'infection par *Plasmodium falciparum* a des conséquences cliniques très variées, allant du simple portage asymptomatique au paludisme pernicieux, dont l'issue est souvent

fatale. . Cependant, quelques tableaux cliniques sont communs à toutes les espèces plasmodiales à savoir:

- Stade de primo invasion
- Accès palustre intermittente
- Stade viscérale

I 6-1 Stade de primo invasion

Il touche les sujets neufs ou non immuns et les enfants. Après une incubation silencieuse, durant de 1 à 3 semaines, des prodromes tels que céphalées, nausées, vomissements, diarrhées et courbatures précèdent de 3 à 4 jours une fièvre s'élevant (38 à 40, 41 °C) en 2 à 3 jours, irrégulière puis en plateau, accompagnée d'une altération de l'état général et persistance des signes de la phase d'invasion.

À l'examen, une hépatosplénomégalie est plus ou moins importante, sensible, d'apparition retardée par rapport à la fièvre ; la splénomégalie est un élément de pronostic favorable bien que, exceptionnellement, elle puisse entraîner une rupture de rate. Un bouquet d'herpès labial peut justifier son appellation de " bouton de fièvre ".

L'anémie et un ictère sont parfois cliniquement décelables. La diurèse est diminuée. Sans traitement, cet accès peut être suivi d'une résolution puis d'accès périodiques ou évoluer vers un accès pernicieux s'il s'agit de *P. falciparum*.

I 6-2 Accès palustres intermittent

Ils succèdent à un accès de primo-invasion négligé ou mal traité. L'apparition des souches résistantes leur a donné un regain d'actualité mais les a modifiés. Ils surviennent également au décours d'accès de reviviscence (*P. vivax* et *P. ovale*) ou au réveil des formes latentes érythrocytaires (*P. malariae*).

Aisément reconnus par les malades, ils sont caractéristiques de trois stades successifs :
 – frissons et tremblements, accompagnés d'une sensation de froid intense, pendant 30 à 60 minutes durant lesquelles la température s'élève, la rate s'hypertrophie et la pression artérielle baisse ;

- lorsque la température atteint un paroxysme (40, 41 °C) et durant 4 à 6 heures, le patient éprouve une sensation de chaleur avec céphalées fortes, nausées et vomissements, la peau est sèche, la rate commence à diminuer ;
- la résolution de l'accès est faite d'une sudation profuse accompagnée d'une sensation de bien-être et d'un état euphorique. La fièvre disparaît, la pression artérielle remonte. La répétition cyclique de ces crises toutes les 48 ou toutes les 72 h est classique mais peut être perturbée par des infestations simples, asynchrones. Sans traitement, ces accès deviendraient progressivement irréguliers, atténués puis s'estomperaient.

I 6-3 Le paludisme viscéral

Il résulte des infestations massives et répétées par *Plasmodium falciparum* ou par *Plasmodium vivax*, en zone d'endémie palustre, chez des sujets non soumis à une prophylaxie ou à un traitement efficace et se situant au début de la période d'acquisition de l'immunité.

Le tableau clinique comporte :

- une anémie avec pâleur, une asthénie, une anorexie, parfois une dyspnée, des oedèmes des membres inférieurs, un souffle systolique anorganique.
- une splénomégalie, constante chez l'enfant, volumineuse et sensible correspondant à l'hypersplénisme.
- une température variable de 37°5 à 38°5 C.
- un retard de croissance staturo-pondérale ("cachexie palustre") chez l'enfant.
- Chez l'adulte, l'anorexie très marquée, avec nausées et diarrhées, entraîne un amaigrissement rapide. La splénomégalie clinique est souvent moins importante que chez l'enfant ou peut même manquer. Le diagnostic, hors du contexte de l'enfant en zone tropicale, est difficile, car les hématozoaires sont rares à la goutte épaisse.

I 7-DIAGNOSTIC

I 7-1 Diagnostic clinique

La notion de séjour en zone d'endémie palustre et l'interruption prématurée d'une chimioprophylaxie nous orientent vers ce diagnostic.

Il est facilement reconnu sur ses triades caractéristiques d'accès fébrile (frisson, fièvre, chaleur) avec l'antécédent de fièvre ou

La reconnaissance de la maladie correspondait étroitement au diagnostic de l'assistant médical d'où l'intérêt de la biologie.

I 7-2 Diagnostic biologique (24)

Pour une meilleure prise en charge et utilisation rationnelle des antipaludiques on a recours aux tests biologiques

I 7-2-1 Non spécifique

Les perturbations biologiques ne font que confirmer un diagnostic fait sur frottis ou goutte épaisse.

- L'anémie est constante, avec un taux élevé de réticulocytes, une hémoglobémie basse, longue à remonter après traitement. Elle s'ajoute souvent à une anémie chronique, d'étiologie autre, en zone tropicale.
- L'étude de la lignée blanche montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles, en phase d'invasion, à laquelle succède une neutropénie. Des leucocytes mélanifères ne se voient qu'après une longue impaludation.
- La thrombopénie est constante, importante et se restaure remarquablement sous traitement. Les plaquettes sont séquestrées et non détruites.
- Une hyperbilirubinémie libre est due à l'hémolyse ; conjuguée, elle est due au dysfonctionnement hépatique.
- Le cholestérol est abaissé.

- L'intégrité de la fonction rénale doit être contrôlée sur les taux d'urée et de créatinine. Le syndrome néphrotique dû à *Plasmodium malariae* n'a pas de particularité biologique.

I 7-2-2 Indirecte

- Le protidogramme montre une augmentation des gammaglobulines, d'abord des IgM puis des IgG. Ces dernières ne retournent que lentement à la normale.
- Les anticorps spécifiques apparaissent tôt. Leur intérêt diagnostique est limité.

I 7-2-3 Spécifique

I 7-2-3-1 la microscopie

La recherche de plasmodies dans les hématies, par frottis mince et goutte épaisse après coloration panoptique est le premier examen à demander, en exigeant un résultat immédiat.

C'est une méthode de référence facile à mettre en place mais qui nécessite un laborantin bien entraîné pour faire le diagnostic des plasmodies car ils diffèrent d'une espèce à l'autre.

I 7-2-3-2 Tests de diagnostic rapide

Elle permet une détection de l'antigène parasitaire (HRP-2 ou pLDH ...). C'est une technique rapide, de réalisation facile et adaptée au terrain dont la sensibilité est >90%.

I 7-2-3-3 Biologie moléculaire

PCR ou polymerase chain reaction

Il s'agit d'une technique mise au point par Karry Mullis en 1985 (Prix Nobel 1993). La PCR correspond à une méthode de réplication ciblée *in vitro* (ou synthèse artificielle de l'ADN) qui consiste à amplifier d'une façon exponentielle une séquence cible spécifique. Ce procédé d'amplification permet de repérer les modifications au niveau d'un fragment d'ADN du parasite (ou de gène précis), soit par la comparaison de la longueur du segment par électrophorèse pour voir le polymorphisme allélique de taille,

soit par séquençage direct des amplicons pour savoir le polymorphisme allélique de séquence.

I 8-TRAITEMENTS

Les antipaludiques utilisés sont classés en fonction de leur point d'impact :

- Les schizonticides,
- Les gamétocytocides,
- Les sporonticides.

La chimioprophylaxie autant que la chimiothérapie dépendent de l'existence de souches résistantes apparues en 1960, simultanément en Colombie et en Extrême-Orient. Définie comme la persistance de la parasitémie malgré un traitement bien conduit ou, à un moindre degré, comme la réapparition de cette parasitémie à l'arrêt du traitement, cette résistance concerne *P. falciparum* et recouvre une grande partie de son aire de répartition. Le nombre de souches résistantes est plus élevé dans les zones de transmission permanente.

I 8-1 Les schizonticides,

Un schizonticide sanguin est un produit actif dirigé contre les formes asexuées du parasite dans le sang (cause des manifestations cliniques) et qui guérit l'accès de paludisme.

◊ *La quinine* :

Antipaludique majeur, d'action rapide, est utilisée au cours des accès graves et lorsque les autres médicaments sont contre-indiqués. Alcaloïde du quinquina, elle comporte un noyau quinoléine et un radical méthanol, elle est utilisée sous forme de sels basiques, en comprimés, en poudre per os et surtout en perfusion lente dans du sérum glucosé ; la voie intramusculaire est également très utilisée en zone d'endémie. Absorbée très rapidement, la quinine atteint sa concentration plasmatique en moins de 3 heures. Le cinchonisme peut survenir à de faibles dosages, il entraîne nausée,

bourdonnements d'oreilles, troubles visuels et maux de tête. Réversible, il ne justifie pas de modifications du traitement, par contre un surdosage entraînerait des troubles du rythme et une chute tensionnelle. La quinine n'est pas abortive, contrairement au paludisme lui-même, et est indiquée au cours de la grossesse

◊ *Les amino-4 quinoéines,*

Ils ont également une action rapide. Depuis l'apparition de résistances, ils ont perdu de leur importance tant curative que prophylactique. La chloroquine, per os, est toujours indiquée pour traiter les trois espèces ne présentant pas de résistance et dans les zones où *P. falciparum* est encore sensible. Elle est bien tolérée. Néanmoins, un prurit exacerbé se rencontre chez certains sujets de race noire.

◊ *Les aryl-amino-alcools*

Ils ont une action plus lente ; ils sont utilisés en cas de résistance. Bien que de découverte récente, quelques souches leur sont déjà résistantes. Ils sont contre-indiqués chez les femmes enceintes et les patients sous β -bloquants.

– La méfloquine est administrée par voie orale. Elle est très mal tolérée chez certains. Céphalées, nausées, vertiges, bradycardies plus ou moins sévères font parfois douter de son efficacité ou entraînent un arrêt de prophylaxie. Or, une mauvaise observance peut masquer une parasitémie et nuire au diagnostic de façon dramatique. Quelques troubles neurologiques ont également été recensés.

– L'halofantrine est mieux tolérée, de rares diarrhées ont été signalées et l'allongement transitoire de l'espace QT à l'électrocardiogramme ne la contre-indique que chez les sujets présentant des troubles du rythme. Elle ne doit pas être prescrite en prophylaxie. Sur des souches sensibles ces antipaludiques négativent la parasitémie en 3 à 4 jours.

I 8-2 Les gamétocytocides,

Un gamétocytocide est un produit actif contre les gamétocytes, qui vise à interrompre la transmission. Ils sont peu utilisés, inutiles pendant l'accès fébrile mais ils éviteraient les accès de reviviscence. Comme exemple la méfloquine ou la primaquine, artemisinine

I 8-3 Les sporonticides.

Un sporonticide est un produit qui inhibe la maturation des gamétocytes et les rend inaptes à continuer le cycle sporogonique. Donc interrompt la transmission.

I 8-4 L'Artemisinine et ses dérivés (25)

Ces composés ont une action thérapeutique (baisse de la numération parasitaire et résolution des symptômes) très rapide, ils sont efficaces contre le paludisme à *P. falciparum* polychimiorésistant, ils sont bien tolérés par les malades et ils réduisent le portage de gamétocytes (et peuvent donc réduire la transmission du paludisme). Aucune résistance du parasite à ces composés n'a été observée à ce jour, bien qu'une certaine décroissance de sensibilité ait été détectée *in vitro* en Chine et au Vietnam

II- L'IMMUNITE

Par définition, l'immunité c'est l'ensemble des phénomènes qui protègent l'organisme contre l'agression infectieuse et toxique.

Cette immunité est de 2 types mais complémentaire:

- Immunité naturelle ou innée;
- Immunité adaptative ou acquise.

II 1- Immunité innée (26)

L'immunité innée s'apparente à la première ligne de défense de l'organisme contre les pathogènes. Elle est mobilisable en quelques secondes en attendant que la réponse adaptative soit opérationnelle. L'immunité innée est non spécifique du pathogène et fait intervenir des mécanismes de protection physique (barrière du revêtement cutané, ciliature bronchique, péristaltisme intestinal), des mécanismes cellulaires (cellules phagocytaires, cytotoxiques) et humoraux (lysozyme, complément, interféron, ...).

