

FACTEURS ÉCOLOGIQUES DE LA RECRUESCENCE DU PALUDISME A MADAGASCAR

Par J. P. LEPERS (*), D. FONTENILLE (*), M. D. ANDRIAMANGATIANA-RASON (*),
P. DELORON (**) & P. COULANGES (*) (***)

RÉSUMÉ

La nouvelle épidémie de paludisme qui s'est abattue sur les Hauts-Plateaux malgaches en 1986-1987 est due à la conjonction d'un certain nombre de facteurs.

Les auteurs, en présentant leurs méthodes de travail, analysent quelques-uns de ces facteurs et surtout ceux touchant les trois protagonistes : l'anophèle, le parasite et l'homme. Ils comparent la situation sur les Hauts-Plateaux avec celle de l'île de Sainte-Marie, sur la côte-est de Madagascar dans laquelle le paludisme est stable.

*En ce qui concerne les vecteurs, le facteur qui semble le plus intéressant est le retour sur les hautes terres d'*Anopheles funestus*, d'où il avait disparu depuis le début des années 50. Dans cette région, *An. arabiensis* semble être le seul représentant du complexe *gambiae* alors que sur la côte-est il s'agit d'*An. gambiae* s.s. Le nombre de piqûres infestantes par homme et par an est faible, inférieur à 1 contre 60 à 70 piqûres infestantes par homme et par an à Sainte-Marie.*

Le parasite a acquis un certain degré de résistance à la chloroquine. Il n'existe pas encore de résistance de type R3 mais moins de 50 % des souches sont sensibles in vivo au traitement par le protocole standard de l'OMS.

Cependant, il semble que l'homme établisse une certaine prémunition mais les marqueurs, témoins de cette protection, sont difficiles à analyser. Ils ont cependant pu être évalués à travers le suivi longitudinal d'un certain nombre de cohortes. L'établissement de la prémunition a pu être mesuré au plan humoral et cellulaire vis-à-vis d'un certain nombre d'antigènes et en particulier les peptides du RESA (Ring infected Erythrocyte Surface Antigen), de la circumsporozoite protein et l'antigène E.

Mots-clés : PALUDISME, ÉPIDÉMIOLOGIE, MADAGASCAR.

SUMMARY

Ecological factors of the new outbreak of malaria in Madagascar.

The new epidemic of malaria which spread on the Madagascar high plateau in 1986-1987 is due to the combination of several factors (some of which are analysed by the authors, especially those related to anopheles, parasite and man).

(*) Unité de Recherche sur le Paludisme, Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274 Tananarive.

(**) INSERM U13, Hôpital Claude-Bernard, 10, avenue Porte-d'Aubervilliers, 75944 Paris Cedex 19.

(***) Manuscrit n° 978. Séance du 8 novembre 1989. Conférence présentée par P. COULANGES à la réunion de la Société de Pathologie Exotique du 8 novembre 1989, dans le grand amphithéâtre de l'Institut Pasteur de Paris, dans le cadre des cours-enseignements.

The authors compare the situations on the high plateau and on St Mary Island, on the East Madagascar Coast, where the malaria is stable.

Concerning the vector, the most interesting fact is the come-back of Anopheles funestus on the high Plateau from which it had disappeared at the beginning of the fifties.

In this area, An. arabiensis seems to be the only representative of the gambiae complex whereas it is An. gambiae s.s. in St Mary Island. The parasite is getting more and more resistant to chloroquine. Nevertheless, man seems to develop protection, but it is difficult to analyse the markers which would prove the protection. However, that protection was assessed, on the humoral and cellular level, against the peptides of the RESA (Ring Infected Erythrocytes Surface Antigen), the circumsporozoite protein and the antigen E.

Key-words: MADAGASCAR, MALARIA, EPIDEMIOLOGY.

Proche du flanc sud-est de l'Océan indien, Madagascar étale sa silhouette massive de 587 000 km² sur une longueur de 1 600 km, du 25^e au 12^e parallèle sud.

La population totale de l'île est évaluée à 10 millions d'habitants et la zone centrale des Hauts-Plateaux en compterait, à elle seule, 4 millions.

Classiquement, les géographes décrivent 4 zones climatiques qui conditionnent 4 faciès épidémiologiques du paludisme.

— Un climat tropical humide toute l'année sur la côte-est, induisant un paludisme stable à transmission permanente.

— Un climat tropical sec sur la côte-ouest, avec une saison humide amenant un paludisme également stable avec une transmission saisonnière longue.

