Biodiversité du paludisme dans le monde

Jean Mouchet
Pierre Carnevale
Marc Coosemans
Jean Julvez†
Sylvie Manguin
Dominique Richard-Lenoble
Jacques Sircoulon



John Libbey EUROTEXT

Impact malaria

Biodiversité du paludisme dans le monde

ISBN 2-7420-0452-1

Éditions John Libbey Eurotext
127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France
Tél : 01 46 73 06 60
E-mail : contact@john-libbey-eurotext.fr
Site internet : http://www.john-libbey-eurotext.fr

John Libbey Eurotext Limited
42-46 High Street
Esther, Surrey, KT 10 9QY
United Kingdom

CIC Edizioni Internazionali
Corso Trieste 42
00198 Roma, Italia
Tel : (39) 06 841 26 73

© 2004, John Libbey Eurotext, Paris

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du Droit de Copie, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Biodiversité du paludisme dans le monde

Jean Mouchet

Pierre Carnevale
Marc Coosemans
Jean Julvez †
Sylvie Manguin
Dominique Richard-Lenoble
Jacques Sircoulon

John Libbey EUROTEXT

Carnevale Pierre, Docteur en Sciences, Directeur de Recherche, Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier, France.

Coosemans Marc, Docteur en Sciences, Professeur, Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers, Belgique.

Julvez Jean (†), Docteur en Médecine, Docteur en Sciences, Inspecteur Général de la Santé.

Manguin Sylvie, Docteur en Sciences, Directeur de Recherche, Centre de Biologie et de Gestion des Populations, Institut de Recherche pour le Développement, Montferrier-sur-Lez, France.

Mouchet Jean, Pharmacien, Inspecteur Général de Recherche Honoraire à l'Institut de Recherche pour le Développement, Paris, France.

Richard-Lenoble Dominique, Docteur en Médecine, Professeur à la Faculté de Médecine, Service de Parasitologie et Médecine Tropicale, Tours, France.

Sircoulon Jacques, Docteur en Hydrologie, Ingénieur, Institut de Recherche pour le Développement, Saint-Germain-en-Laye, France.

Avec la collaboration technique de **Michèle Guillet** et **Valérie Delplanque**
et l'apport technique du docteur **Umberto d'Alessandro**

Avant-propos

Les « fièvres intermittentes » avaient été décrites par Hippocrate au Ve siècle av. J.-C. et par Celse au premier siècle de notre ère ; depuis le XVIIe siècle, on savait les combattre par l'administration d'écorce de quinquina. Mais le halo mystérieux qui les entourait ne s'est déchiré qu'en 1880 avec la découverte de leur agent pathogène, le *Plasmodium*, par Alphonse Laveran. Dans la décennie qui suivit, le cycle du parasite fut élucidé en Inde par Ross et en Italie par Grassi *et al.* Ces avancées montraient la liaison étroite entre la maladie et le « milieu » par l'intermédiaire des anophèles.

Les Grandes Découvertes montrèrent que les fièvres n'étaient pas l'apanage de l'Europe et du Bassin méditerranéen mais qu'elles sévissaient dans la plupart des zones tropicales. L'Afrique était considérée, jusqu'au XIXe siècle, comme le « pays des fièvres, tombeau de l'homme blanc » où seuls s'aventuraient quelques trafiquants, quelques missionnaires et quelques explorateurs. L'arrivée des militaires et des administrateurs coloniaux se fit sous « perfusion de quinine ». L'Asie représentait un mélange de zones insalubres – les forêts de montagne – et de plaines saines densément peuplées. L'Amérique, peu après sa « découverte », fut la proie du paludisme introduit par les esclaves africains.

À partir de 1880, les connaissances sur la biologie des parasites et des vecteurs, ainsi que sur l'épidémiologie et la chorologie de la maladie, avancèrent à pas de géant. En 1930, Hackett estimait que le paludisme était arrivé à son acmé. Toutes les zones propices à la réalisation du cycle du parasite étaient impaludées.

En Europe et en Amérique du Nord, l'augmentation du niveau de vie et l'amélioration de l'habitat avec la séparation des locaux de stabulation entraînaient, dès la fin du XVIIIe siècle, une régression spontanée des fièvres. Mais le paludisme restait très vivace dans les péninsules et les îles de la Méditerranée : Italie, Balkans, Corse, Sardaigne, Sicile, Chypre. La lutte antipaludique s'organisa alors en fonction des connaissances de l'époque : traitement et prévention par la quinine, zooprophylaxie, lutte antilarvaire par drainage et traitement chimique des gîtes. Les résultats obtenus en Italie, par exemple, réduisirent l'incidence des cas de 80 % avant 1940 ; ils furent notables en Europe du Sud, aux Pays-Bas, en Afrique du Nord ou aux États-Unis, mais les essais en Afrique sub-saharienne, et dans le monde tropical en général, furent loin d'être concluants.

Il fallut attendre 1945 et la fin de la Seconde Guerre mondiale pour que la lutte antipaludique trouvât un nouveau souffle avec la découverte des insecticides de synthèse et, notamment, du DDT. À partir de 1955, pendant la période euphorique de l'éradication, la plupart des pays sur tous les continents, sauf l'Afrique tropicale, bénéficièrent de programmes de lutte. Le paludisme fut éradiqué dans un certain nombre de pays mais, surtout, les surfaces impaludées et la prévalence de la maladie chez leurs habitants diminuèrent de plus de 70 %. Cependant, dès 1962, il apparaissait, dans les zones pilotes d'Afrique de l'Ouest, que l'arrêt de la transmission du paludisme était impossible par les moyens alors disponibles (Cavalié et Mouchet, 1962). Mais l'Afrique n'ayant pas été incluse dans le Programme mondial d'éradication, ces observations trouvèrent peu d'échos dans les organisations internationales. Au cours de la décennie 1960-1970, de nombreux pays éprouvèrent des difficultés à réaliser les programmes d'éradication qui se prolongeaient au-delà des délais envisagés.

En 1969, au Congrès international de Médecine tropicale et du paludisme de Téhéran, Gabaldon, un des pères de l'éradication, constata qu'il n'était pas possible d'atteindre cet objectif dans son propre pays, le Venezuela. Sa déclaration ne fut pas une surprise pour tous ceux qui avaient travaillé en Afrique, mais elle fit l'effet d'une bombe. En 1970, l'OMS décida de remplacer la stratégie d'éradication par une stratégie de « contrôle » (anglicisme qui devrait se traduire par « lutte »), étant entendu que l'éradication restait l'objectif final.

À partir de 1970, et surtout de 1975, les programmes d'éradication furent donc progressivement abandonnés et remplacés par des programmes de lutte mal définis. Pendant les vingt années qui suivirent ces tergiversations, le nombre de cas de paludisme augmenta jusqu'à atteindre plusieurs millions annuels hors d'Afrique.

En 1992, un Programme mondial de Lutte contre le paludisme fut proposé à la Conférence ministérielle d'Amsterdam. Il était basé sur une stratégie adaptée à l'épidémiologie, à l'écologie et aux capacités socio-économiques des différents pays ; la lutte était fondée sur le diagnostic et la prise en charge des malades, la prophylaxie des groupes à risque, la protection individuelle et la lutte antivectorielle, ainsi que sur la prévention et la lutte contre les épidémies ; elle s'appuierait sur la formation des personnels.

En 1999, l'OMS a lancé le programme *Roll Back Malaria* (faire reculer le paludisme) dont l'objectif premier est de diminuer, voire de supprimer, la mortalité par paludisme en appliquant les directives du Programme mondial de Lutte contre le paludisme.

Il est encore trop tôt pour évaluer les résultats de cette stratégie dont l'instauration se révèle difficile pour des raisons financières, un obstacle chronique, et par manque de personnel qualifié et surtout motivé. La tiédeur de la volonté politique affirmée mais moins fréquemment concrétisée constitue également un frein important. On a même assisté récemment à la réémergence de *Plasmodium vivax* dans des zones éradiquées, lors du démantèlement de l'ex-URSS ainsi qu'en Corée du Sud et surtout du Nord ; cette réémergence est un marqueur des déstructurations sanitaires.

Faire ressortir la variabilité de l'épidémiologie du paludisme sur la planète est le but de notre ouvrage. Chaque pays, voire chaque région, est marqué par la présence de vecteurs très contingents des conditions écologiques qui leur imposent une saisonnalité et des localisations géographiques précises ; en même temps, l'abondance de ces vecteurs, leur compétence et leur capacité vectorielle modulent l'endémicité. Nous avons retenu le terme de biodiversité, car c'est la présence de certaines espèces, voire de certaines « formes », d'anophèles qui, en fin de compte, détermine en grande partie l'intensité de la maladie dont les formes cliniques constituent la partie émergée de l'iceberg. Nous avons introduit le terme de « faciès » ou « strates » épidémiologiques pour regrouper les régions dans lesquelles les mêmes vecteurs provoquent un même niveau d'endémicité et entraînent la même morbidité, voire mortalité, palustre. Cet exercice a été appliqué à l'Afrique mais n'a pu être généralisé à l'ensemble du monde en raison du biais introduit par les pulvérisations intradomiciliaires, qui ont considérablement réduit la prévalence et l'incidence de la maladie, mais en provoquant de véritables « faciès secondaires » qui fluctuent en fonction des traitements.

Nous espérons que ce panorama dressé en 2000-2002 pourra servir de base pour évaluer les fluctuations du paludisme dans les prochaines années, bien que les informations que nous avons tenté de rassembler soient sans doute incomplètes malgré nos efforts.

Nous avons recherché les phénomènes climatiques (réchauffement planétaire, El-Niño, sécheresse, inondations), environnementaux (déforestation, défrichement, manipulation des eaux de surface, migrations, urbanisation, transports), socio-économiques (développement) et même politiques (guerres suives de massacres, démantèlement des États) qui ont pu avoir, ou risquent d'avoir, à court et moyen termes, un impact sur le paludisme. Enfin, nous avons terminé en faisant une revue des outils de lutte actuels : médicaments et prise en charge des patients, chimioprophylaxie, lutte et protection contre les vecteurs, prévention et lutte contre les épidémies, et en achevant par quelques lignes sur le développement des nouveaux médicaments et des progrès dans le domaine de l'immunisation.

Depuis 1975, l'OMS a demandé aux scientifiques, y compris aux fondamentalistes, d'apporter leur concours au développement de nouveaux outils de lutte contre le paludisme. Après vingt-cinq années, force est de constater que le bilan reste maigre. Seule la recherche de nouveaux médicaments a été positive, avec la mise au point par l'industrie de nouvelles molécules et le développement des dérivés du Qinghaosu, produit naturel tiré de l'armoise, *Artemisia annua*, connu depuis plus de 3 000 ans dans la médecine traditionnelle chinoise.

Malgré les prévisions optimistes des années 1980 qui envisageaient l'élaboration d'un vaccin dans les cinq années à venir, aucune méthode d'immunisation n'est encore disponible. Nous nous orientons actuellement vers un mélange des trois types de vaccin : contre les sporozoïtes et les formes hépatiques, contre les formes érythrocytaires et contre l'évolution du *Plasmodium* chez le vecteur « vaccin bloquant ». Mais aucun d'entre eux ne possède un pouvoir immunogène et une durée d'activité suffisants pour pouvoir être pris en considération dans une stratégie vaccinale. Personne n'est en mesure de prévoir à quelle échéance un vaccin pourra être opérationnel.

Les progrès, apparemment illimités, de la biologie moléculaire ont permis de séquencer le génome de l'homme, puis récemment celui du parasite *Plasmodium falciparum* et celui d'une souche *Anopheles gambiae*. Nous attendons de savoir ce que ces nouvelles connaissances apporteront à la lutte contre le paludisme au plan opérationnel. De même, nous attendons de savoir si et comment des anophèles transgéniques, non vecteurs, pourront remplacer les vecteurs actuels ; mais ce n'est sûrement pas imminent.

En attendant les miracles des *high techs*, il faut faire face à l'urgence du paludisme qui tue dans les pays les plus pauvres du monde. La lutte antipaludique ne doit pas stagner sous prétexte que demain la science nous apportera de nouveaux outils. Elle doit, au contraire, utiliser au mieux ceux qui existent et intégrer immédiatement « toutes les nouveautés » dans le domaine des médicaments et de la lutte antivectorielle. Il paraît presque inconcevable qu'une maladie, facilement cura-

ble, et ce à bas prix, puisse encore tuer chaque année plus d'un million d'êtres humains, surtout des enfants. L'action menée contre le sida devrait être un exemple stimulant pour les paludologues.

Cet ouvrage représente une réflexion des auteurs sur cinquante années de lutte active contre le paludisme, succession de périodes d'euphorie et de dépression qui n'ont pas entamé notre foi dans l'élimination de ce fléau. Sa rédaction est un travail collectif, fruit de la compétence et aussi de l'amitié de tous les co-auteurs. Jean Mouchet a coordonné l'ensemble de l'ouvrage et s'est impliqué pratiquement dans tous les chapitres ; Jean Julvez, qui était un des concepteurs de ce livre, nous a quittés prématurément ; Marc Coosemans a revu de nombreux chapitres sur l'Afrique et l'Asie et rédigé une bonne part de la lutte antipaludique ; Pierre Carnevale s'est impliqué surtout dans les généralités et la partie consacrée à l'Afrique qu'il n'a guère quittée au cours des vingt-cinq dernières années ; Sylvie Manguin, censeur impitoyable de tout l'ouvrage, a largement participé à la rédaction du chapitre consacré aux Amériques ; Dominique Richard-Lenoble s'est chargé de la partie consacrée à la prise en charge des malades, aux médicaments et à la chimioprophylaxie ; Jacques Sircoulon a mis à notre disposition ses vastes connaissances de climatologie et d'hydrologie ; Michèle Guillet a édité la bibliographie et les index ; Valérie Delplanque a été une secrétaire dévouée, toujours disponible et attentive. Tous les auteurs ont participé avec enthousiasme à l'ensemble du travail.

Avant de clore cet avant-propos, c'est un bien agréable devoir que de m'adresser de la part de tous les co-auteurs, à tous ceux qui nous ont aidés dans la confection de cet ouvrage et tous les collègues qui nous ont accueillis sur le terrain et nous ont fourni des informations actualisées sur le paludisme.

Nous voudrions remercier la Société Sanofi-Synthelabo et en particulier son programme « *Impact Malaria* », projet d'entreprise qui concrétise la responsabilité de la Société vis-à-vis des pays émergents dans la lutte contre ce redoutable fléau. C'est un programme concret et à long terme, visant à fournir aux populations les plus touchées et les plus défavorisées des moyens efficaces pour combattre cette maladie. L'objectif d'« *Impact Malaria* » est de faire progresser la recherche de nouveaux médicaments et la mise en place de nouvelles stratégies de soins, de développer des programmes de formation et d'éducation nécessaires à une meilleure connaissance de la maladie et de ses traitements, et de tout mettre en œuvre pour favoriser l'accès des populations locales aux médicaments essentiels.

Nous sommes débiteurs vis-à-vis d'« *Impact Malaria* » et du Dr Philippe Brun de la prise en charge de l'édition de cet ouvrage et de sa diffusion dans les pays les plus défavorisés.

Nous remercions le Dr J.E. Najera, ex-directeur de la division paludisme de l'OMS, dont les connaissances encyclopédiques nous ont été précieuses pour traiter de l'historique de la lutte antipaludique et de l'épidémiologie et le Dr Umberto d'Alessandro, de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, qui a rédigé le chapitre sur la prophylaxie des femmes enceintes.

Le Dr Pierre Guillet de l'OMS et son épouse Michèle ont fait preuve d'une disponibilité totale pour nous fournir les documents édités par l'Organisation et ceux entreposés dans la riche bibliothèque de Genève.

Le Dr Anatoli Kondrashin nous a fait bénéficier de ses compétences sur le paludisme dans les sphères russophones d'Europe et d'Asie.

Les Drs Charles Delacollette et Morteza Zaim, de *Roll Back Malaria*, nous ont fourni des informations réactualisées.

Je ne saurais oublier la documentaliste du service du paludisme, Mireille Deplombain, pour sa recherche de la littérature grise souvent irremplaçable.

Notre ami le Dr Charles Ravaonjanahary a fait la liaison avec le Bureau régional Afro et nous a facilité l'accès à l'information dans de nombreux pays de l'est et du sud de l'Afrique.

Nos amis le Dr Sixte Blanchy et Ahmed Ouledi nous ont accueillis à Madagascar et aux Comores.

Le Dr Jean-François Molez de l'IRD a été un collaborateur très dévoué à nos travaux au Congo, au Sénégal et au Burkina Faso.

Le Pr Yeya Touré et le Dr Ogobara nous ont accueillis au Mali et fourni une abondante et pertinente documentation sur le paludisme dans leur pays.

Le Pr Jean Roux nous a accueillis à l'Institut Pasteur de Tananarive où nous avons pu mettre sur pied, avec les Dr Stéphane Laventure et Laurence Marrama, les prospections de la Grande Ile. Une mention spéciale doit être adressée à Sœur Rosela, DM, qui en dépit des circonstances a maintenu ouvert le dispensaire d'Analoara où nous avons puisé une grande partie de l'information sur l'épidémie de 1985 à 1987 à Madagascar.

Notre collaboration avec le Dr Ousmane Faye, de la Faculté de Dakar, a permis de clarifier l'évolution de l'écologie des vecteurs et de l'épidémiologie du paludisme pendant la sécheresse du Sahel.

Ambrose W. Onapa a été associé à tous nos travaux sur le paludisme d'altitude dans le sud-ouest de l'Ouganda.

Le Centre Muraz de Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, a été un point de passage obligatoire et un centre d'accueil pour tous les entomologistes et nombre de parasitologistes francophones et même anglophones. Nous remercions tous les personnels qui s'y sont succédé et en particulier le professeur Robert Guigemdé, qui est un des seuls « survivants » de la tourmente qui a secoué l'OCCGE.

Nous avons reçu un accueil particulièrement chaleureux des Dr Maureen Coetzee et Richard Hunt au South African Institute for Medical Research de Johannesburg où nous avons eu des échanges de vue très positifs et pu consulter les travaux de la paludologie de l'Entre-deux-guerres. Nous ne pouvons pas ne pas avoir une pensée émue pour notre ami Botha de Meillon, ex-directeur de cet Institut, qui décéda récemment... à l'âge de 98 ans.

Nous remercions P.K. Rajagopalan puis P.K. Das, les directeurs du Vector Control Research Institute de Pondichéry, où nous avons parfait nos connaissances sur le paludisme en Inde, en particulier dans l'Orissa et dans le sud.

Au Viêtnam, nous avons bénéficié de l'expérience du Pr Nguyen Tang Am dont le *Traité de Parasitologie* fait autorité, et du Dr Nguyen Tho Vien engagé de longue date dans la lutte antipaludique. Notre collaboration actuelle avec les Instituts de malariologie du Viêtnam, du Laos et du Cambodge ainsi qu'avec l'Université Mahidol en Thaïlande, est une source d'information et d'échanges scientifiques très productive.

Les Pr Neila Salazar et Dorina Bustos nous ont accueillis dans leur institut de Manille et fourni une information actualisée du paludisme aux Philippines.

À la Commission du Pacifique Sud à Nouméa, le Dr Sweeney nous a fourni la littérature d'actualité sur l'Australasie. Au Namru 2, à Djakarta, le Dr Church nous a communiqué ses derniers travaux sur l'Irian Jaya.

Le Dr Donald Roberts de l'USUHS à Bethesda, États-Unis, a été l'une de nos sources d'information pour les Amériques ; son amitié et ses connaissances ont enrichi cet ouvrage.

Le Dr Ralph Harbach du British Museum de Londres et le regretté E.L. Peyton ont apporté leur pierre à l'édifice par leurs connaissances sur le paludisme en Asie et en Amérique.

Notre secrétariat a bénéficié de l'appui d'Yvonne Lafitte (IRD), Marinette Teppaz (ex-IRD), Sylvie Hart (IRD) et Suzanne Balthazar-Gajeski (Société de Pathologie exotique).

J'adresse tous mes remerciements aux Éditions John Libbey Eurotext et, en particulier, à Madame Catherine Cahn.

Enfin, c'est un très agréable devoir de remercier le Pr Marc Gentilini qui a bien voulu préfacer cet ouvrage. Ami de longue date, Professeur émérite, maintenant Président de la Croix-Rouge Française, il n'a cessé d'œuvrer pour les plus démunis ; son action en faveur de l'Afrique, où le paludisme est un facteur majeur de mortalité, fait de lui la personne la plus qualifiée pour introduire notre travail.

Jean Mouchet

Préface

Par son impact sur les populations et la gravité de sa pathologie, le paludisme a longtemps été considéré comme la première des maladies infectieuses transmissibles. Il était l'affection la plus redoutée des explorateurs qui, faute d'un médicament susceptible de les protéger ou de les traiter, hésitaient à s'enfoncer dans la profondeur du continent africain.

Il est difficile de savoir ce que recouvrait le mot « fièvre » jusqu'à la fin du XIX^{e} siècle. Dans l'Histoire, la malaria a été confondue avec des fièvres de toutes origines, en particulier la typhoïde et la fièvre jaune.

Sous les tropiques, l'absence de diagnostic microscopique dans 90 % des cas, en Afrique au moins, ainsi que l'absence de déclaration des services administratifs rendent les statistiques officielles de l'OMS erronées.

Dans le domaine de la mortalité, un effort d'évaluation plus précise a cependant été réalisé ces dernières années et a permis d'estimer le nombre de décès par an entre 800 000 et 900 000 en Afrique. Ce chiffre est sans doute plus proche de la réalité que celui de l'OMS qui évalue le nombre de décès annuel entre 1 et 2,7 millions.

La morbidité ne bénéficie pas d'études globales récentes. On la situe entre 200 et 300 millions de malades par an sur le continent africain, alors que 430 millions de personnes environ sont porteuses de parasites.

La situation africaine est de loin la plus dramatique du globe. La présence massive de *Plasmodium falciparum*, celui des *Plasmodium* qui tue, en est la cause principale. Si le minimum de cas a pu être observé, semble-t-il, en 1970, on a assisté à une remontée du nombre de malades après 1975, en raison de l'abandon des pulvérisations d'insecticides lors de la mise en place des soins de santé primaires à la suite de la déclaration d'Alma Ata (1978).

Aujourd'hui, les nouvelles données dépendent de la biodiversité liée à la répartition et à l'écologie des vecteurs et des parasites dans un environnement climatique et anthropique en perpétuelle évolution. Cette biodiversité est régie par de nombreux déterminants :

- biogéographiques : répartition des espèces et des taxons de sang subspécifiques des anophèles ;
- écologiques : possibilités de reproduction des vecteurs ;
- biologiques : compétence vectorielle des vecteurs (transmission) et biologie de chaque espèce de *Plasmodium* ;
- environnementaux : variations climatiques (température, pluie) à court et moyen termes, risques liés au « réchauffement planétaire », aux excédents pluviométriques (El Niño) ainsi qu'à la sécheresse au Sahel.

La biodiversité est aussi dépendante des modifications anthropiques : déforestation, manipulation des eaux de surface, urbanisation (facteur de baisse), développement des transports rapides (paludisme d'importation et d'aéroport) et de changements économiques, bénéfiques ou maléfiques selon les cas !

Face à ces déterminants, la lutte antipaludique est un élément capital. Les problèmes que pose la résistance aux traitements entraîne le remplacement de la monothérapie par des associations médicamenteuses. La chimioprophylaxie concerne surtout les femmes enceintes, les voyageurs, touristes ou immigrés de retour dans leur pays d'origine après plusieurs années d'absence. La lutte antivectorielle, toujours aussi efficace lorsqu'elle est réalisable, associe traitement intradomiciliaire et moustiquaires imprégnées, elles aussi protectrices, même si leur effet est limité par l'espace et le peu de participation des communautés. En revanche, il ne faut guère compter sur la lutte antilarvilaire en dehors de quelques cas particuliers.

Que peut-on dire de la recherche ?

Face à l'émergence et à l'extension de la résistance à la chloroquine et aux autres antipaludiques, l'arsenal thérapeutique et préventif n'a bénéficié que de peu de molécules nouvelles : la méfloquine et l'halofantrine. Depuis ces dernières années, avec les artémisiens, un espoir encore fragile est né.

En dehors de ces avancées, l'amélioration et la simplification des méthodes de diagnostic et de protection par les moustiquaires imprégnées ne constituent pas pour autant un bilan satisfaisant.

Certes, la connaissance du *Plasmodium*, surtout du *P. falciparum* et de son polymorphisme, est satisfaisante mais sans incidence pratique sur la lutte antipaludique. La pénétration de l'intimité des mécanismes de résistance aux médicaments et aux insecticides ne débouche pas sur des moyens concrets de maîtrise de l'affection.

L'annonce itérative de progrès imminents dans la vaccination est d'autant plus irritante qu'aucun vaccin n'est réellement proposé. Le paradoxe n'est-il pas d'envisager une combinaison de trois vaccins dont aucun n'existe réellement, dont le pouvoir immunogène reste encore à démontrer et dont la durée d'activité est incertaine tandis que l'on dilapide de nombreux crédits à préparer le terrain pour des essais vaccinaux sans disposer de... vaccins ?

Cet objectif vaccinal mythique fait reléguer les opérations de lutte pragmatique avec ce dont on dispose et c'est considérable. Il est vrai que la volonté politique fait souvent défaut et que l'instabilité civile, de l'Afrique en particulier, rendent aléatoires ces opérations qui exigent la durée.

Pourtant, il n'est pas admissible que cette maladie tue encore un million de personnes par an. Le programme de l'OMS, *Roll Back Malaria*, doit être soutenu. Pour cela, une prise de conscience renouvelée et un engagement d'hommes motivés et responsabilisés sont indispensables.

C'est à cette cohorte de combattants qu'appartient Jean Mouchet, chercheur inquiet, aux aguets, critique parfois acerbe mais juste, érudit mais modeste. Il n'hésite pas à batailler contre une théorie douteuse, une affirmation erronée ou des spéculations irréalistes.

Engagé depuis longtemps dans la lutte antivectorielle, la prise en compte des facteurs environnementaux, l'étude de l'histoire clinique des patients et des collectivités, Jean Mouchet, avec ses disciples, apporte par ce travail un éclairage nouveau sur la diversité épidémiologique du paludisme dans le monde, fait de son expérience et de sa réflexion au terme d'une riche et longue carrière au service de la lutte contre la malaria.

Professeur Marc Gentilini

Le paludisme, parasitose et maladie à transmission vectorielle

Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique

Parasites et vecteurs

Cycle des *Plasmodium* chez l'homme et les anophèles vecteurs

Bases de l'épidémiologie

L'homme face au paludisme

L'an 2000 : l'heure des bilans

Biogéographie épidémiologique du paludisme

Paludisme et grandes régions biogéographiques

Région afrotropicale

Région australasienne

Région orientale

Région paléarctique

Régions américaines

Dynamique spatiotemporelle du paludisme

Climat et paludisme

Modifications anthropiques de l'environnement et paludisme

Habitat, urbanisation et activités professionnelles

L'homme, diffuseur du paludisme et de ses vecteurs

Lutte contre le paludisme

Évolution des politiques de lutte

Prise en charge et diagnostic du paludisme

Politique du médicament et traitements

Chimioprophylaxie

Prévention par la lutte antivectorielle

Détection, contrôle et prévention des épidémies

Vaccination contre le paludisme

Sommaire

Le paludisme, parasitose et maladie à transmission vectorielle

Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique

Période empirique 3
Période naturaliste 4
Découverte du cycle des *Plasmodium* 4
Écologie des vecteurs et lutte antipaludique 5
Période chimique : le rêve de l'éradication 7
Théorie de l'éradication 7
Défaillances et succès de l'éradication 9
Développement des médicaments 9
Incertitudes actuelles : les urgences de la santé publique et de la recherche 10

Parasites et vecteurs

Lointains ancêtres des plasmodies et de leurs vecteurs 12
Parasites du paludisme 12
Position zoologique 12
Position phylogénique 13
Vecteurs des agents du paludisme 15
Position zoologique des anophèles 15
Complexes d'espèces 15
« Capture » des *Plasmodium* par les anophèles 16
Espèces vectrices 17
Biologie des anophèles 17
Écologie et comportement des anophèles 20
• Écologie larvaire 20
• Écologie et comportement des adultes 21

Cycle des *Plasmodium* chez l'homme et les anophèles vecteurs

Le complexe pathogène du paludisme 22
Cycles des *Plasmodium* 23
Phase asexuée chez l'homme 24

- Cycle de *Plasmodium falciparum* 24
- Cycle de *Plasmodium malariae* 24
- Cycle de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* 24

Phase sexuée chez l'anophèle 25

Polymorphisme de *Plasmodium falciparum* 26

Bases de l'épidémiologie

Conditions de la présence d'un paludisme autochtone 27

Indicateurs de l'infection palustre 27

Diagnostic de l'infection palustre 27

Indicateurs parasitaires 29

- Prévalence 29
- Densité parasitaire et seuil pyrogénique 30
- Incidence 30
- Indice gamétocytique ou gamétocytaire 31

Indicateurs sérologiques 31

- Aspects théoriques et solutions techniques 31
- Interprétation des résultats 32

Mesure de la transmission du parasite et de la contamination des populations 32

Indice sporozoïtique 32

Taux d'inoculation entomologique et taux d'inoculation parasitaire 33

Stabilité ou instabilité du paludisme 34

Capacité vectorielle 35

Taux de propagation du parasite 35

Classification de l'endémie palustre 35

Faciès et strates épidémiologiques 36

Épidémies 36

L'homme, véhicule du paludisme 37

L'homme face au paludisme

Pathogénicité des *Plasmodium* pour l'homme 38

L'homme, malade du paludisme 39

Complexité du diagnostic et de la définition de la pathologie palustre 39

Accès simple de primo-invasion, rechutes et reviviscences 39

Paludisme grave à *Plasmodium falciparum* 40

Très faibles parasitémies 40

Résistance de l'homme aux parasites du paludisme 40

Résistance des Mélano-Africains à *Plasmodium vivax* 40

Développement de l'immunité 41

Relation hôte-parasite et génétique 41

Hémoglobinopathies 42

Mortalité par paludisme 43

Mesure de la mortalité 43

- Méthodes directes 43

- Déclarations officielles des États 43
- Autopsies 43
- Autopsies verbales 43
• Méthodes indirectes 44
Variabilité de la mortalité 44
Mortalité et épidémie 45
Conséquences à moyen terme de la lutte antivectorielle sur la mortalité palustre : un sujet controversé 46
Morbidité palustre 46
Mesure de la morbidité 46
Morbidité palustre dans les différents continents 46

L'an 2000 : l'heure des bilans

Bilan du paludisme et de la lutte antipaludique au cours des deux derniers siècles 48
Bilan du paludisme en 2000 48
Bilan sanitaire 49
• Combien de décès attribuables au paludisme chaque année ? 49
• Morbidité par paludisme dans les différents continents 49
Vers une nouvelle géographie du paludisme 50
• Représentations cartographiques 50
- Cartes à l'échelle nationale ou provinciale 50
- Cartes mondiales 51
• Classification épidémiologique des zones impaludées 51
- Aires continues de haute endémicité 51
Aire afrotropicale 51
Aire australasienne 52
- Foyers 52
Foyers de paludisme forestier en Asie du Sud-Est 52
Foyers épidémiques historiques 52
Foyer d'Afghanistan et du Tadjikistan 52
Foyer de Turquie 52
Foyers méso-américains 52
Foyers des Guyanes 52
Foyer amazonien 52
Foyer du Nord-Ouest andin 53
- Aires de très faibles endémicité 53
- « Réémergences » du paludisme 53
Bilan économique : le poids socio-économique du paludisme 53
• Paludisme et pauvreté 53
• Coût de la prévention et des traitements 54
- Coût médical privé 54
- Coût médical pour les services de santé 54
• Mortalité infantile et fécondité 54
• Impact sur le capital humain 54
• Besoins financiers pour les dix prochaines années 54

Biogéographie épidémiologique du paludisme

Paludisme et grandes régions biogéographiques

Déterminants de la répartition du paludisme 59
Grandes régions biogéographiques du paludisme 59
Région afrotropicale (ou Région éthiopienne) 60
Région australasienne (ou océanienne) 60
Région orientale 61
Région paléarctique 62
Régions américaines 63
Classement des régions 63

Région afrotropicale

Caractères dominants du paludisme dans la Région afrotropicale 64
Populations et États 64
Orographie, climats, végétation et faune 64
Vecteurs du paludisme 66
• Complexe *Anopheles gambiae* 67
- *Anopheles gambiae s.s.* Giles 1902 67
- *Anopheles arabiensis* Patton 1905 70
- *Anopheles merus* Dönitz 1902 et *Anopheles melas* Theobald 1903 71
- Espèces zoophiles du complexe *Anopheles gambiae* 72
• Groupe *Anopheles funestus* 72
• *Anopheles nili* 73
• *Anopheles moucheti* Evans 1925 74
• Espèces localisées et vecteurs secondaires 75
Parasites 75
• *Plasmodium falciparum* 76
• *Plasmodium vivax* 76
• *Plasmodium malariae* 76
• *Plasmodium ovale* 76
• Hémoglobinopathies 76
Strates épidémiologiques 77
• Faciès et strates épidémiologiques 77
• Strate équatoriale 78
• Strate tropicale 79
• Strates sahélienne et subdésertique 79
• Strate australe 80
• Strates montagnardes 81
Faciès locaux et anthropiques 82
• Reliefs 82
• Sols 83
• Réseau hydrographique 83
- Fleuves et cours d'eau 83

- Lacs et lagunes 83
• Modifications anthropiques de l'environnement 83
Stabilité du paludisme, indices sporozoïtiques et taux d'inoculation 84
Paludisme dans les divers États de la Région afrotropicale 84
Afrique de l'Ouest 85
• États de la façade Atlantique 85
- République du Cap Vert 86
- Mauritanie 86
- Sénégal et Gambie 87
Vallée du fleuve Sénégal 88
Sahel 89
Sahel côtier : les Niayes 89
Zone soudanienne 90
Casamance 91
Paludisme urbain 92
- Guinée-Bissau 92
- Guinée 93
- Sierra-Leone 93
Paludisme dans l'estuaire de Freetown 94
Transmission dans les zones rurales 94
Épidémiologie 94
- Liberia 95
• États de la façade septentrionale du golfe de Guinée 96
- Côte-d'Ivoire 96
Pays 96
Histoire épidémiologique chargée 96
Paludisme dans le sud forestier 97
Paludisme dans les savanes humides 98
Bouaké 98
Effets de la riziculture 98
Résistance d'*Anopheles gambiae* aux pyréthrinoïdes 99
Résistance aux médicaments 99
Mortalité et morbidité palustres 99
- Ghana 99
Paludisme dans la région d'Accra 99
Paludisme dans les zones rurales 100
Volta Lake et région de la Volta 101
Diagnostic et clinique 101
Lutte 101
- Togo 101
Paludisme au Togo 101
Paludisme et nutrition 102
- Bénin 102
Vecteurs et transmission 102
Épidémiologie et clinique 103
- Nigeria 103
Démographie 104
Vecteurs et caractères généraux du paludisme 104
Paludisme au Sud-Nigeria 105
Paludisme dans les savanes du nord 105
Recherches cliniques 106
• États sahéliens 106
- Caractéristiques générales des États sahéliens 106
- Mali 107
Épidémiologie du paludisme 107

Vecteurs ... 108
Hémoglobinopathies ... 109
- Burkina Faso ... 109
Épidémiologie du paludisme en zone soudanienne ... 109
Épidémiologie du paludisme en zone sahélienne ... 110
Paludisme urbain ... 110
Recherches entomologiques au Burkina Faso ... 111
Études de génétique humaine ... 111
- Niger ... 111
Épidémiologie du paludisme ... 111
- Tchad ... 113
Épidémiologie et entomologie ... 113
Afrique centrale ... 114
• Limites géographiques et caractères généraux ... 114
• Cameroun ... 114
Épidémiologie ... 114
Entomologie ... 116
Morbidité ... 116
Mères et enfants ... 117
Génétique ... 117
Gamétocytémie ... 117
• République centrafricaine ... 117
Épidémiologie ... 117
Entomologie ... 117
Plasmodium de rongeurs ... 118
• Guinée équatoriale ... 118
• République de Sao Tomé-et-Principe ... 118
• Gabon ... 118
Épidémiologie ... 119
Entomologie ... 119
• République du Congo ... 120
Épidémiologie ... 120
Morbidité et mortalité ... 122
Entomologie ... 123
• République démocratique du Congo ... 124
Historique ... 124
Épidémiologie ... 124
Entomologie ... 125
Morbidité et mortalité palustres ... 126
• Rwanda et Burundi ... 126
Épidémiologie ... 127
- Rwanda ... 128
- Burundi ... 130
Endémie et épidémies ... 130
Entomologie ... 132
Afrique orientale ... 132
• Limites géographiques et caractères généraux ... 132
• Soudan ... 133
Épidémiologie ... 133
Entomologie ... 135
Épidémiologie du paludisme instable ... 135
• Corne de l'Afrique ... 136
- Éthiopie ... 137
Épidémiologie ... 137

Entomologie ... 138
Problème des personnes déplacées ... 139
- Érythrée ... 140
- République de Djibouti ... 140
- Somalie ... 141
• Plateaux d'Afrique de l'Est ... 142
- Caractères géographiques, climatiques et ethniques ... 142
- Kenya ... 142
Épidémiologie ... 142
Régions hyperendémiques des plateaux ... 142
Régions côtières ... 142
Épidémies de montagne ... 143
Épidémies des zones semi-arides et influence d'El Niño ... 145
Entomologie, taxonomie et écologie ... 145
Transmission ... 146
Cartographie du paludisme et prédiction des épidémies ... 146
- Ouganda ... 147
Régions naturelles et endémicité ... 147
Vecteurs ... 147
Épidémiologie régionale ... 148
Paludisme occupationnel ... 151
Camps de réfugiés ... 151
- Tanzanie ... 151
Épidémiologie ... 151
Recherches sur la transmission ... 152
Entomologie ... 152
Lutte antipaludique ... 153
Biologie des *Plasmodium* ... 153
Afrique australe ... 154
• Limites et caractéristiques de l'Afrique australe ... 154
• Angola ... 154
• Zambie ... 156
Épidémiologie ... 156
Entomologie ... 158
• Malawi ... 158
• Mozambique ... 158
Épidémiologie ... 159
Entomologie ... 159
• Zimbabwe ... 161
Épidémiologie ... 162
Entomologie ... 163
• Swaziland ... 163
Épidémiologie ... 163
Entomologie ... 163
• Botswana ... 164
• Namibie ... 164
• République d'Afrique du Sud ... 165
Épidémiologie ... 165
Entomologie ... 166
Îles du sud-ouest de l'océan Indien ... 167
• Aperçu géographique et historique ... 167
• Madagascar ... 167
Géographie ... 167
Histoire ... 168

Histoire des épidémies et de la lutte antipaludique ... 168
Couverture épidémiologique et stratification ... 170
Entomologie ... 173
• Comores ... 174
Historique du paludisme ... 174
Stratification et diversité du paludisme dans les quatre îles ... 175
Vecteurs de paludisme aux Comores ... 176
• Mascareignes ... 177
- Épidémies et endémisation du paludisme à l'île Maurice ... 177
Éradication et réintroduction ... 177
Causes de l'établissement du paludisme à Maurice ... 178
- Épidémie et endémisation du paludisme à La Réunion ... 178
• Seychelles ... 179

Région australasienne

Limites de la région et du risque palustre ... 180
Anophèles vecteurs ... 181
Taxonomie et répartition ... 181
Écologie larvaire ... 181
Écologie imaginale et modifications du comportement ... 183
Capacité vectorielle et longévité des vecteurs ... 183
Parasites et immunité ... 183
Situation du paludisme dans les groupes d'îles ... 184
Moluques ... 184
Irian Jaya et Papouasie-Nouvelle-Guinée ... 184
Îles Salomon ... 186
Vanuatu ... 186
Australie ... 187
Conclusion ... 187

Région orientale

Limites et subdivisions de la Région orientale ... 189
Populations et problèmes de minorités ethniques ... 190
Paludisme de forêt et déplacement de population ... 193
Exploitation traditionnelle de la forêt ... 193
Exploitation industrielle des ressources forestières ... 193
Établissements durables en forêt ... 194
Dégradation de la forêt ... 194
Paludisme professionnel. Main-d'œuvre temporaire ... 194
Déplacements et migrations ... 195
Parasites ... 195
Espèces plasmodiales ... 195
Paludisme asymptomatique ... 196
Vecteurs ... 196
Généralités sur la faune anophélienne de la Région orientale ... 196