La réponse immunitaire innée existe chez tous les organismes multicellulaires. Tandis que la réponse immunitaire adaptative n'est retrouvée que chez les vertébrés.

II 2- Immunité adaptative (27)

L'immunité adaptative est composée d'une réponse hautement spécifique vis-à-vis de l'antigène. Elle fait intervenir les cellules B produisant les immunoglobulines: immunité humorale, ou les cellules T qui reconnaissent les antigènes par les récepteurs spécifiques des cellules T (TcR): immunité cellulaire.

L'immunité humorale et cellulaire est le plus souvent en coopération, on parle de coopération entre cellules B et T. A la différence de l'immunité naturelle, l'immunité adaptative possède une mémoire immunologique pour prévoir la réinfection par le même pathogène.

II 2- 1- Immunité humorale

Les cellules B activées par les antigènes (complexe antigène-BcR) et en présence de cytokines produites par les cellules T CD4 du type Th2 se différencient en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Ces derniers agissent soit par:

- Inhibition de la prolifération des pathogènes (ADCI).
- Cytotoxicité médiée par les anticorps (ADCC).
- Lyse des pathogènes par le complément.
- Neutralisation et phagocytose par fixation des anticorps sur les FcR.

II 2-2- Immunité cellulaire (28) (29)

Les populations de lymphocytes T matures périphériques sont représentées par : (Lefranc et Lefranc 2002) :

-Les **TcR $\gamma\delta$ CD3+, CD4-, CD8-** représentant 2 à 5% des T périphériques. Les cellules T $\gamma\delta$ sont des cellules effectrices essentiellement cytotoxiques, sécrètent aussi de nombreuses cytokines du type Th1 comme IFN- γ et TNF- α . Elles lysent leurs cibles notamment grâce au système perforine/ granzyme. Le spectre d'action est large: cellules tumorales, cellules activées, cellules infectées par les virus, bactéries et protozoaires. Les TcR $\gamma\delta$ constituent une passerelle entre immunité innée et acquise.

-Les **TcR $\alpha\beta$ CD3+, soit CD4+, soit CD8+** (2 fois plus lymphocytes T $\alpha\beta$ CD4+ que de lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8+) et représentent 95 à 98 % des lymphocytes T périphérique. Les cellules T CD4+ et T CD8+ quittent le thymus et entrent dans la circulation. Si une

cellule T naïve, qui n'a pas rencontrée d'antigène approprié, alors elle quitte le ganglion par le vaisseau lymphatique efférent et repart dans le pool de lymphocytes qui recirculent continuellement entre le sang et la lymphe. Notons qu'une seule T naïve sur 10^5 est spécifique pour un antigène donné.

Vers les années 1970, un autre type de CD4⁺ a été découvert. Par opposition au CD4⁺ appelé T répondeurs, on les a appelé T suppresseurs ou T régulateurs. Ces cellules sont caractérisées par l'expression de la chaîne α récepteur de l'IL-2 ou CD25. *In vivo*, elles suppriment l'autoréactivité des cellules T dans les maladies autoimmunes.

In vitro, chez l'homme, ces cellules sont capables de supprimer la prolifération et la production de cytokines des CD4⁺ CD25⁻, de moduler la réponse des CD8⁺, et des NK.

II-3- Immunité dirigée contre *P. falciparum* (30)

P. falciparum est le plus virulent des agents du paludisme humain. En plus de la multitude de stades au cours de son cycle, le parasite a la possibilité d'échapper aux mécanismes immunitaires de l'homme par variation antigénique.

Cependant, lors de l'infection palustre, l'organisme humain développe divers mécanismes associant l'immunité innée et adaptative. Ceux-ci ont pour but de procurer à l'homme l'immunité anti-maladie (absence de symptômes même en présence de parasite) et de l'immunité anti-parasite (inhibition de la prolifération des parasites).

On note que cette immunité est spécifique du stade de développement du parasite et des souches. Elle est dotée d'une mémoire immunologique à l'origine de la prémunition. Par définition, c'est un état immunitaire permanent en zone endémique, conférant une protection relative acquise progressivement (2 à 6 ans), provoqué et entretenu par la présence du parasite dans l'organisme de l'hôte. Mais cette immunité n'est pas stérilisante et n'exclue pas une réinfection. Elle s'estompe après le départ de la zone d'endémie, peu après la disparition des parasites (12 à 24 mois).

III- DIRECTIVES TECHNIQUES DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME A MADAGASCAR (31)

III 1- Définition des cas

Au niveau communautaire/domicile, la présence de fièvre et/ou un /corps chaud chez l'enfant de moins de 5 ans sont utilisés pour définir le paludisme dans les zones de transmission stable des côtes, dans les confins des HTC et au cours des épidémies.

III 1-2 Traitement antipaludique

III 1-21 Prise en charge à domicile des cas de fièvre

La prise en charge à domicile est définie comme étant le diagnostic, le traitement et l'orientation. Cette stratégie (PECADOM) comporte quatre composantes :

- La mise à disposition de médicaments préemballés, pré- dosés (blister),
- La formation des mères/ responsables d'enfants,
- La Communication pour le Changement de Comportement - (CCC),
- La référence des cas de fièvre persistante et des cas graves.

Madagascar utilise les comprimés préemballés et pré -dosés sous blister pour le traitement à domicile des cas chez les des enfants de moins de cinq ans. Les traitements combinés à base d'artéminisine seront introduits progressivement dans la communauté au niveau des zones de transmission stable.

Cette politique de prise en charge à domicile nécessite :

- La mise en place d'un cadre légal et réglementaire officiel
- Une formation préalable des sources d'antipaludique
- La disponibilité permanente des médicaments dans les sources d'antipaludique
- La sensibilisation sur l'importance de prendre des doses correctes selon l'âge

- La sensibilisation de la communauté sur la connaissance des signes de paludisme grave et autres signes de maladies de l'enfant selon les recommandations de la stratégie PCIME

III 1-2-2 Prise en charge au niveau des formations sanitaires

❖ Paludisme simple

La combinaison thérapeutique antipaludique à base d'artémisinine a été retenue comme médicament de première ligne pour le traitement des cas de paludisme simple. Cette combinaison associe la combinaison Artésunate - Amodiaquine (AS+AQ).

La quinine par voie orale est l'antipaludique de deuxième ligne prescrit en cas d'échec thérapeutique.

Tous les cas de paludisme seront traités par l'association Artésunate-amodiaquine administrée pendant 3 jours consécutifs.

Tableau 1 : Le schéma thérapeutique quotidien selon les tranches d'âge:

Age	Artesunate 50mg	Amodiaquine 153 mg
2 mois – 11 mois	25 mg	75 mg
1 an – 6 ans	50 mg	150 mg
7 ans – 13 ans	100 mg	300 mg
> 14 ans	200 mg	600 mg

Pendant la phase de transition, jusqu'à la disponibilité des médicaments combinés aux dérivés de l'Artemisinine – ACT, en cas de fièvre ou suspicion de paludisme, on continue à utiliser la chloroquine.

Au fur et a mesure de la disponibilité de l'ACT au niveau d'un district, on retire définitivement la chloroquine de ses formations sanitaires.

Les critères de référence seront les suivants :

- La persistance de la fièvre au-delà du deuxième jour après le traitement
- L'apparition de troubles de la conscience
- Le suivi du malade consistera en un contrôle clinique et/ou parasitologique au huitième 8^{ème} jour.

❖ Paludisme grave

La prise en charge des cas consiste en diagnostic confirmé avec microscopie et/ ou test rapide par bandelettes réactives, traitement, conseil et orientation.

La quinine est l'antipaludique retenu pour le traitement du paludisme grave. Elle doit être administrée par voie parentérale en perfusion intraveineuse lente.

III 2-. L'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide

L'utilisation de Moustiquaires Imprégnées Durables - (MID) est fortement recommandée pour toutes les femmes enceintes.

La lutte contre le paludisme chez les femmes enceintes est basée sur l'équité, l'accès effectif à la prévention et au traitement ; elle rentre dans le cadre du principe des soins prénatals focalisés.

Deuxième partie

I- JUSTIFICATION et LIEU D'ETUDE

I 1-. Justification

L'apparition de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine fut suspectée à Madagascar par Goasguen dès 1975 et c'est en 1981 la confirmation.(32) Le Laboratoire du Paludisme de l'Institut Pasteur a mis en évidence une augmentation progressive de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines à Madagascar (Publis).

Cette situation constitue un danger L'apparition de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antimétabolites utilisés en monothérapie (proguanil dès 1951, sulfamides et pyriméthamine au début des années 60) a été à la base de la création de l'une des premières associations d'antimalariques, la sulfadoxine-pyriméthamine, que l'on commença à utiliser avant 1970. (33) (34)

La progression de la multirésistance aux antimalariques classiques et celle, assez rapidement acquise, à de nouvelles molécules spécifiques utilisées en monothérapie ont rendu indispensable la recherche de combinaisons médicamenteuses d'efficacité plus durable. Leur intérêt devrait résider dans leurs effets additifs, synergiques ou complémentaires, par la différence de leurs mécanismes d'action sur l'hématozoaire, leurs impacts à différents niveaux du cycle parasitaire, les spécificités de leurs métabolismes. Gagnant en efficacité thérapeutique, ces combinaisons sont aussi envisagées pour freiner ou empêcher l'acquisition des chimiorésistances. (35) (36)

Selon l'OMS, le concept de la thérapie de combinaison est basé sur le potentiel synergique ou additif de deux drogues ou plus, d'améliorer l'efficacité thérapeutique et retarde également le développement de la résistance aux différents composants de la combinaison. Depuis quelques années, l'OMS recommande l'utilisation des anti-paludiques à base d'Artemisinine et de ses dérivés dans le traitement du paludisme. (37)