— Un climat semi-aride au sud, avec une transmission saisonnière courte.

— Enfin, la zone des Hauts-Plateaux, au climat tropical d'altitude, sur laquelle le paludisme vient de s'étendre à nouveau et dont leurs facteurs d'extension sont traités ici.

Historiquement, le paludisme a toujours existé sur les côtes et l'expédition coloniale de 1895, débarquant sur la côte-ouest à Majunga, lui a payé un lourd tribut. Par contre, au siècle dernier, les Hauts-Plateaux semblaient indemnes de la maladie; les rois de l'époque, siégeant à Tananarive, se débarrassaient de leurs conseillers encombrants en les expédiant en mission sur la côte est.

Il faut attendre la fin du XIX^e siècle et le début du XX^e pour voir se développer sur les Hauts-Plateaux, une épidémie meurtrière sans doute favorisée par les voies de pénétration nouvelles.

Il semble que, par la suite, l'établissement d'une certaine prémunition associée à une quinisation plus ou moins large des populations, ait entraîné une stabilité de la situation.

Il faut cependant attendre les années 50 pour que des campagnes de désinsectisation et de chloroquinisation viennent à bout du paludisme sur les Hauts-Plateaux qui sont déclarés, au début des années 70, « zone de surveillance » par l'OMS.

Depuis le début des années 80, la situation est mal connue et l'on retrouve dans certains rapports, les termes de « zone hypoendémique à recrudescence saisonnière » répétée d'année en année.

A partir de 1982, l'Institut Pasteur avait pris en charge l'étude des résistances *in vivo* et *in vitro*.

Fin 1986 est créée l'Unité de recherche sur le paludisme. Son rôle est d'étudier une population bien ciblée, en vue de préparer les essais sur le terrain du futur vaccin.

Début 1987, elle se rend compte que la situation a complètement changé (10) et que les chiffres trouvés n'ont qu'un rapport très lointain avec les dogmes exprimés jusque-là.

Dans cet exposé, nous vous présenterons une partie des travaux de l'Unité qui permettent d'appréhender les facteurs favorisants de la nouvelle épidémie sur les Hauts-Plateaux en comparant, parfois, avec des données obtenues sur la côte-est qui sert de référence.

Après un aperçu géographique et climatologique de ces deux régions, nous exposerons les acquisitions nouvelles concernant les vecteurs, les parasites et enfin les réactions humaines dont la conjonction a entraîné la situation actuelle.

Il n'est pas dans notre sujet d'exposer ici les conditions socio-économiques favorisantes; tout le monde les connaît : ce sont les mêmes qui, en d'autre lieu, favorisent la famine, la tuberculose et les autres calamités qui sont l'apanage des pays en voie de développement.

I. CLIMATOLOGIE-GÉOGRAPHIE

— L'île de Sainte-Marie est située à proximité immédiate (6 km) de la côte-est de Madagascar. Elle s'allonge le long de cette côte sur environ 50 km de long, et 5 à 6 km de large, à 120 km au nord de Tamatave.

Il s'agit d'une zone de climat tropical humide, avec des températures moyennes en permanence supérieures à 20° C et des précipitations réparties sur les 12 mois de l'année et supérieures à 2 500 mm/an. Le paludisme y règne à l'état hyperendémique et la transmission y est réputée comme étant continue. Cependant, des études récentes, menées dans cette région par notre équipe entomologique montrent qu'il existe des variations en relation avec la période où il pleut le moins, laquelle va de mai à septembre.

— Sur les Hauts-Plateaux, par contre, le village de Manarintsoa qui compte 1 500 habitants répartis en une dizaine de petits hameaux sur une superficie de 30 km², est situé entre 1 200 et 1 300 m d'altitude, à 15 km à vol d'oiseau au sud-ouest de la capitale.

Ce village, comme toute la zone des Hauts-Plateaux, est soumis à une saison sèche et fraîche de mai à septembre, avec des moyennes de températures minimales inférieures à + 15° C, donc peu favorables au développement des vecteurs et au cycle du parasite chez le moustique. D'octobre à avril, la saison est beaucoup plus humide et chaude, correspondant d'ailleurs à la période de recrudescence annuelle du paludisme.

II. LES ANOPHÈLES

A. Méthodes de travail en entomologie.

L'équipe de l'Institut Pasteur de Madagascar s'intéresse en particulier aux anophèles adultes.

Elle ne s'est pas focalisée sur les larves ni les gîtes larvaires car ils sont connus et, par ailleurs, on sait depuis 15 ans que l'action sur les larves n'est pas très efficace alors que la lutte anti-imago a fait ses preuves.