Complexe *Minimus* ... 196
Groupe *Leucosphyrus* ... 199
• Complexe *Dirus* ... 199
• Complexe *Leucosphyrus* ... 200
- *Anopheles balabacensis* ... 200
- *Anopheles leucosphyrus* ... 201
Complexe *Maculatus* ... 201
Complexe *Sundaicus* ... 201
Vecteurs de Malaysia, d'Indonésie et des Philippines ... 202
Anopheles fluviatilis James 1902 ... 204
Anopheles culicifacies Giles 1901 ... 204
Anopheles stephensi Liston 1901 ... 206
Espèces paléarctiques qui débordent dans la Région orientale ... 207
• Espèces « chinoises » ... 207
• Espèces paléarctiques ... 207
Vecteurs d'importance limitée ... 207
Épidémiologie du paludisme dans la Sous-Région indochinoise ... 208
Caractères généraux et stratification ... 208
Cas particulier de chaque État ... 209
• Népal ... 209
• Bhoutan ... 209
• Inde du Nord-Est ... 209
• Bangladesh ... 210
• Myanmar ... 210
• Thaïlande ... 212
• Cambodge ... 212
• Laos ... 213
• Viêtnam ... 213
• Chine du Sud ... 214
• Taïwan ... 214
• Japon ... 214
Épidémiologie du paludisme dans la Sous-Région malayo-indonésienne ... 214
Caractères généraux ... 214
Cas particulier de chaque État ... 215
• Malaysia ... 215
• Indonésie ... 216
- Java et Bali ... 216
- Sumatra ... 217
- Kalimantan ... 217
- Sulawesi ... 217
- Lombok, Soembava, Soemba, Florès, Timor occidental ... 217
• Timor oriental ... 217
• Philippines ... 217
Épidémiologie du paludisme dans la Sous-Région indopakistanaise ... 218
Caractères généraux de la sous-région ... 218
Balance *vivax-falciparum* et hémoglobinopathies ... 218
Épidémies ... 219
Paludisme tribal ... 220
Paludisme urbain ... 220
Paludisme dans les divers États ... 220

- Inde 221
- Pakistan 222
- Afghanistan 224
- Sri Lanka 224
- Maldives 225

Région paléarctique

Limites et subdivisions de la région 226
Caractéristiques générales de la Région paléarctique 227
Une très grande gamme de climats et de végétations 227
Densités de population et développements économiques très contrastés 227
Situation favorable à la lutte contre le paludisme 228
Quel avenir pour le paludisme eurasiatique ? 229
Parasites 229
Fréquence des divers parasites 229
« Hibernation » de *Plasmodium vivax* 230
- *Plasmodium vivax* hibernant dans les régions boréales 230
- Dissociations gonotrophiques hivernales 230

Hémoglobinopathies 231
Vecteurs 231
Complexe *Maculipennis* 231
- *Anopheles sacharovi* et *Anopheles martinius* 231
- *Anopheles labranchiae* et *Anopheles sicaulti* 233
- *Anopheles atroparvus* 234
- *Anopheles maculipennis* 234
- *Anopheles messae* et *Anopheles beklemishevi* 235
- *Anopheles melanoon* et *Anopheles subalpinus* 235
- Compatibilité des souches de *Plasmodium* avec les diverses espèces du complexe *Maculipennis* 235

Anopheles sergenti (Theobald 1907) 235
Anopheles superpictus (Grassi 1899) 236
Groupe *Hyrcanus* 236
- *Anopheles hyrcanus* 236
- *Anopheles sinensis* et *Anopheles anthropophagus* 237

Vecteurs secondaires ou localisés 237
Vecteurs des Régions orientale et afrotropicale dans l'aire paléarctique 238
Sous-Région eurosibérienne 238
Évolution climatique et historique 238
Recul et éradication du paludisme 239
Péninsules Méditerranéennes de l'Europe du Sud et îles 240
Europe occidentale, centrale et septentrionale 242
Europe orientale et Sibérie 243
Républiques caucasiennes 244
Sous-Région méditerranéenne 246
Évolution climatique et historique 246
Situation actuelle du paludisme et de la lutte antipaludique 247

Pays du Maghreb 247
• Caractéristiques du Maghreb 247
• Maroc 247
• Algérie 248
• Tunisie 249
Lybie et Égypte 249
États du Levant 250
Turquie 251

Sous-Région arabopersique 252
Limites et caractéristiques de cette sous-région 252
Géographie régionale 252
Péninsule Arabique 253
Plaine mésopotamienne et plateaux irano-afghans 256
• Iraq 256
• Iran 257
• Afghanistan 259
Asie centrale 260
Sous-Région chinoise 261
Limites de cette sous-région 261
Caractères généraux de la sous-région 261
Chine 261
• Stratification 261
• Évolution du paludisme 262
Corée 263
Japon 264
Extrême-Orient russe 264

Régions américaines

Introduction du paludisme dans les Amériques 266
Historique, évolution et répartition du paludisme 267
De Colomb au DTT 267
• Amérique du Nord et Mexique 267
- Canada 267
- États-Unis 267
- Mexique 267
• Amérique centrale et Caraïbe 267
- Amérique centrale 267
- Caraïbe 268
• Amérique du Sud 269
- Pays du Sud-Ouest : Argentine, Bolivie, Chili, Paraguay, Pérou 270
- Pays des Andes du Nord : Colombie, Équateur, Venezuela 270
- Guyanes 270
- Brésil 271
Période de l'éradication 271
Mise en place de la Stratégie mondiale de lutte antipaludique 273
État actuel du paludisme 273

Zones écologiques 273
Littoral 273
Forêts de plaine 274
Savane 275
Piémonts 275
• Est andin 275
• Ouest andin 276
• Mexique, Amérique centrale et Caraïbes 276
Hautes vallées 276
Amérique du Nord 276
Anophèles vecteurs 276
Vecteurs régionaux 276
• *Anopheles darlingi* 276
• *Anopheles albimanus* 278
• *Anopheles aquasalis* 279
• *Anopheles nuneztovari* 279
• *Anopheles pseudopunctipennis* 280
• *Anopheles vestitipennis* 280
• Groupe *Maculipennis* 280
Vecteurs locaux 281
Parasites 281
Épidémiologie 281
Situation par pays 282
Amérique du Nord 282
• États-Unis 283
• Canada 283
• Mexique 283
Amérique centrale 283
• Guatemala 284
• Belize 284
• Honduras 284
• Salvador 285
• Nicaragua 285
• Costa Rica 285
• Panama 285
Caraïbes 286
• Haïti et République Dominicaine 286
• Cuba, Jamaïque, Porto Rico, Petites Antilles, Grenade, Trinité et Tobago 286
Amérique du Sud 287
• Pays andins 287
- Venezuela 287
- Colombie 288
- Équateur 289
- Pérou 289
- Bolivie 290
• Cône Sud 291
- Chili 291
- Argentine 291
- Paraguay 291
- Uruguay 291

• Bouclier des Guyanes 292
- Guyana 292
- Surinam 293
- Guyane française 293
• Brésil - Amazonie 294
- Migrations et changements épidémiologiques récents 294
- Paludisme chez les Amérindiens 295
- Paludisme des primates 295
- Épidémiologie régionale 296
Conclusions sur le paludisme dans les Amériques 299

Dynamique spatiotemporelle du paludisme

Climat, homme et paludisme dans une perspective planétaire 303
Déterminants du paludisme 304

Climat et paludisme

Impact direct de la température et des précipitations sur le paludisme 305
Paludisme depuis le quaternaire 305
Apparition des hommes et du complexe pathogène du paludisme 305
Glaciations et période postglaciaire dans les régions holarctiques 306
Variations climatiques récentes dans l'aire paléarctique 307
Variations climatiques récentes dans les régions tropicales 308
Réchauffement planétaire comtemporain : *Global warming* 310
El Niño, La Niña et l'ENSO 311
• Effets généraux de El Niño (événements chauds) sur le climat global 313
• Impacts régionaux : avec le Sahel 313
• Impacts régionaux : avec l'Afrique australe 313
• Événements exceptionnels El Niño de 1997-1998 313
Facteurs climatiques face aux autres déterminants du paludisme 314

Modifications anthropiques de l'environnement et paludisme

Étapes du développement démographique et technologique 315
Altération des couverts végétaux 316
Déforestation 316
• La forêt et ses habitants 316
• Exploitation de la forêt 316
• Destruction de la forêt 317
Altération des strates herbacées 317
• Surpâturage des zones sèches 317

• Assèchement des zones humides 318
Manipulations des eaux de surface 318
Forages 318
Citernes et puits 318
Barrages et bassins d'arrosage 318
Canaux et surfaces irriguées 319
Rizières 319
Méthodes culturales et élevage 320
Méthodes culturales 320
Élevage 321

Habitat, urbanisation et activités professionnelles

Habitat 323
Habitats et habitations 323
Construction des habitations 324
Urbanisation 324
Paludisme urbain 324
Paludisme urbanisé 325
Villes sans paludisme 325
Travaux de terrassement 325

L'homme, diffuseur du paludisme et de ses vecteurs

Diffusion des parasites et de la maladie 327
Grandes migrations historiques 327
• Déplacements de populations à l'aube de l'humanité 327
• Migrations en Région afrotropicale 327
• Migrations en Asie du Sud-Est 328
• Arrivée des Européens et de leurs esclaves en Amérique 328
Migrations récentes et contemporaines 329
• Objectifs et ampleur des différents mouvements de populations 329
• Exode rural 329
• Recherche de terres cultivables 329
• Réfugiés et personnes déplacées dans leur pays 329
• Migrations temporaires, saisonnières ou à long terme 330
• Voyages 330
Risque migratoire 331
• Risques encourus par les migrants 331
- Pour les sujets originaires de régions non impaludées 331
- Pour les sujets originaires des zones endémiques 331
• Paludisme chez les réfugiés 331
• Risque épidémiologique pour les pays d'accueil 332
Paludisme d'importation 332
• Situation du problème 332
• Impact en santé publique 332
• Situations marginales 334

• Gravité du paludisme d'importation 334
Diffusion anthropique des vecteurs 335
Introduction des anophèles 335
• Transport actif 335
• Transport passif 335
Acclimatation et pérennisation des anophèles 336
Conséquences épidémiologiques de l'importation des vecteurs 336
Paludisme des aéroports 337
Premiers cas observés 337
Dimension du problème 337
Modes de contamination 337
• Contamination dans les avions 338
• Contamination dans l'aéroport et ses dépendances 338
• Contamination des riverains des aéroports 338
• Contamination à distance des aéroports 338
• Transport de bagages 338
Origine des cas 338
Distribution des cas 339
Incertitudes du paludisme d'aéroport 339

Lutte contre le paludisme

Évolution des politiques de lutte

Lutte antipaludique avant la Seconde Guerre mondiale 343
Stratégie italienne 343
Lutte antilarvaire dans les Amériques 344
Lutte adulticide par pulvérisations spatiales de pyréthrine dans les maisons 344
Retour aux méthodes médicamenteuses 344
Disparition du paludisme en Europe 345
Programme mondial d'éradication 345
DDT et prémices de l'éradication 345
Mise en place du Programme d'éradication 345
Difficultés de l'éradication 346
Fin et bilan de l'éradication 346
Stratégie mondiale de contrôle du paludisme révisée en 1992 346
Difficultés du passage de l'éradication au contrôle 346
Conférence d'Amsterdam (1992) et Stratégie mondiale révisée de lutte contre le paludisme 347
Conclusion 347

Prise en charge et diagnostic du paludisme

Diagnostic clinique 349
Attitude des mères et de la famille 349
Attitude des agents communautaires et des centre de santé périphériques 350
Diagnostic parasitologique 350
Méthodes modernes de diagnostic du paludisme 350
Accès simples 350
Accès graves 350

Politique du médicament et traitements

Politique du médicament au plan national 353
Choix des médicaments 353
Changement de politique nationale : mono- ou polythérapie ? 353
Arsenal thérapeutique 355
Molécules utilisées en monothérapie 355
Associations médicamenteuses 356
Produits à divers stades de développement 357
Contrefaçons et médicaments inappropriés 358
Résistances aux antipaludiques 358
Déterminants de la résistance 358
Mesure et surveillance de la résistance 358
• Test *in vivo* 358
• Test *in vitro* 359
• Tests moléculaires 359
Distribution des résistances 359
Traitements 360

Chimioprophylaxie

Définition et essais de masse 361
Prophylaxie des femmes enceintes 361
Rationalité de la chimioprophylaxie des femmes enceintes 361
Traitements intermittents 362
Moustiquaires imprégnées dans la prévention du risque chez les femmes enceintes 362
Conclusions : l'avenir 363
Prophylaxie des voyageurs 363
Destination des voyageurs 363
Autres paramètres qui guident la prophylaxie 363
Prophylaxie 363
Prophylaxie des résidents non immuns 364

Prévention par la lutte antivectorielle

Place et objectifs de la lutte antivectorielle 365
Cibles de la lutte antivectorielle 365
Prévention individuelle 367
Moustiquaires imprégnées et écrans protecteurs 367
Rideaux imprégnés 369
Protection des habitations 369
Lutte domestique insecticide ou insectifuge 369
• Répulsifs 369
• Imagocides domestiques 370
Assainissement péridomestique 371
Prévention collective et/ou communautaire 371
Méthodes employées 371
Pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent 371
• Comportement des vecteurs face aux traitements domiciliaires 371
• Toxicité et effet excito-répulsif des insecticides 372
• Tendances actuelles 372
• Insecticide : choix, sécurité d'emploi, intoxications 373
• Application des insecticides 374
- Organisation 374
- Formulations, spécifications, dosages, cycles 374
- Modalités d'application et équipements 375
• Traitement des tentes des nomades et des réfugiés 376
• Nébulisations intradomiciliaires (*Indoor low volume insecticide spray*) 377
Protection communautaire par moustiquaires imprégnées 377
• Effet de masse 377
• Eficacité des moustiquaires imprégnées 378
- Diminution du nombre de piqûres 378
- Baisse de la transmission 378
- Réduction de l'incidence 378
- Réduction de la mortalité 378
- Rideaux 380
• Problèmes posés par les moustiquaires imprégnées 380
Lutte antilarvaire et aménagement de l'environnement 380
Résistance aux insecticides 382
Principaux mécanismes de résistance 382
Résistances impliquées dans la lutte antipaludique 383
Attitudes face aux résistances 383

Détection, contrôle et prévention des épidémies

Contrôle des épidémies 385
Détection des épidémies 385
Lutte contre les épidémies 385
Prévention des épidémies 386
Comment prévoir les épidémies ? 386
Quelle stratégie ? 387

Ciblage dans le temps et dans l'espace 387
• Ciblage dans le temps 387
• Ciblage dans l'espace 387
Considérations sur les méthodes de lutte antivectorielle 387

Vaccination contre le paludisme

Vaccins face aux problèmes de base de la biologie des *Plasmodium* 388
Antigènes vaccinaux envisagés 389
Essais vaccinants 389
En attendant le vaccin 389

Bibliographie 391
Index 425

Le paludisme, parasitose et maladie à transmission vectorielle

Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique

L'acquisition des connaissances sur le paludisme et le développement de la lutte antipaludique se sont faits en quatre périodes de durées très inégales : une période initiale, empirique, suivie d'une période naturaliste, puis d'une période chimique et, enfin, la période actuelle où les énormes progrès des sciences fondamentales ne permettent toujours pas de résoudre les problèmes posés par la maladie. La deuxième et la troisième périodes sont marquées par un développement considérable des opérations de lutte antipaludique qui ont réellement fait régresser la maladie partout dans le monde. Depuis le milieu des années 1960, la stagnation progressive de l'éradication a entraîné une profonde désillusion, qui s'est concrétisée par des changements successifs de stratégies de lutte à partir de 1970, pour aboutir à une stratégie mondiale, adoptée par tous les États, à partir de 1992.

Période empirique

Cette période s'étend de l'aube de l'humanité à 1880, date de la découverte des parasites responsables du paludisme par Laveran, à Constantine.

En l'absence de restes fossiles directs (empreintes du parasite) ou indirects (traces de la maladie sur les squelettes), la première trace de paludisme est la présence d'ADN de *Plasmodium falciparum* chez des momies datées de 3200 av. J.-C (Miller *et al.*, 1994). Force est donc de retracer l'histoire du paludisme d'après les premiers textes écrits, bien que l'on pense que l'homme moderne en ait été la victime depuis son origine (Bruce-Chwatt, 1980). La paléogenèse des *Plasmodium* et leur diffusion chez les premiers hommes font l'objet du chapitre « Cycles des *Plasmodium* chez l'homme et les anophèles vecteurs ».

On trouve mention des fièvres intermittentes, éventuellement attribuables au paludisme, en Mésopotamie, en Inde, en Chine et en Europe, en Grèce, dans l'*Iliade* (vers 800 av. J.-C.). L'utilisation de moustiquaires dans l'Égypte ancienne peut être considérée aussi bien comme une mesure de protection contre les nuisances que comme une mesure de prévention des maladies.

Hippocrate (v^e^ siècle av. J.-C.) est le premier à avoir décrit les fièvres tierces bénignes et les quartes, observé leur aspect saisonnier, noté la présence de splénomégalies et fait une relation avec la présence des eaux stagnantes des marais. Ainsi, dès l'Antiquité, le paludisme fut ressenti comme une maladie liée à l'environnement. Les auteurs latins, Celsus (25 av. J.-C.– 54 apr. J.-C.) et Galien (130-200) (*in* Grmek, 1994) reprirent leurs descriptions des fièvres intermittentes et identifièrent les fièvres tierces malignes (*P. falciparum*). Ce n'est qu'à la fin du XIX^e^ que ces différentes formes de fièvres furent attribuées respectivement à *P. vivax*, *P. malariae* et *P. falciparum*.

La péjoration du paludisme autour de la Méditerranée, au cours de l'époque gréco-romaine, à partir du IV^e^ siècle av. J.-C., aurait fait suite à l'introduction de *P. falciparum* et a été attribuée à la présence ou à l'importation de deux anophèles, *Anopheles sacharovi* en Grèce et *An. labranchiae* en Italie du Sud, excellents vecteurs de ce parasite. Les preuves de ces apports de nouveaux vecteurs n'ont pas été fournies à ce jour ; les récits historiques sur le paludisme gréco-romain présentent de larges parts d'hypothèses.

Pendant près de cinq siècles, le paludisme ravagea le sud de l'Europe. Rome, le centre de la Chrétienté, était notoirement insalubre comme en témoigne le décès, présumé dû au paludisme, de plusieurs papes. Au Moyen Âge, une grande partie de l'Europe était victime des fièvres : l'embouchure de la Tamise en Angleterre où la maladie était dénommée « *ague* », la Flandre et les Pays-Bas, les marais côtiers, la Camargue, les Dombes et la Sologne en France. En Espagne, la culture du riz irrigué avait été interdite par les Rois Catholiques pour éviter les fièvres.

Héritières des idées des Anciens, les populations n'eurent que deux modes de protection : éviter les régions insalubres et drainer les eaux stagnantes. Aucun moyen curatif ne semble avoir existé ni dans la pharmacopée du Moyen Âge, ni dans celle des Arabes. Ce n'est que récemment que l'on sait que l'*Artemisiana annua* était utilisée depuis 2 000 ans en Chine.

Le premier atout décisif dans la lutte contre le paludisme provint de l'Amérique du Sud, où, ironie du sort, la maladie n'existait peut-être pas à l'époque pré-colombienne. La découverte des vertus curatives de l'écorce de Cinchona et sa diffusion en Europe ont fait l'objet de nombreux ouvrages rapportant des faits assez divergents, dans lesquels le rôle de la comtesse de Cinchon est diversement interprété. Un résumé bien documenté de cette *Histoire du Quinquina* a été donné par Bovay (1972). Le premier cas de guérison par la poudre de quinquina semble être celui d'un jésuite, Juan Lopez, vers 1600, traité par un tradipraticien indien, Pedro Liva à Loja, en Équateur, à 2 300 mètres d'altitude. Informé, le corregidor de Loja diffusa la nouvelle. Le cardinal Juan de Lugo fit connaître le produit au Pape et il fut testé par son médecin Gabriel Fonseca à l'hôpital Santo-Spirito de Rome. En 1649, l'usage de l'écorce de quinquina fut adopté par les jésuites pour leurs missions mais le nouveau médicament restait d'un prix très élevé et constituait le monopole des Espagnols, puis des États d'Amérique du Sud nouvellement indépendants.

L'action spécifique de l'écorce de quinquina avait déjà été étudiée au XVII^e^ siècle par Morton et par Sydenham (*in* Najera, 2001) ; Talbot avait soigné le Dauphin de France avec cette poudre à la fin du XVII^e^ siècle. En 1712, en Italie, Torti (*in* Najera, 2001) séparait les fièvres qui cèdent à la quinine de celles qui y résistent.

La quinine ne fut synthétisée que beaucoup plus tard et il fallait donc l'extraire des écorces de Cinchona. Sur le versant oriental des Andes existent plus d'une vingtaine d'espèces de *Cinchona*, décrites par La Condamine et nommées par Linnée, qui ont des teneurs très différentes en alcaloïdes, de 15 % à 39 %. Après plusieurs tentatives d'importation, en 1865, Ledger envoya en Angleterre des semences qu'avait récoltées son commis à Chulumani, en Bolivie. Très riche en alcaloïdes, ce *Cinchona ledgeriana* donna naissance à toutes les plantations de Java qui, en 1941, produisaient 20 millions de livres d'écorce par an (Bovay, 1972).

Dès 1820, Pelletier et Caventou avaient isolé la quinine et la quinidine. En 1822, la quinine était déjà utilisée par les Français au Sénégal et, en 1844, elle était distribuée comme prophylaxie aux ouvriers des chemins de fer aux États-Unis. On disposait alors d'un médicament d'usage facile contre le paludisme, qui allait permettre de se déplacer sur toute la planète. Ce fut probablement une arme majeure de l'expansion coloniale, notamment en Afrique.

Les voyages intercontinentaux, qui devaient aboutir à l'exploration de la planète, firent pleinement connaître l'importance du paludisme. L'Afrique tropicale était justement désignée comme une terre à haut risque pour tout visiteur ou envahisseur et était considérée comme le tombeau des Européens. Les fièvres n'étaient plus des spécificités du Bassin méditerranéen ; elles sévissaient dans la plupart des zones tropicales et subtropicales. En Amérique, il est possible que *P. vivax* et/ou *P. malariae* aient été présents chez les Amérindiens à l'époque précolombienne mais *P. falciparum* semble bien y avoir été introduit par les esclaves africains.

Période naturaliste

Cette période a duré de 1880 jusqu'à la Seconde Guerre mondiale

Découverte du cycle des Plasmodium

Le dernier quart du XIX^e^ siècle et le début du XX^e^ constituèrent un véritable âge d'or pour les découvertes des sciences naturelles et médicales et, en particulier, les parasites et leurs vecteurs. Il ne s'écoula guère plus de cinquante ans entre la découverte du ver de Guinée chez les Cyclops par Fedschenko en Ukraine en 1869 et la description des cycles des principales maladies parasitaires (filarioses, trypanosomiases, paludisme) et bactériennes (peste) transmises par les arthropodes.

En 1880*, à Constantine, Alphonse Laveran décrivit l'agent responsable du paludisme qu'il dénomma *Oscillarium malariae*. La découverte de Laveran fut confirmée aux États-Unis par Osler (1882), Abbott (1885) et Sternberg (1886). En Italie, Marchiafava, après avoir nié la nature parasitaire des plasmodies, décrivit en 1885 les *Plasmodium*, et Golgi, en 1886, nomma plus précisément *P. vivax* et *P. malariae*. Peu après, en 1889, Celli et Marchiafava décrivirent *P. falciparum*. Mac Callum, aux États-Unis, observa en 1897 l'exflagellation des gamétocytes mâles de *P. falciparum* et leur pénétration dans le gamétocyte femelle.

La découverte de la coloration polychrome des parasites sanguins par Romanovsky en 1891 allait grandement faciliter les examens microscopiques pour l'identification de ces parasites.

Ce n'est qu'en 1922 que la quatrième espèce de plasmodies humaines, *P. ovale*, fut identifiée par Stephens.

Le rôle des moustiques dans la transmission du paludisme en Italie avait été pressenti dès 1717 par Lancisi, du fait de leur abondance dans les marais. Les mêmes suggestions étaient faites aux États-Unis, à Mobile dans l'Alabama (1848) et à Caracas au Venezuela, par Beauperthuy (1854).

* La chronologie des découvertes sur le paludisme de 1847 à 1978 a été donnée *in* Bruce-Chwatt, 1980 : 5-9.

La découverte de la transmission des filaires par les *Culex*, en Chine, par Manson (1877) avait renforcé l'hypothèse d'une transmission du paludisme par des moustiques. En 1895, Ross démontra la présence d'oocystes chez des anophèles et, en 1898, il observa la transmission du paludisme aviaire par les *Culex*.

En 1899, Grassi, Bastianelli et Bignami décrivirent le cycle complet de développement (sporogonique) de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae* chez *Anopheles claviger*.

En 1898, Grassi et Bignami infectèrent un volontaire par *P. falciparum*, avec des anophèles récoltés dans une région très impaludée de la campagne romaine. Trois expériences similaires furent réussies par Bastianelli, Grassi et Bignani en 1899, qui publièrent le cycle des *Plasmodium* chez les anophèles. En 1900, Manson confirma le cycle de transmission chez des volontaires dans la campagne romaine et à Londres.

En 1901, Grassi avait postulé l'existence d'une troisième phase dans l'évolution des parasites. James et Tate, en 1937, montrèrent la présence de formes schizogoniques de *P. gallinaceum* dans le cerveau de poulets infectés (corps bleus). Shortt *et al.* décrivent les formes pré-érythrocytaires de *P. cynomolgi* dans le foie du macaque. Le même groupe d'auteurs décrivit les formes pré-érythrocytaires de *P. vivax* (1948) puis de *P. falciparum* (1949) et enfin *P. ovale* (1953) dans le foie de l'homme. Enfin les hypnozoïtes de *P. vivax* ne furent décrits qu'en 1972 (*voir le chapitre* « Cycles des *Plasmodium* chez l'homme et les anophèles vecteurs »). Il faut noter que Krotoski les avait découverts dès 1940.

Toutes les phases du développement des plasmodies étaient alors connues.

Écologie des vecteurs et lutte antipaludique

Dès que fut connu le rôle des anophèles dans la transmission du paludisme, leur destruction devint l'objectif de tous les hygiénistes car elle devait éliminer la maladie. Accompagnée de la quininisation des populations à risque, la lutte antivectorielle devenait le fer de lance de la lutte antipaludique. Elle était basée sur la destruction des gîtes larvaires, surtout par drainage, et la destruction des larves par les huiles minérales ou l'acéto-arséniate de cuivre (vert de Paris). Elle était couplée avec la protection des personnes par l'isolement des maisons avec des grillages moustiquaires.

Ross initiait des mesures de lutte antilarvaire à Freetown (Sierra Leone) dès 1899, puis à Ismaïlia (Égypte) en 1901. Gorgas et Le Prince pratiquèrent une lutte antilarvaire à grande échelle à Cuba (1899) et à Panama (1904) ; elle était dirigée en priorité contre *A. aegypti*. Si les résultats de Ross ne firent pas date, ceux de Gorgas et Le Prince furent mis en valeur et servirent de référence, pas toujours heureuse, à la lutte antipaludique dans le continent américain.

En Italie, en France, en Albanie, en Algérie et aux États-Unis, le drainage et l'aménagement de l'environnement, complétés par la mise en valeur des terres de récupération et accompagnés d'une « quininisation » très importante de la population, entraînèrent un net déclin du paludisme et même son élimination par places. Alors que les Américains persistaient dans une lutte antilarvaire totale, adaptée il est vrai à leur problème, les Européens, avec Swellengrebel, préconisèrent, à partir de 1920 (*in* Najera, 2001), la prise en compte des particularités locales pour trouver la méthode la mieux adaptée. Cela conduisit, à partir de 1935, à une lutte imagocide avec des pulvérisations hebdomadaires de pyréthrines en Afrique du Sud (Park Ross, 1936 ; Swellengrebel *et al.*, 1939). À partir de 1943, le dichlorodiphényl-trichloroéthane (DDT), découvert en 1938 (Müller, 1955) fit son apparition.

Le paludisme avait commencé à régresser spontanément en Europe dès le XVIII^e^ siècle puis en Amérique du Nord au milieu du XIX^e^ siècle. Il avait disparu en Angleterre dès la fin du XIX^e^ siècle et était devenu très discret en France continentale ainsi que dans de nombreux pays européens. Mais il se maintenait en Italie, en Corse (France), en Grèce, dans les Balkans, en Hollande et en Allemagne, aux États-Unis jusqu'en 1945 ; en URSS jusqu'en 1959. Il sévissait *a fortiori* dans les régions tropicales et subtropicales.

Pendant la Première Guerre mondiale, des épidémies meurtrières avaient marqué les théâtres d'opération des Balkans. À partir de 1920, suite aux répercussions administratives, économiques et sociales de la révolution russe, une véritable pandémie s'abattit sur l'URSS jusqu'en 1935, causant 9 millions de cas par an disséminés jusqu'à Arkhangelsk, port sur la mer Blanche, au-delà du cercle polaire arctique (Lysenko et Kondrashin, 1999).

La régression spontanée du paludisme fut attribuée au développement économique, à l'amélioration de l'habitat et à la séparation des locaux d'habitation de ceux de stabulation du bétail. Mais, lors de l'épidémie de 1921-1935 en URSS, il semble au contraire que ce soit la disparition du bétail qui ait joué un rôle important. En l'absence de leurs hôtes favoris, les anophèles zoophiles, en particulier *An. messae*, furent contraints à une anthropophilie obligatoire.

Les hygiénistes, en particulier Roubaud (1937), tirèrent profit de l'attractivité du bétail pour les anophèles pour prôner la zooprophylaxie. Cette pratique, qui consiste à interposer le bétail entre les gîtes larvaires et les habitations pour détourner les anophèles vers les animaux, a été appréciée surtout en Europe orientale.

L'hétérogénéité de la répartition du paludisme en Europe malgré la présence quasi constante d'anophèles et notamment d'*An. maculipennis s.l.* conduisit au concept d'anophélisme sans paludisme de Roubaud (1925) qui reflétait les faiblesses des outils taxonomiques. Il existait en effet, au sein du groupe *Maculipennis*, plusieurs espèces, différenciables seulement par les œufs (Missiroli *et al.*, 1933 ; Hackett, 1934). Certaines espèces étaient de très bons vecteurs comme *An. labranchiae* en Italie, en France

Les étapes des découvertes sur le paludisme			
Années ou périodes	**Auteurs**	**Pays**	**Objet des découvertes**
V[e] siècle av. J.-C.	Hippocrate	Grèce	Description des fièvres tierces bénignes et quartes
1[er] millénaire av. J.-C.	Anonymes	Chine	Utilisation des propriétés antipaludiques de *Artemisia annua* (qinhaosu)
Début ère chrétienne	Celse	Rome	Description des fièvres tierces malignes
1600	Juan Lopez	Équateur	Utilisation de l'écorce des quinquinas contre les « fièvres »
1820	Pelletier et Caventou	France	Isolement de la quinine et de la quinidine
1822	Anonymes	Sénégal	Première utilisation de la quinine en chimiothérapie
1869	Fedschenko	Ukraine	Premier cycle d'un parasite chez un invertébré : la filaire de Médine chez les Cyclops
1877	Manson	Chine	Rôle vecteur de *Culex quinquefasciatus* pour les filaires lymphatiques
1880	Laveran	Algérie	Découverte et description du parasite du paludisme dans le sang humain
1885	Ross	Italie	Découverte du rôle des oocystes
1886	Golgi	Italie	Description de *P. vivax* et *P. malariae*
1889-1890	Celli et Marchiafava	Italie	Description de *P. falciparum*
1891	Romanovsky	Russie	Mise au point de la coloration polychrome des *Plasmodium*
1897	Manson	Royaume-Uni	Théorie de la transmission vectorielle du paludisme
1897	McCallum	États-Unis	Exflagellation de *P. falciparum*
1898	Grassi, Bignami et Bastianelli	Italie	Cycle du parasite chez les anophèles
1900	Manson	Italie et Roy.-Uni	Confirmation de la transmission sur volontaires
1901	Grassi	Italie	Postulat de l'existence d'une troisième phase dans le cycle (hépatique)
1922	Stephens	États-Unis	Description de *P. ovale*
1934	Anonymes	Allemagne	Découverte de la chloroquine
1935-1939	de Meillon	Afrique du Sud	Utilisation des pulvérisations domiciliaires de pyréthrine
1936-1939	Muller	Suisse	Découverte des propriétés insecticides du DDT
1943	Gahan	États-Unis	Utilisation du DDT intradomiciliaire
1946-1951	Anonymes		Campagnes de masse basées sur le DDT à Chypre, en Italie, en Grèce, en Corse, au Venezuela, au Guiana
1948	Shortt *et al.*	Royaume-Uni	Description des formes pré-érythrocytaires de *P. vivax*
1948	Rodhain	Congo	Découverte de *P. malariae* chez le chimpanzé
1949	Shortt *et al.*	Roy.-Uni et Kenya	Découverte des formes pré-érythrocytaires de *P. falciparum*
1952	Elderfield	États-Unis	Découverte de la primaquine
1952	Hichings	États-Unis	Découverte de la pyriméthamine
1953	Belios et Livadas	Grèce	Résistance des anophèles aux insecticides
1955	Anonymes OMS		Lancement du Programme global d'éradication
1957	Macdonald	Royaume-Uni	Théories mathématiques de l'épidémiologie du paludisme

Les étapes des découvertes sur le paludisme			
Années ou périodes	**Auteurs**	**Pays**	**Objet des découvertes**
1960-1966	Hichings	États-Unis	Développement de la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®)
1961	Anonymes		Apparition des résistances aux médicaments
1967-1974	Anonymes	États-Unis	Développement de la méfloquine
1967-1974	Anonymes	États-Unis	Développement de l'halofanthrine
1969	OMS		Révision des stratégies de lutte contre le paludisme. Situation floue depuis près de trente ans
1975			À partir de 1975, désaffection des pulvérisations intradomiciliaires suite au développement des soins de santé primaires
1980			Remontée et réémergences du paludisme avec l'abandon de l'éradication
1985	Anonymes		Utilisation des moustiquaires imprégnées
1985		Chine	Développement des dérivés de l'artémisinine
1992	Conférence	Hollande	Stratégie mondiale de lutte contre le paludisme
1995	OMS		Programme *Roll back malaria* (faire reculer le paludisme)

(Corse) et en Afrique du Nord, et *An. sacharovi* en Corse, en Italie, en Grèce, dans les Balkans et au Moyen-Orient. *An. atroparvus*, vecteur des zones littorales, était relativement zoophile ; *An. messae* et *An. maculipennis*, très zoophiles, étaient des vecteurs médiocres. Depuis lors, la notion de complexe d'espèces, supportée plus tard par la cytogénétique et la biologie moléculaire, s'est étendue à de nombreuses espèces : *An. gambiae* en Afrique, *An. leucosphyrus* en Asie du Sud-Est, *An. culicifacies* dans le sous-continent indien, *An. farauti* en Australasie, etc. Elle est à la base de la taxonomie des anophèles et rares sont les espèces ne s'insérant pas dans un complexe (*An. darlingi* en Amérique du Sud et *An. stephensi* en Inde semblent des exceptions).

Dans l'Afrique tropicale, l'Asie du Sud-Est, l'Australie et l'Amérique du Sud, la lutte antipaludique se limitait souvent aux distributions de quinine aux colons européens et aux classes privilégiées, moins fréquemment dans la population autochtone. Aussi l'endémie palustre change-t-elle peu dans les pays tropicaux jusqu'en 1945.

Parmi ces résultats en demi-teinte, il faut souligner la réussite toute particulière des opérations en Afrique du Sud, où venait d'être innovée la lutte imagocide par les pyréthrines (de Meillon, 1936), et le succès obtenu dans l'élimination d'*An. gambiae s.l.* au Brésil (Soper et Wilson, 1943) et en Égypte (Shousha, 1948). Cet anophèle afrotropical, probablement *An. arabiensis*, avait envahi le nord-est du Brésil d'où il a fallu dix ans pour le déloger ; en Égypte, il persista pendant trois hivers dans la moyenne vallée du Nil.

Période chimique : le rêve de l'éradication

Théorie de l'éradication

Au cours de la Seconde Guerre mondiale les perspectives de la lutte antipaludique s'éclairèrent brusquement avec la découverte des insecticides de synthèse à effet rémanent et la mise au point de nouveaux médicaments d'une efficacité remarquable et d'un emploi simple.

Les insecticides imagocides, en l'occurrence les pyréthrines en pulvérisations intradomiciliaires, avaient montré leur efficacité en Afrique du Sud, en Hollande, au Brésil, en Égypte et en Inde à la fin des années trente. Mais cette stratégie de lutte antivectorielle restait limitée par la périodicité hebdomadaire des traitements et le prix très élevé des produits. L'arrivée du DDT, produit bon marché à longue rémanence (plus de six mois), allait permettre de généraliser les traitements imagocides.

Bien que le DDT ait été synthétisé par Zeidler dès 1874, en Allemagne, c'est seulement en 1939 que son effet insecticide fut découvert par Müller à Bâle (1946 ; 1955) (Geigy). Le produit fut testé aux États-Unis et, en 1943, Gahan et Lindquist (1945) démontrèrent l'effet résiduel des applications domiciliaires. En 1944, des essais de terrain à Voltunero, Italie, ainsi qu'aux États-Unis, en Afrique et en Asie, firent ressortir l'efficacité de ces pulvérisations. En 1945, Gabaldon (*in* Boyd, 1949), au Venezuela, fut le premier à appliquer le principe de la couverture totale d'un pays par des pulvérisations de DDT.

Il considérait que son territoire s'était ainsi agrandi, sans guerre, par la récupération de terres cultivables.

Les traitement intradomiciliaires allaient se généraliser avec succès. En 1949, des campagnes débutèrent à Madagascar, Maurice et La Réunion. En 1954, il devenait évident que le paludisme avait été éliminé des États-Unis, du Venezuela, de Guyane-Britannique, d'Italie, de Grèce, de Corse, etc.

Devant ces résultats, la Conférence sanitaire panaméricaine (PASB/WHO) adopta, en 1954, un plan pour l'éradication du paludisme dans les Amériques (*in* OMS, 1957).

Dans de nombreux autres pays, les indices paludométriques et la mortalité palustre furent réduits dans des proportions très importantes. Livadas (1952), d'après son expérience de Grèce, proposait d'arrêter les pulvérisations lorsque le « réservoir de parasites » serait éliminé. Cette conception devait servir de base à la théorie de l'éradication.

En 1951, les premiers signes de résistance au DDT furent observés en Grèce chez *An. sacharovi* (Livadas et Georgiopoulos, 1953). Cette épée de Damoclès incita les Organisations internationales à accélérer les opérations de lutte pour que le paludisme soit éliminé avant que les résistances ne se déclarent. Ce fut un des arguments retenus, bien qu'un peu naïf, pour faire adopter le **Programme mondial d'éradication du paludisme** par la 8e Assemblée mondiale de la santé à Mexico en 1955. Le rêve que caressaient Soper et de nombreux hygiénistes américains allait enfin se réaliser. Le principe de base était l'interruption de la transmission par des campagnes limitées dans le temps. L'année suivante, un comité d'experts formula la stratégie des pulvérisations intradomiciliaires de DDT. De nombreux pays adoptèrent la stratégie globale, parfois en l'absence de toute connaissance épidémiologique du problème, souvent sans support administratif adéquat (Najera, 1989).

La résolution ne fut pas adoptée sans réticence et il fut décidé par le 6e Comité d'experts du paludisme (OMS, 1957) que l'Afrique, provisoirement, ne serait pas incluse dans le programme, en raison des particularités des vecteurs, du manque de connaissance pour interrompre la transmission et aussi du manque de moyens et de personnel qualifié. La création de zones pilotes, au Burkina Faso, au Nigeria, au Liberia, au Cameroun, au Bénin, au Tanganyika et en Ouganda, devait permettre de tester les possibilités d'éradication dans ce continent. Elles allaient montrer le bien-fondé de l'attitude restrictive de l'Assemblée. Mais, sans l'Afrique, le continent le plus atteint par le paludisme, le Programme mondial d'éradication du paludisme n'était plus global, et le maintien de l'éradication devenait problématique face à l'énorme pourvoyeur de parasites qu'était l'Afrique. Le terme même d'éradication (*ex-radicis* = éliminer les racines) était un faux sens et tout au plus pouvait-on parler d'élimination (*ex-liminis* = hors des limites), spatialement restreinte.