I 2- Lieu d'Etude

I 2- 1- Le secteur sanitaire

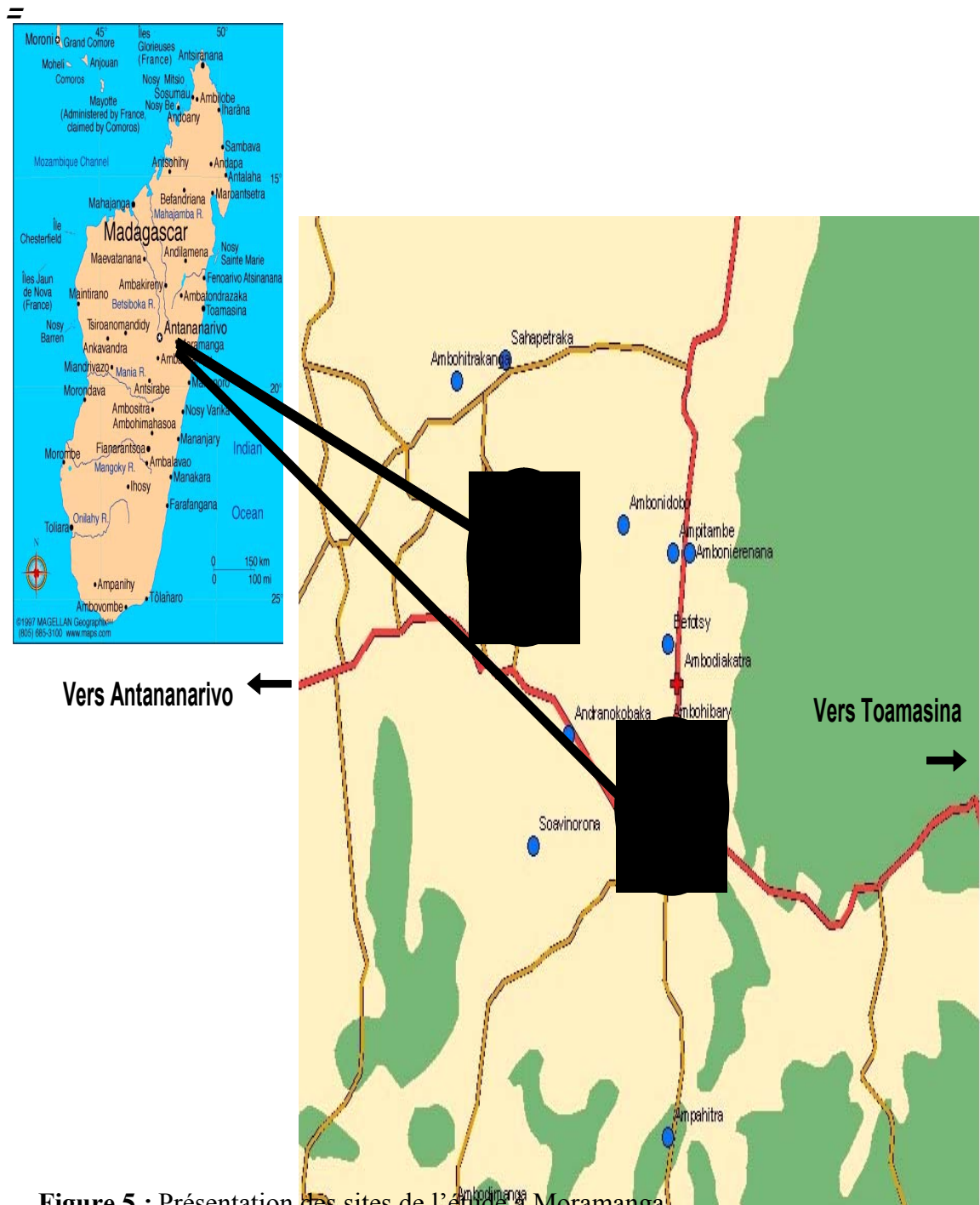


Figure 5 : Présentation des sites de l'étude à Moramanga

Le District Sanitaire s'étend sur une superficie totale de 9.336 Km² de part et d'autre de la Route Nationale 2, et compte actuellement 241 344 habitants.

Illustre ville des patriotes de l'insurrection de 1947, Moramanga, chef-lieu de la Sous-Préfecture et du District Sanitaire, est le carrefour du Moyen Ouest de la Province. Elle est reliée à la Capitale par la RN2, et constitue une étape incontournable pour accéder au plus grand port du Pays, vers l'Est. La Route Nationale 44 lui ouvre la porte de la célèbre Région agricole de l'Alaotra, premier grenier à riz de Madagascar, vers le Nord; et, par la Route d'Intérêt Provincial 215, Moramanga mène vers le Sud à la Sous-Préfecture d'Anosibe An'Ala. Enfin, une vieille ligne ferroviaire, vestige de l'époque coloniale, relie la cité des Bezanozano à la Capitale, au Chef-lieu de la Province, et à Ambatondrazaka.



Figure 6 : Centre de Santé Maternelle et Infantile de Moramanga.

I 2-2- Contexte socio-économique

Jouissant d'un climat globalement chaud et humide mais à saison d'hiver assez frais, type "tropical d'altitude", le District de Moramanga est une zone de grandes forêts, naturelles ou issues des reboisements intensifs des années soixante. L'industrie du bois y est, prospère et voit la présence sur le terrain de puissantes sociétés d'exploitation forestière (Fanalamanga , TIB...), et d'une multitude d'opérateurs économiques actifs locaux, le plus souvent d'obédience familiale (charbon, bois de construction). Quelques cultures industrielles, telle la culture du manioc (féculerie de Marovitsika), la culture du géranium d'Ambodirano Mangoro (extraction d'huile essentielle) et, celle du gingembre dans la zone de Beforona, coexistent avec les cultures vivrières traditionnelles (riz, maïs, haricot...) qui restent insuffisantes et, ne couvrent que très partiellement les besoins de la population.

La moitié de la population s'occupe traditionnellement d'agriculture (riz, manioc,...) et d'élevage surtout bovin, mais la proportion d'habitants sans activités professionnelles bien déterminées (chômeurs?) et des étudiants est estimée à 20 % de la population totale. Toutefois, les salariés des entreprises privées et des exploitations forestières représentent presque 10% des habitants, et ceux exerçant des activités commerciales et/ou artisanales atteignent 9% de la population.

I 3- Le Système de Santé :

I 3- 1- Les infrastructures sanitaires

I 3-1-1- Les formations sanitaires publiques

Le District de Santé de Moramanga compte, au total, 42 formations sanitaires publiques, dont 03 CSB1 non fonctionnels, pour vétusté des bâtiments; et les 39 formations sanitaires fonctionnelles se répartissent par niveau comme suit:

- 01 Centre de Référence, le CHD2 de Moramanga;
- 23 CSB2, Centres de premier recours à Médecins;.

- 15 CSB1, Centres de premier recours servis par des paramédicaux.

I 3-1-2- Les autres formations sanitaires

D'autres formations sanitaires coexistent avec les centres de santé privés dans la Sous-Préfecture, ce sont :

- 03 dispensaires privés non lucratifs confessionnels (CSB1)
- 01 dispensaire privé lucratif (CSB2) (SMIMO)
- 02 centre de santé para-publics (CSB1 et CSB2 Jirama)
- 01 centre de santé privé non lucratif (CSB1 Marovitsika)

I 3-1-3- Le centre de référence

Le Centre Hospitalier de District de niveau deux de Moramanga, constitue le seul centre d'orientation recours médical et chirurgical du Fivondronampokontany. C'est l'unique orientation recours chirurgical dans un rayon de cent kilomètres; et il dessert près de 67 Formations Sanitaires, dont 19 hors du District de Moramanga.

II-MATERIELS ET METHODE D' ETUDE

II 1- Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'efficacité des différents anti-paludiques dont la chloroquine, l'amodiaquine, la sulfadoxine pyriméthamine et l'artémisinine amodiaquine dans la prise en charge du paludisme à *Plasmodium falciparum* dans la région de Moramanga chez les enfants.

II 2- Population d'étude

II 2-1- Classe d'âge cible

Dans l'ensemble des régions, quelle que soit l'intensité de la transmission du paludisme, l'évaluation des antipaludiques servant au traitement des accès non compliqués doit mettre l'accent sur l'efficacité du traitement chez les enfants de moins de 5 ans présentant un paludisme clinique. La raison en est que, même dans les populations où l'immunité acquise est peu importante les jeunes enfants présentent souvent une réponse thérapeutique moins favorable aux antipaludiques que les enfants plus âgés et les adultes.

II 2- 2- Critères d'inclusion

Les malades doivent être choisis sur la base des critères suivants :

- Age situé entre 6 mois et 15 ans
- Absence de malnutrition grave (définie comme suit : enfant dont le rapport poids/taille est inférieur à -3 écart type, ou inférieur à 70% de la médiane des valeurs de référence normalisées NCHS/OMS ou encore qui présentent un œdème symétrique touchant les deux pieds)
- Une infestation à *P. falciparum* uniquement, confirmée par une goutte épaisse (c'est-à-dire pas d'infestations mixtes).
- Densité parasitaire initiale. se situe entre 1 000 et 200 000 formes asexuées/ μ l ;
- Absence de signes généraux de danger chez les enfants de moins de 5 ans (Encadré 1) ou d'autres signes de paludisme à *P. falciparum* grave et compliqué tels qu'ils figurent dans les définitions actuelles de l'OMS.
- Température axillaire $>$ ou $= 37,5^{\circ}$
- Se rendre aux visites de suivi indiquées et accès facile au centre de santé.
- Consentement éclairé fourni par le malade ou ses parents/tuteurs signé

- Absence d'antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'un quelconque des médicaments évalués. L'existence d'antécédents de réactions indésirables à des antipaludiques ou à d'autres médicaments est une information médicale essentielle qui doit être inscrite au stylo rouge ou surlignée dans le dossier du malade.

II 2- 3- Critères d'exclusion

En général, les critères d'exclusion sont l'inverse des critères d'inclusion. Toutefois, certains médicaments spécifiques ont des critères d'exclusion qui leur sont propres et dont il faut tenir compte

- Non acceptation de signer le consentement.
- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des médicaments à tester.
- Malnutrition grave.
- Présence des signes généraux de danger.
- L'existence d'une maladie chronique grave sous-jacente (cardiaque, rénale, hépatique, VIH/SIDA).
- Présence des signes de paludisme à *Plasmodium falciparum* grave et compliqué.
- Densité parasitaire < 1000 / μ l.
- Infestation mixte.
- Incapable de se rendre aux visites.

II 3- Recrutement des patients

Les sujets vus en consultation par les médecins du centre, de 6 mois à 15 ans pour le CSMI de Moramanga et le CSBI d'Ambodiakatra, qui sont suspects de paludisme, ont fait l'objet d'un test de diagnostic rapide. On attribue pour chaque

patient un numéro d'identification et les résultats du test rapide sont rapportés sur une fiche de résultat. Ceux qui se sont avérés positifs au test rapide ont été par la suite confirmés par la microscopie (frottis mince goutte épaisse) et mesure du taux de l'hémoglobine avec un prélèvement veineux si plus de 1 an. Les patients impaludés consentants sans manifester des signes de paludisme grave et compliqué, ont été enrôlés dans l'étude. Tous les malades ne répondant pas aux critères d'inclusion et n'ayant pas donné leur consentement ou habitant loin du CSB ont été exclus.

II 4-Tests thérapeutiques

Quatre bras thérapeutiques ont été testés au CSMI de Moramanga et au CSBI d'Ambodiakatra qui sont groupés en deux grands groupes. Les molécules non A.C.T et les A.C.T.

II 4-1- Les molécules non A.C.T

- La chloroquine à 25mg/kg répartis sur trois jours (10mg/kg le 1^{er} jour, 10mg/kg le 2^{ème} jour et 5mg/kg le 3^{ème} jour)
- L'amodiaquine à 30 mg/kg répartis sur trois jours (10mg/kg le 1^{er} jour, 10mg/kg le 2^{ème} jour et 10mg/kg le 3^{ème} jour)
- La sulfadoxine-pyriméthamine en une seule prise à raison de ½ cp par 10kg de poids

II 4- 2- les A.C.T

- La combinaison artésunate-amodiaquine
Artésunate (4 mg/kg) et Amodiaquine (10 mg/kg) une fois par jour pendant 3 jour

Les patients ont été inclus par randomisation. Les modalités d'administration des médicaments suivaient un schéma thérapeutique bien précis pour chaque molécule à évaluer. Les malades ont été sous surveillance pendant 30 minutes après l'administration du médicament pour veiller à ce qu'ils ne vomissent pas. En cas de vomissement, la dose a été renouvelée après prise d'anti-émétique, ¼ à ½ heures après la 1^{ère} prise. La sulfadoxine-pyriméthamine a été prévue comme traitement de relais en cas d'échec de traitement à la chloroquine et à l'amodiaquine et la quinine pour les autres molécules et en cas d'accès grave. Notons que les malades exclus pour diverses raisons ont reçu convenablement leur dose de traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine.

II 5- Méthodes de Suivi et Critères de Jugement

Les suivis des patients étaient de 28 jours selon le protocole de l'OMS. La confection de frottis mince, goutte épaisse et la prise de température ont été faites à J0 et à chaque jour de suivi avec un étalement de sang sur papier buvard. La mesure du taux d'hémoglobine se fait à J0 et à J28. Des échantillons de sang ont été prélevés sur tube EDTA à J0, J7, J14, J21, J28, J60 et lors des cas d'échec au traitement. Tous ses renseignements sont notés sur une fiche appelée fiches de suivi des patients.