La larve d'*Anopheles funestus* est très farouche et son gîte préférentiel est la rizière avec du riz mature amenant de l'ombre. Elle est difficile à trouver.

La larve d'*Anopheles gambiae* préfère les gîtes temporaires, flaques, petites mares, rizières venant d'être mises en eau. On sait qu'elle disparaît rapidement dans les gîtes anciens à cause de la concurrence des autres larves de moustique.

L'étude des imago se fait selon plusieurs modes :

- capture de nuit sur homme à l'intérieur et à l'extérieur des habitations;
- capture de la faune résiduelle, le matin, après pulvérisation d'insecticide à effet knock-down comme le pyrèthre;
- capture dans les puits de Muirhead-Thomson.

La détermination des espèces se fait selon la méthode classique. Depuis septembre 1988, la recherche des sporozoïtes se fait par une méthode ELISA utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques d'espèce plasmodiale, fournis par le CDC d'Atlanta.

Elle remplace avantageusement la classique dissection des glandes salivaires qui était lourde à mettre en œuvre et ne précisait pas l'espèce plasmodiale en cause.

L'étude du complexe *gambiae* se fait en collaboration avec M. COLUZZI de l'Institut Pasteur de Rome par cytogénétique, et F. COLLINS du CDC d'Atlanta par PCR et sonde DNA.

Enfin, l'analyse des repas sanguins, à la recherche de l'espèce animale sur laquelle s'est gorgée l'anophèle est réalisée à l'Institut Pasteur de Madagascar par une méthode ELISA.

B. Résultats.

1) Sur les Hauts-Plateaux.

a) En 1987, de janvier à avril, de courts sondages mettent en évidence le retour d'*An. funestus* sur les Hauts-Plateaux alors qu'il n'avait pas été retrouvé depuis 1952. Par ailleurs, cette première étude tend à démontrer que le niveau de transmission est faible (7, 8).

b) En 1988, une enquête beaucoup plus complète (6), menée d'octobre à juillet, confirme la présence d'*An. funestus* et ce faible niveau de transmission.

An. gambiae, s. l. pique dès le début de la nuit, surtout à l'extérieur, et il est présent de fin octobre à juillet.

An. funestus semble piquer toute la nuit et il est présent dès octobre.

c) Enfin, en 1989, une enquête longitudinale est effectuée à Manarintsoa sur les Hauts-Plateaux et à Sainte-Marie sur la côte-est.

A Manarintsoa, sur 704 nuits-homme, de novembre 1988 à octobre 1989, 1 535 *An. gambiae*, s. l. et 87 *An. funestus* ont été capturés. *An. arabiensis* semble seul présent et est très zoophile. L'indice sporozoïtique (IS) observé pour la saison de transmission est de 0,12 % pour *An. gambiae* s. l. et de 0,52 % pour *An. funestus*. Le risque *r* d'inoculation est d'environ 0,62 pour la saison

de transmission. *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae* ont été retrouvés chez les vecteurs. L'étude d'un autre village, près de Tananarive, nous a permis de montrer qu'*An. funestus* pouvait cependant avoir un rôle prépondérant : en mars 1989, 6 *An. funestus* ont été capturés par homme par nuit (17).

A Sainte-Marie, 7 919 *An. gambiae* s. s. et 309 *An. funestus* ont été capturés en 578 nuits-homme. L'anthropophilie est proche de 100 %. Les mois de novembre à mars sont les plus favorables à la transmission avec 1,1 piqûre infestante par homme et par nuit en décembre et janvier, contre une par mois, ou moins, en saison fraîche. Les 4 espèces plasmodiales ont été retrouvées chez les vecteurs. Le risque *r* d'inoculation mensuel est toujours proche de 1 sauf pour les mois de juillet à octobre où il est plus faible. L'IS varie de 3,5 % à 0 % selon les mois.

III. LE PARASITE ET SA SENSIBILITÉ À LA CHLOROQUINE

Sur les Hauts-Plateaux malgaches et à Sainte-Marie, les 4 espèces plasmodiales sont présentes mais *P. falciparum* est, de loin le plus fréquent. A Manarintsoa, il est présent sur 75 % des gouttes épaisses positives et sur 97 % à Sainte-Marie.

Comme dans de nombreux pays où il sévit, ce parasite a acquis à Madagascar un certain degré de résistance à la chloroquine.

La résistance soupçonnée cliniquement dès 1975 a été confirmée en 1981 par une équipe suédoise.