D'ailleurs, le réveil de la maladie resta une préoccupation majeure des pays qui étaient en voie ou avaient éradiqué le paludisme. Elle s'est largement concrétisée à partir de 1975 lorsque le rythme des traitements a diminué.

Le 6e Comité d'experts (OMS, 1957) définissait l'éradication comme la fin de la transmission et la diminution du réservoir de cas infectieux, dans une campagne limitée dans le temps et menée de façon si exemplaire qu'à la fin du programme il n'y aurait pas de réémergence.

Les opérations se succédaient selon une stratégie en quatre phases :

- la phase préparatoire, de douze à dix-huit mois, devait délimiter les zones impaludées et s'assurer que le pays possédait les infrastructures suffisantes pour entreprendre l'éradication. Pampana (1969) faisait bien ressortir qu'il fallait s'assurer, au préalable, que l'on pouvait obtenir l'arrêt de la transmission. Plusieurs Programmes ne prirent malheureusement pas cette recommandation en compte ;
- la phase d'attaque consistait à couvrir totalement la zone impaludée du pays par des pulvérisations intradomiciliaires de DDT à la dose de 2 g/m^2 pendant trois ou quatre ans, plus longtemps si nécessaire, jusqu'à l'élimination du réservoir du parasite estimée à trois ans après le dernier cas autochtone. Un système de détection des cas devait être mis en place. L'hexachlorocyclohexane (HCH), peu rémanent, a été rapidement abandonné de même que la dieldrine, excellent produit, auquel malheureusement la plupart des espèces étaient devenues résistantes. Le malathion, le propoxur, le fénitrothion furent utilisés pour contrôler les souches résistantes ;
- la phase de consolidation, après cessation des pulvérisations, devait rechercher les cas ou les « foyers » résiduels ; ils devaient être éliminés par une attaque focale assez large. On a alors créé une « épidémiologie du paludisme en voie de disparition » : toute reprise de la transmission était considérée comme une épidémie, même s'il n'y avait que quelques cas (huit cas !) et classée comme foyer qu'il fallait traiter, si nécessaire comme dans la phase d'attaque ;
- une phase de maintenance destinée à conforter les acquis de l'éradication et à éviter le re-établissement du paludisme, aussi longtemps que le parasite existerait quelque part dans le monde.

L'« éradication » fut théorisée à partir de 1956. À l'intérieur de chaque service de santé, le service d'éradication du paludisme devenait autonome avec son budget propre. L'Assemblée mondiale de la santé de 1962 reconnut que là où les services de santé étaient insuffisamment développés, en particulier en Afrique, il ne fallait pas s'embarquer dans l'éradication et elle proposa un programme de pré-éradication qui devait développer les services de santé de base dans tous les pays encore impaludés et étudier l'épidémiologie locale.

De nouveaux indices remplacèrent les classiques indices malariologiques. L'API (*Annual Parasite Incidence* : incidence parasitaire annuelle), ou nombre de cas positifs pour 1 000 habitants pendant une année, devint une des bases

d'évaluation des opérations. Lorsque l'API était tombé au-dessous de 0,1 ‰ habitants, on considérait que les pulvérisations pouvaient être interrompues (Pampana, 1969). La recherche des cas positifs était basée sur l'ABER (*Annual Blood Examination Rate* : pourcentage annuel d'examens sanguins). Cet ABER devait être de 10 %, ce qui impliquait l'examen d'un nombre considérable de lames, et qui surchargeait ainsi les services de microscopie et dissipait l'attention du personnel chargé des examens.

Défaillances et succès de l'éradication

La résistance au DDT apparut dès 1951 en Grèce : elle fut considérée comme un obstacle majeur sur la route de l'éradication. Mais ses conséquences opérationnelles furent plus mitigées. Dans certains pays, on a pu continuer l'emploi du produit alors que dans d'autres, il fallut passer au malathion (Pakistan, Soudan, Burundi).

La résistance aux médicaments, en particulier à la chloroquine, posa un problème dès les années 1960, sur les frontières Colombie-Venezuela et Thaïlande-Cambodge, avant de se généraliser à partir de 1980.

L'exophilie des vecteurs fut considérée comme un problème majeur avec *An. dirus* en Asie du Sud-Est, *An. fluviatilis* en Iran, et *An. nuneztovari* au Venezuela. Mais, plus grave, dans les zones pilotes des savanes africaines, on démontra que les traitements au DDT ne permettaient pas d'interrompre la transmission (Choumara *et al.*, 1959 ; Cavalié et Mouchet, 1961) ; il est incontestable que l'effet excito-répulsif du DDT a joué un rôle, mais bien d'autres facteurs sont à considérer.

En 1968, il y eut une résurgence du paludisme au Sri Lanka où la maladie était considérée comme proche de l'éradication (Bruce-Chwatt, 1974).

L'existence de « régions à problèmes » (*problem areas*) avait été admise dès 1962 à Mexico et une résolution fut adoptée par l'Assemblée mondiale de la santé en 1967.

En 1968, lors du Congrès international de médecine tropicale et du paludisme de Téhéran, Gabaldon*, un des pères de l'éradication, reconnut que celle-ci n'était pas possible partout, en se basant non seulement sur les résultats du Venezuela, mais aussi sur ceux de nombreux pays africains et asiatiques. La stratégie mondiale n'était donc pas applicable de façon univoque en l'absence, en particulier, de services périphériques ruraux opérationnels. Le Congrès recommanda alors à l'OMS de modifier sa politique en matière d'éradication.

En 1969, la 22e Assemblée mondiale de la santé entérina cet échec mais l'éradication était toujours l'objectif final jusqu'à ce qu'une nouvelle stratégie soit présentée en 1972.

En 1972, à Brazzaville, se tint une réunion des pays qui ne pouvaient soutenir les programmes d'éradication. Il s'agissait de la plupart des pays africains et de quelques-uns du Pacifique (Papouasie-Nouvelle-Guinée). Un à un, de nombreux pays supprimèrent les programmes d'éradication au profit de programmes de lutte (« de contrôle ») plus souples et moins contraignants.

Mais le Programme mondial d'éradication du paludisme n'a pas eu que des côtés négatifs. C'est certainement la plus grande opération de santé qui ait jamais été exécutée :
- il amena une réduction drastique du paludisme dans le monde à la fois en ce qui concerne la superficie des zones impaludées et la prévalence de la maladie. En dehors de l'Afrique où 80 % à 90 % des cas sont concentrés actuellement, les situations holoendémiques sont devenues exceptionnelles ;
- il permit une diminution considérable de la mortalité attribuable au paludisme de l'ordre de 71 % à 100 % suivant les États. Pour ne citer que quelques exemples : en Amérique centrale et aux Philippines le taux de mortalité par paludisme passa de 15,6 ‰ à 2,9 ‰, et en Thaïlande de 63 ‰ à 14 ‰ (Hôpitaux). Le Programme répondait donc aux principes éthiques de santé publique (Gramiccia et Hempel, 1972). Il fut le premier qui se voulut universel et démocratique, couvrant toutes les tranches de la population. Il fit pénétrer les activités de santé publique dans les zones périphériques les plus isolées, souvent avec la formation de collaborateurs volontaires.

Le Programme mondial d'éradication du paludisme a été finalement très positif pour la santé des hommes même si l'on peut mettre en doute, dans certains pays, le rôle de la seule lutte antipaludique, dans les baisses de mortalité qui se produisirent partout dans le monde. On avait même attribué à la lutte antipaludique la poussée démographique constatée après les années 1950, ce qui est manifestement exagéré. La même explosion s'est produite dans de nombreux pays d'Afrique où l'« Éradication » n'était pas mise en œuvre, au Nigeria ou au Niger par exemple.

Développement des médicaments

Nous ne pouvons pas ignorer dans notre introduction historique les progrès considérables accomplis au cours des soixante dernières années dans la recherche des médicaments antipaludiques. Nous ne nous étendrons cependant pas sur la liste des produits disponibles et leur mode d'utilisation développés par Bryskier et Labro (1988), ainsi que Danis et Mouchet (1991), et réactualisée dans le chapitre « Politique du médicament et traitements ».

L'écorce de quinquina puis la quinine ont été pratiquement les seuls médicaments utilisés contre les « fièvres » jusqu'à la Seconde Guerre mondiale. À partir de 1936 et surtout de 1940, lorsque les sources de quinine d'Indonésie furent menacées, puis tombèrent aux mains des Japonais, la recherche des nouveaux médicaments synthétiques s'intensifia. La quinine reste toujours un médicament très apprécié, en particulier dans les cas de paludisme grave.

* Conférence inaugurale (non publiée).

Les amino-4-quinoléines, chloroquine et amodiaquine, furent découvertes entre 1939 et 1941. Ces produits, exclusivement schizonticides, très efficaces et peu toxiques, d'utilisation facile et bon marché, furent largement utilisés comme curatifs et prophylactiques dans le monde entier pendant plus de cinquante ans. À partir de 1975 toutefois, l'amodiaquine ne fut plus conseillée en chimioprophylaxie par crainte de troubles hépatiques, rares, mais graves. L'extension de la résistance à la chloroquine a considérablement réduit l'emploi de ce produit. Jusqu'à maintenant, il n'y a pas de produit qui les remplace vraiment dans leur usage prophylactique. C'est une grosse perte pour l'arsenal thérapeutique.

Les amino-8-quinoléines, découvertes en 1925 (pamaquine), sont représentées actuellement par la primaquine, le seul gamétocytocide disponible et le seul à agir sur les hypnozoïtes de *P. vivax* et de *P. ovale* ; il permet un traitement radical ; son usage est déconseillé chez les sujets déficients en G6PD.

Les aryl-amino alcools, représentés par la méfloquine (Lariam®) et l'halofantrine (Halfan®), sont des schizonticides très actifs. Le premier présente une synergie avec les dérivés de l'artémisinine, à laquelle il est souvent associé ; la méfloquine peut provoquer des effets secondaires. L'halofantrine a entraîné des accidents cardiaques dans un cas sur 10 000.

La pyronaridine décrite par Zhang *et al.* en 1982 (*in* Bryskier et Labro, 1988) n'a été commercialisée à ce jour qu'en Chine (Lonaiding®).

La sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®), antimalarique puissant et rapide utilisé à partir des années 1960, a été proposée, en Afrique, comme médicament de première ligne dans les zones de résistance à la chloroquine. Mais de plus en plus de souches de *P. falciparum* sont actuellement résistantes à ce produit..

Parmi les antibiotiques, la doxycycline (Vibramycine®) et la clindamycine (Dalacine®) sont associées à la quinine dans les pays où la sensibilité à ce produit est douteuse.

Le proguanil associé à la chloroquine (Savarine®) et à l'atovaquone (Malarone®) est utilisé en chimioprophylaxie de même que le Dapsone® associé à la pyriméthamine (Maloprim®) et/ou au chlorproguanil (Lap-Dap®).

Issu d'une tout autre filière, le Qinghaosu est connu depuis 2 000 ans dans la médecine chinoise. C'est un extrait d'*Artemisia annua*, la seule armoise qui ait des propriétés antipaludiques. La structure du Qinghaosu est connue depuis 1973 et sa synthèse depuis 1984. C'est une lactone avec une chaîne endopéroxyde qui provoque l'activité antipaludique.

On utilise l'artémisinine, l'arthémeter (Paluther®) et l'artésunate (Arsumax®) qui sont commercialisés. Ces produits ont une activité rapide et puissante ; ce sont les médicaments très appropriés pour le traitement des paludismes graves. Mais ils sont éliminés rapidement et il est quelquefois utile de prolonger leur action par l'administration de méfloquine avec laquelle ils se synergisent. Le mélange de luméfantrine et d'artémisinine (Coartem®, Riamet®) existe sur le marché africain.

La médecine traditionnelle propose des quantités de produits dont l'activité antipaludique demande à être sérieusement évaluée. Les Quassia et Simarouba d'Amérique du Sud sont toxiques, semble-t-il ; le « *Neem* » n'a pas confirmé les espoirs locaux. Il y a beaucoup de candidats mais aucun n'est actuellement proposé pour un développement à grande échelle.

La résistance des plasmodies aux médicaments est devenue, en ce début de millénaire, un des plus gros problèmes que rencontre le traitement des paludismes (*voir le chapitre* « Politique du médicament et traitements »).

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine apparue dans deux foyers indépendants en Colombie en 1959, puis en Thaïlande en 1959-1960 et au Viêtnam en 1964, s'est étendue dans toute l'Asie et l'Amérique. En Afrique, elle a atteint le Kenya en 1978 et a progressé lentement de proche en proche, touchant l'Afrique centrale et l'Afrique du Sud entre 1982 et 1985, puis l'Afrique de l'Ouest, à partir de 1986 où sa diffusion semble s'être stabilisée.

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine, puis à la sulfadoxine-pyriméthamine est en train de changer les modalités de prise en charge des malades et d'augmenter le prix des traitements.

La réduction de l'arsenal thérapeutique fait peser une lourde hypothèque sur l'avenir de la lutte antipaludique. Préserver l'utilisation des molécules actives est un défi crucial. La seule alternative stratégique actuellement proposée est le remplacement de la monothérapie par des associations de médicaments qui offrent toutes les garanties d'efficacité et de sécurité. Mais les prix de revient de ces associations sont beaucoup plus élevés, dix fois et plus, que le coût de la monothérapie par la chloroquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine.

Ce sujet a été repris dans le chapitre « Prise en charge et diagnostic du paludisme ».

Incertitudes actuelles : les urgences de la santé publique et de la recherche

L'abandon graduel de la stratégie d'éradication au profit du « contrôle »* a beaucoup perturbé les organismes de santé publique, qui ont eu des difficultés à définir les objectifs et les limites du contrôle.

* La traduction correcte de *control* serait lutte ou maîtrise, mais la plupart des auteurs français continuent à employer le terme de « contrôle », susceptible de créer un faux-sens avec contrôle au sens de vérification.

La stratégie du contrôle fut entérinée par la 31e Assemblée mondiale de la santé en 1978. Cette recommandation mit fin à la confusion qui régnait dans les esprits depuis 1969, lorsque certains États avaient dû passer de l'éradication au contrôle sans avoir un soutien technique suffisant.

En 1992, la Conférence ministérielle d'Amsterdam définit une Stratégie mondiale basée sur quatre piliers : diagnostic et traitement rapide des cas, prévention y compris par la lutte antivectorielle, prévention et endiguement des épidémies, et renforcement des capacités nationales. Une stratification épidémiologique et socio-économique constituait le cadre d'application de ces mesures. Il s'agit d'une stratégie à long terme couplée avec le développement des structures sanitaires, dont les résultats seront proportionnels aux actions développées. Elle ne saurait donc être jugée sur le court terme.

Les épidémies meurtrières au Sri Lanka, en Inde, au Pakistan et à Madagascar, apportent des preuves, *a posteriori*, que l'éradication n'était pas durable. Il en est de même pour la réémergence récente du paludisme en Corée et dans certains États de l'ex-URSS (Arménie, Azerbaïdjan et Tadjikistan).

La reprise des pulvérisations, domiciliaires, éventuellement avec le DDT (Roberts *et al.*, 2002b), réclamée par de nombreux scientifiques est envisagée comme une mesure locale et temporaire, pour faire face à des situations « difficiles » et non plus comme une mesure générale au niveau d'un pays.

Alors que la lutte antipaludique se débat dans des difficultés techniques, administratives et financières, la recherche apparaît comme particulièrement brillante, sans toutefois répondre encore à l'essentiel des problèmes posés. Aucun des trois vaccins envisagés – antisporozoïte et contre les formes hépatiques, contre les formes sanguines et contre les gamètes – n'est encore disponible. On envisage actuellement des combinaisons de vaccins qui n'existent pas encore.

Les mécanismes de résistance des *Plasmodium* aux médicaments et des anophèles aux insecticides sont de mieux en mieux connus sans que pour cela il y ait une parade efficace à ces phénomènes.

L'étude génétique et cladistique des complexes d'espèces d'anophèles a permis d'assigner à chaque taxon sa place réelle dans la transmission du paludisme et donc de mieux cibler la lutte antivectorielle ; cela suppose une amélioration et une spécificité de cette lutte qui ne se desssinent pas actuellement.

L'isolement de moustiques transgéniques réfractaires aux plasmodies ouvre des perspectives à long terme, quand on connaîtra les moyens de les introduire compétitivement dans les populations « sauvages » d'anophèles.

On fonde de grands espoirs sur le séquençage du génome humain, du génome des *P. falciparum* et du génome d'*An. gambiae* comme fils conducteurs pour le développement de molécules cibles de médicaments et/ou d'insecticides ; l'opinion est plus réservée en ce qui concerne d'éventuelles transformations génétiques de vecteurs réfractaires aux parasites.

En revanche, les méthodes de diagnostic, simples et rapides des *Plasmodium* (*dipstick* par exemple) ont fait beaucoup de progrès et pourront être utilisées prochainement sur le terrain (au Cambodge et en Guyane) ; cependant, il faut souligner leur coût élevé et le nombre non négligeable (10 % à 20 %) de résultats faussement négatifs.

La mise au point de nouveaux insecticides ou d'agents de lutte biologique contre les vecteurs est, en revanche, au point mort.

Parasites et vecteurs

Nous traiterons d'abord de la position taxonomique des parasites dans le cadre de leur évolution ; plus loin, nous reprendrons la description et les cycles biologiques des différentes espèces. Ensuite, nous envisagerons la taxonomie, la biologie et l'écologie des vecteurs pour développer les notions de base qui seront utilisées dans la description des cycles des parasites (*voir le chapitre* « Cycle des *Plasmodium* chez l'homme et les anophèles vecteurs ») et dans l'épidémiologie du paludisme (*voir le chapitre* « Bases de l'épidémiologie »).

Lointains ancêtres des plasmodies et de leurs vecteurs

En l'absence de preuves matérielles que pourraient constituer les fossiles, la phylogénie des lointains ancêtres des plasmodies et de leurs vecteurs reste très spéculative. Il semble acquis que les ancêtres des plasmodies humaines actuelles ont précédé ou sont contemporaines de l'apparition des insectes. L'adaptation d'une coccidie intestinale à un environnement sanguin a été décrite chez des parasites de reptiles. Au cours de cette évolution, s'est produite l'acquisition d'un hôte supplémentaire, chez les *Haemosporidae* d'où sont issus les genres *Haemoproteus* (plasmodies des amphibiens, des reptiles et des oiseaux) et, plus récemment, le genre *Hepatocystis* qui comprend les plasmodies des mammifères (*Tableau I*).

Une entomofaune riche et variée est apparue dès le carbonifère (ère primaire, 290 millions d'années), puis les protodiptères sont apparus à la fin du paléozoïque (permien, ère primaire, 260 millions d'années) mais le fossile de diptères le plus ancien ne date que du jurassique (ère secondaire, 172 millions d'années). Des fossiles de Culicidés apparaissent à l'éocène mais surtout à l'oligocène (ère tertiaire, 38 millions d'années). Aucun fossile d'anophèle n'a jamais été découvert. Au cours de leur évolution vers l'hématophagie, ces insectes étaient peut-être prédateurs d'autres insectes avant de se nourrir sur des amphibiens. Ce comportement alimentaire amphophile persiste toujours actuellement chez certaines espèces de Culicidés.

L'étroite dépendance entre un groupe de parasites et un groupe d'insectes indique un degré important de spécificité. Elle objective l'adaptation réciproque et donc l'ancienneté de la co-évolution. Le recouvrement partiel des niches écologiques des anthropoïdes africains et des Homininés peut expliquer la possibilité d'un transfert latéral du parasite à l'intérieur d'un même groupe zoologique.

Quoi qu'il en soit, des anophèles hématophages ont précédé les Homininés dans les zones où a pénétré le parasite.

Parasites du paludisme

Position zoologique

Les agents du paludisme sont des protozoaires de la classe des sporozoaires appartenant au genre *Plasmodium*.

Dès la fin du siècle dernier, Mesnil (1899) ainsi que Schaudlin avaient noté la parenté des Plasmodies avec les Coccidies ; ces deux groupes, ainsi que les Grégarines, parasites d'insectes, avaient été réunis dans l'ordre des ***Coccidiomorpha*** dans lequel on distingue trois sous-ordres (Garnham, 1966) : le sous-ordre des *Eimeriidae* qui comprend les Coccidies, parasites du tube digestif des vertébrés, le sous-ordre des *Adeleidae* pour les Grégarines des insectes et le sous-ordre des *Haemosporidae* (*Tableau I*). Ces derniers sont des parasites diphasiques qui comportent des phases sanguines chez les vertébrés et des phases tissulaires chez les arthropodes qui sont leurs vecteurs biologiques.

Le sous-ordre des *Haemosporidae* (*Tableau I*) comprend trois familles :

- la famille des *Plasmodidae* avec le genre *Plasmodium* qui comprend, selon les auteurs, soixante-dix à quatre-vingts espèces transmises essentiellement par des *Culicinae* et des *Anophelinae* ;

Tableau I. Des coccidies aux *Plasmodium* humains.

Classifications des sporozoaires coccidiomorphes

Sous-ordre *Haemosporidae*	Sous-ordre *Eimeriidae*	Sous-ordre *Adeleida*
Parasites des formes sanguines des vertébrés	Parasites du tube digestif des vertébrés	Grégarines, parasites des insectes

Classification des *Haemosporidae*

Famille des *Plasmodidae*	Famille des *Haemoproteidae*	Famille des *Leucocytozoonidae*
Plasmodium transmis par des *Culicinae* et des *Anophelinae*	Nombreux genres : *Hepatocystis, Haemoproteus, Nycteribia, Polychromophilus* transmis par des *Culicoides* et aussi *Hippoboscidae, Stomoxys*, etc.	Parasites des globules blancs des oiseaux transmis par des simulies

Classification des *Plasmodidae*

Parasites des mammifères	*Sg. Laverania*	2*	Primates	Vecteurs : anophèles
	Sg. Plasmodium	20 ou 22		
	Sg. Vinckeia	14	Rongeurs, ongulés, cheiroptères	
Parasites d'oiseaux	*Sg. Haemamoeba*	7	Oiseaux	Vecteurs : *Culicidae* (culex, aedes, *Mansonia*)
	Sg. Giovannolaia	10		
	Sg. Novyella	5		
	Sg. Huffia	2		
Parasites des reptiles	*Sg. Sauromoeba*	14	Sauriens	Vecteurs : la plupart inconnus. Phlébotomes pour *P(S) mexicanum*
	Sg. Carinia	8		
	Sg. Ophidiella	1	Serpent	

Plasmodies parasites de l'homme et des anthropoïdes africains et adaptés aux singes américains et asiatiques

Sous-genre	**Homme**	Chimpanzés	Gorille	Singes américains et asiatiques
Plasmodium	*P. malariae* *P. vivax* *P. vivax-like* *P. ovale*	*P. malariae* *P. schwetzi*	*P. schwetzi*	*P. brasilianum* = *P. malariae* *P. simium* = *P. vivax* *P. simiovale* = *P. vivax-like*
Laverania	*P. (L.) falciparum*	*P.(L.) reichenowi*		

* Nombre d'espèces dans le sous-groupe

- la famille des *Haemoproteidae* comprend une dizaine de genres parasitant les vertébrés supérieurs transmis par les *Culicoides*, des *Stomoxys*, des *Hippoboscidae* ;
- la famille des *Leucocytozoonidae*, parasite des globules blancs des oiseaux transmis par des simulies.

La famille des *Plasmodidae* (*Tableau I*), réduite au seul genre *Plasmodium*, a été divisée en dix sous-genres : trois concernent des parasites de mammifères, quatre des parasites d'oiseaux et trois des parasites de reptiles. Tous les parasites de mammifères sont transmis par des anophèles, les parasites d'oiseaux et de reptiles par des culicinés, et même des phlébotomes pour les derniers.

Position phylogénique

Les « paludismes » sont très fréquents dans le règne animal, à des degrés différents de pathogénicité, chez les reptiles, les oiseaux, les rongeurs et les primates. L'inventaire des diverses espèces est encore à compléter, en particulier dans certains groupes comme les lémuriens de Madagascar.

Tous les parasites de primates appartiennent au sous-groupe *Plasmodium* dont les précurseurs seraient des parasites de reptiles.

L'apparition du premier primate pro-simien (lémurien), au cours de l'éocène (ère tertiaire, 55 millions d'années), est

contemporaine de celle des *Hepatocystis* et peut-être de l'émergence des *Plasmodium* du groupe des fièvres quartes (*P. malariae*, *P. inui*). Les lémuriens qui se sont les premiers séparés des primates au début de l'éocène, hébergent au moins trois espèces très particulières de *Plasmodium*. Puis, apparurent à la fin de l'éocène les singes sud-américains et, au début de l'oligocène, ceux de l'Ancien Monde. Pendant l'oligocène (35 millions d'années), alors que se séparent les principaux simiens, apparaît le groupe tierce (*P. vivax, P. ovale, P. cynomolgi, P. schwetzi, P. simium*) bientôt suivi par *P. knowlesi*. Ce n'est qu'au pliocène (15 millions d'années) ou au début du pléistocène (8 millions d'années), peu avant la différenciation des anthropoïdes d'avec les hommes, qu'émerge le sous-genre *Laverania* (*P. falciparum, P. reichenowi*) (Garnham, 1966).

La longue co-évolution des plasmodies et de leurs hôtes fait que leur spécificité est généralement étroite, sauf chez certains primates supérieurs (Bruce-Chwatt, 1965). *P. malariae*, décrit sous le nom de *P. rodhaini*, est le seul parasite commun à l'homme et au chimpanzé, espèce génétiquement la plus proche de l'homme. Deux espèces simiennes sont morphologiquement indissociables de leurs homologues humains : *P. reichenowi* du chimpanzé et *P. schwetzi* du chimpanzé et du gorille sont les homologues respectifs de *P. falciparum* et de *P. vivax*. Le sous-genre *Laverania* a été créé pour *P. falciparum* de l'homme et *P. reichenowi* du chimpanzé. Le sous-genre *Plasmodium s.s.* rassemble les trois autres parasites de l'homme.

Garnham (1966), en se basant sur l'arbre généalogique des primates (*Figure 1*), assigne une ancienneté plus ou moins grande aux représentants des sous-genres *Plasmodium* et *Laverania*.

P. ovale n'a été observé que chez l'homme et n'a pas, à ce jour, d'homologue chez les anthropoïdes africains. *P. simiovale*, morphologiquement semblable à *P. ovale*, a été décrit au Sri Lanka (Ceylan) chez les macaques (Dissanaike *et al.*, 1965), en Papouasie-Nouvelle-Guinée et au Brésil ; dans ce dernier pays, on a assimilé *P. simiovale* à *P. vivax-like*, parasite humain qui serait peut-être une cinquième espèce de parasite humain (Qari *et al.*, 1993a et 1993b). La taxonomie du groupe *P. vivax* est un sujet très actuel et très controversé.

P. falciparum et *P. reichenowi*, d'une part, *P. vivax* et *P. schwetzi*, d'autre part, descendent de deux troncs communs d'après Garnham (1966). C'est seulement au pliocène, c'est-à-dire récemment, que les gorilles d'abord, puis les chimpanzés se sont séparés des hominidés, ce qui peut expliquer les faibles différences morphologiques entre les parasites de l'homme et ceux des anthropoïdes, confirmant l'origine africaine de ces primates supérieurs (Bruce-Chwatt, 1965).

Chez les singes du Nouveau Monde, *P. brasilianum* et *P. simium* sont morphologiquement indifférenciables, respectivement, de *P. malariae* et de *P. vivax* et se comportent comme une zoonose transmissible à l'homme (Dean *et al.*, 1966).

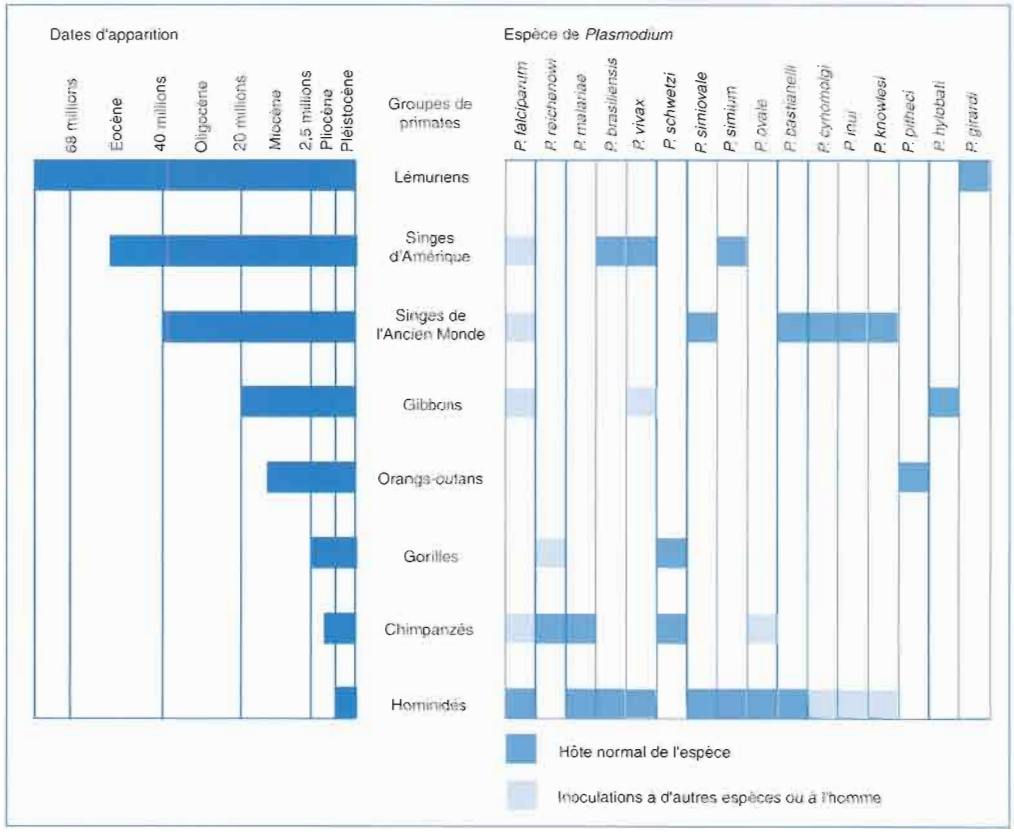


Figure 1. Plasmodium *associés aux différentes formes de primates.*

Deux singes d'Amérique du Sud sont d'ailleurs réceptifs aux parasites humains : *Aotus trivirgatus* s'infecte avec *P. falciparum*, et *Saimiri sciureus* avec *P. vivax* et certaines souches de *P. falciparum*.

Plusieurs espèces de parasites des singes asiatiques, notamment des macaques, *P. inui, P. cynomolgi, P. knowlesi* et *P. bastianelli* (Chin *et al.*, 1965) ont pu être inoculées à l'homme. La dernière de ces espèces a été trouvée chez des sujets humains naturellement infectés en Malaisie. On a même considéré qu'elle pouvait représenter une véritable zoonose susceptible de remplacer les parasites humains après leur éradication. Pendant les années 1970, les études sur les *Plasmodium* de singe furent une priorité de recherche en Malaisie et aux États-Unis (Coatney *et al.*, 1971 ; Sandosham *et al.*, 1970). En fait, il ne s'est jamais agi que d'une curiosité parasitologique.

Les gibbons apparurent à l'oligocène et les orangs-outans au miocène. Leurs parasites respectifs (*P. hylobati, P. yangi, P. eylesi, P. jeffreyei* et *P. pitheci*) ne sont pas apparentés à ceux des anthropoïdes africains (Garnham, 1966).

Les traités de paludologie (Boyd, 1949 ; Russel *et al.*, 1963) ne fournissent que des descriptions des parasites humains, à l'exclusion des autres espèces de mammifères ; il faut se reporter à des ouvrages de protozoologie, notamment à la monographie de Garnham (1966), pour avoir des descriptions détaillées des *Plasmodium* de mammifères et des *Hepatocystis*.

Vecteurs des agents du paludisme

Position zoologique des anophèles

Tous les vecteurs de *Plasmodium* de mammifères appartiennent à la famille des *Culicidae* et plus précisément à la sous-famille des *Anophelinae*. Une description détaillée de la morphologie, de la biologie et de l'écologie des anophèles figure dans la plupart des traités de paludologie (Boyd, 1949 ; Russel *et al.*, 1963 ; Gillies et de Meillon, 1968 ; Bruce-Chwatt, 1980) et de parasitologie (Brumpt, 1949 ; Wernsdorfer et McGregor, 1988). On reconnaît trois genres dans la famille des *Anophelinae* : le genre *Bironella* de Nouvelle-Guinée, le genre *Chagasia* d'Amérique du Sud, tous deux non vecteurs, et le genre *Anopheles* qui groupe quelque quatre cent cinquante-huit espèces, dont tous les vecteurs du paludisme humain, réparties sur l'ensemble de la planète à l'exception du continent Antarctique, de la Polynésie centrale et orientale et de certaines îles dont le Groenland, l'Islande et quelques terres isolées. La liste des Culicidés du monde qui inclut les anophèles a été dressée par Knight et Stones en 1977 et réactualisée en 1978 par Knight, puis par Ward en 1984 et 1992. Brunhes *et al.* (1999) ont proposé une clef informatisée des anophèles afrotropicaux sous forme de CD-ROM.

La division en sous-genres n'a qu'un intérêt taxonomique. Les six sous-genres reconnus (Harbach, 1994) sont : *Anopheles s.s.* (cent quatre-vingt-deux espèces), *Cellia* (deux cent vingt-quatre espèces), *Nyssorhynchus* (trente-et-une espèces), *Kerteszia* (onze espèces), *Stethomyia* (cinq espèces) et *Lophopodomyia* (six espèces). Les quatre derniers sous-genres sont néotropicaux. Le sous-genre *Kerteszia* est écologiquement très spécialisé car ses larves vivent dans l'eau qui s'accumule à la base des axilles foliaires des Bromeliacées épiphytes ; de plus, les femelles ont une activité surtout diurne ; les sous-genres *Lophopodomyia* et *Stethomyia* ne comportent aucune espèce vectrice de paludisme.

Complexes d'espèces

On désigne sous le nom de complexes d'espèces, des espèces dites jumelles car morphologiquement très voisines, voire indifférenciables, dont l'identification demande souvent l'utilisation de critères mixiologiques, cytogénétiques, biochimiques ou moléculaires. Chaque espèce d'un complexe présente des comportements, une écologie et des compétences vectorielles spécifiques.

Le premier complexe qui fut mis en évidence fut le complexe *An. maculipennis*, qui regroupe onze espèces paléarctiques (Harbach, 1994). Tous les auteurs européens avaient observé les très grandes différences du pouvoir vecteur d'*An. maculipennis s.l.* suivant les pays et les régions d'Europe. Roubaud (1918) avait mis l'accent sur l'« anophélisme sans paludisme » dans certaines parties de l'Europe. Missiroli *et al.*, (1933) séparèrent les premiers *An. messae* d'*An. atroparvus* et d'*An. maculipennis* en se basant sur la vestiture des œufs. Ainsi s'expliquait une transmission très importante de *P. vivax* dans les régions littorales, due à *An. atroparvus*, espèce d'eau saumâtre, alors que *An. messae*, espèce d'eau douce, surtout zoophile, ainsi qu'*An. maculipennis*, se montraient de piètres vecteurs dans les régions continentales. Sur des critères morphologiques, on identifia *An. labranchiae* d'Afrique du Nord, d'Italie et de Corse, ainsi qu'*An. sacharovi* d'Italie méridionale, des Balkans et du Moyen-Orient ; ces deux espèces, vecteurs, non seulement de *P. vivax* mais aussi de *P. falciparum*, sont à l'origine des foyers palustres historiques de l'Europe méditerranéenne. Sur des critères morphologiques ou cytogénétiques, *An. sicaulti* du Maroc fut individualisé d'*An. labranchiae* ; *An. beklemishevi* fut séparé d'*An. messeae* en Russie et en Sibérie et *An. martinius* d'*An. sacharovi* en Asie centrale. La révision très claire de White (1978) fait actuellement autorité, mais l'utilisation de la biologie moléculaire peut amener à multiplier le nombre des taxons.

En Afrique, depuis 1902, Doenitz avait décrit *An. merus* et, en 1903, Theobald avait fait d'*An. melas* une sous-espèce d'*An. gambiae* ; ces deux formes, qui n'en sont peut-être qu'une seule, vivent en eau saumâtre, respectivement sur la côte orientale et sur la côte occidentale d'Afrique. En 1962, Davidson, qui étudiait la génétique de la résistance aux insecticides, constata que certaines populations d'*An. gambiae* ne se croisaient pas entre elles, les hybrides mâles étant stériles. Ces formes furent dénom-

mées « A » et « B » avant d'être élevées au rang d'espèces, *An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis*. Peu après, en 1964, Paterson décrivait une forme zoophile d'*An. gambiae* d'Afrique du Sud devenue *An. quadriannulatus* ; une espèce très voisine, également zoophile, a été décrite d'Éthiopie (Hunt *et al.*, 1998) ; ces deux espèces sont respectivement *An. quadriannulatus* A et B. Enfin, une forme non anthropophile, vivant dans les sources d'eaux thermales d'Ouganda, à distribution restreinte *An. gambiae* D dans la forêt de Semliki, a été décrite par White (1985) sous le nom d'*An. bwambae*. Sur des critères cytogénétiques et écologiques, *An. gambiae s.s.* a été scindé en cinq formes : « Forêt », « Bissau », « Savane », « Bamako », « Mopti » ; plusieurs auteurs discutent sur le bien-fondé d'élever la forme « Mopti » au rang d'espèce. Mais une nouvelle division a été récemment proposée, basée sur les différences de séquences situées sur l'ADN ribosomal. Elle ne regroupe plus que deux formes moléculaires « M » et « S » qui ne se recoupent pas avec les formes cytogénétiques. C'est une illustration du degré de complexité des nouvelles taxonomies.

Le complexe *An. gambiae* (*Figure 2*) offre un parfait exemple des différences très importantes que peuvent présenter les formes d'un même complexe au plan de l'épidémiologie : une espèce, *An. gambiae s.s.*, est probablement l'un des meilleurs vecteurs du monde, alors qu'une autre, *An. arabiensis*, présente au Sénégal une compétence vectorielle deux fois moindre (Lemasson *et al.*, 1997). Mais au Kenya (Joshi *et al.*, 1975), les deux espèces, également anthropophiles, présentaient le même indice sporozoïtique (Is) de 8 % et 7,5 % ; la capacité vectorielle pourrait être une variable intraspécifique. Tout en étant aussi bons vecteurs, *An. melas* et *An. merus* n'ont qu'une importance locale en région côtière. *An. bwambae*, *An. quadriannulatus* espèces A et B ne sont pas vecteurs. Beaucoup d'auteurs continuent à parler d'*An. gambiae s.l.*, ce qui n'a plus guère de signification ni taxonomique ni épidémiologique. Les espèces *An. funestus*, *An. nili* en Afrique pourraient aussi être des complexes. Il devient de plus en plus impératif, même si c'est souvent difficile, de préciser, dans chaque étude, quelle espèce du complexe est concernée.

La plupart des espèces de vecteurs sont maintenant considérées comme des complexes. En Asie du Sud-Est, *An. balabacensis* a d'abord été séparé d'*An. leucosphyrus*, puis il a été divisé en trois espèces dont *An. balabacensis*, *An. dirus* et *An. takasagoensis*. Au sein d'*An. dirus*, on a individualisé sept espèces (*voir le chapitre* « Région orientale »). Sont également considérés comme des complexes d'espèces *An. minimus*, *An. fluviatilis*, *An. culicifacies*, *An. philippinensis* et *An. sundaicus* dans la Région orientale, *An. farauti* dans la Région australasienne et *An. pseudopunctipennis* en Amérique.

An. darlingi en Amérique latine et *An. stephensi* en Asie semblent, en revanche, des espèces monotypiques bien que la première présente un fort polymorphisme biologique.



Figure 2. *Chromosome polytène X de* An. gambiae : *son examen permet une identification cytogénomique (cliché Coosemans).*

Chacun des complexes d'espèces sera traité dans les différentes régions biogéographiques.