Tous les malades doivent être répertoriés dans une des catégories suivantes : *Réponse Clinique et parasitologique adéquate, Echec parasitologique tardif, Echec clinique tardif, Echec thérapeutique précoce, Perdu de vue ou Retiré de l'étude.*

II 5- 1- Echec thérapeutique précoce (ETP)

- Apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave aux jours 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie
- Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du J 0, *quelle que soit la température axillaire*
- Parasitémie au jour 3 avec température axillaire $\geq 37,5$ °C
- Parasitémie au jour 3 $\geq 25\%$ à celle du J 0

II 5- 2 Echec clinique tardif (ECT)

- Apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave après le jour 3 en présence d'une parasitémie, sans qu'aucun critère d'*Echec thérapeutique précoce* n'ait été constaté auparavant
- Présence d'une parasitémie et d'une température axillaire $\geq 37,5$ °C entre le jour 4 et le jour 14 (jour 28), sans qu'aucun critère d'*Echec thérapeutique précoce* n'ait été enregistré auparavant

II 5- 3 Echec parasitologique tardif (EPT)

- Présence d'une parasitémie au jour 14 (jour 28) et température axillaire $\geq 37,5$ °C sans qu'aucun critère d'*Echec thérapeutique précoce* ou d'*Echec clinique tardif* n'ait été noté auparavant

II 5- 4- Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA)

- Absence de parasitémie au jour 14 (jour 28) quelle que soit la température axillaire, sans qu'aucun critère d'*Echec thérapeutique précoce*, d'*Echec clinique tardif* ou d'*Echec parasitologique tardif* n'ait été enregistré auparavant

II 5- 5 Retrait

- Retrait du consentement
- Impossibilité d'achever le traitement
- Vomissement persistant au traitement
- Effets secondaires graves nécessitant l'hospitalisation

- Apparition durant le suivi d'une maladie concomitante qui ne permettrait pas de classer de manière claire la réponse au traitement
- Ré infestation par *P. falciparum* au cours du suivi
- Dépistage d'une infestation par une autre espèce palustre au cours du suivi
- Traitement antipaludique (ou par des antibiotiques ayant une activité antipaludique) administré par une tierce partie ou automédication par un antipaludique (ou par des antibiotiques ayant une activité antipaludique)
- Impossibilité d'effectuer toutes les visites prévues
- Inclusion erronée d'un malade ne satisfaisant pas aux critères d'inclusion
- Paludisme grave se déclarant au jour 0
- Erreur de classification d'un malade en raison d'une erreur de laboratoire (parasitémie) conduisant à l'administration du traitement de secours
- Perdus de vue

III- RESULTATS :

Durant notre mission, sur les 4572 consultants recensés dans les centres de santé, 521 (11,4%) cas nous ont été envoyés comme suspects de paludisme. Les tests de diagnostic rapide ont été positifs chez 233 (44,72%) dont 228 (97,85%) avec présence de *Plasmodium falciparum* et 5 (2,19%) d'une autre espèce (40 % à *Plasmodium vivax* et 60 % à *Plasmodium malariae* vu sur la microscopie) (Tableau 1).

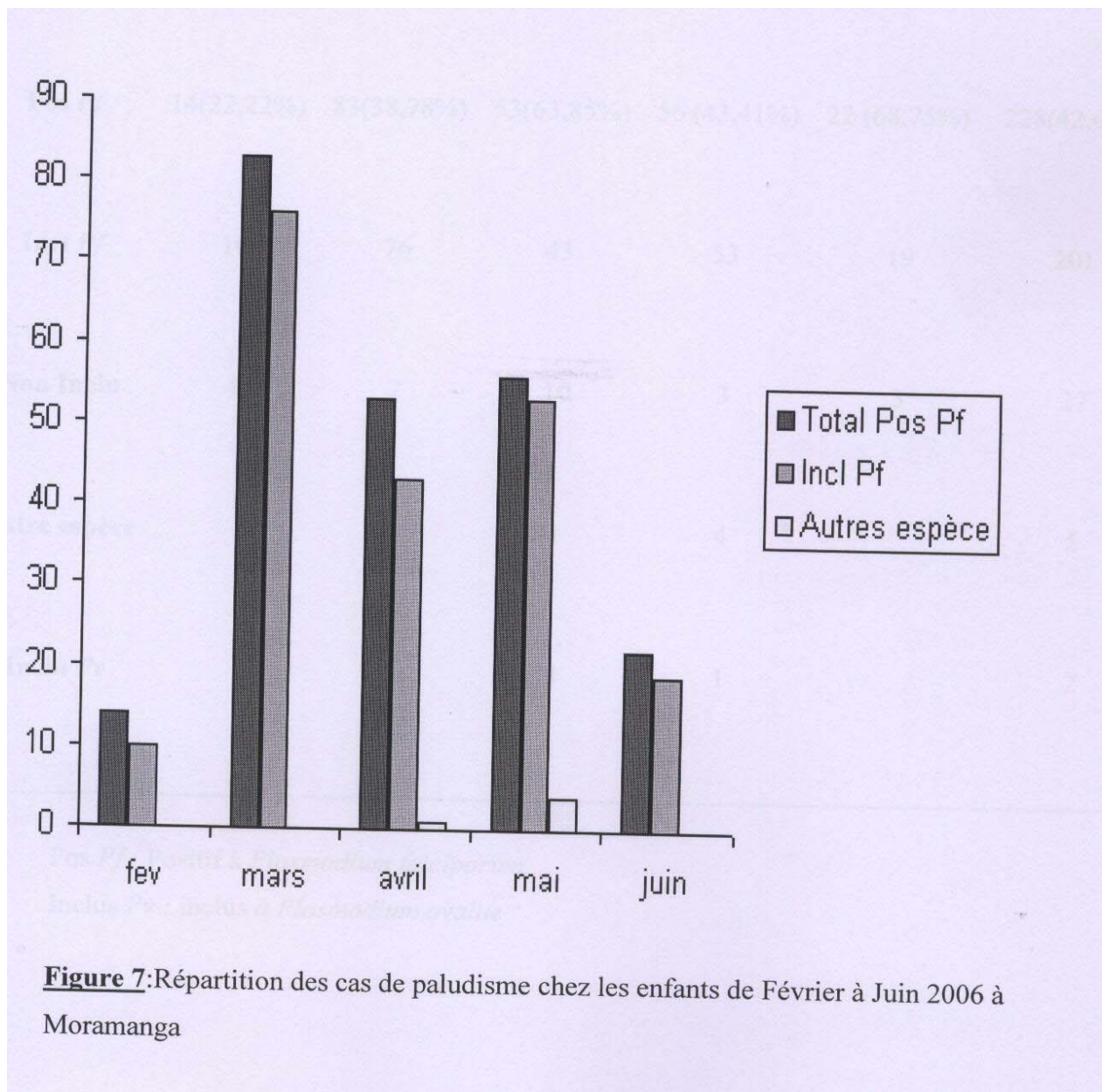


Figure 7: Répartition des cas de paludisme chez les enfants de Février à Juin 2006 à Moramanga

Tableau 2 : Proportion de paludisme à Plasmodium falciparum chez les enfants dans la région de Moramanga

	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Total
Suspects	63	214	83	129	32	521
Pos Pf	14(22,22%)	83(38,78%)	53(63,85%)	56 (43,41%)	22 (68,75%)	228(42,69%)
Incl Pf	10	76	43	53	19	201
Non Inclu	4	7	10	3	3	27
Autre espèce			1	4		5
Inclu Pv			1	1		2

Pos Pf : Positif à *Plasmodium falciparum*

Inclus Pv : inclus à *Plasmodium ovalae*

Durant la période du 12 février au 13 juillet 2006 de recrutement, 198 (198/233 soit 85%) malades ont répondu aux critères d'inclusions et répartis dans les bras thérapeutique selon les données indiquées dans le Tableau 2. Ces 198 patients ont été inclus dans un protocole de 28 jours : 42 pour la chloroquine, 39 pour l' amodiaquine, 40 pour la sulfadoxine pyrimethamine, et enfin 40 pour l'association artesunate amodiaquine.(tableau 2). Dans l'ensemble, 13 sujets ont été perdus de vue à J28 (6 avant J14). Pour tous les sujets recrutés, la température s'est normalisée après le 3^{ème} jour de traitement sauf pour la sulfadoxine pyrimethamine dont 2,8 % des patients ont encore une température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ et on note aussi un rebond de température à J14 avec la chloroquine dans 18,8 % des cas enrôlés. Les lames étaient négatives après J7 pour chaque bras thérapeutique.

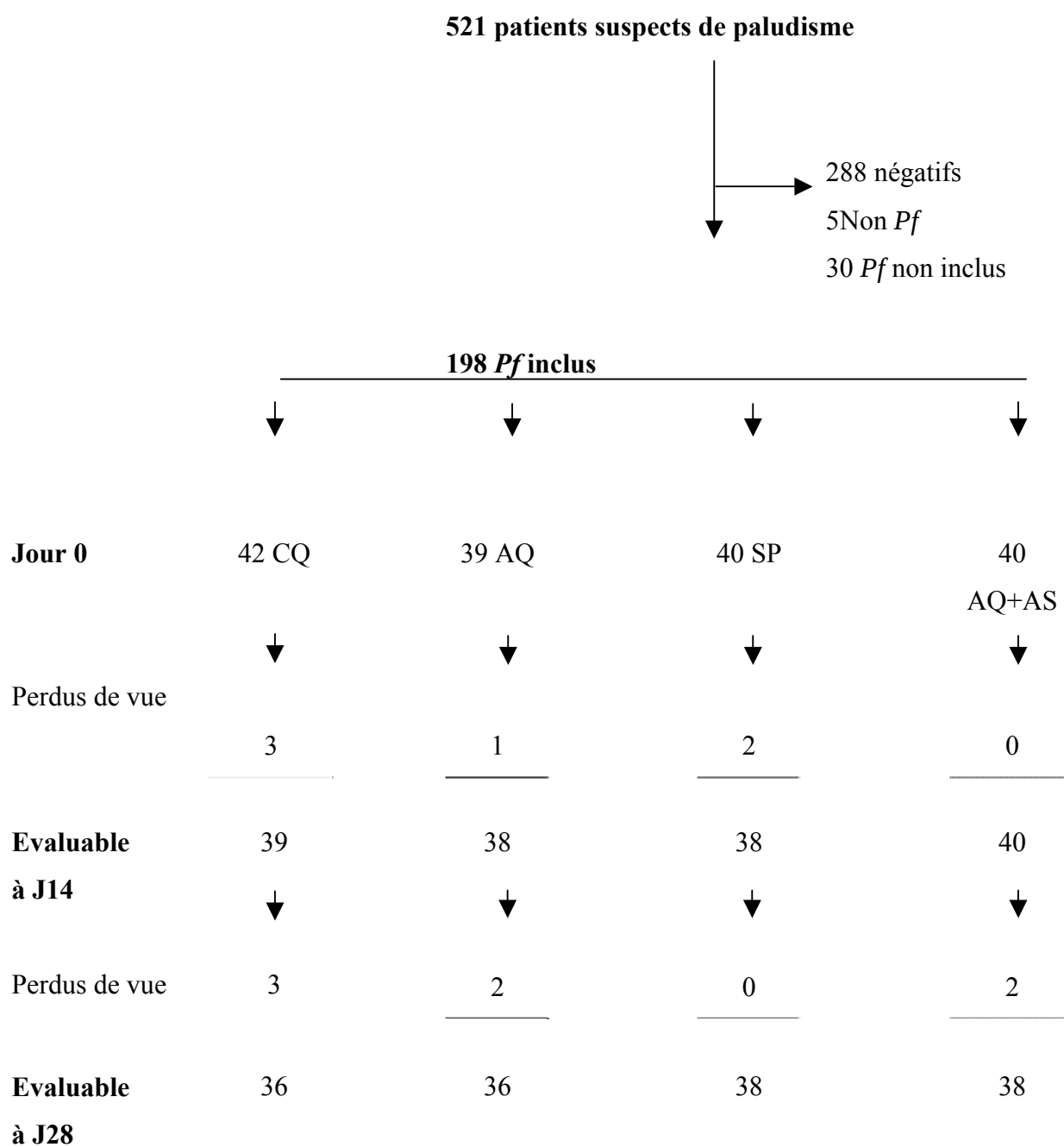
Tableau 3 : Recrutements avec répartition des patients de selon leur traitement