Jusqu'en 1988, des études ponctuelles ont été faites en divers points de l'île; elles ont confirmé une répartition homogène de la résistance (3). Mais le niveau est faible avec environ 10 % de souches résistantes *in vivo* comme *in vitro*.

Depuis 1987, l'Unité de recherche sur le paludisme étudie régulièrement le phénomène à Manarintsoa, sur les Hauts-Plateaux et à Sainte-Marie sur la côte-est.

A. Méthodes de travail.

1) *In vivo*.

L'étude de la sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine se fait selon un protocole proche du protocole standard de l'OMS chez des sujets n'ayant pas pris des antipaludéens et présentant un test urinaire de Bergqvist négatif.

Une dose totale de 25 mg/kg de chloroquine est administrée en 3 jours : 10 mg/kg à J0 et J1 et 5 mg/kg à J2.

Un contrôle clinique, un frottis et une goutte épaisse sont pratiqués quotidiennement jusqu'à J7 et un ultime contrôle a lieu à J14.

Les souches sont définies selon la terminologie suivante :

- S : pas de recrudescence parasitaire à J14;
- R1 : disparition des parasites décelables à la goutte épaisse mais recrudescence avant J7;
- R2 : diminution notable des parasites sans disparition complète;
- R3 : diminution très peu marquée, voire augmentation de la parasitémie;

— S/R1 : recrudescence parasitaire entre J7 et J14; ces souches peuvent être de type S (il y a eu réinoculation) ou de type R1 tardif.

Depuis 1989, pour les souches R1 et R2, un dosage de chloroquinémie est effectué en HPLC par F. VERDIER à l'INSERM U13, pour contrôler à J3 ou J4 que la concentration sanguine est compatible avec un traitement efficace. Nous étudions également la pharmacocinétique de la chloroquine par cette méthode.

D'autres molécules sont également étudiées *in vivo* (12) :

- la chloroquine à la dose totale de 35 mg/kg,
- l'amodiaquine à la dose totale de 25 mg/kg,
- la quinine *per os* selon diverses posologies.

2) *In vitro*.

L'étude de la sensibilité des souches se fait par le semi-microtest de LE BRAS et DELORON, dans sa version isotopique utilisant l'hypoxanthine tritiée. Ce test permet également l'étude des autres molécules, en particulier la quinine et la méfloquine.

B. Résultats.

Deux constatations s'imposent.

Il n'y a pas de résistance *in vivo* de type R3. Actuellement, la chloroquine administrée à la dose totale de 25 mg/kg agit dans tous les cas, sur la clinique avec disparition de la fièvre et sur la parasitémie. Cette molécule peut donc continuer à être administrée au malade en traitement de première ligne (prophylaxie de la mortalité).

Par contre, on observe une aggravation de la situation (11, 13) en ce qui concerne les autres types de résistance. L'année charnière est 1988. Cette aggravation est confirmée *in vitro*. Actuellement, moins de la moitié des malades guérissent définitivement (ou tout au moins sont encore guéris à J14). Les autres sont ou seront à nouveau malades à compter du deuxième septennaire de leur première atteinte. En 1989, sur 123 malades soumis au protocole *in vivo*, 40,7 % présentent une sensibilité de type S, 34,8 % de type SR1, 13,8 % une résistance de type R1 et 11,4 % de type R2. En 1988, *in vitro*, sur 104 souches étudiées, 29 soit 27,9 % étaient résistantes à la chloroquine, la concentration inhibitrice de chloroquine pour 50 % des parasites étant supérieure à 100 nanomoles par litre.

Les résultats obtenus sur les Hauts-Plateaux et à Sainte-Marie sont tout à fait comparables et ne diffèrent pas significativement.

Par rapport à l'optimisme modéré qui fait suite à l'absence de résistance de type R3. Il convient d'être assez inquiet pour l'avenir. En effet, de moins en moins de souches sont sensibles et la pression médicamenteuse créée depuis novembre 1988, par la mise à disposition des populations de chloroquine à bas prix, en quantité suffisante, doit faire craindre pour l'avenir l'apparition de souches de type R3.

3) *Autres molécules étudiées*.

Il faut noter l'efficacité actuelle de l'amodiaquine à la dose totale de 25 mg/kg. La différence d'efficacité entre les deux amino-4-quinoléines est classique en zone d'émergence modérée de la résistance.

On note, par ailleurs, la relative inefficacité d'une dose plus forte de chloroquine (35 mg/kg).