« Capture » des Plasmodium par les anophèles

La transmission du paludisme suppose une double adaptation du parasite à son hôte vertébré (homme) et à son vecteur (phénomènes biologiques), et une adaptation du vecteur au milieu dans lequel vit l'hôte (phénomène écologique).

Pourquoi telle espèce de *Plasmodium* spécifique d'une espèce mammifère (y compris l'homme) évolue-t-elle ou non chez une espèce donnée d'anophèle ? Aucune réponse satisfaisante n'a été donnée à ce jour. En revanche, on a pu isoler en laboratoire, mais jamais dans la nature (Coosemans *et al.*, 1998), des populations de vecteurs réfractaires aux *Plasmodium* qu'ils transmettent habituellement. C'est un sujet de recherche très actuel avec l'objectif de substituer aux vecteurs locaux des souches de la même espèce qui soient réfractaires à l'infection tout en restant compétitives.

L'adaptation écologique est étroitement liée aux préférences alimentaires de chaque espèce d'anophèle, aux choix de ses gîtes larvaires et à son comportement. La ségrégation des parasites humains et de ceux des anthropoïdes en Afrique s'est probablement faite en fonction de l'écologie des vecteurs, savanicoles dans le premier cas, forestiers dans le deuxième. En effet, *An. gambiae*, le principal vecteur du paludisme humain et, à un degré moindre, *An. funestus* ne vivent pas dans le sous-bois forestier d'où les anthropoïdes ne sortent guère.

Lorsque le paludisme a gagné l'ensemble de la planète, à partir de son milieu africain, son expansion a supposé une capture des parasites par des anophèles déjà présents antérieurement. À partir du XVI[e] siècle, des anophèles améri-

cains sans contact antérieur avec le paludisme ont capturé, très rapidement, *P. falciparum* importé par les esclaves africains dès le XVII[e] siècle. L'adaptation a été quasi immédiate, puisque, moins d'un siècle après la conquête espagnole, les fièvres intermittentes posaient déjà de sérieux problèmes sanitaires sur le continent américain. Tout s'est passé comme si un certain nombre d'espèces d'anophèles étaient prêtes à « recevoir » les nouveaux parasites.

La réceptivité des diverses espèces d'anophèles aux différentes espèces, voire populations, de parasites est un sujet d'actualité avec la recherche et la sélection de populations réfractaires (éventuellement après manipulation génétique) pour ensuite les substituer aux populations normalement vectrices (*voir la partie* « Lutte contre le paludisme ») ; pour l'instant, il ne s'agit que de travaux très en amont de toute application de terrain, mais les moustiques transgéniques sont à la mode.

Très terre à terre au contraire sont les essais de transmission des *P. falciparum* africains par les anophèles euroméditerranéens du complexe *Maculipennis*, *An. atroparvus*, *An. labranchiae* et *An. sacharovi* (*voir le chapitre* « Région paléarctique »). Ils ont été négatifs (Zulueta *et al.*, 1975). Pourtant ces espèces, et notamment les deux dernières, étaient les vecteurs naturels de *P. falciparum* en Europe méditerranéenne où ce parasite représentait plus de 30 % des cas, en Corse par exemple. Aucune explication n'a été fournie à ces phénomènes si ce n'est que les *P. falciparum* européens présentaient, avant leur éradication, des différences avec leurs homologues africains (Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980).

Espèces vectrices

Plus de quatre cent cinquante espèces d'anophèles ont été recensées sur la planète (*voir plus loin*), mais seules soixante-dix à quatre-vingts peuvent être considérées comme des vecteurs. Elles ont été groupées par régions biogéographiques (*Tableau II*). Les terminologies de « vecteur majeur » (ou principal) et de « vecteur secondaire » ont été employées sans toujours préciser ce qu'elles recouvraient. C'est ainsi que de nombreux auteurs ont considéré *An. moucheti* comme un vecteur secondaire dans les forêts d'Afrique centrale, alors qu'il a un Is aussi élevé qu'*An. gambiae* et qu'il est beaucoup plus abondant que lui le long des cours d'eau. Inversement, de nombreuses espèces ont été considérées comme des vecteurs, sans beaucoup de preuves. Les erreurs sont reprises d'un auteur à l'autre et finissent par entrer dans la littérature ; c'est le cas d'*An. obscurus* cité comme infecté par Barber et Olinger en 1931 au Nigeria alors qu'il ne pique pas l'homme.

Si le rôle des vecteurs majeurs, parfois localisés, ne souffre en général pas de discussion, l'importance des vecteurs secondaires devrait être précisée. Hamon et Mouchet (1961) avaient proposé de distinguer les « vecteurs principaux » à grande répartition géographique, des « vecteurs d'importance locale » et des « vecteurs secondaires ». La même classification a été conservée dans le *Tableau II*, malgré la difficulté à proposer une classification qui couvre tous les cas de figure.

En général, les vecteurs principaux présentent des Is supérieurs à 1 % en Afrique. Les vecteurs d'importance locale présentent les mêmes indices que les précédents mais occupent une aire de distribution très limitée ; par exemple, *An. paludis*, dans le bassin supérieur du Congo et de l'Oubangui, présente un Is supérieur à 2 % alors que, dans le reste de l'Afrique, il n'est que rarement trouvé infecté. Il est possible que la population d'Afrique centrale appartienne à une espèce différente. Les vecteurs secondaires ont en général un Is inférieur à 0,1 %. Dans le reste du monde, les Is sont beaucoup plus bas et, en Amérique du Sud, ils sont inférieurs à 0,1 % souvent 0,01 %. Un total de trente à trente-six espèces (suivant les classifications) sont des vecteurs majeurs, vingt-huit sont des vecteurs d'importance locale et dix-sept à vingt-cinq, suivant les auteurs, des vecteurs secondaires.

La taxonomie, l'écologie, le comportement et la compétence vectorielle seront discutés pour chaque espèce dans le cadre des régions biogéographiques intéressées.

Biologie des anophèles

Dans cette partie consacrée aux généralités, nous nous limiterons à rappeler les éléments de biologie, d'écologie et de comportement des anophèles, indispensables à la compréhension des cycles parasitaires et à l'épidémiologie du paludisme, chapitres qui seront traités plus loin.

Les anophèles sont des insectes diptères (à deux ailes), holométaboles (à métamorphoses complètes), qui présentent quatre stades au cours de leur vie. Les trois premiers stades, dits pré-imaginaux*, comprennent les œufs, larves et nymphes et sont aquatiques. Le dernier stade, adulte ou imago, est aérien.

La femelle pond séparément, à la surface de l'eau, de quarante à cent œufs, de 0,5 mm de long, munis de flotteurs (*Figure 3*), qui éclosent au bout de 24 à 48 heures selon la température. Chaque œuf donne naissance à une larve, sans siphon contrairement aux *Aedes* et aux *Culex*, qui se tient parallèle à la surface de l'eau. La larve (*Figure 3*), détritiphage, se nourrit en surface ; elle grossit de façon discontinue en subissant quatre mues successives ; au cours de chaque mue, elle se débarrasse de sa cuticule, ou exuvie, et sécrète une nouvelle cuticule plus ample qui lui permet d'augmenter de volume et de taille, passant de 1 à 2 mm pour les plus grosses espèces. La quatrième mue se termine par la nymphose. Le stade nymphal dure en général moins de 48 heures. Pendant cette période, la

* Le terme d'imago désigne les insectes, mâle et femelle, au stade adulte. Il s'oppose aux stades pré-imaginaux aquatiques qui constituent les phases du développement de l'insecte avant qu'il n'ait atteint le stade adulte.

Tableau II. Les anophèles vecteurs de paludisme humain.

Région biogéographique*	Vecteurs principaux	Vecteurs d'importance locale	Vecteurs secondaires ou non confirmés
Région afrotropicale	*An. gambiae s.s.* *An. arabiensis* *An. funestus* *An. nili s.l.* *An. moucheti*	*An. melas* *An. merus* *An. mascarensis* *An. paludis* *An. pharoensis*	*An. brunnipes* *An. rivulorum* *An. hargreavesi* *An. coustani*
Région australasienne	*An. farauti n°1* *An. punctulatus* *An. koliensis*		
Région orientale	*An. minimus A et C* *An. dirus A et D* *An. balabacensis* *An. flavirostris* *An. maculatus* *An. sundaïcus* *An. aconitus* *An. fluviatilis S* *An. culicifacies A,C,D, E* *An. stephensi*	*An. leucosphyrus* *An. sawadwongporni* *An. willmori* *An. pseudowillmori* *An. dirus BC* *An. barbirostris* *An. letifer* *An. campestris* *An. philippinensis* *An. nivipes* *An. kumingensis*	*An. litoralis* *An. mangyanus* *An. donaldi* *An. annularis* *An. tesselatus* *An. vagus* *An. varuna* *An. subpictus*
Région paléarctique	*An. anthropophagus* *An. sinensis* *An. labranchiae* *An. sacharovi* *An. atroparvus* *An. superpictus* *An. sergenti*	*An. sicaulti* *An. messae* *An. melanoon* *An. maculipennis*	*An. claviger* *An. plumbeus* *An. dthali* *An. hyrcanus* *An. pulcherrimus*
Régions américaines	*An. darlingi* *An. albimanus* *An. pseudopunctipennis* *An. aquasalis* *An. nuneztovari* *An. quadrimaculatus*	*An. vestitipennis* *An. (K) bellator* *An. (K) cruzi* *An. (K) homonculus* *An. (K) neavei* *An. freeborni* *An. hermsi* *An. deaneorum*	*An. gabaldoni* *An. oswaldi* *An. albitaris* *An. triannulatus* *An. braziliensis* *An. marajoara* *An. allopha*

* Région biogéographique : *voir le chapitre* « Paludisme et grandes régions biogéographiques »
** Espèces qui se trouvent dans des régions où le paludisme a été éradiqué et qui ne jouent aucun rôle actuellement

nymphe (ou pupe) qui ne se nourrit pas, est le siège de remaniements morphologiques profonds, la métamorphose, à la fin desquels l'imago émerge et gagne le milieu aérien (*Figure 3*).

La durée de vie d'un anophèle adulte se situe autour de une semaine à dix jours pour les mâles et de deux à quatre semaines pour les femelles en région tropicale. Leur longévité peut être augmentée chez les femelles en zone tempérée, avec le phénomène de diapause hivernale.

Dès son émergence, l'adulte se repose sur un support émergé, durant 10 à 24 heures, pendant que sa cuticule durcit, que ses ailes se déploient et que l'appareil génital mâle subit une hémirotation de 180°, le rendant fonctionnel. Après quoi, mâles et femelles s'accouplent, soit en vol pendant un essaimage, soit posés sur un support, suivant les espèces. Les mâles ont des antennes plumeuses qui ont un rôle olfactif, intervenant dans la recherche de la femelle. Les antennes de cette dernière sont glabres ; ce caractère permet la reconnaissance, à l'œil nu, des deux sexes. Les mâles s'accouplent plusieurs fois dans leur vie mais les femelles ne s'accouplent le plus souvent qu'une seule fois (Clements, 1992) ; les femelles fécondées stockent le sperme dans une poche, la spermathèque, d'où elles relarguent les spermatozoïdes lors des pontes successives. Alors que le mâle ne se nourrit que de jus sucrés, fournisseurs d'éléments énergétiques, la femelle, outre l'absorption de jus sucrés, se met en quête d'un **repas de sang** qu'elle prélève tous les deux à trois jours sur un hôte vertébré. Elle trouve dans ce repas les éléments protéiques nécessaires au développement des ovocytes. Au cours du repas de sang, elle prélèvera jusqu'à quatre fois son volume de sang ; ce

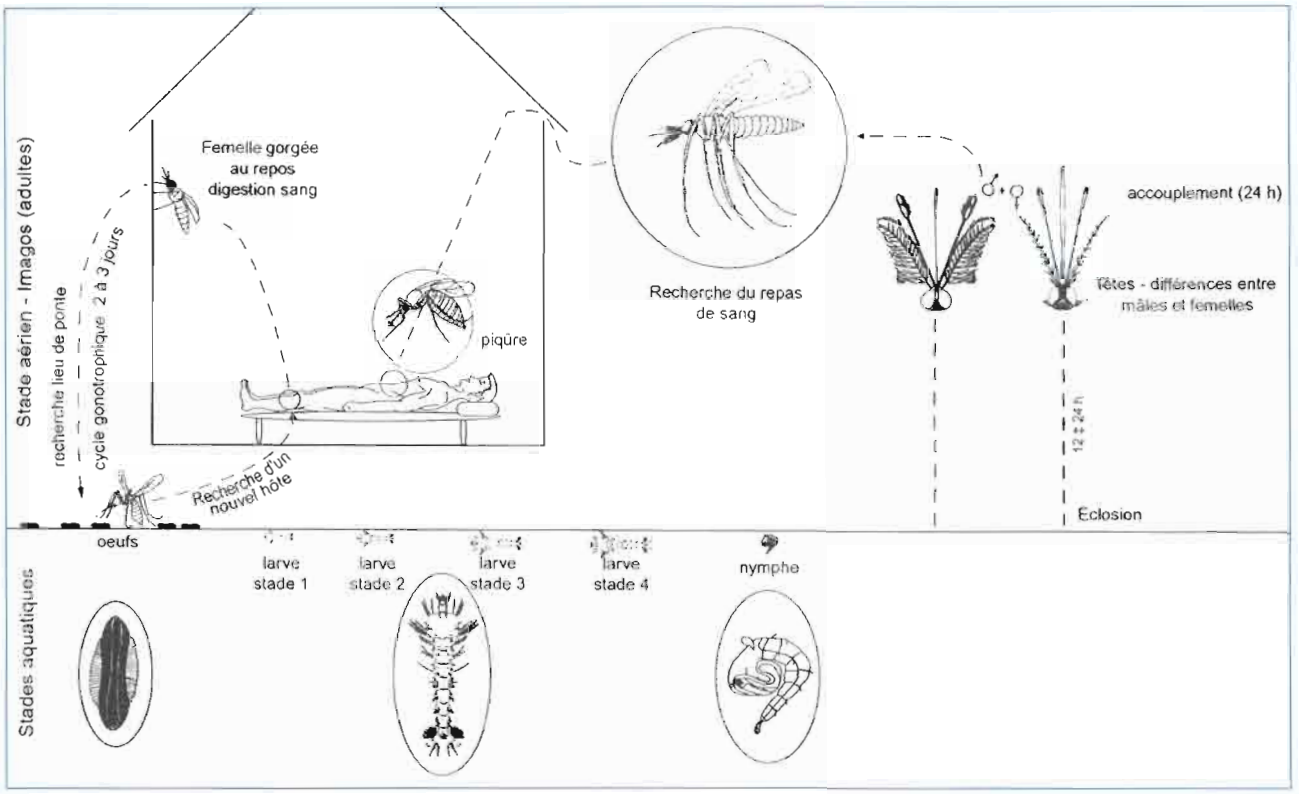


Figure 3. *Cycle biologique des anophèles (dessin J. Finot).*

repas se fait en général en une fois, mais il peut être interrompu et fractionné si l'insecte est dérangé ; ces « repas interrompus » étaient considérés comme des comportements atypiques jusqu'au moment où l'on constata que 15 % des *An. gambiae s.s.* pouvaient se nourrir sur au moins deux personnes successivement (Boreham, 1975 ; Kulkarni et Panda, 1984 ; Eldin de Pécoulas *et al.*, 1996).

Après le repas de sang, la femelle se repose, le plus souvent près du sujet sur lequel elle s'est nourrie : le sang absorbé se concentre, devient noir et exsude des produits aqueux pendant 1 à 2 heures. Pendant la digestion, les ovocytes grossissent jusqu'à occuper la plus grande partie de l'abdomen qui paraît blanc par transparence.

Il est facile de suivre à l'œil nu l'évolution de l'abdomen pendant la digestion du sang ; suivant leur état de réplétion, on classe les spécimens en femelles « à jeun » ou **non gorgées**, puis en femelles **gorgées** (abdomen rouge du fait du sang frais ingéré), en femelles **semi-gravides** (abdomen noirâtre contenant du sang en digestion, avec la partie apicale blanche du fait du développement des ovaires) et femelles **gravides** (abdomen blanc et gonflé) (*Figure 4*). Lorsque l'ovocyte est arrivé à maturité, il est pondu ; c'est au cours de la ponte, lors de son passage dans l'oviducte, qu'il est fécondé par les spermatozoïdes stockés dans la spermathèque et devient un œuf. Après la ponte, l'anophèle part à la recherche d'un nouvel hôte pour prendre un autre repas de sang.

Le cycle biologique, qui débute par la piqûre d'un vertébré, se poursuit par la digestion du sang et la maturation des ovocytes, puis par la recherche d'un site d'oviposition et la ponte et, enfin, la recherche d'un nouvel hôte, est dit **cycle gonotrophique**.

Dans les régions tropicales et subtropicales, ce cycle dure de 48 à 72 heures selon les espèces et la température. Dans les zones tempérées et froides, il peut durer plus d'une

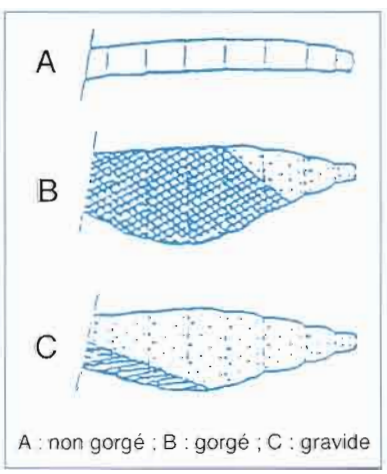


Figure 4. *État de l'abdomen des anophèles femelles (d'après WHO, 1961). Repris dans Danis et Mouchet (1991).*

semaine. En hiver, il peut être interrompu par l'hibernation des femelles ou **diapause hivernale**. C'est le cas, par exemple, d'*An. messae* d'Eurasie qui ne s'alimente pas pendant toute l'hibernation, utilisant les corps gras stockés en automne. Chez d'autres espèces d'Europe ou du Moyen-Orient, comme *An. atroparvus*, l'activité hivernale n'est pas totalement interrompue ; les femelles continuent à prendre des repas de sang très espacés qui n'entraînent pas l'évolution des ovaires. Ce phénomène est connu sous le nom de **dissociation gonotrophique** (*voir le chapitre* « Région paléarctique »).

Le cycle gonotrophique est un processus physiologique de base dans la vie d'un anophèle, à partir duquel on peut mesurer son espérance de vie et sa probabilité de devenir infectieux (*voir plus loin*). En effet, chaque ponte laisse des cicatrices dans l'ovaire (Polovodova). Connaissant la durée du cycle gonotrophique et le nombre de pontes, on peut calculer la durée de vie d'un spécimen après sa première ponte et donc la probabilité, pour un anophèle, de devenir infectant. Une méthode simplifiée a été proposée par Detinova (1962) qui consiste à calculer les proportions respectives de femelles nullipares (qui n'ont jamais pondu) et pares (qui ont pondu au moins une fois). Un examen microscopique simple et rapide permet de séparer les femelles nullipares des pares ; les premières ont les extrémités des trachéoles* des ovaires pelotonnées alors qu'elles sont déroulées chez les secondes (*Figure 5*). D'après le pourcentage de femelles pares, ou **taux de parturité**, il est possible d'établir la probabilité quotidienne de survie d'une population d'anophèles**.

Du fait du rôle incontournable des anophèles dans l'épidémiologie du paludisme, ces animaux sont parmi les mieux étudiés. Le volume d'études qui a été consacré à leur physiologie est impressionnant (Clements, 1992) et celui consacré à leur écologie et à leur comportement ne l'est pas moins.

Écologie et comportement des anophèles

Écologie larvaire

Les différentes espèces d'anophèles exploitent une grande variété de collections d'eau : eaux courantes rapides (*An. nili* en Afrique, *An. minimus* en Asie du Sud-Est), eaux courantes lentes (*An. moucheti* en Afrique centrale, *An. darlingi* en Amérique latine), mares résiduelles de décrues (*An. culicifacies* en Asie, *An. pseudopunctipennis* en Amérique latine) surfaces stagnantes ensoleillées (complexe *An. gambiae* en Afrique), marais à végétation dressée (*An. funestus* en Afrique, *An. albimanus* en Amérique centrale), collections d'eau des sous-bois (*An. dirus* et *An. balabacensis* en Asie du Sud-Est), eaux saumâtres côtières (*An. sundaicus* en Asie du Sud-Est, *An. melas* et *An. merus* en Afrique, *An. aquasalis* en Amérique du Sud) et collections d'eaux à l'aisselle des Broméliacées (s.g. *Kerteszia*). L'évolution saisonnière de la végétation permet à certaines espèces de se succéder dans le temps. Dans les rizières, par exemple, les espèces du complexe *An. gambiae*, héliophiles, pullulent lors de la mise en eau et du repiquage : avec la croissance du riz, elles sont remplacées par des espèces qui recherchent l'ombre et l'abri d'une végétation dressée : *An. pharoensis* en Afrique de l'Ouest, *An. funestus* à Madagascar par exemple.

Le choix du site de ponte est un élément du comportement de chaque espèce. Il y a plus d'un demi-siècle, Muirhead-Thompson (1945), en Sierra Leone, avait montré que si l'on recouvrait d'un écran végétal les surfaces ensoleillées, elles n'étaient pas utilisées pour les pontes d'*An. gambiae*. On a peu progressé dans l'étude des déterminants des sites de ponte.

Il faut retenir que chaque espèce occupe certains types de gîtes larvaires, soit spécialisés, soit couvrant un large éventail de situations écologiques, en particulier du fait de l'anthropisation de l'environnement. La présence de gîtes favorables détermine la distribution spatiale des différentes espèces et, dans une certaine mesure, leur comportement. Dans le Sud-Est asiatique par exemple, le paludisme sévit surtout dans les collines boisées ou dans les régions forestières où les vecteurs colonisent les ruisseaux souvent ombragés pour *An. minimus* et les collections d'eau dans

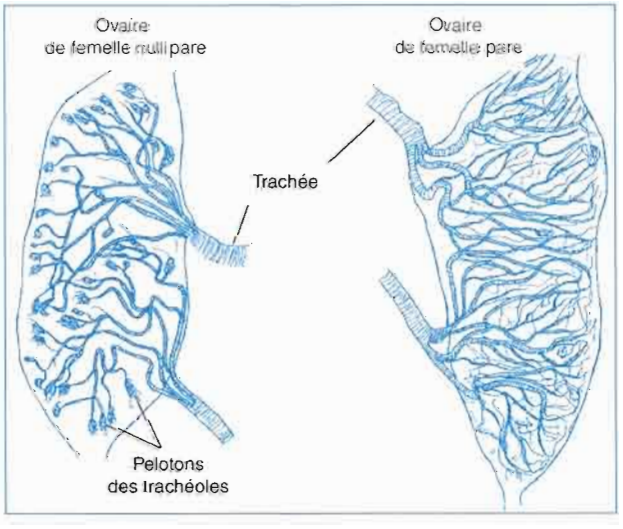


Figure 5. *Évolution des extrémités des trachéoles ovariennes des anophèles (d'après Detinova, OMS 1962).*

* Les trachéoles forment un réseau des canaux qui apportent l'air dans tous les organes de l'insecte ; elles irriguent notamment les ovaires.

** L'ensemble de ces méthodes sont développées dans Macdonald (1957), repris *in* Danis et Mouchet (1991).

le sous-bois pour *An. dirus* ; il y a peu ou pas de paludisme dans les plaines rizicoles où ces vecteurs n'existent pas parce qu'ils n'y trouvent pas de gîtes larvaires convenant à leurs préférences. En Afrique au contraire, *An. gambiae* ou *An. arabiensis* héliophiles sont présents partout à l'exception du couvert forestier et des zones de haute altitude (plus de 2 000 mètres) car leurs gîtes larvaires ensoleillés sont peu spécialisés et ont une grande amplitude écologique, allant de l'empreinte de pas à la rizière ; le paludisme y est ubiquiste.

Écologie et comportement des adultes

À l'exception des *Kerteszia* d'Amérique du Sud qui sont diurnes, les anophèles ont une activité nocturne (du coucher au lever du soleil) ; des agressions, de jour, dans des maisons ou dans le sous-bois, ont été fréquemment signalées mais il s'agissait de comportements atypiques, quelquefois dus à l'effet d'intrusion (Germain *et al.*, 1973).

Certaines espèces piquent en début de nuit, mais la plupart des vecteurs majeurs attaquent entre 23 h et 3 h, en revenant de pondre. Un certain nombre de spécimens, en particulier les femelles nullipares qui ne sont pas retardées par la ponte, piquent en début de nuit. L'heure de piqûre, comme tous les éléments du comportement des anophèles, présente de grandes différences d'une population, voire d'un individu, à l'autre, d'un site à l'autre et même d'une saison à l'autre.

Les anophèles qui se nourrissent sur l'homme sont dits **anthropophiles** et s'opposent à ceux qui se nourrissent sur différentes espèces animales, dits **zoophiles**. On connaît quelques espèces strictement anthropophiles comme *An. gambiae s.s.*, dans la forêt camerounaise*, ainsi qu'*An. dirus* A et D dans les forêts d'Asie du Sud-Est. Beaucoup plus fréquentes sont les espèces strictement zoophiles, exclues de ce fait de la transmission ; certaines sont néanmoins les hôtes fréquents des maisons comme *An. rufipes* en Afrique de l'Ouest. Mais beaucoup d'espèces se nourrissent sur l'homme et sur le bétail, en fonction des disponibilités des hôtes, même si elles marquent une certaine préférence pour l'un ou pour l'autre. Les bases génétiques du comportement trophique ne sont pas encore clairement définies. L'échantillonnage a une très grande importance pour établir le régime alimentaire d'une espèce. Suivant que l'on récolte les spécimens dans les maisons, les abris animaux ou à l'extérieur, on peut obtenir des informations très différents. Les résultats des tests de précipitines réalisés pour identifier les repas de sang ne doivent être interprétés qu'en fonction des sites de prélèvement. Beaucoup d'auteurs se limitent à la détermination des tendances localement dominantes.

Le repas de sang peut être pris dans la maison, on parle alors de comportement **endophage** ou à l'extérieur de l'habitation pour les anophèles **exophages**.

Après leur repas de sang, certains anophèles restent dans la même maison pendant toute la durée du cycle gonotrophique. Ils sont dits **endophiles**. Au contraire, d'autres espèces quittent rapidement les maisons pour gagner des refuges extérieurs. Ils sont dits **exophiles**. Entre ces deux comportement extrêmes, illustrés dans le premier cas par *An. minimus* A et pour le deuxième par *An. dirus* A, en Asie du Sud-Est, on rencontre tous les intermédiaires, quelquefois au sein de la même espèce. Dans les zones arides et chaudes où les gens couchent dehors, un nombre important de vecteurs va chercher abri dans les maisons, pendant la journée. C'est le cas d'*An. gambiae s.l.* dans le Sahel du Sénégal (Faye *et al.*, 1997) où il a peu de sites de repos pour les anophèles. Le type d'habitat joue un rôle important ; les maisons sans murs des Amérindiens d'Amazonie et les huttes de cultures d'Asie par exemple, favorisent l'exophilie d'*An. darlingi* et d'*An. dirus*, respectivement. On a souvent rendu l'exophilie des vecteurs responsable des échecs de la lutte antivectorielle par pulvérisations intradomiciliaires, mais on manque de précision sur le niveau de cette exophilie, totale ou partielle. À ce propos, il faut faire la différence entre le comportement naturellement exophile de certaines espèces et l'effet irritant des traitements insecticides domiciliaires au DDT et aux pyréthrinoïdes qui provoque l'exode de toute la faune culicidienne hors des maisons.

Les autres éléments de l'écologie et du comportement des vecteurs ne revêtent souvent qu'un intérêt secondaire par rapport aux comportements trophiques et/ou sexuels.

* Dans la grande forêt d'Afrique, paradoxalement *An. gambiae s.s.* ne se développe pas en sous-bois. Ses gîtes sont des collections d'eau ensoleillées autour des villages, sur les pistes, le long des rivières, etc.

Cycle des *Plasmodium* chez l'homme et les anophèles vecteurs

Le complexe pathogène du paludisme

Le paludisme ne peut se transmettre d'homme à homme, sauf dans des cas très particuliers comme la transfusion sanguine et la transmission congénitale qui restent des exceptions sans impact épidémiologique important. L'accomplissement du cycle des *Plasmodium* exige une évolution du parasite à travers un hôte invertébré, l'anophèle, avant qu'il ne soit inoculé par ce moustique à un hôte humain réceptif.

L'homme, le parasite, l'anophèle sont les trois éléments d'un cycle interactif et leurs actions réciproques ne se déroulent que dans des conditions climatiques et écologiques spécifiques des diverses espèces de parasites et d'anophèles. Cet ensemble homme/parasite/vecteur qui ne se déroule que dans un milieu favorable à la transmission de la maladie constitue le **complexe pathogène du paludisme** (*Figure 1*) selon une expression déjà ancienne (Sorre, 1943).

Ce complexe évolue suivant les conditions d'environnement, naturelles ou anthropiques (déforestation, irrigation, urbanisation, etc), le climat (température, pluviométrie), les opérations de lutte antipaludique, les migrations de population, les altérations de la faune anophélienne et, probablement, d'autres déterminants secondaires. Cette évolution peut se faire dans le sens de l'augmentation du paludisme dans un lieu ou une situation donnée, ou vers une diminution de la maladie.

On met volontiers en avant la péjoration de la situation du paludisme dans le monde, résultant d'accidents climatiques (inondations), de la cessation ou des négligences des traitements insecticides, de la détériorations des services de santé et de la résistance des *Plasmodium* aux médicaments et des anophèles aux insecticides, etc. La diminution du paludisme est moins volontiers soulignée. Et pourtant, entre 1950 et 1975, la superficie des terres impaludées a diminué de 30 % et le nombre de cas a baissé de plus de 90 % (sauf en Afrique tropicale) du fait des opérations d'éradication. Localement, la sécheresse a provoqué une diminution de plus de 60 % du paludisme, de 1973 à la fin du siècle dans le Sahel (Mouchet *et al.*, 1996).

Le réchauffement de la planète est certes une source d'inquiétude pour tous ses habitants et les gouvernements. L'augmentation du paludisme en fonction du réchauffement a été un sujet très médiatisé avant même que la moindre preuve n'ait été apportée quant à l'éventualité de ce phénomène. La plupart des paludologues et des climatologues se refusent à prendre position avant que l'on sache comment vont se comporter l'ensemble des déterminants

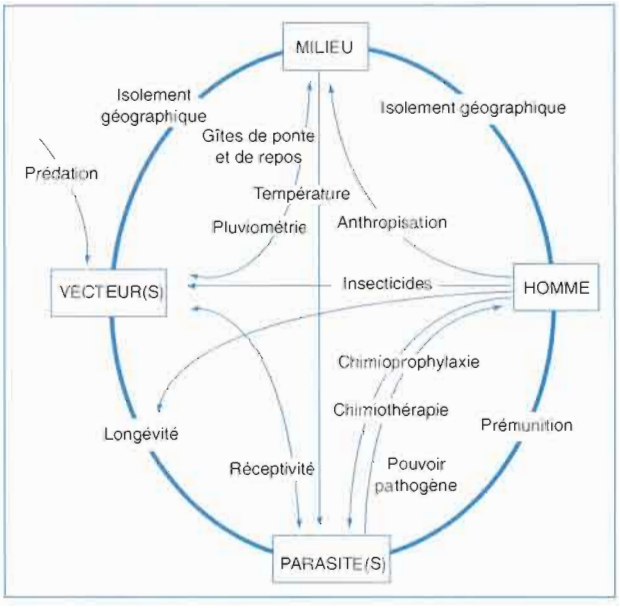


Figure 1. *Déterminants du complexe pathogène du paludisme et interactions (d'après Julvez, 1993).*

du paludisme. Une augmentation du paludisme est un scénario possible dans l'accompagnement du *global warming* mais personne ne peut affirmer qu'il se produira ni quelles en seront les manifestations et leur ampleur.

Parmi les autres déterminants à prendre en compte, la détérioration de l'environnement occupe une place prééminente et elle intéresse les pays industrialisés comme les pays en développement. Tous les faciès épidémiologiques* sont concernés et leur dégradation peut changer la physionomie du paludisme. En Asie du Sud-Est, la déforestation a tendance à faire disparaître les vecteurs ombrophiles que sont les espèces du complexe *An. dirus* et, dans une moindre mesure, *An. minimus s.l.* et donc à provoquer une baisse du paludisme. En Afrique, au contraire, le déboisement favorise l'extension des espèces héliophiles du complexe *An. gambiae* dans les régions originellement forestières. Les déterminants qui concernent le climat, l'environnement, les mouvements de population, le développement des transports rapides ainsi que les effets des campagnes de lutte font l'objet des parties « Dynamique spatiotemporelle du paludisme » et « Lutte contre le paludisme ». Nous avons insisté sur les conséquences désastreuses de l'arrêt des opérations d'éradication ou simplement de lutte antivectorielle qui s'est accompagné d'épidémies meurtrières (Madagascar, Swaziland, Sri Lanka), lorsque le paludisme tend à remonter au niveau qu'il atteignait en 1950 (Mouchet *et al.*, 1998).

Cycles des *Plasmodium*

Les *Plasmodium* sont des sporozoaires au cycle complexe qui exigent, pour leur transmission d'un vertébré à l'autre, le passage par un moustique chez lequel a lieu la reproduction sexuée du parasite.

Les cycles des *Plasmodium* humains ont été décrits dans la plupart des traités spécialisés (Brumpt, 1949 ; Boyd, 1949 ; Russel *et al.*, 1963 ; Bruce-Chwatt, 1980 ; Wernsdorfer et Mc Gregor, 1988). Schématiquement, ils se décomposent en deux phases : une phase asexuée chez

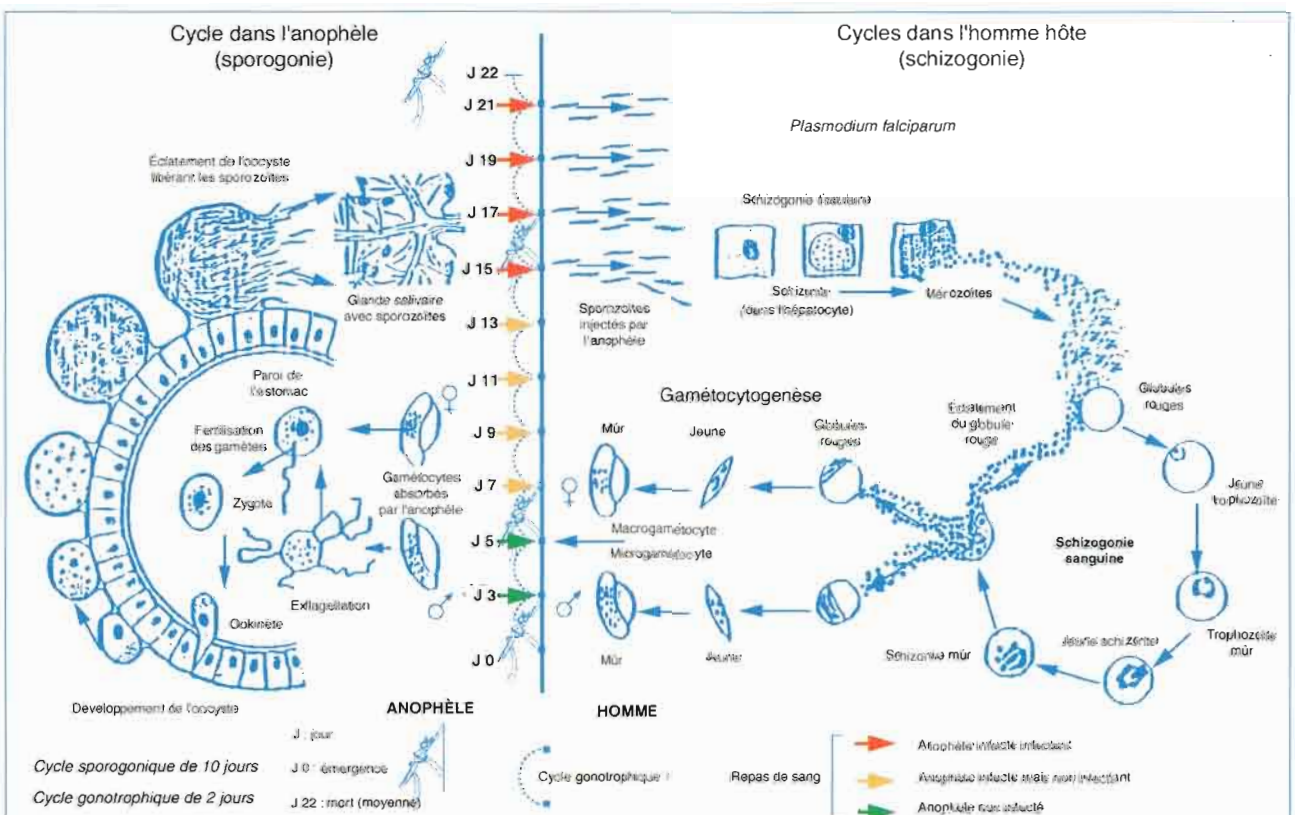


Figure 2. *Cycles biologiques des* Plasmodium *(reproduit avec l'autorisation de P. Carnevale et P. Boussès).*

* Un faciès ou une strate épidémiologique est un ensemble de lieux où le paludisme présente les mêmes modalités de transmission, les mêmes caractéristiques épidémiologiques et les mêmes incidences cliniques (Carnevale et Mouchet, 1981).

l'homme et une phase sexuée qui débute chez l'homme et se complète chez le moustique (*Figure 2*).

Phase asexuée chez l'homme

Le cycle du *Plasmodium* chez l'homme débute par l'inoculation, lors de la piqûre du moustique, du **sporozoïte** qui, en une heure, passe dans le foie (*Figure 3*). Après une phase de division dans les hépatocytes, il produit des **schizontes hépatiques** ; c'est la **phase pré-érythrocytaire** (avant l'invasion du globule rouge) ou **exo-érythrocytaire** (hors du globule rouge) du parasite. Arrivé à maturité, après huit à dix jours, le schizonte éclate, libérant plusieurs milliers de mérozoïtes dans le torrent circulatoire. Chaque schizonte libère environ 40 000 **mérozoïtes** pour *P. falciparum*, 15 000 pour *P. ovale*, 10 000 pour *P. vivax* et de l'ordre de 2 000 pour *P. malariae*.

Ces mérozoïtes pénètrent dans les hématies où ils se transforment en **trophozoïtes** puis en **schizontes érythrocytaires** dont chacun comporte seize ou trente-deux noyaux-fils. Chaque noyau donne un mérozoïte lorsque le globule éclate. Ce mérozoïte va ensuite parasiter une hématie saine et le cycle schizogonique recommence. C'est la **phase érythrocytaire** du cycle.

Cycle de *Plasmodium falciparum*

Dans le cas de *P. falciparum*, seul le début du cycle schizogonique se déroule dans le sang périphérique ; la phase de division du schizonte érythrocytaire se produit dans les organes profonds, notamment dans le placenta chez les femmes enceintes. Le développement de tous les parasites est synchrone chez un même sujet et ce cycle érythrocytaire dure 48 heures, d'où le nom de fièvre tierce maligne qui lui était donné bien avant que ne fut découvert le parasite.

L'éclatement des globules rouges correspond à l'épisode fébrile qui caractérise le paroxysme de l'accès. Après plusieurs cycles asexués de *P. falciparum*, le malade, s'il a survécu, guérit spontanément.

Après neuf à onze jours, apparaissent dans le sang des formes sexuées non pathogènes, les **gamétocytes**, mâles et femelles. La gamétocytogenèse serait déclenchée par une contrainte environnementale, liée à l'état immunitaire de l'hôte (Smalley et Brown, 1981). Les gamétocytes n'évoluent pas chez l'homme et ne peuvent poursuivre leur évolution que lorsqu'ils sont ingérés par des anophèles, assurant ainsi la pérennisation de l'espèce. Ces gamétocytes peuvent persister plusieurs mois dans le sang du malade après sa guérison et rester infectants pour le vecteur (Smalley et Sinden, 1977) ; la durée de l'infectivité des gamétocytes est actuellement controversée.

Cycle de *Plasmodium malariae*

Le cycle de *P. malariae*, qui dure 72 heures, est analogue à celui du parasite précédent mais la schizogomie érythrocytaire peut se faire dans le sang périphérique. Les formes asexuées peuvent persister très longtemps dans le sang de l'homme, provoquant des **accès cliniques de reviviscence** échelonnés dans le temps. La densité parasitaire est toujours beaucoup plus faible que chez *P. falciparum*.