Tableau 4 : Paramètres des patients pour chaque bras thérapeutique

Paramètres	Traitements				<i>P</i>
	CQ	AQ	SP	AQ+AS	
Nombre de patients	42	39	40	40	
Nombre de femmes (%)	20 (47,6%)	22 (56,4%)	26 (65,0%)	19 (47,5%)	0,3
Nombre d'enfants de moins de 5 ans (%)	30 (71,4%)	31 (79,5%)	29 (72,5%)	32 (82,1%)	0,69
Moyenne d'âge (années, extrêmes)	3,8 (0,6-14,0)	3,3 (0,7-13,0)	3,8 (0,5-12,0)	5,2 (0,5-15,0)	0,59
Moyenne poids (kg. extrêmes)	12,9 (7,0-35,0)	13,0 (7,8-40,0)	12,1 (6,0-34,0)	15,8 (6,4-56,0)	0,11
Moyenne température (°C. extrêmes)	38,4 (37,5-40,4)	38,4 (37,5-40,8)	38,5 (37,5-40,8)	38,7 (37,5-40,7)	0,27
Moyenne densité parasitaire (/µl. extrêmes)	21156 (1020-199058)	25559 (1142-199800)	25640 (1010-199531)	37386 (1200-200000)	0,19
Prise antérieure d'antimalarique (%)	2 (4,7%)	1 (2,9%)	2 (5,0%)	7 (13,7%)	0,09
Moyenne hémoglobine (g/dl. extrême)	10,1 (6,2-14,0)	10,0 (6,4-14,2)	9,7 (6,2-12,4)	10,3 (5,0-14,5)	0,41

Tableau 5 : classification des réponses aux traitements

Efficacité thérapeutique	Traitements			
	CQ	AQ	SP	AS AQ
Suivi de 14 jours				
ETP (%)	4/39 (10,3)	0/38 (0)	0/38 (0)	0/40 (0)
ECT (%)	17/39 (17,9)	0/38 (0)	0/38 (0)	0/40 (0)
EPT (%)	3 : 39 (7,7)	0/38 (0)	1/38 (2,6)	0/40 (0)
RCPA (%)	25/39 (61,5)	38/38 (100)	37/38 (97,4)	40/40 (100)
Suivi de 28 jours (sans correction PCR)				
ETP (%)	4/36 (11,1)	0/36 (0)	0/38 (0)	0/38 (0)
ECT (%)	9/36 (25,05)	3/36 (8,3)	0/38 (0)	1/38 (2,6)
EPT (%)	7/36 (19,4)	2/36 (5,6)	2/38 (5,2)	2/38 (5,2)
RCPA (%)	16/36 (44,4)	31/36 (86,1)	36/38 (94,8)	35/38 (92,1)
Suivi de 28 jours (sans correction PCR)				
Reinfestations				
ETP (%)	7/36 (19,4)	4/36 (11,1)	1/38 (2,6)	1/38 (2,6)
ECT (%)	4/36 (11,1)	0/36 (0)	0/38 (0)	0/38 (0)
EPT (%)	4/36 (11,1)	1/36 (2,8)	0/38 (0)	1/38 (2,6)
RCPA (%)	23/36 (63,9)	35/36 (97,2)	37/38 (97,4)	36/38 (94,8)

Les données présentées sont cumulatives ; les échecs observés à J 14 sont pris en compte dans le calcul des échecs à J 28

CQ Chloroquine ; AQ Amodiaquine SP : Sulfadoxine Pyriméthamine ; AS : Artesunate

ETP : Echec Thérapeutique précoce ECT : Echec Thérapeutique Tardif EPT : Echec Parasitologie Tardif RCPA : Réponse Clinique et parasitologique adéquate

1-Chloroquine

Parmi les 42 sujets enrôlés, la moyenne d'âge était de 3,8 ans avec 71,4 % sont des enfants de moins de 5 ans et la parasitémie moyenne à JO est de 21.156 / μ l. La moyenne du poids et de l'hémoglobine étaient respectivement 12,9 kg et 10,1g /dl et une température moyenne de 38,4°C Au cours de l'étude, 6 sujets ont été perdus de vue dont 3 avant J14 et 3 à J28.

Pour les 39 sujets suivis jusqu'à J14, 25 ont été traités avec succès. Des 14 échecs constatés, 4 étaient des échecs thérapeutiques précoces, 7 des échecs cliniques tardifs et 3 des échecs parasitologiques tardifs. A J14, le taux d'échecs à la chloroquine a été de 35,9%.

Pour les 36 sujets suivis jusqu'à J28 sans correction PCR, 16 ont été traités avec succès. Des 20 échecs constatés, 4 étaient des échecs thérapeutiques précoces, 9 des échecs cliniques tardifs et 7 des échecs parasitologiques tardifs. A J28, le taux d'échecs a été de 55,6% mais sans tenir compte des éventuelles réinfections.

Sur les 20 échecs constatés pendant le suivi de 28 jours, 7 sujets ont présenté durant le suivi une souche différente de celle présente à l'inclusion (résultat des PCR) suggérant une réinfection plutôt qu'un échec au traitement. Sur 13 échecs confirmés, 4 étaient des échecs thérapeutiques précoces, 4 échecs cliniques tardifs et 5 échecs parasitologiques tardifs. A J28, le taux d'échecs confirmés a été de 36,1%.

2-Amodiaquine

Parmi les 39 sujets enrôlés, la moyenne d'âge était de 3,3 ans avec 79,5 % sont des enfants de moins de 5 ans et la parasitémie moyenne à JO est de 25.559 / μ l. La moyenne du poids et de l'hémoglobine étaient respectivement 13 kg et 10,g /dl et une

température moyenne de 38,4°C Au cours de l'étude, 3 sujets ont été perdus de vue dont 1 avant J14 et 2 à J28.

Pour les 38 sujets suivis jusqu'à J14, tous ont été traités avec succès (RCPA)

Pour les 36 sujets suivis jusqu'à J28 sans correction PCR, 31 ont été traités avec succès. Des 5 échecs constatés, 3 ECT et 2 EPT. A J28, le taux d'échecs a été de 13,9% mais sans tenir compte des éventuelles réinfections.

Sur les 5 échecs constatés pendant le suivi de 28 jours, 4 sujets ont présenté durant le suivi une souche différente de celle présente à l'inclusion (résultat des PCR) suggérant une réinfection plutôt qu'un échec au traitement. Sur 1 échec confirmé, 1 ECT. A J28, le taux d'échecs confirmés a été de 2,8 %.

3- Sulfadoxine pyrimethamine

Parmi les 40 sujets enrôlés, la moyenne d'âge était de 3,8 ans avec 72,5 % sont des enfants de moins de 5 ans et la parasitémie moyenne à JO est de 25.640 / μ l. La moyenne du poids et de l'hémoglobine étaient respectivement 13,1 kg et 9,7 g /dl et une température moyenne de 38,5°C Au cours de l'étude, 2 sujets ont été perdus de vue avant J14.

Pour les 38 sujets suivis jusqu'à J14, 37 ont été traités avec succès. Des 2 échecs étaient constatés, 1 ECT et 1 EPT A J14, le taux d'échecs à la SP a été de 2,6%.

Pour les 38 sujets suivis jusqu'à J28 sans correction PCR, 36 ont été traités avec succès. Des 2 échecs constatés, 2 EPT. A J28, le taux d'échecs a été de 5,2 % mais sans tenir compte des éventuelles réinfections.

Sur les 2 échecs constatés pendant le suivi de 28 jours, 1 sujet a présenté durant le suivi une souche différente de celle présente à l'inclusion (résultat des PCR) suggérant une réinfection plutôt qu'un échec au traitement. Sur 1 échec confirmé, 1 EPT. Le taux d'échecs confirmés a été de 2,6 %.

4- artesunate amodiaquine

Parmi les 40 sujets enrôlés, la moyenne d'âge était de 5,2 ans avec 82,1 % sont des enfants de moins de 5 ans et la parasitémie moyenne à JO est de 37.386 / μ l. La moyenne du poids et de l'hémoglobine étaient respectivement 15,8 kg et 10,3 g /dl et une température moyenne de 38,7°C Au cours de l'étude, 2 sujets ont été perdus de vue dont 0 avant J14 et 2 à J28.

Pour les 40 sujets suivis jusqu'à J14, 40 ont été traités avec succès (RCPA).

Pour les 38 sujets suivis jusqu'à J28 sans correction PCR, 35 ont été traités avec succès. Des 3 échecs constatés, ETP, 1 ECT et 2 EPT. A J28, le taux d'échecs a été de 8,9 % mais sans tenir compte des éventuelles réinfections.

Sur les 3 échecs constatés pendant le suivi de 28 jours, 1 sujets a présenté durant le suivi une souche différente de celle présente à l'inclusion (résultat des PCR) suggérant une réinfection plutôt qu'un échec au traitement. Sur 2 échecs confirmés, 1 ECT et 1 EPT. A J28, le taux d'échecs confirmés a été de 5,2 %.

Le tableau 10 et la figure 6 montrent une nette diminution de la température à J1 à prédominance des AS AQ qui descendent beaucoup plus vite par rapport aux autres traitements. Le SP s'affiche en dernière position avec 22,2 % des cas devant CQ et AQ ;

Tableau 6: Pourcentage de sujets avec une $T^{\circ} \geq 37,5^{\circ}\text{C}$ selon le traitement reçu

Sujets avec $T^{\circ} \geq 37,5^{\circ}\text{C}$	Traitements (%)			
	CQ	AQ	SP	AQ+AS
J0	100	100	100	100
J1	12,5	6,5	22,2	2,9
J2	6,3	3,2	11,1	0
J3	0	0	2,8	0
J7	0	6,5	2,8	8,6
J14	18,8	0	5,6	0
J21	6,3	0	5,6	2,9
J28	12,5	0	2,8	0