Les sels de quinine administrée *per os* selon divers protocoles thérapeutiques ont par contre une excellente efficacité (2, 5, 12).

IV. L'HOMME DES HAUTS-PLATEAUX ET SES RÉACTIONS FACE À L'AGRESSION PARASITAIRE

On peut supposer qu'au début des années 80, il n'existait pas ou peu de prémunition contre le paludisme dans la population des Hauts-Plateaux. La nouvelle épidémie qui s'est abattue en 1986-1987 sur cette région a eu des effets désastreux et depuis cette date, nous essayons d'étudier le plus grand nombre de paramètres permettant d'élucider ce phénomène, il faut le dire, assez rare.

A. Méthodes de travail.

A compter de mars 1987, nous avons installé à Manarintsoa un petit dispensaire antipaludéen qui ne fonctionnait que quelques jours par mois.

A partir de janvier 1988, nous avons pu y installer un médecin à plein temps.

L'étude du paludisme et de ses manifestations se fait selon divers protocoles permanents qui permettent de recueillir des données parasitologiques ainsi que des sérums, des souches plasmodiales et des lymphocytes.

Que ce soit dans le suivi des consultants ou dans celui de diverses cohortes, tous les sujets subissent un examen clinique avec recherche de la splénomégalie, prise de la température axillaire, frottis et goutte épaisse.

Pour les malades, le diagnostic est assuré sur place par examen microscopique sur frottis.

Actuellement, nous disposons de quelques 6 000 sérums référencés en provenance de Manarintsoa. Outre le paludisme, d'autres pathologies comme les maladies virales et les diarrhées sont étudiées.

C'est ainsi que deux souches de grippe B ont été isolées à Manarintsoa en mars 1989 et que nous avons pu constater 14,7 % de séroconversion anti-West Nile entre décembre 1988 et juillet 1989, les épisodes fébriles dus à ces viroses venant compliquer l'étude des fièvres dans le paludisme.

De même l'étude des sérologies syphilitiques, chez les enfants de moins de 10 ans, n'a pas montré de positivité, par contre 19,5 % d'entre eux possèdent des anticorps anti-HBc.

Par ailleurs, pour certaines populations parfaitement ciblées, divers paramètres biologiques sont étudiés, tels les groupes sanguins, en particulier le système Duffy, les constantes érythrocytaires, le dosage de la G6PD, qui permettent de choisir les populations pour tel ou tel protocole.

B. Les résultats.

Quelques données tendent à montrer que, malgré le faible taux d'inoculation mis en évidence par les études entomologiques, il a pu se développer dans cette

zone des Hauts-Plateaux, une épidémie sévère. Dans ces conditions, il se crée quand même un certain niveau de prémunition.

1) Chez les consultants.

Avant de présenter les résultats obtenus par l'étude des malades (15) qui se sont présentés au dispensaire de janvier à juin 1988, il est important de noter l'influence de notre action sur la mortalité de ce village.

En 1985, il y a eu 22 décès, 45 en 1986, 84 en 1987 et seulement 12 en 1988 alors que cette année-là, la mortalité d'un village voisin n'a pas varié.

En 1987, pendant notre absence, le Taux Moyen Mensuel de Mortalité (TMMM) était de 12 pour mille. Lorsque notre présence est temporaire (une semaine par mois) et que nous traitons tous les paludéens par la chloroquine, le TMMM tombe à 3,8 pour mille pour n'être plus que 0,66 pour mille lorsque nous sommes présents en permanence pendant la recrudescence saisonnière. En 1988 et en 1989, nous n'avons enregistré dans le village aucun décès par paludisme.

Le nombre mensuel de consultants qui se sont présentés les 6 premiers mois de 1988 passe par un pic au mois de mars-avril. Pendant cette période, il y a eu en moyenne 1,43 accès palustre par habitant.

L'index parasitaire des consultants est globalement de 73,6 %, mais il existe des variations et en mars-avril, il avoisine 90 %. Par ailleurs, toutes les tranches d'âge sont touchées.

Les index spléniques (IS) sont également très marqués de 50 à 90 % sauf dans la tranche d'âge de plus de 15 ans où ils sont compris entre 15 et 30 %. La rate des adultes réagit probablement moins bien que celle des enfants. Il peut aussi exister une mémoire de la prémunition remontant avant les années 70 mais ceci n'est qu'une hypothèse difficile à prouver.

Les mêmes données se retrouvent en comparant les IP et les IS des enfants de 2 à 9 ans qui sont toujours supérieurs à 60 % avec pour les IP un pic en avril à 84 %, suivi du pic des IS en mai à 88 %.