Cycle de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*

P. vivax et *P. ovale* présentent un type d'évolution différent de celui de *P. falciparum* pour lequel deux points sont à souligner :

- la division du schizonte érythrocytaire se fait dans le sang périphérique où sont visibles les formes de divisions ou **corps en rosace** (alors que chez *P. falciparum* cette schizogomie se fait dans les organes profonds) ;
- après l'invasion du foie par les **sporozoïtes**, un certain nombre d'entre eux se transforment en schizontes hépatiques qui évoluent immédiatement et le cycle se déroule comme chez *P. falciparum*. Mais un pourcentage variable de sporozoïtes n'évoluent pas et restent en **phase de dormance** dans le foie où ils sont stockés sous forme d'**hypnozoïtes** ; au bout de trois mois à plus d'un an, ces hypnozoïtes entrent en division et sont à l'origine de cycles érythrocytaires qui se traduisent au plan clinique par des **rechutes**. La proportion de sporozoïtes qui évoluent immédiatement et de ceux qui entrent en dormance varie suivant les souches. Dans les régions froides, jusqu'à 100 % des *P. vivax* ont une évolution diffé-

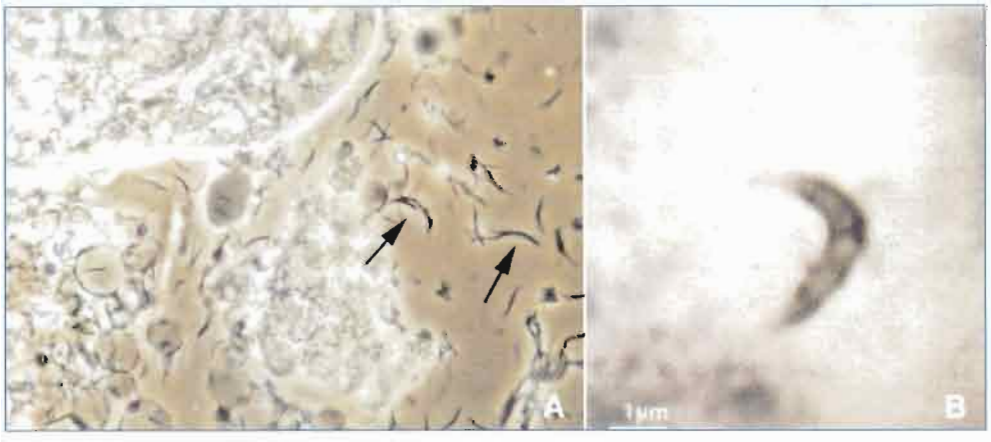


Figure 3. Sporozoïtes. **A.** *Examen à l'état frais de sporozoïtes dans les glandes salivaires (cliché OMS).* **B.** *Sporozoïte lors de sa pénétration dans l'hépatocyte (cliché Mazier et Renia). (Repris de Danis et Mouchet, 1994).*

rée ; les sujets contaminés en automne ne présentent des accès qu'au printemps suivant ; on a ainsi décrit la forme ***hibernans*** (Renkonen, 1944 ; Garnham *et al.*, 1975 ; Feighner *et al.*, 1998 ; Lysenko et Kondrashine, 1999). Dans les régions tropicales d'Asie du Sud-Est, au contraire, la grande majorité des infections entraînent la complétion d'un cycle érythrocytaire.

On peut se poser la question de savoir si l'on doit parler de *P. vivax* ou de « complexe *vivax* ». En effet, l'étude de la protéine circumsporozoïtique (CSP) a mis en évidence l'existence de variants de *P. vivax* VK210 et VK247 (Rosenberg *et al.*, 1989). En 2001, l'étude du « succès » de l'évolution du parasite chez *An. albimanus* a amené à séparer les *P. vivax* de l'Ancien Monde (Asie du Sud-Est) d'une forme de *P. vivax* d'Amérique centrale et de Colombie pour laquelle a été proposé un statut de sous-espèce *P. vivax collinsi* (Jun Li *et al.*, 2001). La forme d'Asie indifférenciable de *P. simium* des singes américains aurait été introduite plusieurs fois dans les Amériques et l'une de ces introductions vers 1500 aurait évolué pour donner les formes américaines actuelles.

De plus, au Brésil, en Indonésie et à Madagascar, on a identifié chez l'homme une forme *P. vivax-like* indifférenciable de *P. simiovale* des macaques de Sri Lanka (Qari *et al.*, 1993a et b), déjà citée plus haut.

Phase sexuée chez l'anophèle

Lors de son repas de sang, l'anophèle absorbe des **gamétocytes** mâles et femelles. Dans son estomac, ils se transforment en **gamètes** alors que les éléments asexués du parasite sont digérés :
- un gamétocyte femelle produit un gamète femelle,
- un gamétocyte mâle peut produire, par exflagellation, après division du noyau, huit gamètes mâles.

Les éléments mâles et femelles se conjuguent dans l'estomac de l'insecte pour former un zygote, œuf mobile, l'**ookinète** qui traverse la membrane péritrophique entourant le bol alimentaire sanguin et la paroi stomacale et forme un **oocyste** qui se divise immédiatement. La réduction chromatique ou méïose se produit lors de la première division de l'ookinète. Cette conjugaison des gamètes mâles et femelles suivie d'une méïose permet la recombinaison des génotypes. Pendant toute la suite de son cycle, le *Plasmodium* sera **haploïde** avec n = 13 chromosomes. Les cellules dans l'oocyste prennent une forme allongée et se transforment en **sporoblastes** puis en **sporozoïtes**. Lorsque les sporozoïtes sont formés, la paroi de l'oocyste se déchire et ils sont libérés dans la cavité générale de l'insecte où ils achèvent leur maturation, puis gagnent ses glandes salivaires ; chaque glande infectée peut héberger plusieurs centaines, voire plusieurs milliers, de sporozoïtes, corpuscules en bâtonnets de 2 microns de long. On a rapporté, chez un seul *An. gambiae*, jusqu'à 250 000 sporozoïtes dans une seule glande chez des spécimens qui étaient parasités par 350 oocystes ; chez *An. funestus*, on a observé 77 000 sporozoïtes issus de 286 oocystes (Pringle, 1966b) ; ce sont là des cas extrêmes, la moyenne pour *P. falciparum* se situant entre 2 000 et 4 000 sporozoïtes.

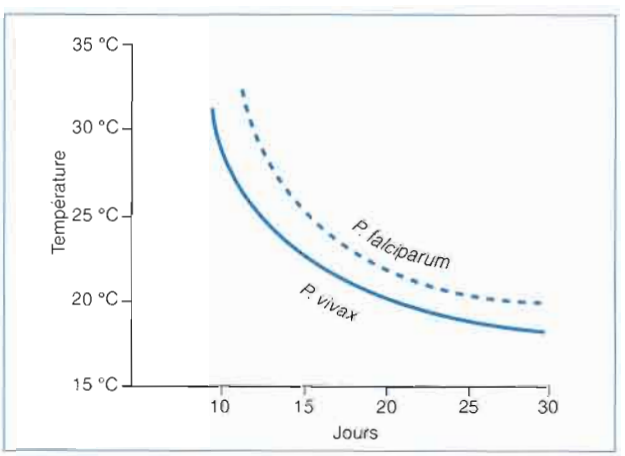


Figure 4. *Durée du cycle extrinsèque de* P. falciparum *et* P. vivax *chez les anophèles (in Danis et Mouchet, 1991).*

Lorsque l'anophèle pique, il « sonde » la peau pour rechercher le vaisseau sanguin. C'est alors qu'il injecterait, dans le derme, des sporozoïtes à l'origine de l'infection (Robert et Brey, 1998).

Le cycle du parasite chez l'anophèle, dit **cycle sporogonique**, est le passage obligatoire pour la transmission du parasite d'un hôte à un autre. C'est aussi lui qui permet la pérennisation du parasite puisqu'il comporte sa phase sexuée. Il est le pivot de l'épidémiologie du paludisme si l'on considère que l'épidémiologie est l'étude de l'ensemble des phénomènes qui concourent au maintien et au développement d'un complexe pathogène et pas seulement de ses manifestations chez l'homme.

La durée du cycle sporogonique varie pour chaque parasite suivant la température. À 25 °C, le cycle de *P. vivax* est de dix jours, celui de *P. falciparum* de treize jours. La durée de ces cycles s'allonge lorsque la température diminue. À 20 °C, le cycle de *P. falciparum* dure trente jours et il n'est plus réalisé au-dessous de 18 °C ; le cycle de *P. vivax* à 20 °C dure vingt-cinq jours et n'est plus réalisé au-dessous de 15-16 °C. Les abaques de Macdonald (1957) (*Figure 4*) permettent facilement de déterminer la durée du cycle des deux principaux parasites en fonction de la température. Les cycles de *P. malariae* et de *P. ovale* sont plus longs, de dix-huit à vingt jours à 25 °C.

La durée du cycle sporogonique est un élément capital dans la répartition géographique des espèces plasmodiales ; c'est ainsi que *P. vivax* peut être transmis dans les régions tempérées, voire froides, durant le court été boréal, alors que les autres espèces, qui nécessitent une période de développement plus longue à des températures plus élevées, sont cantonnées aux régions subtropicales et tropicales. De plus, les espèces à cycle long (*P. malarie*, *P. ovale*) ne peuvent être transmises que par des vecteurs ayant une grande

longévité, ce qui explique leur faible prévalence dans leurs aires de répartition.

Polymorphisme de *Plasmodium falciparum*

L'exploration du génome des *Plasmodium* a débuté avec le clonage des parasites et, en particulier, de *P. falciparum* (Walliker, 1981). Il est apparu dès 1994 (Thaithong, 1994) que les prélèvements sanguins et, *a fortiori*, les isolats étaient des mélanges de clones haploïdes (*Tableau I*).

Lorsqu'un anophèle ingère deux clones différents contenus dans un même repas de sang, leur croisement génère des clones recombinants différents des génotypes parentaux, avec un *in breeding* estimé à 0,39. En Tanzanie, dans une zone de paludisme holo-endémique, du fait de la mobilité du vecteur *An. gambiae s.s.*, il y avait un *gene flow* important de 0,56 entre les maisons d'un village où pouvaient se rencontrer un très grand nombre de clones (Babiker *et al.*, 1995, 1997). Ces clones peuvent se différencier les uns des autres en utilisant comme marqueurs des protéines de surface très polymorphes, MSP 1 et MSP 2 (*merozoite surface protein*) (Viriyakosol *et al.*, 1995). En Tanzanie, par exemple, on a identifié respectivement dix-sept et vingt-trois allèles de ces protéines, après amplification par PCR et détermination électrophorétique des loci.

En utilisant les deux marqueurs précités, on peut calculer le nombre de clones présents chez un même patient et dans un même village (Hill et Babiker, 1995).

D'une façon générale, le nombre de clones et le nombre d'allèles des MSP chez un sujet varie suivant l'incidence du paludisme et le rythme des inoculations. En Tanzanie, par exemple, on relevait de un à six clones par personne (moyenne 3,5) ; tous les sujets recevaient des inoculations continuelles de nouveaux clones, mais ceux-ci restaient limités en nombre du fait de la protection spécifique contre certains génotypes de *Plasmodium* humains acquise antérieurement, provoquant un *turn-over* continuel de clones. La plupart des clones disparaissaient presque aussi vite qu'ils étaient apparus. Les génotypes qui persistent et ne sont pas contrôlés donnent naissance à des accès palustres. Cette théorie classique rentre dans l'explication de la prémunition (*voir le chapitre* « L'homme face au paludisme ») (Babiker *et al.*, 1998, 1999, 2000).

Dans les zones sèches à faible transmission du Soudan, le nombre de clones était beaucoup moins élevé, 1,3 par sujet. De nombreux sujets n'hébergeaient qu'un seul clone, mais en fin de saison des pluies, il y avait néanmoins un polymorphisme non négligeable (Babiker *et al.*, 1997 ; Theander, 1998). Dans ces conditions, il y avait peu, voire pas du tout, d'immunité et tous les sujets pouvaient être réceptifs à *P. falciparum*.

Dans d'autres pays africains, au Sénégal, avec un taux entomologique d'inoculation (TIE, en anglais *Entomological inoculation rate*, EIR) de 100 à 200, on a observé de 3,9 à 4,8 clones par sujet parasité. En Gambie (TIE de 24), 2,9 clones par sujet, au Kenya (TIE de 26), 2 clones et au Soudan (TIE de 0,6) seulement 1,3 clone (Hill et Babiker, 1995).

En Thaïlande, dans une zone rurale à très faible transmission, la diversité génomique était cependant conservée (Paul *et al.*, 1998).

En Guyane française, où *P. falciparum* a été importé il y a 400 ans, le polymorphisme était beaucoup moins prononcé qu'en Afrique (Ariey, 1996) mais les méthodes d'investigation ont été différentes de celles pratiquées en Afrique de l'Est et en Thaïlande.

Ce sujet est en pleine évolution. Ce qu'il faut en retenir à notre niveau est la multiplicité des recombinaisons de clones de *P. falciparum* dans les régions holo-endémiques à paludisme stable. Cette prolifération de clones est contrôlée par les défenses immunitaires qui peuvent être submergées par certains clones (accès palustre, résistance aux médicaments). La biologie moléculaire apporte une première tentative d'explication de la prémunition.

Le génome des autres plasmodies humaines n'a pas été étudié aussi attentivement.

Tableau I. Nombre de clones de *P. falciparum* par sujet parasité dans différentes régions d'Afrique.

Pays et région	Taux entomologiques d'inoculation	Nombre de clones	Auteurs
Sénégal	100 à 200 p/i/h/an	3,9 à 4,8	Trape et Rogier, 1996
Gambie	24 p/i/h/an	2,9	
Kenya	26 p/i/h/an	2,00	
Soudan (aride)	0,6 p/i/h/an	1,3	Hill et Babiker, 1995

Bases de l'épidémiologie

Conditions de la présence d'un paludisme autochtone

Tous les hommes sont réceptifs aux *Plasmodium* humains mais les Mélano-Africains sont réfractaires à *P. vivax*. Le facteur limitant la distribution de la maladie dans le monde concerne la transmission du parasite d'homme à homme, et donc les vecteurs. L'introduction d'un sujet porteur de parasites dans une région où il n'y a pas de vecteur pour assumer la transmission aboutit à une impasse parasitaire avec la guérison du sujet ou quelquefois sa mort.

L'absence de paludisme dans les îles Mascareignes (Maurice et Réunion) jusqu'à l'implantation des anophèles entre 1860 et 1870 est un exemple particulièrement démonstratif. Pourtant, depuis la découverte de ces îles, de nombreux porteurs de parasites y avaient été introduits en provenance d'Afrique et d'Asie. Les Créoles de la région se rendaient même à Maurice et à la Réunion pour « se refaire une santé ». Ce n'est pas l'introduction de porteurs de parasites, contrairement à ce qu'ont prétendu de nombreux historiens, qui a amené le développement de l'endémie palustre dans ces îles. Celle-ci a suivi l'introduction et l'acclimatation d'anophèles vecteurs (Julvez *et al.*, 1990). L'homme sert d'hôte vertébré intermédiaire, voire d'amplificateur et évidemment de victime, mais à lui seul, il ne peut entretenir la maladie.

C'est donc le vecteur, chez qui se fait la reproduction sexuée du parasite, qui est l'hôte définitif et le pivot de l'épidémiologie du paludisme. D'ailleurs le parasite « respecte » son vecteur alors qu'il provoque des troubles pathologiques et éventuellement tue son hôte vertébré.

Pour qu'il y ait du « paludisme autochtone » dans une région, il faut donc :

- la présence d'espèces anophéliennes génétiquement aptes à assurer le cycle du *Plasmodium* ;
- des gîtes larvaires productifs de ces espèces en nombre suffisant pour entretenir un flux de piqûres chez les habitants (densité critique) ;
- des anophèles anthropophiles, vivant assez longtemps, dans les conditions climatiques locales, pour que s'accomplisse le cycle sporogonique des parasites ;
- des sujets humains porteurs de gamétocytes infectants.

La présence d'insectes vecteurs dans un milieu naturel ou anthropisé se constate, s'explique quelquefois mais ne se prévoit pas, au moins jusqu'ici. Elle implique l'interaction de nombreux facteurs physiques, biologiques et anthropiques qui déterminent la répartition des faunes actuelles. On peut citer l'exemple d'*An. arabiensis* du complexe *An. gambiae*, espèce afrotropicale qui occupe l'Afrique tropicale et le sud-ouest de l'Arabie. À l'est, il n'a jamais envahi l'Iran ni le Pakistan où les conditions climatiques sont très voisines. Mais, à l'ouest, il a traversé l'Atlantique par bateau et s'est établi au Brésil en 1930, d'où il a été éliminé par une lutte insecticide et, au nord, il a envahi l'Égypte. Les causes de la répartition des insectes vecteurs et des maladies qu'ils transmettent sont donc parties de la biodiversité des faunes. L'absence d'anophèles en Océanie, à l'est du Vanuatu, est toujours une énigme étant donné la très forte probabilité, voire la quasi-certitude, de leur introduction en Nouvelle-Calédonie et aux Fidji par exemple.

Indicateurs de l'infection palustre

Diagnostic de l'infection palustre

Les différents moyens utilisés pour le diagnostic du paludisme sont soit directs, soit indirects. Les techniques directes sont parasitologiques (mise en évidence du (des) parasite(s) ou des hématies parasitées). Les méthodes indirectes font appel à l'immunologie (détection d'antigènes plasmodiaux ou d'anticorps, sérologie) ou à la biologie moléculaire (sondes génomiques).

Les **frottis en couche mince** et les **gouttes épaisses** de sang fixé et coloré sont les méthodes les plus anciennes, toujours couramment utilisées (*Figures 1, 2 et 3*). Elles nécessitent un minimum de matériel, un colorant et un microscope à lecture par immersion, sans besoin impérieux d'un éclairage électrique. Leur apprentissage reste compliqué et leur réalisation demande de la rigueur. Le frottis sanguin, qui est plus rapide et facile à réaliser, a un seuil de détection de cinquante *P. falciparum*/µl du sang, soit 10^{-5}/litres, et permet l'identification aisée de chaque espèce parasitaire. La réalisation d'une densité parasitaire, du fait du nombre minimum de champs à lire, peut se révéler fastidieuse. La goutte épaisse, qui demande plus de rigueur (défibrination obligatoire, utilisation d'eau tamponnée pour éviter les artéfacts), a un bien meilleur seuil de détection, de l'ordre de quatre *P. falciparum*/µl, soit 10^{-6} à 10^{-7}. Elle est donc de lecture plus rapide mais le diagnostic d'espèce est plus compliqué. Ces deux méthodes permettent une évaluation quantitative de la parasitémie et donc la discrimination entre paludisme-infection et paludisme-maladie, un des éléments du diagnostic du paludisme.

Les deux méthodes sont complémentaires et le choix dépend des objectifs recherchés (étude de la prévalence ou détection des malades).

L'isolement des hématies parasitées et leur coloration par un fluorochrome (acridine) dans un tube capillaire (QBC Malaria Test®) est une technique dont l'apprentissage et la lecture sont rapides. Son seuil de détection est comparable à celui de la goutte épaisse. Mais un système de lecture par UV doit être ajouté à un microscope à lumière électrique et le petit matériel est coûteux (3 $ par examen). Le diagnostic d'espèce n'est pas toujours possible et aucune numération des hématies parasitées n'est réalisable.

La **détection d'antigènes plasmodiaux** est surtout réalisée par test ELISA qui présente l'avantage de pouvoir détecter chez l'homme et chez les moustiques les anticorps

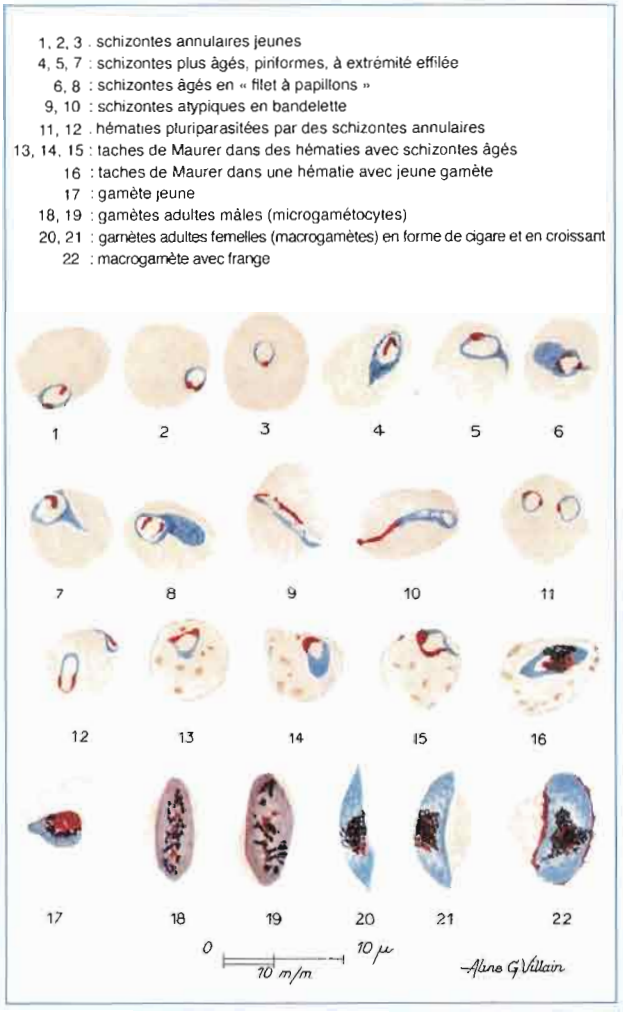


Figure 1. Diagnostic hématologique de P. falciparum *(d'après Villain, 1958).*

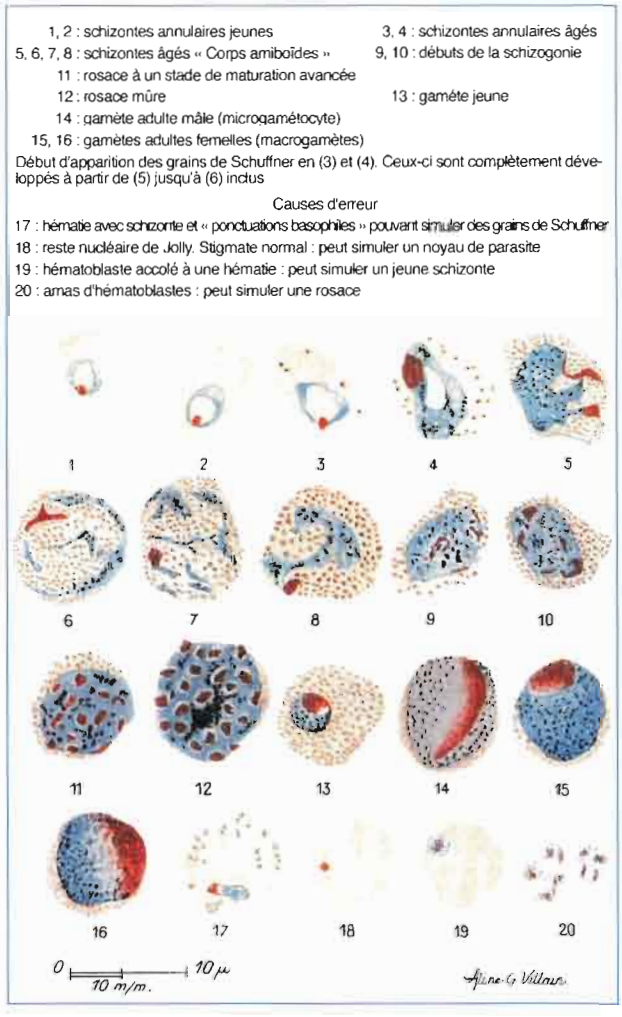


Figure 2. Diagnostic hématologique de P. vivax *(d'après Villain, 1958).*

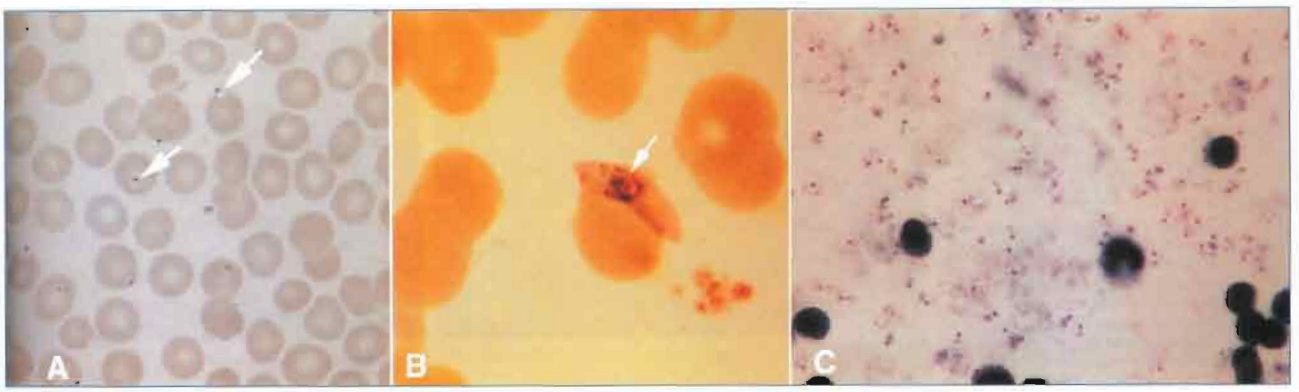


Figure 3. Sang parasité par P. falciparum. **A.** *Frottis (trophozoïtes).* **B.** *Frottis (gamétocyte).* **C.** *Goutte épaisse. (Repris de Danis et Mouchet, 1991).*

produits contre le parasite, respectivement des IgG humains ou des protéines circumsporozoïtiques (CSP) chez l'anophèle, à partir d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux (*Rapid diagnostic tests* - RDT). Avec une bonne sensibilité, cette méthode détecte les paludismes évolutifs. Elle a permis la mise au point de bandelettes diagnostiques pour détection immuno-chromatographique d'un antigène protéique circulant, l'*histidine rich protein* (HRP) (Parasight F Test®, ICT Malaria Pf Test®, Paracheck Pf®) spécifique de *P. falciparum* ; un antigène « Panplasmodium » est également utilisé en association avec l'antigène HRP pour distinguer les infections à *P. falciparum* des autres parasites plasmodiaux. La spécificité de ces tests est généralement bonne mais la sensibilité (faux négatifs) dépend largement de la densité parasitaire.

Un autre test est basé sur la **détection de la lactate déshydrogénase** produite par les formes vivantes, sexuées et asexuées de *Plasmodium* (Opti Mae Test®).

La **sérologie** utilise des techniques variées (immunofluorescence, ELISA, etc.) avec des antigènes très différents (somatiques plus ou moins purifiés, sécrétés-excrétés dans des surnageants de culture, protéines circumsporozoïtiques). Ces tests quantitatifs mesurent les anticorps et donc le contact antérieur du sujet avec les parasites. Ils sont spécifiques d'espèce mais ne sont pas standardisés.

L'utilisation de **sondes génomiques** s'est révélée très sensible dans la détection des faibles parasitémies ; dans les régions holo-endémiques, presque tous les sujets apparaissent porteurs de parasites. Les nombreux inconvénients de ces techniques les écartent pour le moment de toute utilisation de routine.

En définitive, l'applicabilité des méthodes développées, en dehors d'une identification microscopique des parasites, reste limitée en pays d'endémie et surtout en Afrique pour des raisons à la fois épidémiologiques et logistiques. Elles ne répondent pas, en effet, à la question fondamentale de la discrimination entre infection et maladie. Leur mise en œuvre reste contraignante (Ambroise-Thomas *et al.*, 1993). On peut espérer leur amélioration rapide, en particulier pour les RDT, mais leur coût reste encore élevé.

Indicateurs parasitaires

Prévalence

La prévalence correspond à la proportion de sujets porteurs de *Plasmodium* dans un site donné, à une date donnée, dans une classe d'âge donnée ; c'est une photographie de la situation. Mais on peut aussi considérer la prévalence pendant une saison donnée, par exemple pendant la saison des pluies (saison de transmission) ou pendant la période sèche ou dans une classe d'âge. Cet indicateur transversal reste le plus utilisé pour quantifier et classer l'endémie palustre.

Pendant longtemps, la prévalence a été établie indirectement, d'après les pourcentages de sujets porteurs de **splénomégalies**. La phagocytose des hématies tuées par les plasmodies se fait au niveau de la rate et entraîne son hypertrophie. On a considéré cette splénomégalie comme étant synonyme d'infection palustre et proposé différentes échelles d'évaluation de l'hypertrophie splénique (Schuffner, 1919 ; Boyd, 1949) pour retenir, en définitive, celle de Hackett (1944b) allant de 1 à 5, suivant la dimension de la rate par rapport au rebord costal (*Figure 4*).

Mais l'évaluation de la splénomégalie reste peu précise dans la mesure où la détection des faibles hypertrophies (rate 1, en-deçà du rebord costal) garde une part de subjectivité et varie assez largement d'un examinateur à l'autre. L'indice splénique (IS) peut être mesuré dans toutes les classes d'âge. On constate alors que l'IS change en fonction de l'âge. En Afrique, en zone rurale, les adultes ne présentent plus ou peu de splénomégalies alors que celles-ci peuvent persister chez les Papous adultes.

Actuellement, on évalue plutôt la prévalence par l'indice parasitaire ou **indice plasmodique** (IP). On considère comme positifs les sujets qui ont au moins un parasite dans deux cents champs de gouttes épaisses lors de l'examen microscopique. On détecte ainsi les parasitémies supé-

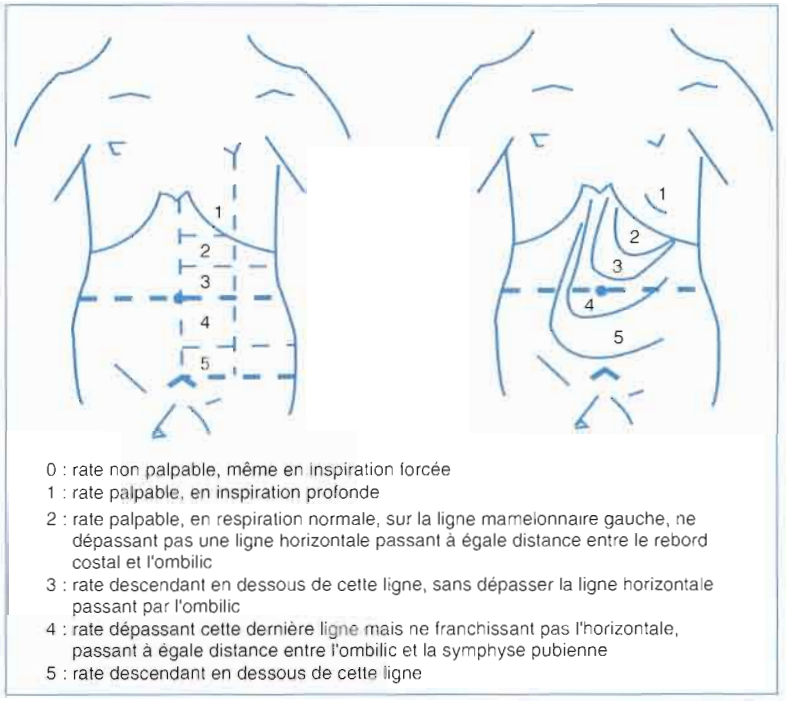


Figure 4.
Classification des volumes de la rate à la palpation. Classification de Hackett, OMS, 1963 (d'après Hackett, 1944b).

rieures à vingt parasites par mm^3 de sang. Malgré cette standardisation de la lecture des gouttes épaisses, la détection optique manque de sensibilité et les faibles parasitémies peuvent passer inaperçues. Avec les techniques de biologie moléculaire (PCR), on met en évidence de très faibles parasitémies (Mockenhaupt *et al.*, 2000). En utilisant ces méthodes ultra-sensibles, on observera probablement une augmentation de la prévalence qui avoisinera les 100 % dans les zones holo-endémiques et gommera en partie les différences entre les classes d'âge, les adultes dans ces zones présentant souvent de très faibles densités parasitaires. De même, les différences saisonnières pourraient s'estomper car elles reflètent une baisse de la densité parasitaire, mais pas forcément la disparition du parasite. La prévalence a été l'indicateur de choix pour évaluer la régression du paludisme pendant la période de l'éradication où l'objectif était l'élimination de tous les parasites. Il a perdu de sa pertinence dans la détection des très faibles parasitémies qui ne sont pas reliées à des manifestations cliniques.

Les écarts entre les prévalences déterminées par les frottis et les gouttes épaisses avaient été notés depuis longtemps et Schwetz (1942) donnait les résultats suivant les deux méthodes d'examen, qui présentaient des différences quantitatives importantes sans traduction au plan clinique.

Densité parasitaire et seuil pyrogénique

C'est le nombre de parasites par microlitre (ou mm^3) de sang chez un porteur de parasites. La **densité parasitaire** se calcule en comparant le nombre de parasites par champs ou par nombre de leucocytes (en général sur 200 leucocytes) ou d'hématies. C'est le paramètre probablement le plus important dans une communauté vivant en région de paludisme stable, dans la mesure où les manifestations cliniques sont liées aux fortes parasitémies et non seulement à la présence de parasites et où plus de 90 % des porteurs sont asymptomatiques. On est amené à évoquer la notion, connue depuis longtemps, de **seuil pyrogénique*** (Sinton *et al.*, 1931) qui différencie la parasitose-maladie de la parasitose-infection et signe ainsi un état pathologique, en général associé à la fièvre, chez un porteur de parasites. Ce seuil varie selon les conditions de transmission, en fonction de l'âge et de la sensibilité individuelle. Il a été estimé à 19 000 hématies parasitées/mm^3 chez les enfants de moins de 5 ans, à 2 300 chez les adolescents de 10 à 15 ans et 537 chez les adultes au Congo (Richard *et al.*, 1988c), à 16 000 au Liberia (Miller, 1958), à 10 000 en milieu rural au Burkina Faso (Baudon *et al.*, 1986b), à 5 000 en Tanzanie (Smith *et al.*, 1994) et à 3 890 chez l'adulte en milieu urbain au Nigeria (Bruce-Chwatt, 1952). En Grande-Comore, ce seuil était de 4 000 chez le nourrisson et de 7 000 chez l'enfant de 1 à 9 ans (Blanchy *et al.*, 1990), ce

* Le seuil pyrogénique, déterminé statistiquement, est la valeur de la densité parasitaire qui permet de séparer les fortes parasitémies entrant dans le diagnostic de l'accès palustre en zone de paludisme stable, des faibles parasitémies asymptomatiques.

qui est l'inverse de ce qui a été observé au Congo. En Papouasie-Nouvelle-Guinée comme au Congo, la tolérance aux parasites diminue avec l'âge alors que l'immunité antiparasitaire augmente (Smith *et al.*, 1994). Les résultats sont très dispersés et dépendent largement de la méthode de calcul du seuil pyrogénique. Ce seuil n'est valable qu'en terme de population et non d'individu. Il ne serait pas question de ne pas traiter un sujet présentant des signes d'accès sous prétexte que sa parasitémie serait inférieure au seuil pyrogénique.

Bruce-Chwatt (1980) a proposé une échelle de densités parasitaires moyennes (DPM) pour caractériser les diverses communautés à risque.

Incidence

C'est le nombre de **nouveaux cas** généralement rapportés à 1 000 habitants, dans un groupe de population ou une tranche d'âge, en un laps de temps donné, le plus souvent un an (données cumulées longitudinales). Sauf précision contraire, ces données peuvent se rapporter à une **incidence clinique**, qu'il s'agisse de cas confirmés parasitologiquement ou seulement de signes cliniques **présumés palustres**. Il faut la différencier de l'**incidence parasitaire**, nombre de nouveaux sujets parasités (paludisme-infection) en sachant que l'on inclut des sujets sans signe clinique. Pendant l'éradication, on a beaucoup utilisé l'**incidence parasitaire annuelle** (API : *Annual parasite index*) qui est le nombre de lames positives sur 1 000 examens, le nombre idéal d'examens (ABER) devant être de 10 % de la population totale exposée au risque palustre.

L'incidence parasitaire ou **taux d'inoculation parasitaire** (**TIP**) a été l'indicateur de l'avancement de l'éradication. Ce critère est moins employé dans les stratégies de lutte actuelles. Cette incidence se mesure au sein d'une cohorte dont tous les membres ont été traités par chimiothérapie à t_0. On note le pourcentage de sujets devenus positifs à t_1, t_2, t_3, etc. Des enquêtes longitudinales repétées sur un échantillon représentatif ont aussi été utilisées. Il faut éviter de confondre l'incidence parasitaire avec les **taux d'inoculation entomologique** (**TIE**) (ou **EIR** dans la terminologie anglo-saxonne) qui est un indicateur de transmission et non de présence du parasite.

L'incidence clinique traduit directement la morbidité du paludisme. Le **nombre d'épisodes cliniques par personne et par an** est un critère d'évaluation souvent utilisé. Dans les zones d'endémie stable, il est en général inférieur à deux chez les enfants du fait du développement de l'immunité. On a ainsi relevé 1,6 accès par enfant et par an au Liberia (Miller, 1958), 4,5 accès par an et par enfant de moins de 2 ans et 2 accès par enfant de 2 à 5 ans en zone rurale de Côte-d'Ivoire (Henry, 2001).

Indice gamétocytique ou gamétocytaire

C'est la proportion de porteurs de formes sexuées (gamétocytes) du parasite dans une population, à un moment donné (donnée transversale). Elle correspond au potentiel parasitaire d'infection de la population humaine à ce moment. Cet indice doit être rapporté à chacune des espèces parasitaires. C'est une des bases de calcul dans les formules de Macdonald (1957) (discutées plus loin) où il peut être obtenu en fonction des paramètres entomologiques.

L'infectivité des gamétocytes, évoquée plus haut, est devenue un sujet d'actualité avec les recherches d'un vaccin bloquant qui stopperait leur évolution dans le vecteur (*voir le chapitre* « Prévention par la lutte antivectorielle »).

Indicateurs sérologiques

Aspects théoriques et solutions techniques

Les méthodes d'exploration sérologique cherchent à mettre en évidence les anticorps anti-*Plasmodium*, qu'ils soient témoins, circulants ou protecteurs, sans qu'il soit actuellement possible de les différencier et d'identifier leur rôle. La sensibilité et la spécificité des méthodes sont fonction de la qualité de l'antigène utilisé, qui est un antigène excrété-sécrété surnageant de culture de *P. falciparum*.

Les trois techniques les plus utilisées sont : **l'immunofluorescence indirecte** (IFI), en pratique diagnostique et épidémiologique, l'**hémagglutination passive** et les méthodes **ELISA**.

L'acquisition d'anticorps antipalustres est liée à la fréquence des contacts entre l'homme et le parasite. En raison d'une décroissance assez lente, un effet cumulatif apparaît dès que les sollicitations antigéniques sont rapprochées ; ainsi, le taux croît avec l'âge et traduit bien l'intensité des contacts (Lobel *et al.*, 1973 ; Ambroise-Thomas, 1974). Mais la séroconversion ne constitue cependant pas une quantification sérologique du degré de prémunition dans la mesure où n'existe aucune possibilité de discrimination entre les différents anticorps. De toutes façons, il n'existe **aucun moyen** actuel de **quantifier la prémunition**.

Les données sérologiques sont à l'origine des distributions de fréquence de titres d'anticorps. La lecture optique, subjective, utilise un système de dilution des sérums selon une fraction variable suivant les auteurs (1:16, 1:32, 1:64 ou 1:128).

Le traitement de ces données permet :
- soit d'exprimer un taux de séropositivité en rapportant le nombre de positifs à l'échantillon. La notion de seuil de positivité, théorique, ne pose guère de problème si celui-ci reste fonction de l'objectif recherché (Ambroise-Thomas, 1974) : le diagnostic suppose en effet une bonne spécificité pour éviter des faux positifs (augmentation du seuil) alors que la prévention du paludisme transfusionnel s'appuie surtout sur la sensibilité pour exclure les faux négatifs. En règle générale, les seuils de 1/80 ou même de 1/160 sont le plus souvent utilisés dans les études épidémiologiques, alors que la négativité est retenue en transfusion sanguine ;

- soit de transformer des données individuelles en données collectives (taux moyen géométrique d'anticorps ou TMGA)* que l'on peut rapporter aux tranches d'âge ou à des entités géographiques qui peuvent être des villages, des quartiers, des régions ou des pays. Le TMGA peut, soit ne tenir compte que des résultats positifs (Bruce-Chwatt *et al.*, 1973), ce qui repose le problème du seuil, soit être appliqué à l'ensemble des résultats (Julvez *et al.*, 1986) afin de traduire l'intégralité de la réponse sérologique du groupe en intégrant les sujets séronégatifs.