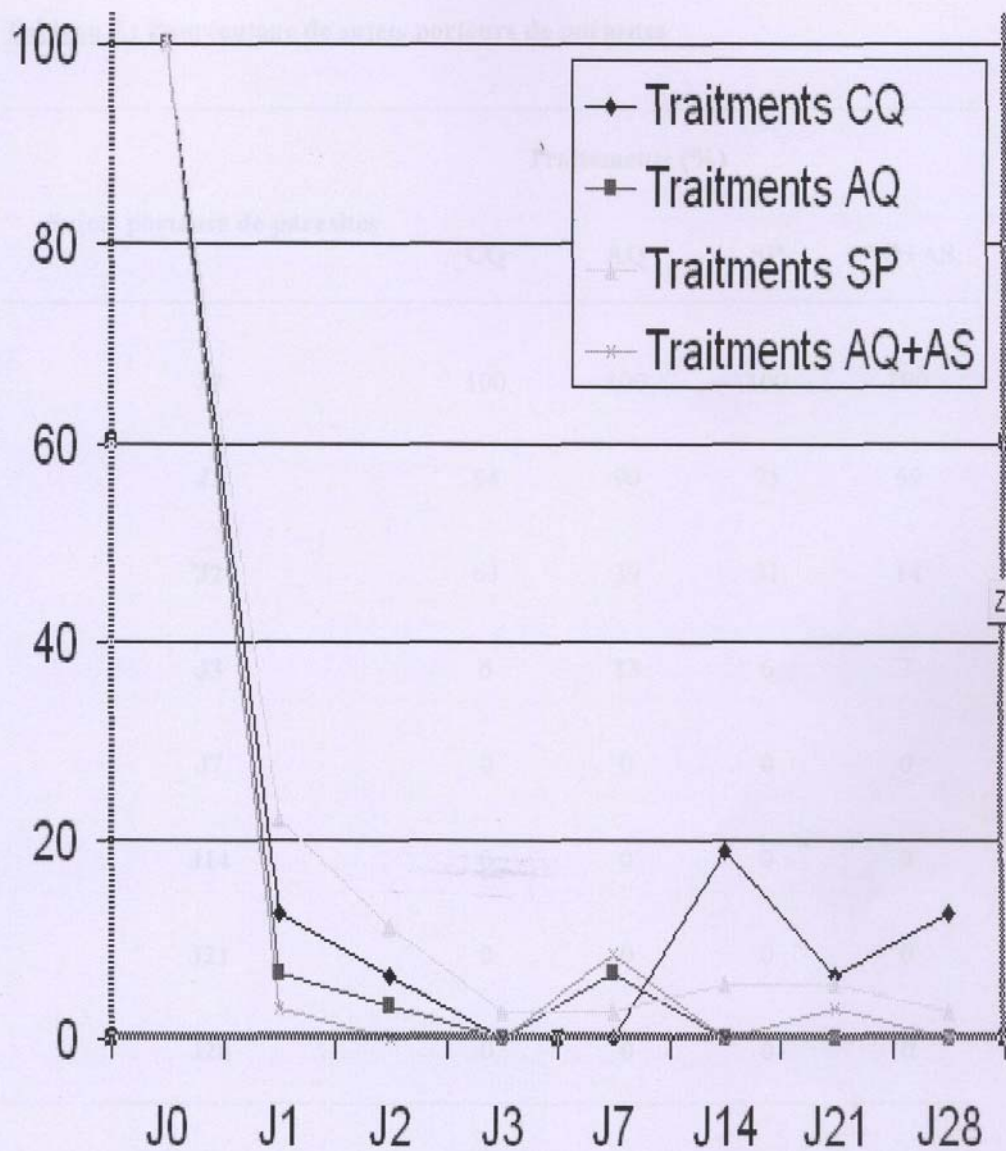


Figure 8 : Courbe des températures

Figure 8 : Courbe des températures

Au cours du traitement de trois jours pour chaque bras thérapeutique sauf le SP, les lames se négativent tous à J7 L'AS AQ élimine beaucoup plus rapidement les parasites dès le premier jours par rapport aux autres et CQ reste toujours le dernier devant AQ et SP (Tableau 11 et figure 6)

Tableau 7 : Pourcentage de sujets porteurs de parasites

Sujets porteurs de parasites	Traitements (%)			
	CQ	AQ	SP	AQ+AS
J0	100	100	100	100
J1	94	90	75	69
J2	63	39	31	14
J3	6	13	6	3
J7	0	0	0	0
J14	0	0	0	0
J21	0	0	0	0
J28	0	0	0	0

Tableau 3: Résultats du Test Diagnostique Rapide des CSB autochtones.

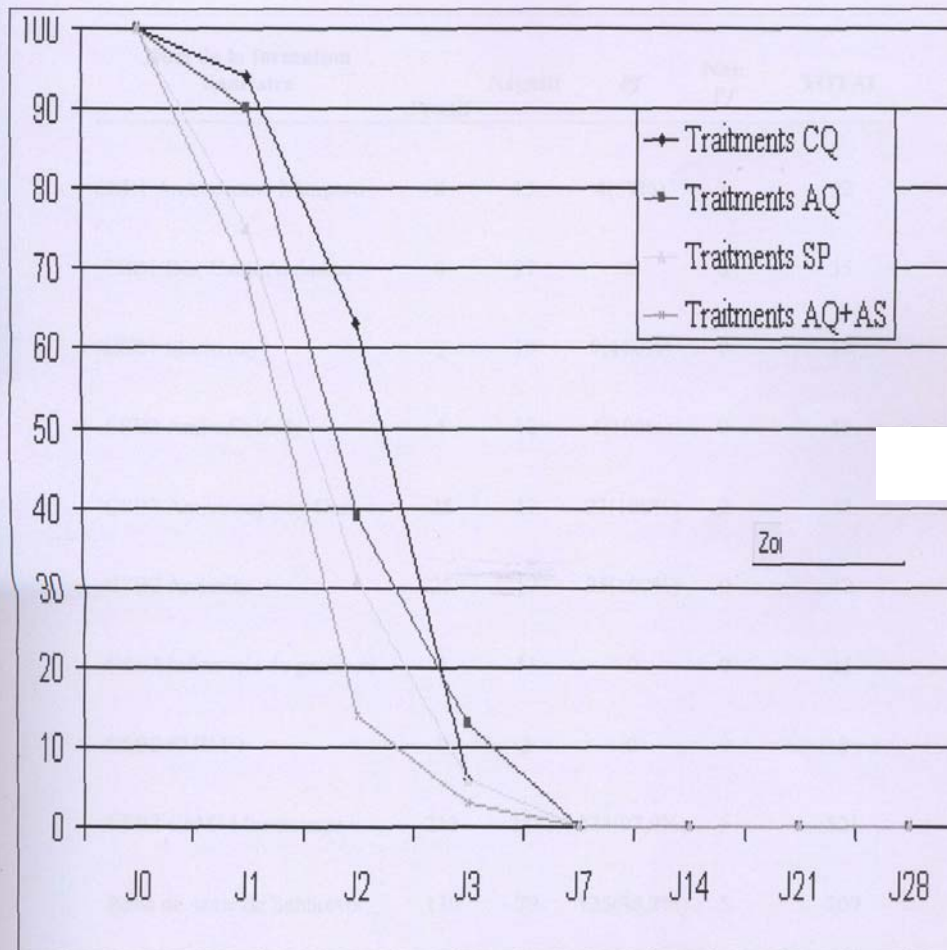


Figure 9: Courbe de clearance de densité parasitaire

Figure 9: Courbe de clearance de densité parasitaire

Tableau 8: Résultats du Test Diagnostic Rapide des CSB environnants

Nom de la formation Sanitaire	Positif	Négatif	<i>Pf</i>	Non <i>Pf</i>	TOTAL
CSB1 Ambodirano Mangoro	8	15	4(57%)	3	22
CSB1 DispCathoAndasibe	8	27	8	0	35
CSB1 Marovoay	9	10	9(100%)	0	19
CSB2 Ambodinifody	1	12	1(100%)	0	13
CSB2 Ampasimpotsy Gara	25	17	23(100%)	2	42
CSB2 Andasibe	25	17	25(100%)	0	42
CSB2 Infirmerie de garnison	0	11	0	0	11
CSB2 SMIMO	0	3	0	0	3
CSB2 CSMI Moramanga	233	288	228(97,9%)	5	521
Poste de santé de Saharevo	130	79	125(96,2%)	5	209
Total	48%	479	423(97%)	15	917

IV DISCUSSION

Au cours de cette enquête, nous n'avons pas rencontré de difficulté particulière d'organisation ni de recrutement des malades car le circuit des patients était bien défini à l'avance : vu en premier par le médecin du centre et ensuite si suspect paludisme, ce dernier nous envoie le malade pour Test de Diagnostic Rapide (TDR).

Comme Moramanga est une ville de carrefour, la majeure partie des patients inclus sont issus des villages avoisinants qui viennent en ville pour une consultation surtout le jour du marché.

99,5% des responsables d'enfants considèrent que fièvre signifie paludisme. Cette proportion semble plus élevée par rapport à ce qui a été rapporté dans une étude faite en République Démocratique du Congo (85,6%) (38) ou au Burkina Faso (80,8%) (39). Quand la température axillaire de l'enfant était supérieure à 37,5°C, les tests diagnostics ont été négatifs dans 55,27 % des cas au CSMI. La fièvre n'étant pas uniquement due au paludisme, remarque déjà signalée lors d'une étude en Pemba en Tanzanie (40). Cette différence peut être due à la mauvaise interprétation du sens du mot « tazo » chez les Malgaches.

Comme on le sait, le paludisme est la principale endémie à Madagascar mais la prévalence peut varier en fonction de la zone géo climatique. D'après les travaux effectués jusqu'à présent, on peut établir différentes zones climatiques à Madagascar.

Le climat de Moramanga : climat tropical humide avec une pluviosité élevée sans saison sèche marquée. Le paludisme y est endémique à transmission permanente

Le tableau 2 et figure 5 montrent que le nombre de cas confirmé à *Pf* est très minime le mois de Février puisque 18% seulement des consultants sont positifs. En revanche au mois d'Avril on assiste à une augmentation du taux de paludisme confirmé (63,85% en Avril et 68,75% en Juin et en plus aussi, le nombre de consultation pour fièvre augmente dans cette période due probablement à la saison de pluie et aussi la récolte du riz dans cette région car la population est donc toujours en contact des gîtes larvaires.

La riziculture favorise les gîtes larvaires mais ces vecteurs ne peuvent se développer que si la température ambiante est supérieure à 18°C. La situation est plus grave le long des rivières et des villages avec des réservoirs d'eau artificiels, là où la transmission est permanente (41)

Le paludisme tue prématurément, il a une action négative sur l'économie du pays souvent déjà pauvres, et en plus il s'attaque aux enfants dont il perturbe la scolarisation et le développement social en les empêchant d'aller en classe et en leur laissant des troubles neurologiques sévères, voire irréversibles. Il empêche les membres de la famille dans leur activité quotidienne donc manque de ressources et aggravation de la pauvreté.

Le pourcentage des cas positifs à *Pf* est plus élevé dans les régions rurales comme Andasibe et Marovoay par rapport à Moramanga ville (SMIMO, Infirmerie de Garnison) d'après le tableau 12 due à la non utilisation de MID (Moisticaire Impregné d'Insecticide) par la population et aussi le rôle favorisant de rizières sur le développement du paludisme (13) (41)

Nous avons testé quatre traitements contre le paludisme selon le protocole de l'OMS sur un suivi de 28 jours. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les sujets des différents bras thérapeutiques en terme d'âge, de parasitémie à l'inclusion.

Le nombre des enfants moins de 5 ans, le poids, la moyenne température et du densité parasitaire montrent qu'il n'y a pas de différence significative.

Les patients inclus dans cette étude sont donc tous identiques et les résultats d'échecs sont dues au traitement reçu par les patients uniquement

Pour chaque bras thérapeutique, la température des patients diminue dès le premier jour pour AS AQ et après 3 jours de traitement successifs sauf pour le SP, ils sont tous apyrétique. A J14 on note un rebond de température dans 18,8% des cas pour les sujets

traités avec la chloroquine, et 5,6% des cas des sujets traités par la SP. A J28 12,5 % des patients traités par la chloroquine ont encore une température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$

La CQ est efficace dans seulement 63,9 % des cas. Cette efficacité est très basse par rapport aux études faites en 2000 avec un RCPA 84 %. dans la région de Saharevo et de Sainte Marie (42)(43)

La chimiorésistance de *Pf* s'exprime vis-à-vis de toute les amino 4 quinoléines mais plusieurs études ont montré que la résistance croisée entre plusieurs médicaments de cette même famille n'est pas constante et que l'Amodiaquine reste plus active que la Chloroquine (37)

La SP est efficace dans 97,4 % des cas. Cependant, l'action est plus lente pour faire diminuer rapidement la température du patient par rapport aux autres puisqu'il occupe la dernière place d'après la figure 6. En ce qui concerne l'élimination du parasite, la dose unique de SP est efficace dès le premier jour de traitement pour une élimination totale à J7. Ces résultats sont identiques aux études faites par les équipes de l'IPM (Institut Pasteur de Madagascar) en 2000 (42)

L'AQ est efficace dans 97,4% des cas avec une diminution de la fièvre très rapidement par rapport au SP et CQ et aussi une clearance de la densité parasitaire négative dès J7 pour tous les patients recrutés dans cette étude. Ces résultats du tableau 5 sont concordants avec les études faites antérieurement dans notre pays en 2000 (42)., et 2002 (43)

L'AS/AQ est plus efficace tant sur la fièvre que sur les parasites par rapport aux trois autres traitements. Cette remarque était déjà notée lors d'une étude faite au Burundi en 2002.(43)

Donc si on compare CQ qui a une efficacité la plus faible avec les molécules non ACT : SP ou AQ dont l'efficacité est supérieure à 90%, il y a une différence significative ($p < 0,05$) au niveau des résultats de même que CQ est la moins efficace pour réduire la

parasitémie par rapport à AQ et SP. De même, le taux de ré infestation est beaucoup plus élevé pour la CQ par rapport à AQ et SP (19% pour la CQ versus 11,1% et 2,6% pour respectivement AQ et SP). Le taux d'échec de 35 % pour la CQ dépasse le seuil de changement de stratégie thérapeutique préconisé par l'OMS. Et constitue une période conduisant à une modification des politiques pharmaceutiques. Selon le programme de OMS, un taux d'échec supérieur à 25% nécessite un changement de schéma thérapeutique.