Quelques signes sont en faveur de l'apparition d'une prémunition (9, 14) pendant cette période :

— l'étude de la moyenne géométrique des densités parasitaires (MGDP) chez les malades montre que celles-ci décroissent à partir de mai où elle est supérieure à 10 000 pour devenir inférieure à 4 000 en juin;

— de même, l'étude de la moyenne des fièvres chez les sujets atteints par *Plasmodium falciparum* et chez ceux qui en sont indemnes, montre que si les courbes sont très divergentes en janvier avec plus de 1° C d'écart, elles tendent à se rejoindre pour finalement se confondre en juin.

2) Le suivi d'une cohorte de 230 enfants scolarisés d'octobre 1987 à octobre 1989 tend à confirmer l'élaboration lente mais réelle de cette prémunition.

Les index parasitaires et gamétoctaires tendent à chuter, mais ce qui est plus significatif est la diminution importante des MGDP qui passent de 1 400 en mai 1988 à 100 en octobre 1989, en diminution légère, même en période de transmission maximale.

L'étude de tous les sérums en IFI, à la recherche des anticorps totaux, confirme que la quasi-totalité des enfants est atteinte sans variation notable dans le temps.

Par contre, en immunofluorescence modifiée (MIFA), qui met en évidence les anticorps anti-RESA (Ring infected Erythrocyte Surface Antigen) qui auraient un rôle protecteur (1), il semble que ceux-ci s'élaborent à la fin de la saison de transmission maximale au mois de mai avec 35 à 40 % de sérums positifs, pour diminuer ensuite avec seulement 20 à 25 % de sérums positifs en janvier.

3) Une cohorte de 110 individus de plus de 10 ans a été suivie hebdomadairement de janvier à juin 1988. Chaque semaine, chaque sujet subit un examen clinique, un frottis et une goutte épaisse. Tous les 15 jours, un sérum est prélevé et tous les mois, des lymphocytes.

Pendant cette période, le nombre d'accès palustres par sujet est de $2,1 \pm 0,8$, chiffre qui confirme celui trouvé sur les consultants ainsi que le taux de transmission trouvé par l'équipe entomologique.

L'étude en IFI et MIFA des sérums de ces sujets voit les moyennes géométriques croître régulièrement pendant les 6 mois, variant de 1 000 à 2 700 pour les anticorps totaux et de 2,5 à 6 pour les anticorps anti-RESA.

La recherche en ELISA d'une réaction anticorps spécifique contre les peptides répétitifs synthétiques du RESA ainsi que contre la circumsporozoïte, ne montre pas d'évolution significative dans le temps.

Le dosage des récepteurs solubles de l'interleukin-2 (4) est très parlant. Cette lymphokine jouerait un rôle important dans la réponse cellulaire comme régulatrice de la prolifération des lymphocytes T.

Au cours de la réponse immunitaire, une forme soluble des récepteurs de l'IL2, habituellement située à la surface des lymphocytes T est relarguée, et peut être détectée dans le milieu de culture ou le sérum.

Le rôle exact des récepteurs solubles n'est pas connu, mais son augmentation a été constatée dans de nombreuses maladies et en particulier dans les parasitoses ainsi que le paludisme. Il existe une augmentation significative des récepteurs solubles de l'IL2 chez les sujets présentant un paludisme, qu'il soit à *Plasmodium falciparum* ou à *Plasmodium vivax*, qu'il soit asymptomatique ou avec des signes cliniques.

Des dosages effectués 2 semaines avant, au moment de l'accès et 2 semaines après, chez des sujets atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum*, à *Plasmodium vivax* montrent dans tous les cas une élévation marquée du taux au moment de l'accès, très rapidement suivie d'une normalisation.

Des dosages de Tumor Necrosis Factor (TNF) et d'interféron γ sont en cours sur ces mêmes malades.

Les lymphocytes isolés ont été testés par un Test de Transformation Lymphoblastique (TTL) vis-à-vis de mitogènes non spécifiques : phytohémagglutinine, candidine, pokweed, streptokinase-streptodornase et surtout vis-à-vis d'antigènes spécifiques de *Plasmodium falciparum* : peptides répétitifs du RESA, C. S. protéine, AgE et Ag schizonte complet.

Au début du protocole, 43,8 % à 56,5 % des lymphocytes répondent aux peptides du RESA ainsi qu'à la C. S. protéine. Par contre, seulement 10,5 % sont répondeurs avec l'antigène E.