Interprétation des résultats

Le traitement statistique de résultats sérologiques soulève un certain nombre de problèmes (Grab et Pull, 1974) de nature différente et d'importance inégale ; les biais induits ne sont pas, en général, contrôlables. Il convient ainsi de souligner que l'apport de la sérologie, s'il est isolé, est limité car son interprétation, ou tout au moins les hypothèses qu'il permet de formuler, sont contingentes d'autres variables, entomologiques et parasitaires.

L'utilisation de l'IFI est ancienne (Voller et Bray, 1962 ; Ambroise-Thomas, 1974) et a permis, en pratique individuelle et de masse, de répondre à des objectifs très différents :

- un objectif diagnostique dans les pays non endémiques, soit en cas de parasitémie difficilement décelable, soit à l'occasion d'une rechute, soit pour une confirmation *a posteriori* (Ambroise-Thomas *et al.*, 1972) de l'arrêt de la transmission (notion de cicatrice sérologique) ;
- un objectif préventif afin d'éviter la transmission des parasites par transfusion sanguine (Ambroise-Thomas, 1976), thérapie cellulaire ou greffe d'organe, mais aussi pour assurer le dépistage des cas importés dans des zones où persiste un anophélisme sans paludisme (Ambroise-Thomas, 1981) ;
- un objectif épidémiologique pour mesurer les niveaux de transmission (Ambroise-Thomas, 1974), évaluer les mesures de lutte, suivre l'évolution de la situation (Cornille-Brogger *et al.*, 1978) et confirmer l'arrêt de la transmission (Bruce-Chwatt *et al.*, 1973, 1975 ; Benzerroug et Wery, 1985).

Mesure de la transmission du parasite et de la contamination des populations

Indice sporozoïtique

L'**indice sporozoïtique** (Is) est le pourcentage d'anophèles porteurs de sporozoïtes dans leurs glandes salivaires. Il peut s'observer directement à l'état frais après dissection des glandes salivaires des moustiques capturés sur sujets humains ou dans les maisons et recherche directe des sporozoïtes par microscopie ou par la recherche de l'antigène circumsporozoïtique (CSP) avec la méthode ELISA dans la tête et le thorax de l'anophèle éventuellement desséché.

Un **indice circumsporozoïtique** (Ics) permettrait de distinguer les résultats acquis par cette technique de l'Is obtenu par dissection, généralement plus faible, surtout chez les vecteurs secondaires ou douteux (*Figure 5*).

Les composantes de l'Is ont été modélisées par Macdonald (1957) dans la formule :

$$\mathbf{s\ (ou\ Is)} = \frac{ax\ p^n}{(ax - \log_e p)}$$

s : indice sporozoïtique ;

p : probabilité de survie quotidienne d'un anophèle. Elle peut se calculer par plusieurs méthodes dont la plus simple se fonde sur le pourcentage de femelles pares dans la popu-



Figure 5.
Détection de la protéine circumsporozoïtique par la technique ELISA (cliché Coosemans).

* TMGA = EXP(Σ (n_0 log[1] + n_1 log[d_1] + $n_2$log[d_2] + ...)/ Σ(n_0 + n_1 + n_2 + ...) où n_0 est le nombre de sérologies négatives, n_1 le nombre de sérologies positives à la première dilution (d_1), n_2 le nombre de sérologies positives à la dilution suivante (d_1/2), etc.

lation échantillonnée. On sépare les femelles pares, c'est-à-dire ayant pondu au moins une fois, des nullipares par l'examen après dissection des trachéoles des ovaires dont les extrémités sont pelotonnées avant la ponte puis déroulées ensuite. L'estimation de p ne peut se faire que sur une population stable, ce qui est rare dans la nature ;

n : durée du cycle sporogonique qui varie avec la température (elle peut être déduite des abaques de Macdonald) ou calculée par la formule n = T/(t – tmin) ou n = durée du cycle ; T : 105 pour *P. vivax*, T : 161 pour *P. falciparum*, T : 144 pour *P. malariae* ; t : température en degrés Celsius ; tmin : 14,5 pour *P. vivax*, tmin : 16 pour *P. falciparum* et *P. malariae* (Molineaux, 1998 *in* Wernsdorfer et Mac Gregor, 1998) ;

a : nombre de personnes piquées par un anophèle en un 1 jour, généralement entre 0,50 et 0,25 (taux d'anthropophilie/durée du cycle gonotrophique) ;
par exemple, avec un taux d'anthropophilie de 100 % et un cycle gonotrophique de deux jours, a = 0,5 ; avec un taux d'anthropophilie de 90 % et un cycle gonotrophique de trois jours, a = 0,3 ;

x : pourcentage de porteurs de gamétocytes dans la population humaine ;

e : base des logarithmes naturels : 2,71828.

Deux conclusions fondamentales sont à retenir, en ce qui concerne la transmission du paludisme :
- plus la durée du cycle sporogonique est courte, plus l'anophèle infecté sera rapidement infectant (avec des sporozoïtes dans les glandes salivaires) ;
- plus la longévité de l'anophèle est élevée (dépassant l'âge physiologiquement dangereux), plus la probabilité de transmettre le parasite à un plus grand nombre de personnes sera importante.

C'est ce qui pourrait se produire en cas de réchauffement planétaire, par exemple, à condition que les autres paramètres impliqués restent constants ou ne varient pas en sens inverse.

Taux d'inoculation entomologique et taux d'inoculation parasitaire

Deux éléments déterminent la dynamique de la transmission :
- le **nombre de piqûres infectantes** reçues par les sujets (= intensité),
- et le **rythme annuel de ces infections**.

Ils permettent d'évaluer le risque d'infection pour des sujets introduits en milieu endémique.

Ross, dans sa *Theory of the happening* (d'où le **h**), a établi la formule du **taux d'inoculation entomologique** ($\mathbf{h_e}$) (TIE) qui mesure l'intensité de la transmission (nombre de piqûres infectées reçues par une personne en 24 heures ou tout autre laps de temps) :

$$\mathbf{h_e} = m.a.s$$

m.a : nombre de piqûres reçues par une personne en 24 heures ;
s ou Is : indice sporozoïtique.

Macdonald a proposé un **taux d'inoculation parasitaire** ($\mathbf{h_p}$) (TIP) ne tenant compte que des piqûres infectées effectivement infectantes reçues par une personne en 24 heures :

$$\mathbf{h_p} = b\,h_e = m.a.b.s$$

b : proportion des inoculum se traduisant par une parasitémie, ce que l'on ne sait toujours pas évaluer.

En fait, le taux d'inoculation parasitaire est fourni par l'analyse des infections de nouveau-nés ou l'analyse de l'infection de cohortes (*voir plus haut*).

Actuellement on utilise surtout la formule de Ross.

Très souvent, le taux d'inoculation entomologique est exprimé en nombre de piqûres infectantes* par homme et par unité de temps, an, mois ou jour ou par saison (pi/h/an ou nuit).

La mesure du nombre de piqûres infectées dans un site donné est la seule façon d'évaluer réellement la transmission. C'est un exercice de moins en moins pratiqué car il est fastidieux et certains comités d'éthique ont émis des réticences sur l'utilisation de captures sur homme bien que les captureurs soient recrutés parmi la population locale, ce qui n'augmente pas leur taux de piqûres, et qu'ils soient protégés par une chimioprophylaxie. La méthode est simple comparée aux pièges dont les résultats sont biaisés et souvent anarchiques.

Le TIE peut atteindre mille et plus dans certaines régions holo-endémiques du Congo (Carnevale, 1979), alors qu'il peut être inférieur à un dans des zones hypo-endémiques sahélo-sahariennes ou des situations urbaines (Robert *et al.*, 1986).

De plus, il doit être envisagé en fonction de la répartition des piqûres dans l'année. Par exemple, si le TIE est de vingt piqûres par an, ses conséquences seront très différentes selon que ces vingt piqûres sont régulièrement étalées au cours de l'année ou qu'elles sont concentrées sur un ou deux mois, suivies d'une longue période sans transmission. Dans le premier cas, une stimulation antigénique régulière favorise l'acquisition progressive d'une bonne prémunition alors que, dans le deuxième cas, les piqûres ne provoqueront pas le développement d'une immunité en l'absence d'effet cumulatif ; mais elles peuvent produire des poussées saisonnières de l'incidence clinique.

Les deux facteurs déterminants de ce taux d'inoculation sont :

* Le terme piqûre infectante est la traduction de l'anglais *infective* mais il est impropre et il vaudrait mieux parler de piqûres infectées (qui contiennent des sporozoïtes) car on ne peut préjuger du devenir des sporozoïtes inoculées. Donneront-ils ou non une infection subséquente ?

- le nombre de piqûres d'anophèles reçues par chaque individu ;
- l'infectivité de ces anophèles.

Le **risque** de recevoir au moins une piqûre infectée **r** est donné par la formule de Krafsur et Armstrong (1978) :

$$r = 1 - e^{-h.t}$$

h : taux d'inoculation entomologique ;
t : durée de la période considérée, en jours.

Pour un taux d'inoculation de 0,01 piq/inf/homme/nuit, soit 3,65 par an, le risque d'être infecté au moins une fois par an est très voisin de 100 %.

Le risque quotidien a été évalué à 0,94 à Djoumouna au Congo (Carnevale, 1979) où la transmission est permanente, à 0,34 dans la zone rizicole du Kou au Burkina Faso (Gazin *et al.*, 1985a) où la transmission, saisonnière, dure 4 mois et à 0,073 dans la région du fleuve au Sénégal (Vercruysse, 1985) où la transmission est saisonnière et brève.

La formule de Birley (1978) a été aussi proposée pour évaluer le risque de recevoir un certain nombre de piqûres infectées, mais elle est moins utilisée :

$$r = 1\ (1 - s)^{mat^*}$$

t* est exprimé en jours.

Stabilité ou instabilité du paludisme

La notion de **stabilité** *versus* **instabilité** a été introduite par Macdonald en 1957. Elle est basée sur huit paramètres (*Tableau I*).

Dans les zones de paludisme stable, la quantité de transmission, en général élevée, pérenne ou étalée sur la majeure partie de l'année, est identique d'une année à l'autre. Il s'établit une prémunition de la population, forme de cohabitation entre le parasite et son hôte humain.

Cette prémunition se développe pendant l'enfance qui paie un lourd tribu à la maladie ; les écoliers, adolescents et adultes sont ensuite moins touchés. Il ne se produit pas d'épidémie dans les zones de paludisme stable d'Afrique, ou de Papouasie-Nouvelle-Guinée mais seulement des pics saisonniers ; les indices paludométriques (prévalence) n'ont pas changé au cours des quarante dernières années (Desowitz et Spark, 1987 ; Mouchet *et al.*, 1998).

Dans les zones de paludisme instable, la transmission généralement faible est saisonnière et varie d'une année à l'autre. La population acquiert peu ou pas d'immunité. Le parasite circule sur un mode endémo-épidémique et, certaines années favorables au développement des vecteurs, des poussées épidémiques peuvent se produire ; elles peuvent être plus ou moins meurtrières mais, du fait de la faible immunité de la population, touchent toutes les classes d'âge.

En régions de paludisme instable et même quelquefois stable, des poussées épidémiques peuvent aussi survenir lors de l'interruption des mesures de lutte, lorsque la transmission n'est plus artificiellement freinée par des activités antivectorielles ou chimioprophylactiques.

Le taux de stabilité est une donnée uniquement entomologique. Elle dépend du taux d'anthropophilie, du cycle gonotrophique et de l'espérance de vie des anophèles. Il se représente par l'**indice de stabilité** (St) de Macdonald (1957) :

$$St = a/- \log_e p$$

- si St > 2,5, le paludisme est stable ;
- si St < 0,5, le paludisme est instable, pouvant provoquer des épidémies ;

Tableau I. Classification du paludisme en fonction de sa stabilité (d'après Bruce-Chwatt, 1980).

Caractéristiques	Paludisme instable	Paludisme stable
Endémicité	Habituellement faible/modérée. Une forte endémicité peut exister localement	Habituellement très forte. Endémicité modérée peut exister
Cause déterminante	Vecteur peu anthropophile et de faible longévité. Saison de transmission courte	Vecteur très anthropophile, longévité modérée ou longue. Saison de transmission longue
Densité critique anophélienne élevée	(1-10 ou plus piqûres/homme/nuit)	Peut être très basse (< 1 piqûre/homme/nuit)
Variations saisonnières	Prononcées	Pas très prononcées sauf pour de courtes saisons sèches
Incidence du parasite	Fluctuations très marquées d'une année à l'autre. *P. vivax* le plus fréquent	Peu marquées en dehors de fluctuations saisonnières. *P. falciparum* le plus fréquent
Immunité de la population	Très variable du fait des fluctuations interannuelles ; très faible dans certains groupes	Forte, quelques variations selon les localités
Épidémies	Fréquentes, en fonction du climat	Très improbables

- entre 0,5 et 2,5, on considère la stabilité comme intermédiaire.

En Asie du Sud-Est, Verdrager (1995) a introduit le terme d'épidémie permanente pour désigner des situations, comme les chantiers forestiers ou les exploitations minières, dans lesquelles l'arrivée continuelle de sujets non immuns entretient un paludisme souvent grave dans une population très exposée et immunologiquement non protégée. Le paludisme est stable au niveau de la transmission mais le réservoir humain, constamment renouvelé, est instable.

Capacité vectorielle

La **capacité vectorielle** (CV) d'une population de vecteurs est le nombre de nouvelles inoculations attendues, **par jour, à partir de un cas humain** infectant (Garrett-Jones et Shidrawi, 1969), en contact avec une population anophélienne.

Elle se mesure par la formule :

$$CV = ma^2p^n/-\log_e p$$

$m.a^2$: taux de piqûre sur homme au carré,
$p^n/-\log_e p$: espérance de vie infectante,
n : durée du cycle sporogonique pour l'espèce plasmodiale considérée.

Cette capacité vectorielle diffère considérablement en fonction de l'espérance de vie des anophèles et de la durée du cycle sporogonique du parasite. C'est un indice essentiellement entomologique qui dépend beaucoup de la température et donc des saisons, des caractéristiques géographiques d'un site donné et de l'espèce plasmodiale considérée.

La CV se calcule, pour chaque espèce anophélienne si plusieurs sont impliquées dans la transmission, en un site ou pendant une période donnée. Les CV sont cumulées pour calculer la CV totale.

D'autre formules ont été proposées pour estimer la CV d'une population anophélienne. Très souvent, dans les modèles mathématiques, on prend la CV comme indicateur entomologique et on essaie de le relier aux données parasitologiques puis de déterminer leurs variations relatives en fonction des opérations de lutte antivectorielle (Dietz et Molineaux *in* Wernsdorfer et McGregor, 1989).

Taux de propagation du parasite

Taux de propagation (= taux de reproduction du parasite : Z).

Le **taux de propagation** ou **taux de reproduction**, dans la formule de Macdonald (1957) est :

$$Z = \frac{ma^2\ bs\ p^n}{r\ (-\log_e p)}$$

Il correspond au nombre total d'inoculations attendues à partir d'un sujet infectant ; il se différencie du taux quotidien d'inoculation pris en compte dans le paragraphe précédent. Il fait intervenir deux autres paramètres :

b : infectivité du vecteur,
r : infectivité du sujet humain,
si **z** > 1 le paludisme est en expansion,
si **z** < 1 le paludisme est en régression.

Le but des opérations de lutte antivectorielle est de réduire z à un niveau inférieur à 1.

Ces paramètres b et r étant souvent très difficiles à estimer, on préfère se contenter la plupart du temps de calculer la **capacité vectorielle**.

Classification de l'endémie palustre

Quelles que soient les imprécisions des indicateurs utilisés, la classification de l'endémie palustre a d'abord été basée sur l'indice splénique (IS) des enfants de 2 à 9 ans dont on estimait qu'elle donnait une mesure assez correcte du degré d'endémicité (Dempster, 1948) : la classification de Christopher (*in* Boyd, 1949) a été reprise lors de la Conférence du paludisme en Afrique équatoriale à Kampala en 1950 (OMS, 1964). Mais l'existence de splénomégalies non palustres et la difficulté de la mesure de ce paramètre lui ont fait préférer l'indice parasitaire (IP) des enfants de 2 à 9 ans (Metselaar et Van Thiel, 1959) dans la classification retenue par la 3e Conférence africaine sur le paludisme de Yaoundé en 1962 (*Tableau II*).

L'IS n'est, depuis, plus guère utilisé, au moins en Afrique. Il semble plus apprécié en Asie et en Océanie.

La définition de l'holo-endémie, établie en Asie du Sud-Est, se base non seulement sur une splénomégalie constamment supérieure à 75 % mais aussi sur une baisse de cet indice avec l'âge. Or, en Afrique tropicale, cette réduction des indices s'observe également chez les sujets des zones d'hyperendémie et même de méso-endémie. L'IP suit la même diminution avec l'âge. La définition de l'holo-endémie en Afrique n'est donc pas très claire (Miller, 1958) et se confond facilement avec l'hyperendémie. En Asie du Sud-Est, la splénomégalie ne diminue pas avec l'âge dans certains groupes.

Ces classifications perdent beaucoup de leur intérêt puisqu'elles sont basées sur un seul paramètre et ne prennent en compte ni le développement de l'immunité avec l'âge, qui amène une réduction du pourcentage de porteurs de parasites, ni la composante vectorielle. Le manque relatif de sensibilité de ces classifications a été souligné à plusieurs reprises (Carnevale, 1979 ; Carnevale et Mouchet, 1980), ainsi que la nécessité de leur révision. Néanmoins, ces classifications constituent souvent les seules informations disponibles dans certains États.

D'autres classifications, pourtant plus anciennes, prenaient en compte une plus large variété de paramètres.

Tableau II. Classification des zones d'endémie (Metselaar & Van Thiel, 1959).

	Holo-endémique	Hyperendémique	Méso-endémique	Hypo-endémique et épidémique
Indice splénique (Kampala 1950)	Toujours > 75 % réduction des splénomégalies à partir de 10 ans	Toujours > 50 % chez les enfants de 2 à 9 ans	11 % à 50 % chez les enfants de 2 à 9 ans	Moins de 10 % chez les enfants de 2 à 9 ans
Indice parasitaire (Yaoundé 1962)	Toujours > 75 % chez les enfants de 6 mois à 11 ans. Diminution de la densité parasitaire de 2 à 9 ans, plus lentement au-dessus de 10 ans	Toujours > 50 % chez les enfants de 2 à 9 ans	11 % à 50 % chez les enfants de 2 à 9 ans	Moins de 10 % chez les enfants de 2 à 9 ans mais pouvant augmenter à certaines saisons et lors des épidémies

La classification de Wilson (*in* Boyd, 1949) définissait ainsi quatre « groupes » de paludisme en fonction de la continuité de la transmission dans l'année. Entre le type endémique, à transmission permanente, et le type épidémique où la transmission est sporadique, évoluaient deux types de paludisme selon que la période de transmission durait plus ou moins six mois. Cette classification introduit le phénomène de prémunition et permet ainsi de différencier les notions d'endémicité et d'épidémicité, conséquences d'une régulation liée à l'immunité. L'approche est devenue dynamique, associant au nombre de cas leur mode d'apparition.

Faciès et strates épidémiologiques

À cette occasion a été définie, au niveau de l'Afrique occidentale et centrale (Mouchet et Carnevale, 1981), la notion de **faciès épidémiologiques** (Carnevale *et al.*, 1984) destinée à traduire la dynamique de la transmission en fonction des variations du biotope à travers un gradient de diversité. Un faciès est un ensemble de lieux dans lesquels le paludisme présente les mêmes caractéristiques de transmission, de développement de l'immunité et de manifestations pathologiques (*voir le chapitre* « Région afrotropicale »). À l'idée de Wilson de continuité de la transmission qui influence la réponse de l'hôte s'associe celle de Macdonald sur les différents paramètres qui caractérisent les vecteurs et les parasites. Les faciès peuvent être groupés en **strates épidémiologiques**.

On a ainsi pu proposer une classification des zones d'endémie en Afrique (Mouchet *et al.*, 1993) (*voir le chapitre* « Région afrotropicale ») mais la méthode est applicable partout, en particulier en Asie du Sud-Est (*voir le chapitre* « Région orientale ») en fonction des données disponibles.

Après quelques controverses d'arrière-garde, cette **diversité du paludisme** est maintenant admise depuis la Conférence ministérielle d'Amsterdam en 1992, avec la prise en compte de l'épidémiologie locorégionale. Elle intègre la dynamique des relations milieu/vecteur/parasite/maladie.

La stratification, au sens OMS du terme, définit non seulement les caractères épidémiologiques des diverses régions d'un pays mais aussi des critères socio-économiques, opérationnels, voire politiques, qui régissent les stratégies de lutte. Les organigrammes de la stratification de l'OMS veulent intégrer tellement de données hétéroclites que l'idée de classification en fonction de l'importance de la maladie disparaît.

Épidémies

Macdonald (1957) décrit une épidémie de paludisme comme « une exacerbation de la maladie, disproportionnée au nombre de cas qui touchent habituellement une communauté ». Les épidémies se produisent seulement dans les zones de paludisme instable où de faibles modifications des facteurs de transmission peuvent entraîner une rupture de l'équilibre et où les habitants n'ont pas d'immunité.

Il importe de ne pas confondre les épidémies avec les poussées saisonnières qui suivent, par exemple, les pluies ou le retrait des cours d'eau. Elles se produisent tous les ans à la même saison. Mais des épidémies peuvent s'additionner à des poussées annuelles, par exemple, lors de saisons pluvieuses excédentaires, comme ce fut le cas en Ouganda en 1995 (Mouchet *et al.*, 1998) (*voir le chapitre* « Région afrotropicale », Ouganda). Outre les pluies, les épidémies peuvent résulter d'une température anormalement élevée en montagne (Garnham, 1945), éventuellement couplée avec le phénomène précédent. Mais, jusqu'à présent, la responsabilité du réchauffement planétaire n'a pas été en cause (Mouchet et Manguin, 1999).

Des changements de l'environnement et des méthodes culturales (comme la riziculture) ont été responsables de phénomènes épidémiques, à Madagascar par exemple à la fin du XIX^{e} siècle (*voir le chapitre* « Région afrotropicale », Madagascar).

Une des causes les plus importantes d'épidémies au cours des trente dernières années a été l'arrêt des traitements

insecticides (Sri Lanka, Madagascar, Inde, Swaziland, etc.) qui a laissé sans protection une population sans immunité.

Les épidémies ne sont pas des phénomènes totalement imprévus, dépendant seulement des facteurs climatiques et/ou opérationnels. Dans toute les situations étudiées (Ouganda, Madagascar, Burundi), elles ont été précédées d'une augmentation des cas, plus ou moins discrète, quelquefois pendant plusieurs années, permettant la constitution ou la reconstitution d'un réservoir de parasites. Lorsque ce réservoir est suffisant, le terrain est favorable au démarrage, soit spontané, soit à la suite de phénomènes climatiques ou autres, du processus épidémique (Coosemans *et al.*, 2003 ; Mouchet *et al.*, 1998). C'est probablement pendant les « prémices » de l'épidémie que devraient être prises les mesures de prévention et non pas au moment du déclenchement de l'épidémie, où il est tard pour intervenir.

L'homme, véhicule du paludisme

La diffusion du paludisme (*voir la partie* « Dynamique spatiotemporelle du paludisme ») sur la planète, bien que subordonnée à la présence de vecteurs, a été et reste essentiellement le fait de l'homme ou de ses activités (Mouchet *et al.*, 1995). Nous ne savons pas si les divers homininés avaient déjà disséminé leurs parasites dans l'Ancien Monde mais, lorsque l'homme moderne a quitté son foyer originel africain, il est probable qu'il a emmené avec lui ses parasites. Au cours de son expansion, il a rencontré certaines espèces d'anophèles, préexistantes à son arrivée, qui ont capté les *Plasmodium* et les ont transmis. Il est probable que la révolution néolithique (Fenner, 1970), en favorisant l'émergence de vecteurs héliophiles grâce aux activités d'agriculture et d'élevage (déboisement) et en réunissant dans des villages des masses importantes de population, a fourni une masse critique pour la circulation du parasite et son endémisation.

Les différentes espèces d'anophèles avaient chacune des aires de distribution bien définies, résultant de leur évolution biogéographique, qui ont conditionné la présence du paludisme. Leur écologie et leur compétence vectorielle ont modelé l'épidémiologie de la maladie.

Il n'y a aucune preuve directe pour démontrer l'origine africaine du paludisme et il est peu probable qu'il n'y en ait jamais, mais deux arguments militent en sa faveur :
- la présence de *Plasmodium* très voisins, chez l'homme et chez les anthropoïdes africains, chimpanzés, bonobos et gorilles ;
- la différence entre le paludisme, ubiquiste en Afrique, son berceau, où les populations ont développé des mécaniques de défense très efficaces et la distribution focale de la maladie dans le reste du monde, où les taux d'inoculation sont beaucoup moins élevés et où les mécanismes de défense des hommes sont moins efficaces ;
- la présence des remarquables vecteurs dans l'ensemble de la Région afrotropicale et en particulier d'*An. gambiae* s.s, d'*An. arabiensis* et d'*An. funestus*.

En Amérique, le paludisme, au moins celui dû à *P. falciparum*, semble avoir été introduit au XVII^e^ siècle par les esclaves. D'après Russel *et al.* (1963), les Amérindiens qui peuplaient alors le continent étaient arrivés par le détroit de Behring où la température ne permettait pas la pérennisation des *P. falciparum* qu'ils auraient pu ramener d'Asie. Mais l'existence de foyers autochtones de *P. malariae* et peut-être de *P. vivax* chez des Amérindiens du Pérou très isolés (Sulzer *et al.*, 1975) a relancé la discussion, les souches de *P. brasilianum* et *P. simium* étant considérées comme des *P. malariae* et des *P. vivax* adaptés aux singes.

Certaines îles inhabitées, comme Maurice, La Réunion dans l'océan Indien, n'hébergeaient pas d'anophèles et *a fortiori* pas de paludisme autochtone. L'introduction des vecteurs et des parasites dans ces îles par l'homme, au XIX^e^ siècle, a provoqué des épidémies bien documentées (Julvez, 1993 ; Mouchet *et al.*, 1995).

La répartition et l'épidémiologie du paludisme, qui reflètent largement la biogéographie des vecteurs, font l'objet de la deuxième partie de cet ouvrage, mais tout d'abord, voyons quelles sont les réactions de l'homme face au parasite.

L'homme face au paludisme

Pathogénicité des *Plasmodium* pour l'homme

Les quatre espèces de *Plasmodium* sont responsables d'états pathologiques différents suivant l'espèce, représentés essentiellement par des accès simples mais dont le pronostic est dominé par des formes sévères et compliquées. À ce titre, le diagnostic de paludisme est toujours une urgence et ne doit pas être différé.

Plasmodium falciparum est de loin l'espèce la plus dangereuse, éventuellement létale, présentant une large gamme de manifestations pathologiques. Elles doivent être systématiquement replacées dans le contexte du risque de survenue d'un accès grave ; chez les sujets non immuns, tout accès peut constituer une véritable **urgence vitale**. Cette espèce est à l'origine de formes cérébrales et d'anémies sévères, entraînant des décès. Les accidents de la grossesse et une baisse de poids des nouveau-nés des primipares sont souvent associés à ce parasite. Le risque de cas graves chez l'homme est plus important dans les zones à forte transmission mais il ne lui est pas proportionnel. Ainsi, il faut noter la faible mortalité palustre dans des régions où la transmission est intense et permanente comme au Congo (Richard, 1988c ; Trape *et al.*, 1987c). En revanche, la proportion des cas graves est souvent élevée dans les zones de paludisme instable, en particulier lors des épidémies. Traitée, l'infection par *P. falciparum* n'induit cependant en elle-même aucun risque à moyen ou long terme, puisqu'elle n'est pas à l'origine de rechutes ni de recrudescences. La fièvre bilieuse hémoglobinurique ne serait qu'une complication iatrogène de la quininothérapie (Delacollette *et al.*, 1995) mais cette opinion n'est pas acceptée par tous les scientifiques. On a également recherché des relations de causalité entre le paludisme holo-endémique et le lymphome de Burkit.

Le passage transplacentaire du parasite, chez 2 % à 3 % des sujets au Nigeria (Bruce-Chwatt, 1952) n'entraîne apparemment pas de complication pathologique chez le nouveau-né.

Bien que le polymorphisme soit extrêmement élevé chez *P. falciparum* (*voir le chapitre* « Cycle des *Plasmodium* chez l'homme et les anophèles vecteurs »), ce parasite constitue probablement une seule espèce dans toute son aire de répartition avec des variations géographiques considérées comme mineures (Beale et Walliker, 1988 *in* Wernsdorfer et McGregor) du moins dans l'état actuel de nos connaissances.

P. vivax (Grassi et Feletti, 1890), malgré une expression clinique notable, n'a qu'une pathogénicité réduite à court terme car les charges parasitaires, plus faibles, entraînent rarement la mort. Le développement disjoint des hypnozoïtes provoque des rechutes (Garnham, 1966). On a différencié les souches à incubation longue (Garnham *et al.*, 1975), jusqu'à huit mois (*P. vivax hibernans*), en général dans des régions tempérées où les parasites inoculés en automne ne donnent naissance à des accès qu'au printemps suivant et les souches à incubation courte (sept à vingt-trois jours), en général dans les régions tropicales qui produisent des accès de primo-invasion ; mais ces dernières peuvent aussi produire des hypnozoïtes et induire des rechutes. Les effets à long terme de *P. vivax* rendent cette espèce responsable du paludisme viscéral évolutif et de la cachexie palustre (Garnham, 1966). Des effets de l'infection placentale sur le nouveau-né, bien que moins marqués que ceux de *P. falciparum*, viennent d'être observés en Thaïlande (Nosten *et al.*, 1999). On ignore jusqu'ici la pathologie des différents variants de *P. vivax* décrits depuis 1989.

P. ovale (Stephens 1922), rare hors de l'Afrique (décrit en Irian Jaya et en Asie du Sud-Est) où sa prévalence peut dépasser 2 %, ne semble pas provoquer d'accès grave. Il est assez fugace et disparaît rapidement dans le sang périphérique, mais il peut, comme *P. vivax*, provoquer des rechutes. Après les césariennes, des accès palustres peuvent survenir chez les mères dans les 24 heures et chez les nouveau-nés trois semaines plus tard (Jenkins, 1957).

P. malariae (Laveran, 1881), dont la primo-invasion est souvent muette, est un parasite qui persiste très longtemps

dans le sang circulant avec des records de quarante à soixante-dix ans (Vinetz *et al.*, 1998) bien que la charge parasitaire soit généralement faible. Il peut présenter des **reviviscences** avec des accès à des intervalles très longs. Il est souvent associé à *P. falciparum*, ce qui rend difficile l'étude de sa pathogénicité propre. Bien que sa distribution géographique ne soit pas uniforme, il occupe néanmoins la troisième place par ordre de fréquence. Au Pérou, il occupait un foyer hyperendémique propre, d'où *P. falciparum* était absent, chez des Amérindiens du piémont andin (Sulzer *et al.*, 1975). Il provoquerait, à long terme, des troubles rénaux graves, de pronostic souvent fatal, dans des régions holo-endémiques. Ce syndrome néphrotique a été particulièrement étudié au Nigeria ; il serait causé par un complexe immun (Hendrickse, 1976 ; Hendrickse et Adeninya, 1979), mais l'origine parasitaire de cette pathologie a depuis été contestée (Pakasa *et al.*, 1993) ; on l'a même attribuée à des intoxications mercurielles par des produits utilisés pour dépigmenter l'épiderme.

L'homme, malade du paludisme

Complexité du diagnostic et de la définition de la pathologie palustre

L'homme peut être **simplement porteur du parasite** ou **porteur et malade du paludisme**, suivant son statut immunologique, l'importance et la saisonnalité de la transmission ou encore les traitements médicaux qui lui ont été administrés. Il est donc nécessaire de différencier le **paludisme-infection** du **paludisme-maladie**.

En zone de forte endémicité, les porteurs asymptomatiques à faible parasitémie de *P. falciparum* sont fréquents et constituent quelquefois plus de 90 % des porteurs de parasites. L'importance de la parasitémie est de ce fait à la base de la notion d'accès palustre ; la valeur-seuil clinique (seuil pyrogénique) est fonction du profil épidémiologique et de l'âge. En Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, où le paludisme est stable, le seuil pyrogénique a été utilisé comme valeur-seuil de l'accès palustre (Baudon *et al.*, 1986b ; Richard *et al.*, 1988c). Connaître la morbidité réelle du paludisme-maladie et en faire le diagnostic se révèlent donc une entreprise difficile mais indispensable. Attribuer une mortalité au paludisme est un exercice encore plus difficile en raison des nombreuses alternatives diagnostiques et des difficultés de recueil des données.

En zone d'endémie, le diagnostic est le plus souvent clinique, voire simplement familial, sur un signe d'appel qui se réduit à une fièvre et/ou une sensation de malaise, en l'absence de toute possibilité de confirmation parasitologique (Ambroise-Thomas *et al.*, 1993). Dans les villages d'Afrique de l'Ouest, l'accès aux structures de soins (centre de santé le plus proche, sans microscope) est en effet de 12 % dans les hameaux les plus reculés et ne dépasse pas, en moyenne, 30 % de la population. Les statistiques présentées par les autorités sanitaires se limitent en pratique au dénombrement des accès palustres présumés dans les centres de santé. Elles sont souvent rapportées, sans autres explications, par diverses instances avec un décalage considérable entre les déclarations et le nombre réel de cas.

Dans la réalité, ce diagnostic clinique présumé, lorsqu'il est vérifié par un examen parasitologique, n'est confirmé que dans 30 % à 90 % des cas, selon le rythme de la transmission et la saison, aussi bien en zone d'endémie stable (Baudon *et al.*, 1986b) qu'en zone instable (Olivar *et al.*, 1991).

Accès simple de primo-invasion, rechutes et reviviscences

L'**accès de primo-invasion** ou **accès primaire** résulte de l'inoculation de sporozoïtes à un sujet réceptif. Il peut être produit par toutes les espèces de *Plasmodium* humains.

La **rechute** est un accès provoqué par le développement d'un **hypnozoïte** après une quiescence plus ou moins longue, jusqu'à plus de douze mois. Elle est due à *P. vivax* ou *P. ovale*.

Le **reviviscence** est un accès qui résulte de la multiplication d'un parasite qui se trouvait déjà dans le sang à une densité infraclinique. Elle est le fait de *P. malariae*, beaucoup plus rarement de *P. falciparum* et, en général, en présence de pharmaco-résistance ou de traitements mal conduits, à l'artémisinine par exemple.

Les primo-infections sont rares chez les bébés de moins de 5 mois (Bruce-Chwatt, 1952). On a longtemps pensé qu'ils étaient protégés par des anticorps maternotransmis ou l'hémoglobine fœtale. Mais l'utilisation de la PCR a mis en évidence des infections chez des nourrissons de 1 à 2 mois, qui ne présentaient pas, il est vrai, de signes cliniques (Kitua *et al.*, 1996).

À partir de l'âge de 6 mois, tout sujet peut présenter, et jusqu'à la fin de sa vie, des infections primaires. Mais leur nombre et leur gravité dépendront de l'espèce de parasite en cause, du statut immunologique de l'individu et du contexte épidémiologique (Danis *in* Danis et Mouchet, 1991).

Le schéma des accès palustres est similaire pour les quatre parasites mais le rythme des poussées paroxystiques est différent suivant les espèces : tous les trois jours pour *P. falciparum* et *P. vivax*, tous les quatre jours chez *P. malariae*, d'où les noms de **fièvres tierces** et **quartes** qu'Hippocrate avait donnés à leurs manifestations cliniques.

Au décours de l'accès, plusieurs étapes ont été identifiées (Harinasuta et Bunnag *in* Wernsdorfer et McGregor, 1988).

L'**incubation** dure de neuf à trente jours chez *P. falciparum* et de dix-huit à quarante jours chez *P. malariae*. Elle peut être beaucoup plus longue chez les *P. vivax* des régions tempérées (jusqu'à huit mois) lorsque les hypnozoïtes persistent tout l'hiver en « dormance ».

L'**accès proprement dit** est précédé d'une **phase prodromale**, de un à deux jours, marquée par une lassitude et des

nausées. C'est la période pendant laquelle le parasite se multiplie pour atteindre une « densité clinique » suffisante. L'accès ou période paroxystique débute brutalement et son développement va connaître trois périodes successives :

- **période froide** : frissons violents, chair de poule (durée de 15 minutes à une heure) ;
- **période chaude** : la fièvre monte rapidement à 40 °C et plus ; c'est le moment où se produit la schizogonie des formes asexuées et l'éclatement des érythrocytes qui les contiennent ; maux de tête rétrorbitaux, soif, vomissements, excitation et quelquefois délire, convulsions chez les enfants, marquent cette période qui dure 2 heures ou plus ;
- **période de repos** : sueurs profuses et extrême lassitude caractérisent la fin de l'accès ; le sujet s'endort. La phase paroxystique dure de 6 à 10 heures, puis le sujet récupère jusqu'à l'accès suivant (en l'absence de thérapie).

Suite au mélange de populations de parasites, le rythme des accès ne répond pas toujours exactement au schéma classique et la périodicité n'est souvent pas respectée.

L'accès primaire simple est d'évolution en général favorable même s'il n'est pas traité dans les cas de *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Mais un accès dû à *P. falciparum* peut à tout moment se transformer en accès grave surtout chez les enfants et les personnes non immunes.

Le diagnostic et le traitement des accès simples sont repris dans les chapitres « Prise en charge et diagnosticdu paludisme » et « Politique du médicament et traitements ».

Les rechutes et les reviviscences présentent des tableaux cliniques similaires à l'accès primaire mais les symptômes sont généralement moins sévères.

Paludisme grave à Plasmodium falciparum

Le **paludisme grave** à *P. falciparum* a fait l'objet de plusieurs mises au point internationales (OMS, 2000b, 2001a), regroupant toutes les formes mortelles de paludisme dues à cette espèce et complétant la notion d'**accès pernicieux palustre**.

Le paludisme grave correspond à la présence d'au moins un des critères suivants :

- encéphalopathie aiguë fébrile avec un coma de stade II ou un score de Glasgow ≤ 7, correspondant au **paludisme cérébral** ou **neuropaludisme** (inclus dans le concept d'**accès pernicieux**) ;
- crises convulsives généralisées répétées (incluses dans le concept d'accès pernicieux) ;
- anémie grave avec une hématocrite < 15 % et un taux d'hémoglobine < 5,6 g/100 ml ;
- insuffisance rénale avec une diurèse < 400 ml/24 heures (12 ml/kg/24 heures) et une créatininémie > 265 µmol/l ;
- œdème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire aigu ;
- hypoglycémie < 2,2 mmol/l ou 0,4 g/l ;
- collapsus circulatoire ;
- hémorragies diffuses par coagulation intravasculaire disséminée ;
- hémoglobinurie massive ;
- acidose plasmatique avec un pH < 7,25 ou HCO_3 < 15 mmol/l.

L'obnubilation ou la prostration, une parasitémie > 5 % chez un sujet non immun, un ictère clinique ou biologique avec bilirubinémie > 50µmol/l ou 30 mg/l et l'hyperthermie > 41 °C ou une hypothermie < 36 °C ne suffisent pas à affirmer ce diagnostic.

Ces formes graves débutent brutalement, ou progressivement, après un tableau d'accès simple. Elles surviennent, essentiellement, chez des sujets non immuns et/ou, pour 90 % des cas, chez des enfants africains très jeunes (OMS, 2000a). En zone de transmission courte et irrégulière où le statut semi-immun est mal entretenu, les formes graves peuvent toucher toutes les classes d'âge.

Le début est le plus souvent brutal chez l'enfant, pratiquement toujours sous la forme d'un neuropaludisme ou de crises convulsives généralisées et répétées. Chez l'adulte, la détérioration se produit après un tableau de primo-invasion. Dans ce dernier cas, le retard et/ou l'erreur de diagnostic est catastrophique.

Sans traitement, l'évolution peut être mortelle en 72 heures et même moins.