Ceci montre que la CQ devient moins efficace que AQ et SP et devrait être abandonnée au profit d'un autre schéma thérapeutique (44)

La comparaison de CQ avec ASAQ montre qu'il y aussi une différence significative entre ces deux molécules ($p < 0,05$) Aussi au niveau des résultats, l' ASAQ montre une plus grande efficacité par rapport à la SP et AQ (45).

En effet, les antipaludiques à base d'artémisinine réduisent la densité parasitaire plus rapidement que les autres antipaludiques remarque déjà constaté en Bouroundi en 2004 (46)

Ce concept de combinaison est basé sur le potentiel synergique ou additif de l' Artemisinin permettant d'améliorer l'efficacité thérapeutique de l' Amodiaquine.

Ces résultats permettent ainsi de comparer l'efficacité des différentes molécules envisagées ou déjà utilisées pour la prise en charge des cas de paludisme, et d'identifier des alternatives potentielles aux médicaments de première ou de deuxième ligne préconisés par la Politique Nationale de Lutte contre le Paludisme.

CONCLUSION

Avec la perte importante de son efficacité, la Chloroquine devrait être remplacée par d'autres molécules antipaludiques notamment les combinaisons à base d'Artémisinine mais en tenir compte du coût et de sa disponibilité auprès des patients.

Au terme de cette étude on peut dire que l'Artésunate amodiaquine devrait être le médicament de première ligne à Madagascar dans le traitement de Paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à la place de la Chloroquine et que le Sulfadoxine Pyriméthamine soit utilisée en 2^e intention.

La prise en charge correcte et rapide des cas avec des médicaments antipaludiques efficaces réduit la durée de la maladie et prévient l'évolution vers la gravité et la mort.

Les composantes de la prise en charge des cas de paludisme sont :

- le diagnostic rapide par un diagnostic biologique : rapide diagnostic test (RDT) doit être incontournable puisqu'il est de réalisation facile et que les résultats sont attendus après quelques minutes seulement et surtout la microscopie permettant le diagnostic de l'espèce ;

- le traitement correct avec un médicament antipaludique efficace, à base d'Artésunate et Amodiaquine et ceci en absence de contre-indication surtout celle de l'Amodiaquine tel que chez les sujets ayant une hypersensibilité connue, chez les sujets souffrant de troubles hépatiques, et à titre chimioprophylactique ;

- les conseils aux malades sur l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide (MID) ;

- la référence des cas graves au niveau supérieur adapté.

ANNEXES

Fiche de résultats Rapid Diagnostic Test (RDT)

N° du patient :

1 - Formation Sanitaire

Nom	du	Site	:
.....			
Date de l'examen :/...../.....			

2 - Information sur le patient

Nom :	Prénom :
Date de naissance : / /	Age : (ans)
Sexe : M ☐ F ☐	Poids : (Kg)
Lieu de résidence :	
Température axillaire : °C	
Signes cliniques : ☐ Antécédent de fièvre (moins de 48 heures) ☐ Frisson ☐	
Céphalées ☐ Diarrhée ☐ Vomissements ☐ Autres :	
Prise de médicament avant la consultation ? ☐ OUI ☐ NON	
Si oui, lequel ? :	
Autres précisions :	

3 - Résultat du Rapid Diagnostic Test (RDT)

☐ Négatif
☐ Positif avec présence de <i>Plasmodium falciparum</i>
☐ Positif avec présence autres espèces que <i>P. falciparum</i>

4 – Devenir du patient

☐ INCL <i>Pf</i>
☐ INCL <i>Pv</i>
☐ NONINCL

RESEAU D'ETUDE DE LA CHIMIORESISTANCE DU paludisme
(à remplir pour chaque prélèvement expédié)

Unité de Recherche sur le Paludisme - B.P. 1274 - Antananarivo 101- Madagascar –

Tél. (261 20) 22 401 64 - Fax (261 20) 22 415 34

Site

Nom du site :

Date du prélèvement :/...../.....

Malade

Numéro :

Nom et prénoms :

Adresse :

Age : Date de Naissance :/...../..... Sexe M ☐ F ☐

Température axillaire:.....°C

Prise de médicaments avant la consultation ? OUI ☐ NON ☐

Si OUI, lequel ? :

Autres précisions :

Résultats du RDT ou de l'examen microscopique

- Présence de :
 - o *Plasmodium falciparum* ☐
 - o Autres espèces que *Plasmodium falciparum* ☐ (si déterminé, précisez l'espèce)
 - ✓ *Plasmodium vivax* ☐
 - ✓ *Plasmodium ovale* ☐
 - ✓ *Plasmodium malariae* ☐

▪ Parasitémie :/µl de sang

▪ Présence de gamétocytes de :

FANEKENA AN-TSITRAPO ARAHIM-PANAZAVANA
(Consentement éclairé)

Izaho (Ramatoa, Andriamatoa) :(anarana sy fanampiny)

Tompon'andraikitry ny zaza :

Mipetraka ao :

Dia manaiky fa Dokotera dia nanolokevitra tamiko/ny zanako handray anjara amin'ny Fikaroana Biomedikaly ary efa novakiako/novakiany tamiko ny taratasy fanazavana. Nazavaina tamiko ny tanjon' ity Fikaroana Biomedikaly ity sy ny fomba entina hanatanterahina izany, indrindra fa ireo toe-javatra izay mety hitranga .
Ny mpitsabo dia hanambara amiko amin'ny fotoana hisehoany, raha misy izany, ireo toe-javatra mety hanimba ny fahasalamako/ny zanako.

Ankalalahana tanteraka no nanekeko/ny zanako handray anjara amin'ity Fikaroana Biomedikaly ity ary fantatro fa manana zo hisitaka ankalalahana koa aho na amin'ny fotoana inona na amin'ny fotoana inona.

Manaiky aho, noho ny filàn'ny Fikaroana ara - Biomedikaly, fa ny Tompon'andraikitra amin'ny fikaroana na ny manampahefana ara-pahasalamana izay miara-miasa amin'ny mpitsabo ahy dia afaka mijery ny antontan-taratasy medikaly momba ahy/ny zanako mba ahafahana mandinika sy manaraka ny fanatanterahana ny fikaroana sy/na ny teny voarakitra, izany dia ao anatin'ny fitandroana tanteraka ny tsiambaratelo

Manaiky aho fa ny antontan-taratasy medikaly momba ahy dia ho ampidirina amin'ny solosaina ho any Tompon'ny fikaroana.

Mazava tsara amiko fa afaka mijery ary manitsy izay voarakitra momba ahy amin'ny fotoana na inona na inona izaho/ny mpitsabo izay omeko alalana hanao izany.

Ny fanekeko handray anjara amin'ny fikarohana dia tsy manala velively ny andraikitr' ireo mpikarakara ny fikarohana ara biomedikaly momba ireo zo rehetra mety ho ahy / zanako izay arovan'ny lalàna manankery eto Madagasikara.

Ho valiako ny fanontaniana rehetra izay apetraka amiko momba ny aretina efa nahazo ahy/ny zanako. Hanaraka ireo fepetra sy toromarika izay nambara tao amin'ny antontan-taratasy fanazavana sy izay omen'ny ekipa medikaly izaho/zanako.

Amin'ny faran'ny fizaham-pahasalamana dia hambara amiko ny vokatry ny fikaroana amin'ny ankapobeny.

Noho izany dia manaiky handray anjara izaho/ny zanako amin'ny Fikaroana Biomedikaly ary hanatanteraka ny fitsaboana izay natolotra ahy

Anarana sy fanampin'anarana ny marary	Anarana sy fanampin'anarana ny ray amandreny/mpiantoka	Anaran' ny Dokotera nanazava
	Rohim-pihavanana	Laharan'ny marary:

SITE SENTINELLE DE :														
PATIENT Nom : N° : Prénom : Age : Sexe : M ou F Adresse du domicile (la plus précise possible) : Poids : Kg Taille : Cm														
ANTIPALLUDIQUES Nom du médicament : CQ Lot N° : Si oui Nom du médicament : Date de la dernière prise : / / Prise antérieure : O ou N														
JOURS Date Signe de danger (O/N) ATCD de fièvre dans les 24 H T° axillaire (°C) DP formes asexuées par µl Traitement (nombre cp) Effets secondaires Observations														
J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14
JOURS Date Signe de danger (O/N) ATCD de fièvre dans les 24 H T° axillaire (°C) DP formes asexuées par µl Traitement (nombre cp) Effets secondaires Observation														
J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J23	J24	J25	J26	J27	J28	
EVALUATION Date : .../.../...														
☐ Echec Thérapeutique (ET) ☐ Réponse Clinique et parasitologique Adéquate (RCPA) ☐ Retrait ☐ Perdu de Vue (PDV)														

FOTOANA FIVERENANA

Dates de rendez vous

Izaho izay manao sonia eto ambany, Atoa, Rtoatompon'andraikitra ny zaza.....monina ao.....dia manamarina fa ny mpitsabo.....dia nanazava tamiko ny fizotry ny fikarohana izay ataon'ny Ministeran'ny Fahasalamana (SLCP) miaraka amin'ny Institut Pasteur de Madagascar mikasika ny fandrefesana sy ny fanaraha-maso ny fandairan'ny fanafody ody tazomoka sy ho fitsaboana ny tazomoka (*Plasmodium falciparum*) tsotra eto Madagasikara.

Manaiky aho fa handray anjara amin'io fikarohana io ary ho tonga amin'izay fotoana fiverenana nomena manaraka eto.

Fizahana	Daty
A1	ny...../...../2006
A2	ny...../...../2006
A3	ny...../...../2006
A7	ny...../...../2006
A14	ny...../...../2006
A21	ny...../...../2006
A28	ny...../...../2006

Afaka manantona ny tobim-pahasalamana aho amin'ny fotoana inona na amin'ny fotoana inona raha toa ka mbola tsy misy fihatsarana ny fahasalamako.

SARAM-PITATERANA

Frais de transport

Izaho izay manao sonia eto ambany, Atoa, Rtoa.....tompon'andraikitra ny zaza.Ramonina ao.....dia manamarina fa ny Dokoteradia nanome ahy ireto saram-pitaterana manaraka ireto ho fanatanterahana ny fandrefesana sy fanaraha-maso ny fandairan'ny fanafody ody tazomoka sy ho fitsaboana ny tazomoka (*Plasmodium falciparum*) tsotra eto Madagasikara.

Izany fikarohana izany dia karakarain'ny Ministeran'ny Fahasalamana (SLCP) sy ny Institut Pasteur de Madagascar.