Les variations sont ensuite marquées mais la totalité des résultats n'a pas encore été exploitée statistiquement.

Les réactions d'une population soumise à une nouvelle agression parasitaire, si elles sont faciles à constater par l'étude de divers indices paludométriques classiques, ainsi que par des tests sérologiques simples, sont extrêmement complexes à analyser. C'est pourquoi nous allons poursuivre, dans les années qui viennent, l'étude aux niveaux cellulaire et moléculaire de cette situation rarement rencontrée.

- 4) *Le suivi de 600 individus* qui représentent la totalité des habitants de 5 hameaux de Manarintsoa de novembre 1988 à novembre 1989 a permis de préciser l'évolution de l'épidémie dans ce village et surtout de confirmer la très grande hétérogénéité du paludisme dans la région des Hauts-Plateaux. Les données parasitologiques et cliniques sont comparées aux données entomologiques recueillies pendant la même période et ont permis de définir le niveau de transmission dans cette région (16).
- 5) *Le suivi trimestriel d'une cohorte de 600 enfants de 5 à 15 ans* scolarisés dans l'île de Sainte-Marie montre en comparaison qu'il existe très peu de variations dans l'année. Le niveau de transmission est beaucoup plus élevé que sur les Hauts-Plateaux.

CONCLUSION

Ceci n'a été qu'une vue partielle de nos activités. La recrudescence du paludisme à Madagascar ne concerne que les Hauts-Plateaux et elle est due à un ensemble de facteurs écologiques dont la conjonction a abouti à une situation dont vous avez pu apprécier en son temps le catastrophisme médiatique. Il faut retenir les points suivants comme facteurs favorisant :

- la réapparition d'*An. funestus*, excellent vecteur, et le rôle d'*An. arabiensis*;
 - l'apparition depuis 1975 d'un certain degré de résistance du parasite;
 - l'absence quasi-totale de prémunition des populations à la suite de l'éradication du paludisme dans cette région;
 - l'absence quasi-totale d'antimalariques sur les Hauts-Plateaux, le peu qui existait étant à des prix beaucoup trop élevés pour le revenu de la masse paysanne.
- Le tout dans un contexte socio-économique très dégradé.

Depuis novembre 1988, les autorités malgaches aidées par diverses organisations internationales dont la banque mondiale et l'OMS ont mis en œuvre une politique de lutte qui semble donner de bons résultats : pulvérisations intradomestique de DDT et chloroquinisation en thérapeutique des accès fébriles.

Nous venons de voir que le paludisme des Hauts-Plateaux représente un équilibre fragile, ne serait-ce que par le faible taux d'inoculation. Par ailleurs, la chloroquine, malgré la baisse de sensibilité du parasite, reste toujours cliniquement active. Enfin, il est bien réel qu'une certaine prémunition se crée même en l'absence de nombreuses piqûres infestantes. On peut donc espérer, comme le disait J. MOUCHET dans son rapport d'expertise que « les populations de moustiques risquent d'être fortement déstabilisées, voire éliminées, par les traitements

intradomiciliaires au DDT comme cela s'est produit de 1950 à 1954 ». Par ailleurs, en citant toujours le même auteur, « les traitements insecticides, en diminuant la morbidité, diminueraient la pression médicamenteuse et les risques de sélection de la résistance à la chloroquine et éventuellement aux autres produits ».