La diminution des défenses immunitaires chez la femme enceinte entraîne la survenue d'accès pernicieux fréquents au cours du deuxième trimestre de la grossesse, surtout chez les primigestes, mais leur gravité est maximum au cours du travail et dans les suites de couches (Danis, *in* Danis et Mouchet,1991).

Très faibles parasitémies

L'utilisation de la PCR a permis de diagnostiquer les très faibles parasitémies avec moins de dix parasites par mm^3. Apparemment, elles n'ont aucun effet pathogène direct mais pourraient intervenir dans les anémies pendant la grossesse (Mockenhaupt *et al.*, 2000).

Résistance de l'homme aux parasites du paludisme

Résistance des Mélano-Africains à Plasmodium vivax

La résistance naturelle des Mélano-Africains à *P. vivax* serait due à l'absence de l'antigène tissulaire Duffy (Miller *et al.*, 1975, 1976), récepteur érythrocytaire des mérozoïtes de *P. vivax*. Cette résistance se retrouve chez les Américains d'origine africaine (Young *et al.*, 1955). Il faut noter que, en Afrique, les Bushmen du sud du continent possèdent l'antigène Duffy et sont donc sensibles à *P. vivax*. Il en est de même des Malgaches d'origine indonésienne, des Abyssins des montagnes d'origine yéménite, des berberoïdes (Touareg et Maures) du Sahara et des Caucasiens vivant en Afrique.

Tous les hommes sont sensibles aux trois autres parasites du paludisme et, dans des conditions expérimentales, à certains *Plasmodium* simiens.

Développement de l'immunité

Ross écrivait en 1911 que « le sang de ceux qui survivent produit graduellement quelque chose qui a le pouvoir de réduire et peut-être d'arrêter l'invasion parasitaire ». Toutes les populations habitant dans les zones d'endémie développent, plus ou moins rapidement, une immunité à la fois progressive, éphémère et incomplète appelée « prémunition » (Sergent, 1950).

Le développement des études immunologiques et la connaissance du génome de *P. falciparum* n'ont pas encore élucidé l'ensemble des mécanismes impliqués dans la prémunition, phénomène que l'on ne peut toujours pas mesurer. Aussi, les nombreuses spéculations sur les effets des campagnes de lutte, en particulier antivectorielle, sur « l'immunité », gardent-elles un côté hypothétique, inutilement polémique et ne devraient-elles pas retarder la mise en œuvre de la lutte (Lengeler, 1998).

Bruce-Chwatt (1980) considérait cette « immunité », au sens anglo-saxon du terme, comme la résultante d'un ensemble d'interactions concourant à la protection des individus. Elle allait bien au-delà d'une simple relation antigène-anticorps. Il constatait que les infections étaient rares chez les nourrissons de moins de 6 mois, puisque, à partir de là et jusqu'à 5 ans, le pourcentage d'infections augmentait. Le pic de la mortalité palustre se situait entre 1 et 2 ans. Les mécanismes de défense se décomposaient en une « immunité antitoxique » qui évitait la mort des patients, malgré des densités parasitaires très élevées, puis d'une « immunité antiparasitaire », à partir de 10 ans, qui limitait le nombre de parasites et finalement les éliminait ou les maintenait à une densité très basse.

Les études plus récentes, menées notamment dans des zones de paludisme holo-endémique stable en Tanzanie (Tanner *et al.*, 1999 ; Smith *et al.*, 1999), tout en modifiant considérablement ces schémas, ont maintenu la dualité des mécanismes de défense suivant le schéma suivant :

- de 0 à 5 ou 6 mois, les infections sont rares, le bébé étant protégé par des anticorps materno-transmis et l'hémoglobine fœtale, pour ce que l'on sait dans ce domaine plus ou moins contesté ;
- de 6 à 24 mois, période de hiatus immunologique, la défense contre les stades sanguins serait due à la fièvre et aux cytokines. Les auteurs sont discrets sur cette période du développement de l'immunité ; elle empêcherait, dans la majorité des cas, la mort de l'enfant malgré des charges parasitaires très élevées ;
- à partir de 2 ans, les infections multiples amènent le développement d'une protection chronique de bas niveau. Celle-ci assure une protection croisée contre les clones nouvellement introduits. Il s'agit d'une protection spécifique à chaque génotype qui persiste à peine plus longtemps que la présence du clone. À mesure que la prémunition se développe, elle entretient un état de surinfection qui élimine tous les apports extérieurs. Lorsque le sujet possède des anticorps contre tous les génotypes, il est prémuni.

Si un clone persiste et n'est pas éliminé, il provoque un accès palustre. Comme cela a été vu depuis longtemps, la sensibilité du sujet au paludisme diminue avec l'âge. En zone d'endémie stable, après 5 ans, les accidents graves sont rares ; à partir de 10 et surtout 15 ans, les accès simples deviennent de plus en plus bénins. Au contraire, dans les régions sèches du Soudan, par exemple, où très peu de clones circulent, la prémunition ne se développe pas (Babiker *et al.*, 2000 ; Theander, 1998) mais les adultes résistent cependant mieux que les enfants aux attaques de paludisme.

La prémunition est entretenue par les stimulations antigéniques dues aux piqûres infectantes que subit le sujet. Si le sujet est retiré de la zone d'endémie, il perd sa prémunition au bout d'un certain temps, et au moins partiellement. Par exemple, les ouvriers et étudiants africains vivant en Europe présentent fréquemment des accès palustres simples à leur retour de congés. Le développement de la **prémunition n'empêche pas le portage des parasites**. C'est une paix armée entre les parasites et les mécanismes de défense. Cette persistance des parasites fait des sujets semi-immuns d'excellents réservoirs de parasites.

Dans les régions de faible endémicité ou épidémiques, les habitants développent peu ou pas d'immunité et les accès cliniques, simples ou graves, sont répartis dans toutes les classes d'âge. C'est ce qui rend les épidémies si redoutées des populations, qu'elles surviennent à la suite d'événements climatiques, de changements de l'environnement ou simplement après la cessation des mesures de lutte (Mouchet *et al.*, 1998).

Relation hôte-parasite et génétique

L'homme mélano-africain semblait moins affecté par le paludisme que ses voisins, quels qu'aient été ses contacts antérieurs avec le parasite (Hirsch, 1883) et cela a posé la question de l'égalité des hommes face au paludisme. Gevrey, en 1870 aux Comores, avait noté que les Européens et les Grands Comoriens (d'origine arabe) étaient tous atteints de paludisme grave, dont beaucoup mourraient dans les six mois après leur arrivée, alors que des sujets d'origine mozambicaine ou malgache résistaient. Cette observation, faite par un administrateur, non médecin, est très explicite. En 1931, Swellengrebel *et al.*, au cours d'une épidémie de paludisme au Zoulouland, Afrique du Sud, observaient que les Bantous présentaient une incidence dix fois moins élevée que les Indiens, qui étaient plutôt moins exposés au risque. Les conditions de vie ne pouvaient être invoquées pour expliquer ces différences.

Les différences entre Africains et non-Africains pourraient s'expliquer par la sélection, par les premiers, de meilleurs mécanismes de défense au cours de leur longue co-évolution avec les parasites. Ainsi, des Africains émigrés depuis

longtemps en France, réinfectés à l'occasion d'un bref séjour dans leur pays d'origine, n'ont cependant pas d'accès grave (Dupasquier, 1980). Les Bamilékés des montagnes du Cameroun, venant d'une région sans paludisme, se sont installés sans dégât dans les plaines holo-endémiques de l'Ouest-Cameroun. On ne peut toutefois pas définir ces mécanismes si ce n'est pour dire qu'ils permettent de développer, plus rapidement et plus efficacement, des défenses mais sans expliquer leur moteur.

Mais des différences dans la prévalence du paludisme et l'incidence des cas viennent d'être observées au Burkina Faso entre les ethnies Peul et Mossi qui vivent sur le même territoire et sont exposées aux mêmes risques de paludisme holoendémique ; la première a une prévalence parasitaire inférieure à la seconde (Modiano *et al.*, 1996). En Papouasie-Nouvelle-Guinée, deux groupes de femmes d'ethnies différentes, vivant dans le même environnement, présentaient des différences significatives de splénomégalie (Brabin *et al.*, 1988b). Il n'est pas exclu que des phénomènes comportementaux soient impliqués dans ces différences pour lesquelles aucune explication n'a été fournie.

En Gambie (Greenwood *et al.*, 1987b), les Peuls présenteraient des splénomégalies beaucoup plus marquées que les autres ethnies autochtones.

On a également observé, au Congo (Richard *et al.*, 1988c), que plus de 70 % des cas dans une communauté étaient relevés chez 15 % des enfants. C'est-à-dire que certains enfants n'étaient jamais malades alors que d'autres cumulaient les accès palustres. Cette observation a été confirmée au Cameroun par Abel *et al.*, (1992). Ils ont montré que les enfants appartenant à certaines familles présentaient beaucoup plus d'accès que d'autres vivant dans les mêmes conditions écologiques. L'analyse de ségrégation a montré que ce caractère de forte sensibilité à la maladie palustre, qui touchait 21 % des sujets, était sous l'influence d'un gène majeur à transmission mendélienne simple (Rihet *et al.*, 1998).

Les analyses de ségrégation, réalisées à Bobo-Dioulasso au Burkina Faso, sur quatre cents personnes appartenant à quarante-et-une familles, contestaient l'existence d'un gène majeur (Traoré *et al.*, 1999). Le contrôle de la densité parasitaire serait polygénique. En particulier, le gène *Pfil* (*Plasmodium falciparum infection levels*), situé sur le chromosome 5, expliquerait 50 % de la variance de cette densité parasitaire. Cette région du chromosome 5 contient de nombreux gènes codant les cytokines impliquées dans la régulation des lymphocytes T. Les auteurs n'ont observé aucune différence entre les ethnies.

Cox (1984) avait souligné la différence entre une population soudanienne qui possédait un facteur indépendant des anticorps qui s'opposait à la pénétration des globules rouges par *P. falciparum*, quelle que soit son expérience passée, et une population indonésienne qui ne le possédait pas, suggérant ainsi d'importantes différences d'ordre génétique qui expliqueraient certaines particularités épidémiologiques de ces deux continents.

Deux antigènes leucocytaires, communs aux populations ouest-africaines, sont associés à une protection significative contre les formes graves du paludisme à *P. falciparum* (Hill *et al.*, 1991) sans que l'on sache s'il s'agit d'une augmentation de l'immunité antiparasitaire ou d'une baisse de la pathogénicité (Carter *et al.*, 1992).

Une petite partie du voile qui recouvre les rapports entre l'homme et le paludisme sur le plan génétique a seulement été soulevée et de multiples questions se posent pour comprendre les mécanismes de co-évolution hôte-parasite (Gilbert *et al.*, 1998), étape indispensable pour le développement d'un vaccin (Williams, 1998).

Hémoglobinopathies

La drépanocytose est une affection génétique due au remplacement de l'hémoglobine normale A par une hémoglobine S qui a subi des modifications de la chaîne β, la valine remplaçant l'acide glutamique en position 6. Les homozygotes SS sont atteints d'une maladie grave, autrefois létale avant l'âge adulte, qui produit une falciformation des hématies. Avant les progrès médicaux récents, on considérait que les homozygotes n'atteignaient pas un âge suffisant pour se reproduire.

Les hétérozygotes AS, porteurs du trait falciforme, ne semblent, en revanche, souffrir d'aucun trouble. Bien au contraire, ils seraient protégés contre le paludisme. Ce concept est venu d'une observation d'Allison, au Zimbabwe (1954), qui avait constaté que la prévalence du paludisme était moins élevée chez les enfants porteurs du trait falciforme que dans la population générale infantile. Il s'est avéré par la suite que la différence n'était pas significative, ce qui a été confirmé dans d'autres études faites en Afrique. Mais plusieurs auteurs ont montré que les sujets AS n'avaient que rarement des accès pernicieux et survivaient aux parasitémies supérieures à 100 000 parasites par mm^3. En un mot, ils ne mourraient que rarement de paludisme et avaient donc un avantage vis-à-vis du reste de la population. Cette théorie permettait d'expliquer la persistance, chez l'homme, d'un gène létal à l'état homozygote. Les généticiens y virent un exemple concret de polymorphisme balancé et l'adoptèrent avec enthousiasme.

Allant plus loin, plusieurs éthnologues et biologistes considérèrent que la présence de cette hémoglobinopathie permettait aux Africains de survivre dans l'environnement palustre. Il est nécessaire de rectifier cette position. En effet, le pourcentage d'AS, porteurs du trait falciforme, ne dépasse pas 25 % et est souvent inférieur à 10 %. Donc, 75 % au moins des Africains en sont dépourvus et ont néanmoins survécu dans un milieu très impaludé. De plus, l'hémoglobine S est absente chez certaines populations, notamment chez les Mandingues de Guinée et du Mali où elle est remplacée par de l'hémoglobine C qui ne semble pas protectrice (Storey *et al.*, 1979). Mais elle paraît associée à une protection, uniquement contre les formes graves, chez les Dogons du Mali (Argawal *et al.*, 2000).

Actuellement, cinq haplotypes d'hémoglobine S ont été isolés : haplotype « Sénégal » en Afrique de l'Ouest, « Bénin » en Afrique occidentale (partie est) et centrale, « Bantu » en Afrique de l'Est et du Sud, « Eton » localisé au centre du Cameroun et « Arabo-Indien » en Arabie Saoudite et chez les aborigènes des péninsules Indochinoise et Indienne (Nagel et Fleming, 1992 ; Labie, 1992 ; Capellan et Delpech, 1993). Ce dernier haplotype ne provoquerait que peu de complications pathologiques.

Le trait falciforme semble donc bien protéger du paludisme grave ceux qui en sont porteurs, mais il ne peut être considéré à lui seul comme le facteur qui a permis aux Africains de vivre et de se développer dans un milieu hautement paludogène.

Les α-thalassémies (modification de la chaîne α de l'hémoglobine) du Bassin méditerranéen et d'Asie du Sud-Est ont aussi été considérées comme conférant un avantage à leurs porteurs vis-à-vis du paludisme. Mais aucune démonstration concluante n'a été apportée à cette hypothèse (Mockenhaupt *et al.*, 1999).

Les déficiences en G-6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase) créent un problème pour l'utilisation des amino-8-quinoléines (Primaquine®) dans les traitement suppressifs du paludisme. Leur rôle dans la protection contre la maladie reste du domaine des hypothèses.

Au Viêtnam, la forte prévalence de ces déficiences (de 9 % à 34 %) dans les ethnies minoritaires des piémonts, très exposées au paludisme, conforte l'hypothèse de son avantage vis-à-vis de *P. falciparum* (Verlé *et al.*, 2000).

En fait, il faut bien constater que les mécanismes de défense de l'homme vis-à vis du paludisme sont encore mal connus, malgré un volume de recherche considérable.

Le séquençage du génome humain pourrait ouvrir de nouvelles perspectives de recherches dans ce domaine.

Mortalité par paludisme

Souvenir d'une époque où les « fièvres » signaient l'insalubrité dans de nombreuses régions du monde, la mortalité palustre est devenue un des indicateurs de santé majeur. Aussi le programme de l'OMS « *Roll back malaria* » (faire reculer le paludisme) a-t-il placé la « réduction d'au moins 50 % de la mortalité par paludisme », en tête de ses objectifs. Mais la mesure de ce paramètre n'est pas simple et a donné lieu à des controverses.

Mesure de la mortalité

Méthodes directes

Déclarations officielles des États

Les déclarations des décès par paludisme dans les hôpitaux et centres de santé sont souvent les seules données prises en compte dans les statistiques nationales et internationales. Elles sont notoirement sous-évaluées dans les pays du Sud.

Autopsies

Les statistiques dressées à partir des autopsies serrent de plus près la réalité. Au Nigeria, Whitbourne (1930) estimait que le paludisme était responsable de 8 % à 10 % de la mortalité infantile ; en 1943, sur quatre cents autopsies, Smith lui attribuait 10,8 % de la mortalité des nourrissons et 14,3 % de celle des jeunes enfants ; à Lagos, en 1952, sur trois mille quatre-vingt-huit autopsies, Bruce-Chwatt, retenait la responsabilité du paludisme dans les décès de 8 % des nourrissons, de 13 % des enfants de 2 à 4 ans, 7,9 % de ceux de 5 à 7 ans et de 2,3 % de ceux de 8 à 10 ans. Au Congo, Duren (1951), puis Janssens *et al.* (1966), donnaient des résultats voisins.

Les autopsies avaient été faites dans des structures hospitalières que l'on ne peut considérer comme représentatives de la population générale.

Autopsies verbales

Les « autopsies verbales » (VA : *verbal autopsy*) sont basées sur des questionnaires adressés à tous les membres d'une communauté, en général par le canal d'agents de santé communautaires ou de membres de la communauté (Anker *et al.*, 1999). Elles ont été utilisées pour estimer la mortalité dans les sites de « surveillance démographique » (DSS : *Demographic surveillance sites*), mis en place dans le cadre du projet DHS (*Demographic and health surveys*), qui intéresse, à ce jour, vingt-neuf pays d'Afrique. Dans chaque site, on a identifié le niveau de l'endémie palustre (prévalence parasitaire). Les résultats obtenus sont ensuite regroupés par pays, régions ou toute autre entité. Ces sites sont opérationnels depuis 1980 ou 1990.

Les autopsies verbales ont été validées dans différents hôpitaux de la Région afrotropicale. Elles présentent une faible sensibilité (56 %) et une spécificité de 88 % seulement, dues à une classification insuffisantes des maladies (Todd *et al.*, 1994) et des causes de décès (Chandramohan, 2001). Dans des régions de très forte endémicité, par exemple, la mortalité palustre se traduit plus par des anémies moins bien caractérisées dans les VA que par des syndromes neurologiques.

En Afrique de l'Ouest, de 1980 à 1998, la mortalité palustre était plus élevée qu'en Afrique de l'Est mais est restée stable ; en Afrique de l'Est, elle a presque doublé au cours des dix dernières années en partie suite au développement des résistances à la chloroquine puis au SP. Le VIH n'a pas modifié la mortalité infantile.

Les « Sites de surveillance démographique » sont des sources d'information beaucoup plus fiables que les statistiques officielles pour estimer les différentes causes de mortalité et notamment le paludisme. Cependant, dans un site de 65 000 habitants – dont 10 200 enfants de moins de 5 ans – où il y a 309 morts par an, la réduction de mortalité ne sera apparente que dans 7,2 ans. Si l'échantillon est plus petit, il faudra davantage de temps pour que la baisse de mortalité devienne sensible.

Méthodes indirectes

À partir de 1955, avec le développement des programmes d'éradication, il a été possible de comparer la mortalité avant et pendant l'éradication, au Sri Lanka ou dans les Amériques et, également, de comparer la mortalité différentielle entre des zones non traitées et des zones traitées : zones pilotes du Pare Taveta en Tanzanie, de Kisumu au Kenya et de Garki au Nigeria. L'ensemble des observations a été repris et synthétisé par Molineaux (1985).

Ces méthodes mesurent la baisse de mortalité directe, c'est-à-dire due à l'élimination du paludisme et la baisse de mortalité indirecte due à l'amélioration des systèmes de soins, du niveau de vie, voire à l'action sur des maladies intercurrentes. En effet, la mise en route de l'éradication a coïncidé avec le développement des sulfamides, des antibiotiques, des solutés antidiarrhéiques, etc.

Newman (1969 *in* Molineaux, 1985) a étudié la mortalité au Sri Lanka de 1930 à 1945 et de 1946 à 1960, dans deux districts, l'un très impaludé (IS > 70 %) et l'un peu impaludé (IS < 20 %). Sur une baisse de 10 points, de 21,8 à 11,7, du TBM (taux brut de mortalité), l'éradication du paludisme n'aurait compté que pour 43 %, soit 4,3 points. Mais, suivant un autre système de calcul proposé par Gray (*in* Molineaux, 1985), la réduction due à l'éradication du paludisme ne serait que de 2,7 points. C'est dire la difficulté à évaluer la réduction de la mortalité au cours de deux périodes successives pendant lesquelles la lutte antipaludique n'a pas été le seul facteur qui a changé.

Dans les Amériques, le TBM (taux brut de mortalité), entre 1955 et 1967, aurait baissé dans de très fortes proportions (Gramiccia et Hempel, 1972) après la mise en route des Programmes d'éradication :

- Honduras : 11,9 à 8,4 TMP (taux de mortalité par paludisme) avant 1955, 1,59 après 1955 ;
- Nicaragua : 9,2 à 8 TMP avant 1955, 1,39 après 1955 ;
- Mexique : 13,6 à 9,2 TMP avant 1955, 0,64 après 1955 ;
- Équateur : 15,5 à 10,6 TMP avant 1955, 0,38 après 1955.

Dans le Pare Taveta Scheme, en Tanzanie, la mortalité brute et la mortalité infantile ont été suivies sur un échantillon de deux mille cinq cents personnes pendant quatre ans à partir des aspersions intradomiciliaires. Le TBM a été de 24 la première année, 23 la deuxième, 12 la troisième et 16 la quatrième année (de 1954 à 1958). Le TMI (taux de mortalité infantile) avait été respectivement de 165, 260, 78 et 138. Pendant les six années qui ont suivi l'arrêt des aspersions, le TBM est remonté mais très lentement et le TMI est resté assez bas (Molineaux, 1985). La persistance d'un niveau de transmission bas a été due à la disparition temporaire d'un vecteur, *An. funestus*.

Dans le projet de Kisumu au Kenya, les opérations se traduisirent par une très forte baisse de l'incidence, de l'ordre des 96 % chez les nourrissons. Au bout d'un an, la mortalité avait diminué de 33 % dans la zone traitée et de 44 % en deux ans, lorsqu'elle était comparée à la zone non traitée. Le TBM était passé de 23,9 ‰ à 12,3 ‰, soit une baisse de près de moitié. Dans des cohortes de bébés, le TMI, qui était de 157 ‰, est tombé à 93 ‰ après un an.

À Garki au Nigeria (Molineaux et Gramiccia, 1980), après 18 mois de traitements au propoxur, le TBM était passé de 23,4 ‰ à 17,6 ‰.

Variabilité de la mortalité

Les données, de Kisumu et de Garki, obtenues dans des strates tropicales de paludisme saisonnier, attribuent au paludisme une part très importante de la mortalité, en particulier infanto-juvénile, supérieure à 30 %. Même si l'on fait la part de la mortalité indirecte, le poids de la létalité palustre reste très lourd.

Cependant, il faudrait éviter de généraliser ces conclusions. En effet, dans des régions holo-endémiques de transmission pérenne comme le Congo, la mortalité palustre semble beaucoup moins élevée. Guillo de Bodan (1982), dans une cohorte de cinq cents enfants suivis pendant cinq ans, n'a observé que deux cas de paludisme grave, à Linzolo. Dans l'agglomération de Brazzaville, l'incidence annuelle des accès graves était de 1,15 ‰ entre 0 et 4 ans et la mortalité palustre dans ce groupe d'âge était de 0,43 ‰. Ces valeurs étaient trente fois inférieures à celles rapportées en Afrique (Trape *et al.*, 1987d). L'auteur attribuait cette faible mortalité palustre à une bonne circulation de la chloroquine, mais l'argument n'est pas totalement convaincant étant donné que la chloroquine circulait en abondance dans tous les villages et villes d'Afrique. Par ailleurs, dans le service de pédiatrie de l'hôpital général de Brazzaville qui couvre plus de 400 000 personnes, trente cas seulement de paludisme grave furent observés en deux ans (Vaisse *et al.*, 1981). Dans trois villages de la forêt du Mayombe, Congo, groupant cinq cents enfants suivis pendant seize mois, aucun cas de paludisme grave ne fut observé (Richard *et al.*, 1988c).

Les exemples du Congo, d'une part, et de Kisumu ainsi que de Garki, d'autre part, témoignent d'une variabilité de la mortalité à l'intérieur d'ensembles holo- ou hyperendémiques stables. La coupure provoquée par l'absence de transmission en saison sèche pourrait perturber le développement de l'immunité et entraîner des troubles pathologiques lors de la reprise de la transmission. Ce n'est là qu'une hypothèse, plus ou moins suggérée par divers auteurs, qui demande à être étayée.

Dans tous les pays qui ont bénéficié des opérations de lutte antivectorielle organisée en Europe, en Asie et en Amérique, la mortalité palustre a considérablement diminué. Le nombre de décès se compte par unité, voire par dizaines, rarement par centaines sauf lors des réémergences épidémiques. Les inégalités entre les zones d'endémie ont été en partie gommées.

Mortalité et épidémie

Se produisant dans des régions où la parasitose est instable et où la prémunition de la population est très faible, voire nulle, les épidémies provoquent des manifestations cliniques graves qui se traduisent par une forte mortalité de toutes les classes d'âges. Considérées comme des fléaux naturels, elles ont alimenté les chroniques historiques depuis la plus haute Antiquité.

Les causes des épidémies ont déjà été discutées plus haut.

Avec une probabilité raisonnable, la létalité de certaines épidémies a pu être estimée. À Maurice, après l'importation des anophèles vers 1865, une vague épidémique s'étendit sur toutes les terres au-dessous de 500 m d'altitude (Julvez *et al.*, 1990). L'augmentation des décès en 1866 et 1867 fut de 327 % (Meldrum, 1881). Dix ans plus tard, les épidémies n'étaient plus que des poussées saisonnières peu meurtrières (Antelme, 1888).

À Madagascar, les chroniqueurs des XVIII^{e} et XIX^{e} siècles opposaient les côtes malsaines aux plateaux salubres, jusqu'à ce qu'éclate, en 1878, une épidémie meurtrière, très vraisemblablement liée à l'introduction et au développement de la riziculture irriguée (Laventure *et al.*, 1996). *An. funestus* avait trouvé dans les rizières des biotopes de choix. Le paludisme se maintint sur les plateaux d'où il fut éliminé en 1962 par les opérations d'éradication. En 1986, après l'arrêt des mesures de lutte en 1975, le retour épidémique du paludisme sur les Hautes Terres a été aggravé par la désorganisation des services sanitaires, le manque d'accès aux médicaments et la misère économique (Mouchet *et al.*, 1997). L'OMS parla de 100 000 morts par an, certains experts avancèrent le nombre de 300 000 ! Les estimations du ministère malgache de la Santé publique et d'experts français se cantonnèrent dans une fourchette de 20 000 à 35 000 morts par an, ce qui était déjà considérable pour une région de deux millions d'habitants.

L'installation d'*An. gambiae s.s.* à la Grande Comore suite à la construction de citernes autour de 1920 aurait entraîné la mort de plus de 20 % de la population (Raynal, 1928).

Au Swaziland, en 1986, une épidémie très sévère, avec près de 10 % de cas graves, suivit l'arrêt des traitements domiciliaires (Fontaine *et al.*, 1987, Rap. OMS ; Mouchet, 1987, Rap. OMS).

En Éthiopie, l'épidémie de 1958 suite à des pluies excédentaires aurait entraîné plus de 150 000 décès (Fontaine *et al.*, 1961). Des flambées récentes, moins meurtrières, marquèrent les changements des stratégies de lutte antipaludiques à Zwai (1993) dans la Rift Valley, au Tigré et sur les plateaux de Bah-Dar et Gondar (Teklehaimanot, 1991, Rap. OMS).

En Ouganda, en 1995, suite à des pluies localisées dans le sud-ouest du pays, éclata une épidémie très sérieuse, objectivée par une très forte augmentation du nombre des cas détectés à l'hôpital de Kisizi (Mouchet *et al.*, 1998).

En 1998, des pluies associées à l'ENSO (*El Niño southern oscillation*) provoquèrent au début de 1999 une vague épidémique sur le nord-est du Kenya et le sud de la Somalie (OMS, 1999a).

En 1999, le sud du Mozambique fut inondé, mais nous n'avons pu trouver aucune trace écrite des conséquences sanitaires qui en résultèrent.

En 2000, l'épidémie d'un million de cas au Burundi n'avait apparemment pas de cause climatique ni environnementale, ni démographique. Coosemans *et al.*, (sous presse) ont émis l'hypothèse d'une saturation du réservoir puis de son débordement dans une véritable spirale.

En Afrique de l'Ouest, les épidémies sur les bordures du Sahara sont plus rares et de faible ampleur. Au Niger, dans l'oasis de Bilma, où il n'y a habituellement pas de vecteurs, des épidémies ont été observées en 1958 (archives du poste de santé de Bilma) et en 1991 (Develoux *et al.*, 1994). Au Mali, dans les cercles de Kidal et de Tessalit, dans l'Adar des Iforas, au Sahara malien, près de 3 000 cas furent rapportés en 1999 (Doumbo *et al.*, 1999) ; la mortalité de ces épisodes n'a pas été évaluée.

Dans le sous-continent indien, en particulier au Punjab, les épidémies de paludisme, apériodiques, émaillaient les chroniques médicales ; dans les années 1930, on attribuait plusieurs millions de morts à chaque vague épidémique (Bouma, 1995). Ces catastrophes cessèrent avec la mise en place de pulvérisations intradomiciliaires d'insecticide rémanent. Elles étaient généralement dues à des pluies excédentaires qui suivaient des années sèches. Au Sri Lanka, dont on a évoqué la situation plus haut, elles se produisaient durant les années sèches, lorsque les cours d'eau cessaient leur écoulement.

Les épidémies qui suivirent l'introduction d'*An. gambiae* (probablement *An. arabiensis*) au Brésil (Soper et Wilson, 1943) et en Égypte (Shousha, 1948) furent abondamment documentées. Après l'éradication de cet anophèle, le bilan de sa présence s'établissait à 150 000 morts en dix ans au Brésil et de 40 000 morts en Égypte après trois ans.

Il faut retenir du bilan des diverses épidémies que la mortalité dépend très largement des facilités d'accès aux soins (ou aux médicaments) et de la prise en charge des malades. L'épidémie meurtrière de 1986-1988 à Madagascar se déroula dans un contexte de paupérisation et de décomposition des structures sanitaires qui ne permettait ni l'accès au soin ni même l'achat des médicaments. La mise à disposition de tous, y compris des plus démunis, de chloroquine à travers les épiciers, les services publics, les colporteurs etc. supprima non pas la transmission mais ses conséquences pathologiques immédiates (Mouchet *et al.*, 1998). Au Mali, la prise en charge immédiate des patients, lors de l'épidémie de Kidal en 1999, minimisa considérablement ses conséquences sanitaires (*voir la partie* « Lutte contre le paludisme »).

Conséquences à moyen terme de la lutte antivectorielle sur la mortalité palustre : un sujet controversé

Dans les régions où l'on diminue la transmission et le nombre d'accès palustres par des mesures antivectorielles, notamment l'utilisation de moustiquaires et rideaux imprégnés, certains auteurs ont prétendu que la baisse d'immunité qui se produisait entraînait une augmentation des infections chez les sujets d'âge plus avancé – au-delà de 2 à 3 ans – qui n'avait pas été prémunis (Trape et Rogier, 1996 ; Snow *et al.*, 1997). Cet **effet de rebond** (Coleman *et al.*, 1999) n'a jamais été clairement démontré ; au contraire, on avait constaté qu'un simple report des premiers épisodes d'une épidémie diminuait la mortalité totale pendant l'épidémie (Molineaux, 1997a et 1997b). Par ailleurs, on avait observé que les chances de survie d'un jeune enfant faisant six épisodes cliniques en un an, concentrés sur une courte période, étaient moindres que celles d'un enfant faisant deux épisodes par an pendant trois ans dans un village à transmission intermédiaire (D'Alessandro et Coosemans, 1997). Après une analyse très poussée de toutes les données sur la mortalité infantile depuis 1980, Smith *et al.* (2001) sont arrivés à la conclusion que la diminution de la transmission n'entraînait pas une augmentation ultérieure de la mortalité, que ce soit après l'utilisation de rideaux imprégnés (Habluezel *et al.*, 1997) ou de moustiquaires (Armstrong-Schellenberg *et al.*, 2001). Ces auteurs concluaient que la protection des enfants par rideaux ou moustiquaires imprégnés restait un excellent moyen de prévention des accès palustres dans les régions hyper- et holo-endémiques (Lengeler, 1998).

Morbidité palustre

Mesure de la morbidité

On définit l'accès palustre par un état fébrile supérieur à 38 °C sans cause apparente autre que le paludisme dans lequel la densité parasitaire dépasse un seuil dit pyrogénique. Le respect de ces critères d'inclusion suppose la disponibilité d'un thermomètre et d'un laboratoire. Ces conditions ne sont que très rarement remplies dans la pratique quotidienne et la situation ne semble pas évoluer rapidement, en dehors des zones urbaines où le coût/avantage du diagnostic microscopique (ou autre) a été démontré (Jonkman *et al.*, 1995).

Actuellement, dans les zones d'endémie, la majorité des cas, 90 % d'après Najera (comm. pers. 2000), n'est diagnostiquée que cliniquement, en général d'après une fièvre supérieure à 38 °C, en l'absence de signe évocateur d'autre pathologie. Quelle que soit la qualité du praticien, ce mode de diagnostic, dans les régions de paludisme stable d'Afrique, comporte au moins 50 % d'erreur (Baudon *et al.*, 1986b).

La recherche d'un algorithme diagnostique à partir de signes cliniques (Trape *et al.*, 1985 ; Rougemont *et al.*, 1991 ; Genton *et al.*, 1994 ; Redd *et al.*, 1996) n'a pas été productive au-delà de la mise au point, indispensable, de certains protocoles alternatifs, de traitement ou de références, des formes graves.

La détermination de l'incidence des cas, au sein d'une population, fait le plus souvent appel au suivi de cohortes (Carnevale *et al.*, 1988).

Morbidité palustre dans les différents continents

Dans les conditions de terrain, dans les régions d'endémie, l'évaluation de la morbidité attribuable aux accès palustres simples est difficile à réaliser (Baudon *et al.*, 1984 ; Greenwood, 1987), en particulier en Afrique tropicale, ce qui explique l'imprécision, pour ne pas dire plus, des statistiques sanitaires « officielles ».

L'utilisation des données entomologiques, telle que le nombre de piqûres infectées par individu et par an, ne peut permettre d'estimer la morbidité car il n'y a aucun moyen de connaître la probabilité de succès de l'infection et sa traduction clinique. Mais cette indication, qui représente le maximum théorique de la transmission (en dehors des voies iatrogènes), fournit cependant une indication utile à la programmation de la lutte antipaludique.

Les données disponibles reposent en réalité sur les déclarations des cas présumés de paludisme par les autorités sanitaires. Compte tenu des carences des moyens de diagnostic des centres de santé périphériques, elles sont surestimées en raison des diagnostics différentiels d'une hyperthermie mais aussi sous-estimées par le manque d'accessibilité au système de soins et le laxisme des déclarations. De plus, un nombre très important de patients fait appel aux autotraitements, à la médecine traditionnelle ou simplement attend la guérison... ou la mort.

L'estimation du nombre moyen d'accès palustre par enfant et par an, en zone stable, est limitée par le volant d'inertie de l'immunité. On a relevé 1,6 accès par enfant et par an au Liberia en zone holo-endémique (Miller, 1958) mais au Sénégal, également en zone holo-endémique, l'incidence des cas symptomatiques était de six par sujet au cours de la deuxième année, alors qu'en zone méso-endémique il culminait à trois par an (Trape et Rogier, 1996) . En zone holo-endémique de Gambie, le nombre moyen d'accès par enfant et par an variait de un à cinq (Greenwood *et al.*, 1987a). En zone de forêt, dans l'ouest de la Côte d'Ivoire le nombre d'accès était de cinq par an avant 2 ans et de deux par an chez les enfants de 2 à 5 ans (Henry, comm. pers.). Chez les enfants de moins de 5 ans, Brenan et Campbell (1988) estiment que le taux d'épisodes fébriles en Afrique est de un à neuf par an, seulement partiellement dus au paludisme du fait des imprécisions du diagnostic présomptif. En Tanzanie, Rooth et Bjorkman (1992) estiment le taux d'accès palustres entre 1,5 et 3 par an entre

18 mois et 2 ans avec une moyenne à peine supérieure à 1,5 en région rurale. En Afrique de l'Ouest, le nombre d'accès se situerait entre un et cinq par an chez les enfants de moins de 5 ans, ce qui laisse une marge d'écarts importante (Greenwood *et al.*, 1987 ; Trape *et al.*, 1987d). Le calcul de ce paramètre n'a pas été standardisé et il n'est pas exclu que les méthodes d'évaluation aient été différentes suivant les auteurs.

En Afrique sub-saharienne, les données du *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, basées sur les déclarations des cas de paludisme des pays, sont inutilisables car les diagnostics positifs et présumés sont mélangés. Aussi, le pourcentage de données insuffisantes ou inexploitables est-il supérieur à 90 %.

Pour évaluer la morbidité du paludisme en Afrique, on a estimé le nombre d'accès par personne dans les différentes conditions épidémiologiques, partant du postulat que 90 % de la population est exposée au risque. Ensuite, on a calculé le nombre moyen d'accès par an et par sujet dans les différentes classes d'âge.

Chez les enfants de plus de 5 ans et les adultes, la seule information, donnée par Bruce-Chwatt (1963), concerne les faubourgs de Lagos, donc une zone urbaine où le taux moyen était de 0,4 à 0,52 accès par personne et par an.

L'an 2000 : l'heure des bilans

Bilan du paludisme et de la lutte antipaludique au cours des deux derniers siècles

Le « Système des soins de santé primaire » défini par la Conférence d'Alma-Ata, en 1978, prévoyait l'accès aux soins pour tous en l'an 2000. Ce slogan, auquel peu de professionnels de la santé ajoutaient foi, peut maintenant provoquer quelques sourires.

Dans le cas particulier du paludisme, il faut séparer la période d'avant 1975 qui s'inscrit dans une diminution du poids de la maladie et la période de stagnation qui a suivi la fin du Programme mondial d'éradication, de 1975 à 2000.

Hackett (*in* Boyd, 1949) estimait que, en 1850, le paludisme avait occupé toutes les terres où les conditions climatiques et écologiques permettaient la transmission et le maintien de la maladie. À partir de la fin du XVIII[e] siècle et dans les deux siècles suivants, la tendance à l'expansion s'inversait. En Europe et en Amérique du Nord, s'amorça une régression spontanée de la maladie suite à l'élévation du niveau de vie et à l'amélioration de l'habitat. Dès la découverte des parasites responsables des fièvres en 1880 et de leur transmission par les anophèles, en 1892, débutèrent des mesures de lutte contre les *Plasmodium* et leurs vecteurs. La « quininisation » curative et prophylactique permit une lutte efficace contre le paludisme dans l'Europe méditerranéenne, la Hollande, l'Afrique du Nord, l'Afrique du Sud, les États-Unis d'Amérique, la Caraïbe et quelques pays d'Amérique latine. Elle s'accompagna de la lutte contre les larves d'anophèles par des insecticides (huiles minérales, vert de Paris) et surtout le drainage des zones marécageuses suivi de la récupération des terres arables. En 1945, le paludisme avait diminué de 90 % en Italie (*voir la partie* « Lutte contre le paludisme »). Mais la lutte antipaludique ne bénéficiait guère aux pays tropicaux pauvres où les essais se soldèrent par des échecs.

L'arrivée du DDT et d'une politique d'éradition protégeant toutes les classes sociales allait changer la physionomie du paludisme dans le monde. Hormis l'Afrique qui était exclue du Programme, les indices paludométriques s'écroulèrent. Le paludisme disparut de 30 % à 50 % de la superficie des terres qu'il occupait et le nombre de cas diminuait de 70 % à plus de 90 % dans la plupart des pays qui bénéficiaient des traitements intradomiciliaires.

De ce fait, 85 % (ou plus) des cas de paludisme du monde étaient concentrés en Afrique tropicale qui fait figure de super-foyer de la maladie.

Depuis 1975, les changements de stratégies, marqués par la diminution ou la suppression des pulvérisations intradomiciliaires, ont été suivis par une reprise locale de la transmission et l'apparition d'épidémies. En 1989, Najera constatait une détérioration de la situation de la maladie.

On attend beaucoup de la « **Stratégie mondiale de lutte antipaludique** » élaborée à la Conférence d'Amsterdam en 1992.

Bilan du paludisme en 2000

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. Elle constitue un risque majeur pour plus de deux milliards d'être humains, surtout des jeunes enfants, dans les régions tropicales et subtropicales. Nous avons tenté de dresser :

- un **bilan sanitaire**, portant sur la morbidité et la mortalité dues au paludisme ;
- un **bilan spatial**, une nouvelle géographie du paludisme ;
- un **bilan économique** du coût des soins et des pertes économiques dues à la maladie.