Daty	Vola noraisina	Sonian'ny marary na ny mpiantoka
A0: ny....../..../2006	1 000 Ariary	
A1: ny....../..../2006	1 000 Ariary	
A2: ny....../..../2006	1 000 Ariary	
A3: ny....../..../2006	1 000 Ariary	
A7: ny....../..../2006	1 000 Ariary	
A14: ny....../..../2006	1 000 Ariary	
A 21:ny....../..../2006	1 000 Ariary	
A 28: ny....../..../2006	3 000 Ariary	

BIBLIOGRAPHIE

- 1 [Bray PG](#), [Ward SA](#), [O'Neill PM](#). Quinolines and artemisinin: chemistry, biology and history. [Curr Top Microbiol Immunol](#). 2005; 295:3-38
- 2 Good, MF. Vaccine induced immunity to malaria parasites and the need of novel strategies. *Trends Parasitol*. 2005; 21:29-34
- 3 Rakotomamonjy. Paludisme à Madagascar : "Retendrika", une plante au secours de la chloroquine! rakotomamonjy@sidsnet.org. 2000
- 4 Gentilini M. Médecine Tropicale. Flammarion, 1993; 1:91-121
- 5 OMS. World Malaria report. OMS. 2005
- 6 Camus D, Slomianny C, Savel. Biologie de Plasmodium. *Encycl-Méd-Chir, Maladies infectieuses*, Paris, 1997 ; 8-507-A-10.
- 7 Charmot G. Histoire du développement des antipaludiques. *Rev Prat Paris*, 1997 ; 47: 244-248.
- 8 Jacquemin P, Jacquemin JL. Parasitologie clinique. Masson, 3^e édition 1987 ; 50-69.
- 9 Hay SI. Climate change and the resurgence of malaria in the East African Highlands. *Nature*. 2002 ; 415 : 905 - 909.
- 10 Fontenille D, Campbell GH. Is *Anopheles mascarensis* a new malaria vector in Madagascar. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1992; 46;1:28-30

- 11 Fontenille D, Lepers JP, Campbell GH, Coluzzi M, Rakotoarivony I. Malaria transmission and vectors biology in Manarintsoa, high plateaux of Madagascar. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.1990; 43 2: 107-115.
- 12 Fontenille D, Lepers JP, Coluzzi M, Campbell GH, Rakotoarivony I, Coulanges P. Malaria transmission and vector biology in Sainte-Marie Island, Madagascar.- Journal of Medical Entomology. 1992; 29;2: 197-202.
- 13 Fontenille D, Rakotoarivony I. Reappearance of Anopheles funestus as malaria vector in Antananarivo region, Madagascar. Trans R Soc Trop Méd. Hyg.1988; 82 : 644-645.
- 14 Arieu F et col. Le poids du paludisme à Madagascar .Arch IMP. 2004
- 15 Mouchet J, Carnevale P, Coosemane. Typologie du paludisme en Afrique. Cahiers Santé. 1993 ; 3 : 220-238.
- 16 Jeanne I et col. Biogéographie de Madagascar. Arch IPM .2003
- 17 Mouchet et col. Stratification épidémiologique du paludisme à Madagascar Arch.IPM 1993; 60 : 50
- 18 Gentilini M, Bernard D. Le paludisme. Méd.Trop. 1986 : 81-108.
- 19 Gentilini M. Le paludisme dans Médecine Tropicale. Paris : Flammarion, 1990 ; 91:122.
- 20 Malvy D, Djossou F, Thiebaut R, Le Bras M. Plasmodies-Malaria. Formes cliniques et diagnostic. Encyclo Méd Chir. Elsevier, Paris. 2000 : 8-507-A-20.
- 21 Mollaret P. Découverte, par Alphonse Laveran de l'agent du paludisme. Constantine, 6 novembre 1880. Nouv Press Méd. 1980 ; 9 : 3055-3063
- 22 Danis M, Mouchet J. Le paludisme. Universités francophones UREF, “MédecineTropicale”, 1991 :60-145.

- 23 Pilly E. Le paludisme, Maladies infectieuses à l'usage des étudiants en médecine et des praticiens. Pub Méd. 1990 :385-397.
- 24 Wery M. Protozoologie médicale. Universités francophones. 1995 : 146-178.
- 25 WHO/HTM/Mal. Susceptibility of Plasmodium falciparum to antimalarial drugs Report on global monitoring, 1996-2004. WHO. Geneva. 2005
- 26 Ochsenbein AF, Zinkernagel,. Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity. Immunology Today. Pub Méd. 2000; 21:624-630.
- 27 Janeway, Travers. The immune system in health and disease. Immunobiology, Garland Science Publishing. 6th edition. New York. 2005
- 28 Lefranc et col Differentiation des lymphocytes T. The International ImmunoGenetics information system (IMGT). Montpellier, France. 2002
- 29 Sakaguchi et col. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. J. Immunol. 1995; 155:1151.
- 30 Bernard Lagardère. Pourquoi le paludisme est-il parfois si grave ? Développement et Santé. 1998 : 138
- 31 Minsan. Politique Nationale de Lutte contre le Paludisme de Madagascar. Minsan. 2005
- 32 Aronsson B, Bengtsson E, Bjorkman A, Pehrson PO, Rombo L, Wahlgren M. Chloroquine resistant *falciparum* malaria in Madagascar and Kenya. Ann Trop Med Parasitol . 1981; 75: 367-373.

- 33 Lepers J P, Deloron P, Moudon JC, Le Bras, Coulanges P. Sudden increase in number of isolates of *Plasmodium falciparum* resistant to chloroquine in Madagascar. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1989; 83 : 491-492.
- 34 Milijaona R, Raharimalala L, Ramambanirina L, Ranaivo L, Jambou R. Augmentation progressive de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux amino-4 quinoléines à Madagascar. Vème Congrès International de Médecine Tropicale de langue française, Grand Baie, Ile Maurice. Arch IPM. 1996
- 35 Ambroise-Thomas P. Traitement du paludisme : prévenir les résistances par les associations d'antipaludiques. Méd Trop, 2000; 603: 219-222.
- 36 Bloland PB, Ettling M, Meek S. Combination therapy for malaria in Africa : hype or hope. Bull OMS, 2000 ; 78;12 :1378-88.
- 37 Mayxay M, et col. Comparaison randomisée de chloroquine plus la sulfadoxine-pyriméthamine contre l'artesunate plus le mefloquine contre l'artemether-lumefantrine dans le traitement de la malaria peu compliquée de falciparum dans la République démocratique des personnes de Lao. : [Clin Infect Dis](#). 2004 ;15; 39 ;8:1139-1147.
- 38 Drabo et col. Représentations pratiques en matière de paludisme chez les personnes en charge des enfants de moins de 5 ans en milieu rural de la province de houet. Sciences et techniques. Science de la santé. 2004 ; 27 : 1
- 39 Delmont et col. Chimiorésistance du paludisme, Difficulté d'aujourd'hui Perspectives vaccinales, Espoir de demain. Médecine d'Afrique Noire. 1990. 37-47
- 40 Yacoub et col. Clinical predictors of malaria and other febrile illnesses in children under five on Pemba Island, Tanzania. Tropical Doctor. 2005; 35; 2: 78-81
- 41 Laventure et col. Le riz source de vie et de mort sur les plateaux de Madagascar. Cahier de Santé. 1996 ; 6 ; 79-86

- 42 Jaureguibery S et col. Sensibilité de *Plasmodium falciparum* dans l'île de Sainte Marie, côte Est de Madagascar : études in vivo et in vitro. Arch IPM. 2000 ; 66 :26-31
- 43 Randrianarivelojosia et col. Réseau d'étude de la Résistance pour pérenniser la surveillance de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques à Madagascar. Arch IPM. 2002;68: 73-78
- 44 Fontenille et col. Malaria transmission and vector biology in Sainte-marie Island,Madagascar. Journal of medical Entomology.1992; 29; 2: 197-202
- 45 Kitua AY; antimalaria drug policy: making systematic change. Lancet. 1999:354
- 46 Anthanase N et col. Efficacité de combinaison thérapeutique avec des dérivés de l'artémisine dans le traitement de l'accès palustre non compliqué au Burundi.Trop Méd. 2005 ; 9 ; 6 : 673-679

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président de Thèse

Signé : Professeur RAMAKAVELO Maurice Philippe

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d' Antananarivo

Signé: Professeur RAJAONARIVELO Paul

Name and Christin Names: **RAMIANDRASOA Andiarajonantenaina Zakaherizo**

Title of Thesis: **VALUATION OF ANTIPALUDICS FOR THE
TREATMENT OF NONE COMPLICATED PALUDISM OF
PLASMODIUM FALCIPARUM IN MORAMANGA**

Classification: Public Health

Number of pages : 54 **Number of tables** : 08 **Number of figures** : 09

Number of annexes : 09 **Number of bibliographic references** : 46

SUMMARY

The paludism of *Plasmodium falciparum* is world-wide flail and remains a greater problem of public health in Madagascar. The good taking in charge of sick passes by a rapid and trust diagnosis and an efficient treatment.

Our study is devoted to the valuation of efficacy of treatments of none complicated paludism of *Plasmodium falciparum*. The goal is to compare the efficacy of these antipaludics in order to bring trust and comparable data for the definite strategy by the National Political in treatment of simple paludism.

Four therapeutical handles have been compared (Chloroquine, Sulfadoxine Pyrimethamine, Amodiaquine and Artesunate Amodiaquine) involving each one from 39 to 42 sick subjects confirmed on a consistent of 28 days after treatment. The study has been led in the region of Moramanga on a period of 5 months. Among 521 suspicious consulting of paludism, 228 are confirmed by the rapid diagnosis test. The result show a failure rate superior of 25% for the Chloroquine. The Sulfadoxine Pyrimethamine and the Amodiaquine are respectively 2,8% and 2,6%. The combination Artesunate Amodiaquine is the most efficient (RCPA 94,8%) in the treatment of of none complicated paludism of *Plasmodium falciparum* in Madagascar agreeably to the OMS protocol of 28 days.

Key-words : Paludism - *Plasmodium falciparum* - Chimiosensibility - Artesimine - Moramanga

Director of Thesis : Professor RAMAKAVELO Maurice Philippe

Assisted by : Doctor DOMARLE Olivier

Author's address : Bloc 49 Ankatso II

Nom et Prénoms : **RAMIANDRASOA Andiarajonantenaina Zakaherizo**

Titre de Thèse: **EVALUATION DES ANTIPALUDIQUES POUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME À *PLASMODIUM FALCIPARUM* NON COMPLIQUÉ À MORAMANGA**

Rubrique: Santé Publique

Nombre de pages : 54 **Nombre de tableaux:** 08 **Nombre de figures** : 09

Nombre d'annexes : 09 **Nombre de références bibliographiques** : 46

RESUME

Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est un fléau mondial et reste un problème majeur de Santé Publique à Madagascar. La bonne prise en charge des malades passe par un diagnostic rapide et fiable, et un traitement efficace.

Notre étude est consacrée à l'évaluation de l'efficacité des traitements du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. L'objectif est de comparer l'efficacité de ces antipaludiques afin d'apporter des données fiables et comparables pour la stratégie définie par la Politique National dans le traitement de paludisme simple.

Quatre bras thérapeutiques ont été comparés (Chloroquine, Sulfadoxine Pyrimethamine, Amodiaquine et Artesunate Amodiaquine) comportant chacun entre 39 et 42 sujets malades confirmés sur un suivi de 28 jours après traitement. L'étude a été menée dans telle région de Moramanga sur une période de 5 mois. Parmi les 521 consultants suspects de paludisme, 228 sont confirmés par test diagnostic rapide. Les résultats montrent un taux d'échec supérieur à 25% pour la Chloroquine. La Sulfadoxine Pyrimethamine et l' Amodiaquine ont respectivement 2,8% et 2,6%.. La combinaison Artesunate/Amodiaquine est le plus efficace (RCPA 94,8%) dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué à Madagascar suivant le protocole OMS de 28 jours.

Mots clés : Paludisme, *Plasmodium falciparum*, chimiosensibilité, Artemisinine, Moramanga

Directeur de Thèse : Professeur RAMAKAVELO Maurice Philippe

Rapporteur de Thèse : Docteur DOMARLE Olivier

Adresse de l'auteur : Bloc 49 Ankatso II