Ce travail a bénéficié d'une aide de la Tropical Pathology Society et de l'AUPELF.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASTAGNEAU (P.), LEPERS (J. P.), CHOUGNET (C.), GAUDEBOUT (C.), HATIN (I.), BAILLY (E.), COULANGES (P.) & DELORON (P.). — Antibody to the Ring-Infected Erythrocyte Surface Antigen (RESA): predictive value of protection in a rural community in Madagascar. *38th Ann. Meet. Am. Soc. Trop. Med. Hyg.*, Honolulu, USA, 1989.
2. CHOUGNET (C.), LEPERS (J. P.), DELORON (P.), VERDIER (F.), RAMANAMIRIJA (J. A.), JAUREGUIBERRY (G.) & COULANGES (P.). — Efficacy of a 3-day oral quinine treatment for *P. falciparum* malaria in Madagascar. *37th Ann. Meet. Am. Soc. Trop. Hyg.*, Washington, USA, 1988.
3. COULANGES (P.), LE BRAS (J.), DELORON (P.), RAMANAMIRIJA (J. A.), BIAUD (J. M.) & MARCHAIS (H.). — Étude *in vivo* et *in vitro* de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à Madagascar, 1982-1986. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1987, **53**, 63-76.
4. DELORON (P.), LEPERS (J. P.) & COULANGES (P.). — Evolution of the levels of interleukin-2 soluble receptors during *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria. *J. Clin. Microbiol.*, 1989, **27**, 1887-1889.
5. DELORON (P.), LEPERS (J. P.), VERDIER (F.), CHOUGNET (C.), RAMANAMIRIJA (J. A.), ANDRIAMANGATIANA-RASON (M. D.), COULANGES (P.) & JAUREGUIBERRY (G.). — Efficacy of a 3-day oral regimen of a quinine-quinidine-cinchocine association (Quinimax) for treatment of *falciparum* malaria in Madagascar. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1989, **83**, 751-754.
6. FONTENILLE (D.), RAKOTOARIVONY (I.) & LEPERS (J. P.). — Résultats entomologiques du programme paludisme de l'Institut Pasteur sur les Hauts-Plateaux malgaches, en 1987-1988. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1989, **56**, 1, 275-286.
7. FONTENILLE (D.), RAKOTOARIVONY (I.), RAJAONARIVELO (E.) & LEPERS (J. P.). — Étude des *Culicidae* dans le firaisam-pokontany d'Ambohimanjaka aux environs de Tananarive. Résultats d'une enquête longitudinale, en particulier sur la transmission vectorielle du paludisme. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1988, **54**, 1, 231-243.
8. FONTENILLE (D.) & RAKOTOARIVONY (I.). — Reappearance of *Anopheles funestus* as a malaria vector, in the Antananarivo region, in Madagascar. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1988, **82**, 644-645.
9. LEPERS (J. P.), DELORON (P.), ANDRIAMANGATIANA-RASON (M. D.), RAMANAMIRIJA (J. A.) & COULANGES (P.). — Clinical impact of *Plasmodium falciparum* malaria in a rural area of the Highland Plateaux of Madagascar. *WHOMAL*, 1989, **89**, (sous presse).
10. LEPERS (J. P.), DELORON (P.), FONTENILLE (D.) & COULANGES (P.). — Reappearance of *falciparum* malaria in Central Highland Plateaux of Madagascar. *The Lancet*, March 12, 1988, 586.
11. LEPERS (J. P.), DELORON (P.), MOUDEN (J. C.), LE BRAS (J.) & COULANGES (P.). — Sudden increase in *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine in Madagascar. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1989, **83**, 491-492.
12. LEPERS (J. P.), DELORON (P.), ANDRIAMANGATIANA-RASON (M. D.), RAMANAMIRIJA (J. A.) & COULANGES (P.). — Sensibilité de *Plasmodium falciparum* à divers antimalariques. Étude en 1988 dans un village des Hauts-Plateaux malgaches. *Bull. Soc. Path. Ex.* (sous presse).

13. LEPERS (J. P.), RAMANAMIRIJA (J. A.), RANDRIASAMIMANANA (J. R.), RAMANANDRAIBE (L. M.), RAHELIMALALA (R. S.), PASCAL (R.) & COULANGES (P.). — Le paludisme dans l'île de Sainte-Marie en 1988. Approche épidémiologique. Sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1989, **56**, 1, 131-142.
14. LEPERS (J. P.), DELORON (P.), ANDRIAMANGATIANA-RASON (M. D.), RAMANAMIRIJA (J. A.) & COULANGES (P.). — Newly transmitted *Plasmodium falciparum* malaria in the central Highland Plateaux of Madagascar : assessment of its clinical impact in a rural community. *Bull. WHO*, 1989 (sous presse).
15. LEPERS (J. P.), ANDRIAMANGATIANA-RASON (M. D.), RAMANAMIRIJA (J. A.), DELORON (P.) & COULANGES (P.). — Le paludisme en 1988 dans un village des Hauts-Plateaux malgaches. Données épidémiologiques. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1989, **56**, 1, 97-130.
16. LEPERS (J. P.), FONTENILLE (D.), DELORON (P.), ANDRIAMANGATIANA-RASON (M. D.) & COULANGES (P.). — Transmission and epidemiology of malaria in Madagascar. *38th Ann. Meet. Am. Soc. Trop. Med. Hyg.*, Honolulu, USA, 1989.
17. SEVERINI (C.), FONTENILLE (D.) & RAMIAKAJATO (M. R.). — Importance d'*Anopheles funestus* dans la transmission du paludisme au hameau de Mahitsy, à Tananarive, Madagascar. Soumis à *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1990, **83**, 114-116.