Bilan sanitaire

Le paludisme est considéré comme une maladie qui ne laisse pas de séquelles. Cependant, chez les jeunes enfants, les accès graves à *P. falciparum* peuvent provoquer des troubles psychomoteurs rares mais irréversibles. Les rechutes de *P. vivax* et les reviviscences répétées de *P. malariae* ont été rendues responsables d'un paludisme viscéral évolutif qui a pratiquement disparu depuis l'utilisation des molécules actuelles. Mais les pharmacorésistances peuvent provoquer des troubles du même ordre. Le paludisme guérit donc spontanément après un certain temps ou, dans les cas extrêmes, tue.

Aussi, le bilan sanitaire de la maladie portera-t-il sur la mortalité et la morbidité, très différentes suivant les diverses régions du globe.

L'OMS publie régulièrement des statistiques du paludisme dans les différents États. Elles sont établies d'après les relevés des pays qui eux-mêmes colligent les données des centres de santé. Étant donné que 90 % des cas sont déclarés d'après des diagnostics cliniques non contrôlés, ces déclarations sont très approximatives. De plus, plus de 50 % des malades ne consultent pas les centres de santé et de nombreux dispensaires omettent d'envoyer leurs résultats. En Afrique tropicale, par exemple, 90 % des cas ou plus ne figurent pas dans ces statistiques. En Asie et dans les Amériques, où les laboratoires sont mieux équipés, leur fiabilité est meilleure.

Plutôt que faire des statistiques erronées, la plupart des auteurs ont procédé à des estimations à partir des résultats obtenus dans des zones bien étudiées.

Combien de décès attribuables au paludisme chaque année ?

La Région afrotropicale est, de très loin, la plus touchée par la maladie, puisqu'elle héberge 85 % à 90 % des cas observés. Dans les régions de paludisme stable, holo- ou hyperendémique, dans lesquelles vivent 60 % de la population, 4 % des décès des nourrissons et 25 % de ceux de jeunes enfants de 1 à 4 ans, lui seraient attribuables ; dans les régions méso- et hypo-endémique, 10 % de la mortalité des 0-4 ans et 6 % des plus de 6 ans lui seraient également imputables. En partant de ces extrapolations, on avait évalué le nombre annuel de décès par paludisme à un million pour une population totale de 600 millions d'habitants. Une remarque s'impose. Les données avaient été recueillies en Gambie, au Kenya (Kisunu) et au Nigeria (Garki) dans des régions de savane tropicale où la mortalité a toujours été considérée comme élevée.

À partir de 1980 et surtout 1990, dans le cadre du Programme démographie et santé (*Demographic and health survey*), les études développées dans vingt-neuf pays d'Afrique, avec la mise en place de « Sites de surveillance démographiques », ont permis d'affiner l'estimation de la mortalité palustre en utilisant la méthode des autopsies verbales. La mortalité moyenne serait de 7,3 pour mille années enfants, soit 21 % des 15 665 décès d'enfants (< 5ans) pris en compte dans les sites. Ramené à l'ensemble de l'Afrique, le nombre de décès d'enfants de moins de 5 ans serait de 800 000 par an environ (Snow *et al.*, 1999).

Ces dernières valeurs sont en nette diminution par rapport aux estimations de Najera et Hempel (1996) qui plaçait la mortalité palustre dans une fourchette de 1 à 2,8 millions de décès dont 95 % se produisaient en Afrique.

Dans la Région australasienne, aucune évaluation d'ensemble n'est disponible. En Papouasie-Nouvelle-Guinée, la mortalité palustre aurait été de 1,8 % en 1998, ce qui semble très élevé alors que, aux îles Salomon, trente à quarante décès par an seulement avaient été notifiés en 1991 (OMS, comm. pers.) et que, au Vanuatu, elle était considérée comme très faible (Ratard, 1975) ; dans la partie hyperendémique de l'île d'Espiritu Santo, il n'y avait apparemment pas de mortalité spécifique (Maitland *et al.*, 1997). En Irian Jaya (Indonésie), dans les zones de transmigration, une « épidémie » parmi les colons javanais, avait fait du paludisme la deuxième cause de mortalité dans la province.

Dans les autres régions du monde, les décès par paludisme paraissent presque négligeables comparés à l'Afrique. Cependant, le paludisme forestier fait plus de cinq cents victimes par an au Viêtnam (*voir le chapitre* « Région orientale »).

En Amérique du Sud, à l'exception de l'Amazonie et des Guyanes, la plupart des cas sont dus à *P. vivax* et les décès d'origine palustre se comptent par centaines.

Morbidité par paludisme dans les différents continents

En **Afrique tropicale**, l'application des critères décrits dans le chapitre précédent a abouti aux conclusions suivantes :

- dans les régions holo- et hyperendémiques de paludisme stable, dans lesquelles vivent 60 % de la population, le taux d'accès varie de 0,45 à 0,65 par personne, tous âges confondus ;
- dans les régions méso- et hypo-endémiques à risque épidémique, le taux d'accès est de 0,25 par personne et par an.

La combinaison de ces données donne une fourchette de 200 à 280 millions de cas annuels pour une population totale de 450 millions d'habitants (OMS, 2000). Compte tenu de la croissance de la population, cette estimation n'est pas fondamentalement différente de celle de Baudon et Mouchet (Conf. technique OCCGE, 1972 Bobo-Dioulasso) qui proposaient une fourchette de 100 à 200 millions de cas.

Le nombre de porteurs de parasite était estimé entre 300 et 350 millions de sujets (OMS, 2000a).

En **Australasie**, la situation n'est pas claire étant donné que les cas des Moluques et de l'Irian Jaya ont été comptabilisés avec l'Indonésie (donc l'Asie) et qu'ils fournissent la majorité des cas de ce pays. En Papouasie-Nouvelle-

Guinée, suivant que les cas ont été déclarés après examen microscopique ou simple diagnostic clinique, leur nombre varie de 66 000 à 629 000. Moins de 100 000 cas ont été déclarés aux îles Salomon (84 800 en 1996) et seulement 6 099 au Vanuatu en 1997 ; dans ce dernier pays, la valeur des déclarations est sujette à caution.

En **Asie**, le nombre de cas rapportés était de 5 288 000 en 1997. Ils provenaient pour la plupart d'Inde et de la péninsule Indochinoise. Il n'y a pas de déclarations fiables en Afghanistan, du fait de la situation politique ; cependant, l'OMS (Beljaer, comm. pers.) les estime à 2 millions ; c'est également un chiffre voisin qui a été rapporté du Yémen qui constitue une enclave africaine en Asie. Il faut noter la réduction considérable du paludisme en Chine et, au contraire, les réémergences en Corée, au Tadjikistan, en Azerbaïdjan et en Arménie, pays dans lequel le paludisme était considéré comme éradiqué.

Dans le **Bassin méditerranéen** et le **Moyen-Orient**, le paludisme est partout en régression sauf en Turquie où le nombre de *P. vivax* se situe entre 50 000 et 100 000 cas ; au Maghreb, seuls quelques cas de *P. vivax* (moins de 50) sont signalés en Algérie et en Égypte.

En **Europe**, il n'y a plus de paludisme autochtone depuis 1976 ; le dernier cas a été rapporté de Macédoine en 1975. Mais le paludisme d'importation, surtout à *P. falciparum*, touche autour de 10 000 personnes par an, en majorité en Europe occidentale (*voir la partie* « Dynamique spatio-temporelle du paludisme »).

Dans les **Amériques**, vingt-et-un pays sur les trente-neuf de la Région américaine ont déclaré des cas autochtones : 1 054 000 cas, en majorité dus à *P. vivax* ont été déclarés en 1997 (OMS, 1999). Ils sont localisés pour l'essentiel en Amérique centrale ainsi que dans le Bassin amazonien et/ou les contreforts andins.

Vers une nouvelle géographie du paludisme

La disparition du paludisme des régions tempérées, au début du XX^{e} siècle, a ramené son aire de distribution à la ceinture tropicale et subtropicale. De 1950 à 1970, les opérations d'éradication ont provoqué une nouvelle réduction territoriale de la maladie et, surtout, ont mis en relief la variabilité régionale de l'endémicité. La Région afrotropicale a alors émergé comme le « continent » du paludisme qui concentre 90 % des cas.

La prise en compte des disparités géographiques est essentielle dans l'estimation du poids de la maladie, comme nous l'avons vu plus haut.

Représentations cartographiques

Il faut différencier les représentations cartographiques à l'échelle nationale ou provinciale des représentations à l'échelle mondiale, plus schématiques, qui se réfèrent à des critères statistiques établis par les États.

Cartes à l'échelle nationale ou provinciale

Elles se sont pendant longtemps limitées à situer les foyers et, à l'aide de grisés différents, à circonscrire les zones présentant différents niveaux d'endémie : holo-, hyper-, méso-, hypo-endémie et zones épidémiques. En Afrique, où la maladie recouvre pratiquement tout le continent, on a souvent proposé une division en zones de paludisme stable et instable (Mouchet *et al.*, 1991).

Dans l'Asie du Sud-Est, le projet *Mekong Malaria* a produit une série de cartes physiques : altitude, hydrographie, végétation (forêt) sur lesquelles ont été surimposées les caractéristiques épidémiologiques ; de plus, des cartes par district ont fait ressortir le niveau d'incidence de la maladie dans chacun d'eux et même de la distribution de *P. falciparum versus P. vivax*.

Au Kenya, l'utilisation de la télédétection combinée au Système d'information géographique a permis de dresser des cartes quantitatives (*Figure 1*) d'après la densité des points représentant le nombre d'habitants, sur un fond représentatif de la transmission (Snow *et al.*, 1998b).

Jusqu'à maintenant, ces cartes ne sont pas prédictives des épidémies mais donnent une excellente vue d'ensemble du paludisme dans le sud-ouest du Kenya.

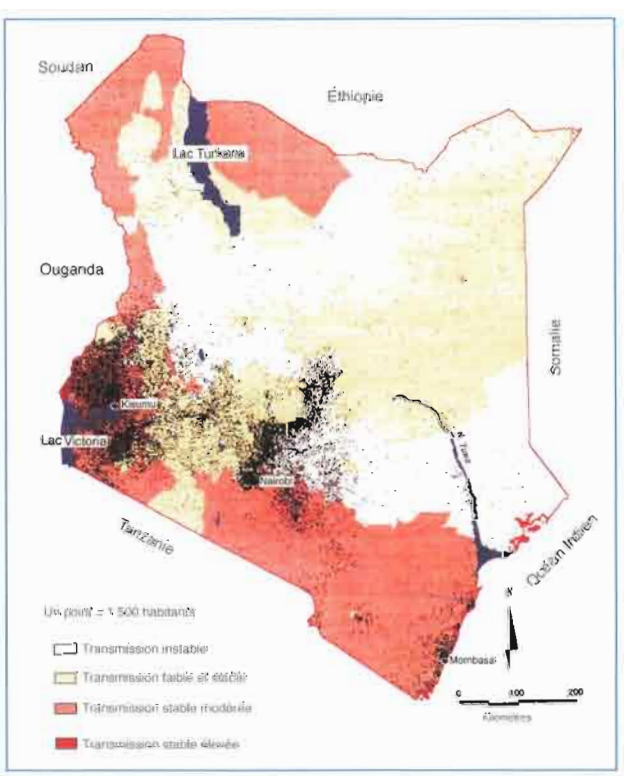


Figure 1. *Densité de population et endémicité. (Figure MARA/ARMA Atlas des risques de malaria en Afrique).*

Cartes mondiales

Depuis 1955, l'OMS a produit des cartes mondiales du paludisme, très schématiques, destinées pendant longtemps à mesurer les progrès de l'éradication. En général, elles consistaient à séparer par un grisé les États dans lesquels le paludisme était encore présent des États d'où il avait été éradiqué ou bien où il n'avait jamais existé. Ces cartes à objectif politique ne marquent pas les différences d'endémicité, donc du poids de la maladie.

Nous avons tenté de produire une carte, simplifiée, mais qui marque clairement la différence entre les zones de très forte endémicité d'Afrique et d'Australasie, les foyers localisés d'Asie du Sud-Est, d'Amérique latine et du Moyen-Orient, et les aires de très faible endémicité (*Figure 2*).

Classification épidémiologique des zones impaludées

À ce stade, cet essai de classification ne vise qu'à donner une vue d'ensemble de la répartition de la maladie sur le globe. En effet, la deuxième partie de cet ouvrage reprend région par région, voire pour chaque État, le statut épidémiologique du paludisme. Trois types de situations se dégagent :

- **aires continues de haute endémicité** où la maladie concerne tous les villages sans solution de continuité ;
- **foyers** centrés sur des situations écologiques ou anthropiques particulières, entrecoupés de zones où la maladie n'existe pas ;
- **zones de très faible endémicité** autour de microfoyers ou de cas sporadiques.

Aires continues de haute endémicité

Elles concernent deux régions du globe, la Région afrotropicale et la Région australasienne.

• *Aire afrotropicale*

Elle correspond à la région biogéographique du même nom et à ce titre inclut Madagascar, les Comores et le sud-ouest de la péninsule Arabique. Le paludisme sévit dans tous les villages (à exception des montagnes au-dessus de 2 200 m et des déserts), d'où la définition d'aire continue. C'est le bastion du paludisme à *P. falciparum*, le parasite le plus pathogène à l'origine de l'essentiel de la mortalité palus-

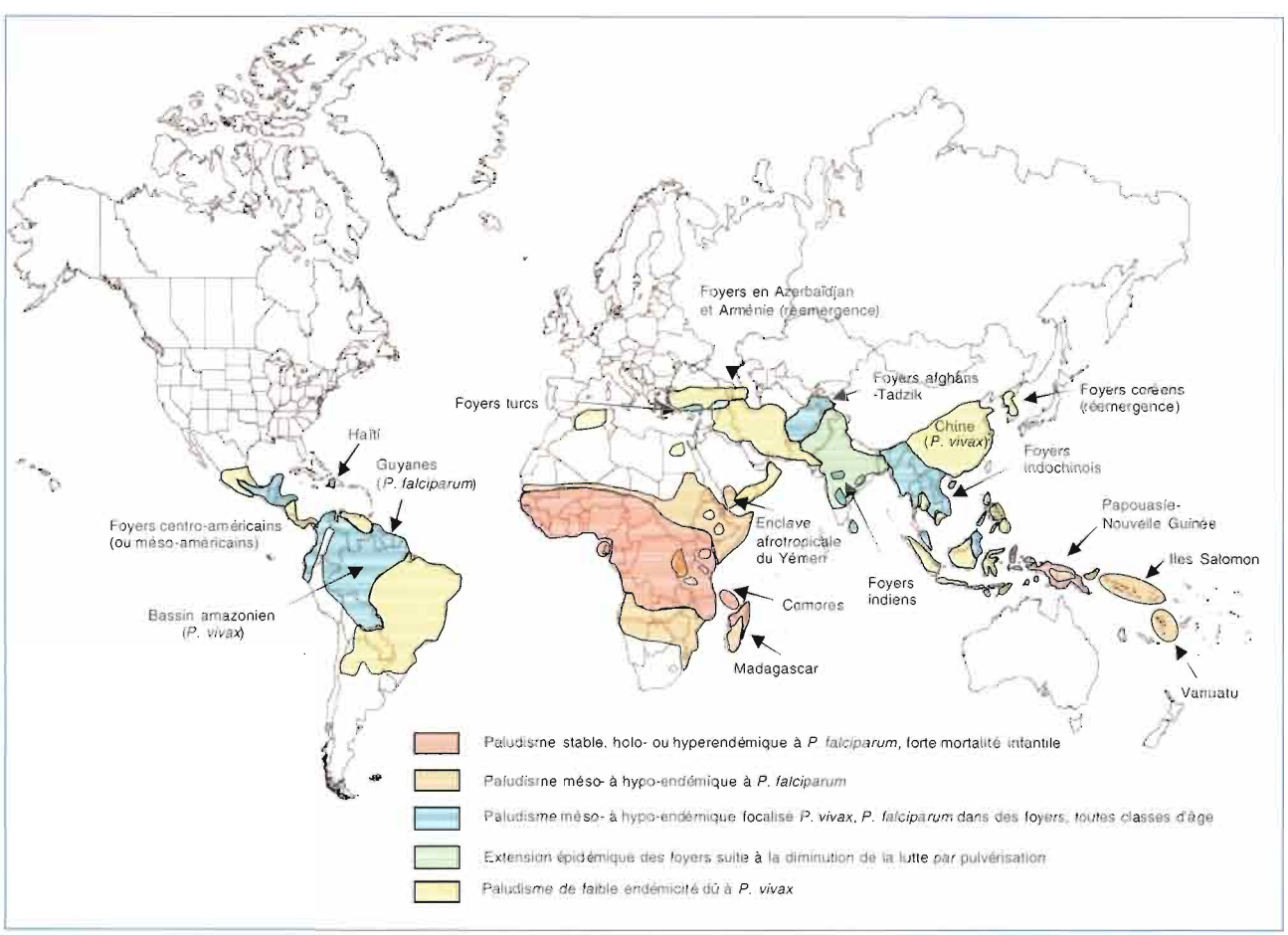


Figure 2. *Distribution épidémiologique du paludisme dans le monde.*

tre. Le paludisme stable, holo- ou hyperendémique touche 60 % (au moins) de la population d'Afrique de l'Ouest, d'Afrique centrale et d'Afrique orientale. La population développe une forte prémunition ; les accidents cliniques surviennent chez les enfants et la mortalité touche le groupe d'âge de 6 mois à 4 ans (surtout 6 mois à 2 ans).

En altitude et dans les zones arides, les indices diminuent progressivement et deviennent méso-endémiques ou hypo-endémiques ; des situations épidémiques peuvent apparaître ; toutes les classes d'âge sont alors touchées et la mortalité spécifique ne diminue pas beaucoup d'une zone à l'autre.

• *Aire australasienne*

Dans cette région insulaire, seuls sont infectés les Moluques et l'Irian Jaya en Indonésie, la Papouasie-Nouvelle-Guinée, les îles Salomon, le Vanuatu. Bien que mise sur le même plan que l'aire précédente, elle est loin d'avoir la même importance tant pour le nombre de cas que pour la sévérité de la maladie. En Nouvelle-Guinée, le paludisme stable est holo- ou hyperendémique, voire méso-endémique au-dessous de 600 m. Les habitants acquièrent une forte prémunition. Les parasites sont *P. falciparum* et/ou *P. vivax*. De 600 à 1 200 m, le paludisme s'estompe et ne se manifeste que sous forme saisonnière, voire épidémique.

Aux îles Salomon, la lutte antipaludique a réduit la répartition et l'endémicité de la maladie. Au Vanuatu, elle est localisée dans les plaines littorales.

Foyers

La définition des foyers est restée volontairement imprécise du fait de la diversité de leurs origines. C'est une concentration de cas de paludisme dans une région, alors que la maladie est absente des régions voisines.

• *Foyers de paludisme forestier en Asie du Sud-Est*

Ils sont dus à la présence de vecteurs performants : *An. minimus*, *An. dirus*, *An. fluviatilis* conjointement à la présence de *P. vivax* et *P. falciparum* en Indochine et en Inde. Dans des régions forestières, habitées surtout par des minorité ethniques, cette « *forest malaria* » est à l'origine de plus de la moitié des cas dans les États d'Indochine (Viêtnam, Laos, Cambodge, Thaïlande, Myanmar, Bangladesh), en Inde (États du Nord-Est, Madhya Pradesh, Orissa, Karnakata, Tamil Nadu), à un degré moindre en Malaysia (Sabah, Malaisie péninsulaire), en Indonésie (Kalimantan, Sumatra) et aux Philippines (Palawan). Les populations autochtones résistent généralement bien à ce paludisme mais les sujets non prémunis, venus des zones saines, sont victimes de paludismes graves à *P. falciparum*.

• *Foyers épidémiques historiques*

Les foyers de la vallée de l'Indus au Punjab, avant la partition indo-pakistanaise, étaient à l'origine d'épidémies qui touchaient des millions de personnes avec une forte mortalité. Elles étaient d'origine climatique, dues à des pluviométries excédentaires succédant à des années sèches. Elles disparurent avec la généralisation des pulvérisations intradomiciliaires. Depuis qu'elles ont diminué de fréquence et d'importance, des épidémies d'importance moindre se sont manifestées à Karachi, au Pakistan, au Rajasthan et dans le nord-ouest de l'Inde. Ces régions demandent surveillance. Le paludisme se manifeste surtout le long des cours d'eau et dans les zones irriguées.

• *Foyer d'Afghanistan et du Tadjikistan*

C'est un foyer qui s'est formé après la destruction des installations sanitaires en Afghanistan et a débordé sur le Tadjikistan, à la suite des troubles qui ont suivi l'indépendance de ce pays. La proportion de *P. falciparum* a beaucoup augmenté dans le premier pays et le parasite est apparu dans le second d'où il avait été éradiqué il y a plus de trente ans.

• *Foyer de Turquie*

Ce foyer, ou plutôt les foyers de la région d'Adana et du Haut-Euphrate, ont suivi le développement des résistances des vecteurs aux insecticides qui avaient été utilisés *larga manu* pour l'agriculture ; à cela s'ajoutent des difficultés opérationnelles et les migrations saisonnières de travailleurs. Le seul parasite concerné est *P. vivax*, ce qui minimise son impact sanitaire.

• *Foyers méso-américains*

Ils concernent le Mexique, le Guatemala, le Honduras, le Salvador et le Nicaragua où le parasite est *P. vivax*. En revanche, le seul foyer de la Caraïbe, Haïti et Saint-Domingue ne contient que *P. falciparum*.

• *Foyers des Guyanes*

Les trois États de Guyana, Surinam et Guyane française présentent la plus forte incidence palustre du continent américain. *P. falciparum* est le parasite très dominant chez les Afro-Américains ; chez les Amérindiens et les sujets d'origine asiatique, c'est *P. vivax*.

• *Foyer amazonien*

C'est le grand pourvoyeur de paludisme dans les Amériques. Il englobe le nord et l'ouest du Brésil, le sud du Venezuela, le sud et l'est de la Colombie, l'est de l'Équateur, du Pérou et de la Bolivie. Ce foyer très étendu est morcelé en fonction des voies de pénétration dans le bloc forestier. Il résulte de la pénétration des fermiers-colons le long des routes transamazoniennes, au Brésil ; ces populations, très pauvres, se sont installées après défrichage de la forêt, dans des habitats rudimentaires, directement au contact de vecteurs et avec une assistance sanitaire réduite. Beaucoup se sont ensuite regroupés dans des villages où ils ont bénéficié de meilleures facilités sanitaires. Le *rush* de colonisation, de 1980 à 1995, a concerné un million de personne dans le seul État de Roraïma ; les États d'Acre, d'Amazonas, de Roraïma et d'Amapa ont été aussi concernés. Le mouvement migratoire a intéressé le Sud du Venezuela, la Colombie, l'Équateur, le Pérou et la Bolivie amazonienne suivant des processus plus ou moins similaires.

Les migrations temporaires des mineurs, mieux encadrées, ont eu un impact sanitaire moindre.

On a enregistré plus d'un million de cas par an chez les migrants de 1985 à 1990. Pour la plupart des cas, il s'agissait de *P. vivax* mais *P. falciparum* était aussi bien présent.

Actuellement, les migrations marquent une pause au Brésil ; elles ont eu pour effet de contaminer une grande partie du pays où il n'y avait plus de paludisme, avec le retour des colons.

• *Foyer du Nord-Ouest andin*

Il intéresse la façade Pacifique de l'extrême nord du Pérou, de l'Équateur, de la Colombie et l'ouest du Venezuela et est lié au développement des zones forestières de basse altitude. Les parasites sont *P. vivax* avec une proportion plus ou moins grande de *P. falciparum*.

Aires de très faible endémicité

Dans beaucoup de régions où le paludisme était discret, les opérations d'éradication l'ont fait disparaître mais il reste encore de nombreuses régions, voire pays, dans lesquels le paludisme se compte par centaines, au plus par milliers de cas, éventuellement agglomérés en micro-foyers généralement ; il s'agit de *P. vivax*.

La Chine est ainsi émaillée de petits foyers, plus ou moins actifs. À Sarawak en Malaysia, aux Philippines, à Java, Bali, sud de Sumatra, Sulawesi et Florès en Indonésie, la prévalence est très basse. Dans les plaines fluviales et deltaïques d'Indochine (fleuve Rouge, Mekong, Salouen, rivière de Bangkok, Irrawaddi), le paludisme n'est pas un problème dans les foyers où il est présent. La vallée du Gange, le delta du Bengale et la partie sud-est du Deccan en Inde sont très peu impaludés.

Au Moyen-Orient, en Iran, le nombre des cas importés est très supérieur à celui des cas autochtones ; en Syrie, on comptabilise quelques cas comme en Arabie Saoudite. En Iraq, la guerre du Golfe a été suivie d'une reprise de la transmission. Dans le Caucase, l'Arménie et l'Azerbaïdjan ont été réenvahis (*voir plus loin*). En Afrique du Nord, moins de cent cas sont déclarés en Algérie et en Égypte.

Dans les Amériques, l'est et le sud du Brésil ne déclarent qu'un très petit nombre de cas hors de l'Amazonie. De même, l'Argentine et le Paraguay sont peu impaludés.

« Réémergences » du paludisme

Le nom de **maladie émergente** a qualifié les maladies nouvellement apparues ou identifiées sur le globe : le prototype, si l'on peut dire, est le sida (syndrome de l'immunodéficience acquise, en anglais AIDS) provoqué par les virus HIV (*human immunodeficiency virus*). Les filovirus Ebola et Marburg ainsi que l'arénavirus de Lassa font partie de ces nouvelles pathologies émergentes.

Le succès médiatique du terme a amené son extension à des maladies qui avaient fait leur réapparition après une éclipse de plusieurs années. C'est le cas du paludisme qui a été récemment observé dans des régions d'où il avait été éradiqué, ou avait simplement disparu depuis plus de vingt ans.

Le cas le plus typique est celui de la Corée du Sud, où *P. vivax* réapparut plus de trente ans après son éradication ; à cette occasion, on s'aperçut que le foyer s'étendait beaucoup plus largement sur la Corée du Nord. S'agit-il d'une réimportation ou du réveil d'un foyer latent en Corée du Nord sous « *black-out* » depuis 1945 ?

La réémergence des foyers de l'ex-URSS, où le paludisme était éradiqué depuis 1979 au Tadjikistan, en Azerbaïdjan et en Arménie, a suivi la dégradation des structures sanitaires lors des indépendances ; elle peut aussi bien résulter de recolonisation de proximité (Tadjikistan et Afghanistan) que du réveil d'une endémie circulant à très bas bruit (Azerbaïdjan et Arménie) où l'éradication était l'objet de contestation.

Les guerres et les troubles sociaux, déstabilisant les structures de santé, peuvent favoriser des réémergences. À ce propos, il faut noter qu'aucun cas n'a été relevé dans l'ex-Yougoslavie après quatre années de troubles sérieux.

On a parlé à tort de réémergence sur les plateaux de Madagascar d'où le paludisme n'avait jamais totalement disparu et d'émergence dans les zones de montagnes d'Afrique de l'Est où l'incidence des cas avait simplement augmenté suite à des changement d'environnement.

La liaison entre émergence-réémergence et le réchauffement planétaire est une hypothèse bien tentante, mais elle n'a jusqu'à présent pas été objectivée par des faits.

Bilan économique : le poids socio-économique du paludisme

Depuis le début du XX^{e} siècle, médecins et économistes ont tenté d'évaluer l'impact socio-économique du paludisme, le plus souvent pour justifier les dépenses afférentes aux traitements des malades et à la prévention de la maladie.

Lorsque le paludisme sévissait dans les régions tempérées, la valeur des terres récupérées par l'assainissement des zones marécageuses et le coût des journées de travail perdues par les malades furent des critères souvent pris en compte. À partir de 1955, lorsque le paludisme a été éliminé des pays tempérés et que les niveaux d'endémicité ont considérablement diminué hors d'Afrique, l'intérêt s'est concentré sur la Ceinture tropicale et surtout sur l'Afrique subsaharienne.

Paludisme et pauvreté

Le produit familial brut *per capita* est inférieur à 2 000 $ (moyenne 1 526) par an dans les pays impaludés (Afrique, péninsules Indienne et Indochinoise) et supérieur à 2 000 $ (moyenne 8 286 dans les pays non impaludés ou à faible endémicité palustre) (Gallup et Sachs, 2001). De même, la croissance économique de 1980 à 1995 n'est que 0,4 % dans les pays impaludés contre 2,3 % dans les autres. Dans trente-et-un États de la Région afrotropicale, les pertes de croissance dues au paludisme, cumulées de 1980 à 1995, s'élèveraient à 1,3 % soit 73 638 millions $, (185 $ *per capita*), ce qui représente 10 % des revenus pour 1995 (Sachs et Malaney, 2002). La pauvreté augmenterait la

transmission du fait de l'absence de moyen de lutte et le paludisme entraînerait à son tour un ralentissement économique. Cette corrélation souffre de nombreuses exceptions. Au Bangladesh, où le paludisme est insignifiant dans la zone deltaïque, le PIB *per capita* n'est que de 1 050 $. À Cuba, où le paludisme a été éradiqué en 1963, le PIB n'est que de 1 500 $.

En Afrique, dans le même village, il n'y a pas de différence d'incidence du paludisme dans les familles aisées et dans les familles pauvres.

S'il est vrai que la pauvreté est géographiquement superposable au paludisme, les relations de cause à effet restent difficiles à établir. Ce serait une conclusion trop rapide que de rendre le paludisme responsable de la pauvreté dans le monde.

Coût de la prévention et des traitements

Coût médical privé

Le **coût médical privé** regroupe toutes les dépenses qui incombent aux familles : achat des moustiquaires, honoraires des médecins, médicaments, transport à l'hôpital et frais d'hospitalisation, séjour de la famille près du lieu d'hospitalisation avec perte de salaire pour le conjoint. Bien que les médicaments soient vendus à bas prix et que les hospitalisations soient gratuites, le personnel hospitalier mal ou pas payé réclame souvent des suppléments à la famille.

Coût médical pour les services de santé

Il ressort de trois rubriques :

- le coût des médicaments et des soins dispensés par les centres de santé : le développement de la résistance aux médicaments peut augmenter la part dévolue aux médicaments de plus de dix fois si l'on doit utiliser des associations à base d'artémisinine. Le recouvrement des dépenses d'hôpital, conformément à l'initiative de Bamako, devrait apporter une aide aux services de santé ;
- le coût des médicaments pour la prophylaxie (chloroquine) ou les traitements intermittents (SP) des femmes enceintes. Dans certaines circonstances il faut envisager la prophylaxie des migrants non-immuns ;
- les opérations de lutte antivectorielle : les traitements intradomiciliaires, quel que soit l'insecticide employé, restent onéreux. La protection des sujets à risque par des moustiquaires imprégnées est simplifiée par la production de tulles directement imprégnés qui conservent leur activité pendant la durée de fonctionnement de la moustiquaire (environ 5 ans) et suppriment les réimprégnations.

L'ensemble des informations sur le coût des traitements et la prévention sera repris dans la partie « Lutte contre le paludisme ».

Mortalité infantile et fécondité

Dans la plupart des études socio-économiques, le poids ou plutôt le prix de la mortalité est estimé par la valeur capitalisée de ce que le sujet aurait pu gagner s'il avait vécu jusqu'à l'âge moyen (50 à 60 ans en Afrique). Ce calcul fait ressortir le coût très élevé du paludisme infanto-juvénile.

L'effet indirect d'une forte mortalité infantile entraîne, par compensation, une augmentation de la fécondité (Galloway *et al.*, 1998). Cette hyperfécondité entraîne une baisse du revenu *per capita*, empêche un contrôle correct des naissances et porte atteinte à la condition féminine et aux soins aux enfants (Sachs et Malavey, loc. cit.).

Impact sur le capital humain

Le paludisme, dans les régions de forte endémicité, est responsable de 11 % de l'absentéisme scolaire pendant le cycle primaire et de 4,3 % dans le cycle secondaire, au Kenya (Brooker *et al.*, 2000).

Chez les enfants ayant survécu à des paludismes cérébraux, 5 % à 20 % présentent des séquelles neurologiques (Murphy et Bremen, 2001 ; Brewster *et al.*, 1990) ; ils sont par la suite souvent incapables de travaux créatifs. Le paludisme asymptomatique diminuerait les facultés cognitives des enfants scolarisés au Yémen (Al Serouri *et al.*, 2000).

Enfin, les enfants nés avec un petit poids (dû à l'infection placentaire de la mère) semblent diminués dans leur scolarité (McCormick *et al.*, 1992).

Le domaine des relations du paludisme avec le développement psychique des enfants est un domaine sensible au plan politique, très ouvert aux controverses.

Besoins financiers pour les dix prochaines années

Les financements internationaux pour le paludisme sont actuellement très inférieurs à 100 millions de $ par an. Or, les estimations préparées par l'OMS nécessiteraient 2,5 milliards de $ en 2007 et 4 milliards en 2015 pour couvrir les dépenses de traitement et de prévention. Pour mobiliser les efforts internationaux, l'OMS a créé l'organisme « *Roll back malaria* » (repousser le paludisme) mais celui-ci est déjà sous-financé et a beaucoup de difficultés à mettre en œuvre des programmes productifs.

Bilan global du paludisme en l'an 2000

- Le paludisme est limité à la ceinture tropicale et subtropicale (à l'exception de la Corée).
- La Région afrotropicale, qui ne compte que 8 % de la population mondiale, fournit de 85 % à 90 % des cas (200 à 280 millions de cas dont 90 % dus à *P. falciparum*), 90 % du nombre de porteurs de *P. falciparum*. Le paludisme provoque environ 800 000 décès par an d'après les dernières estimations.
- Les foyers d'origine diverse d'Asie, d'Océanie et d'Amérique, tous réunis, sont responsable de 10 % des cas et provoquent moins de 100 000 morts bien qu'ils occupent une superficie voisine de la Région afrotropicale.
- Les zones de faible transmission, bien que géographiquement très étendues, provoquent une pathologie bénigne et un très faible nombre de décès directs.
- Le paludisme et la pauvreté cohabitent dans nombre de régions tropicales et notamment en Afrique où ils freinent considérablement la croissance.
- La forte mortalité infantile due au paludisme est compensée par une fécondité très élevée qui affecte le statut social de la femme et entraîne des difficultés dans l'éducation des enfants.
- Les coûts directs en soins et médicaments pour prévenir et traiter le paludisme représentent des dépenses considérables pour les budgets privés et les finances publiques. Cependant, les sommes nécessaires dans la lutte antipaludique restent très insuffisantes et les pays pauvres devront faire appel à la solidarité internationale ou bilatérale.
- L'OMS estime que, en 2007, il faudrait disposer de 2,5 milliards de dollars et, en 2015, de 4 milliards.

Biogéographie épidémiologique du paludisme

Paludisme et grandes régions biogéographiques

Déterminants de la répartition du paludisme

Le paludisme, parasitose à transmission vectorielle, implique dans son cycle trois éléments : l'homme, le parasite et l'anophèle vecteur.

- La **présence de l'homme** n'est pas un facteur limitant du paludisme puisqu'il est présent sur toute la planète.
- Les **quatre espèces de *Plasmodium* humains** sont infectantes pour l'homme et leur développement est possible partout où il y a des vecteurs compétents et où le climat permet l'accomplissement de leur cycle sporogonique. Seule exception, *P. vivax* ne se développe pas chez les sujets qui ne possèdent pas l'antigène tissulaire Duffy, nommément les Mélano-Africains. Ce parasite est donc absent dans la plus grande partie de la Région afrotropicale. Il s'y rencontre cependant chez les peuples berbéroïdes du Sahara, chez les Éthiopiens d'origine sémite des Plateaux, chez les Malgaches d'origine indonésienne, chez les minorités caucasiennes et surtout chez les Bushmen, les plus anciens occupants de l'Afrique de l'Est et du Sud qui, tous, possèdent l'antigène Duffy et sont donc sensibles à *P. vivax*.
- Les **anophèles** comptent environ quatre cent soixante espèces dans le monde, dont une cinquantaine seulement sont aptes à transmettre les plasmodies humaines (*voir plus loin*). Comme tous les êtres vivants, chaque espèce d'anophèle occupe une aire géographique particulière où elle colonise certains types des gîtes larvaires qui fonctionnent pendant une période donnée de l'année. Les anophèles ont préexisté à l'homme et se sont adaptés à cet hôte dont ils ont capturé les parasites. C'est la diversité des vecteurs qui a déterminé les variations du potentiel paludogène en un site donné mais les facteurs humains peuvent apporter des modifications importantes avec l'expansion des *Homo*.

L'ensemble des sites où les conditions des échanges parasites-vecteurs, c'est-à-dire la transmission de paludisme, sont identiques, peuvent se grouper en faciès épidémiologiques au sein d'une même région biogéographique

Du fait de la variété de ses vecteurs, le paludisme présente donc une véritable biodiversité qui se traduit au plan épidémiologique (Mouchet et Carnevale, 1998).

Grandes régions biogéographiques du paludisme

Généralement les géographes distinguent sept régions biogéograhiques : paléarctique, orientale, océanienne (ou australasienne), afrotropicale (ou éthiopienne), néotropicale (Amérique du Sud et du Centre), néarctique (Amérique du Nord) et antarctique. Cette dernière, inhabitée, n'est pas concernée par le paludisme.

Macdonald (1957), utilisant des critères épidémiologiques et entomologiques, avait identifié douze régions géographiques du paludisme. Nous les avons replacées dans le cadre des six régions, nommées plus haut.

La Région néarctique et la Région néotropicale ont été regroupées en Régions américaines. Nous avons adopté une division en cinq régions, au sein desquelles ont été identifiées plusieurs sous-régions en fonction de leurs caractéristiques épidémiologiques, écologiques et climatiques.

Chaque État a fait l'objet d'une rubrique particulière, proportionnelle à l'importance des travaux qui y ont été exécutés ; leur regroupement en unités géographiques plus importantes dépend des caractéristiques épidémiologiques du paludisme. Ainsi avons-nous subdivisé différemment la Région afrotropicale et la Région orientale ; la Région australasienne ne formait qu'une unité ; la Région paléarctique, très vaste, a été morcelée.

Région afrotropicale (ou Région éthiopienne)

Cette région (*Figure 1*) regroupe l'ensemble du continent africain au sud d'une ligne qui partage le Sahara au niveau du 22e parallèle nord. Les massifs du Tagant en Mauritanie, de l'Adrar des Iforas au Mali, de l'Aïr au Niger et du Tibesti au Tchad sont inclus dans la Région afrotropicale d'où sont exclus les massifs sahariens du Nord, Hoggar et Tassili N'adjers en Algérie, Fezzan en Libye. Cette division n'est pas arbitraire mais correspond à la présence d'espèces afrotropicales dans les massifs du sud du Sahara, alors que ceux du nord hébergent une faune à affinités méditerranéennes.

On inclut généralement dans la Région afrotropicale le sud-ouest de la péninsule Arabique (Yémen et sud-ouest de l'Arabie Saoudite) caractérisé par la présence d'*An. arabiensis*. Mais, pour des raisons de commodité, nous avons traité la péninsule Arabique, dans son ensemble, dans la Région paléarctique.

En Afrique, la distribution concentrique des formes végétales et animales, de part et d'autre de l'équateur, se prête mal à l'identification d'unités sous-régionales, les mêmes espèces (anophèles du complexe *An. gambiae*, et du groupe *An. funestus*) se retrouvant du Tropique du Cancer au Tropique du Capricorne, de l'océan Atlantique, à l'océan Indien. Le très fort endémisme, qui marque la flore et la faune de Madagascar et des îles de l'océan Indien, ne se manifeste pas chez les vecteurs anophéliens qui y sont probablement d'arrivée assez récente, comme le montrent les analyses génétiques. Il n'y a donc pas lieu d'en faire une sous-région particulière, même si *An. mascarensis*, forme endémique, est un vecteur reconnu de paludisme. Le peuplement anophélien des îles Mascareignes est d'importation récente ; celui des Comores plus ancien est d'origine africaine. Les Seychelles se caractérisent par l'absence d'anophèles, les importations d'*An. gambiae* n'y ayant pas fait souche.

Région australasienne (ou océanienne)

Les flores et les faunes des îles du Pacifique à l'est de la ligne de Walace sont très différentes des flores et faunes d'Indonésie et d'Asie du Sud-Est. On a proposé différen-

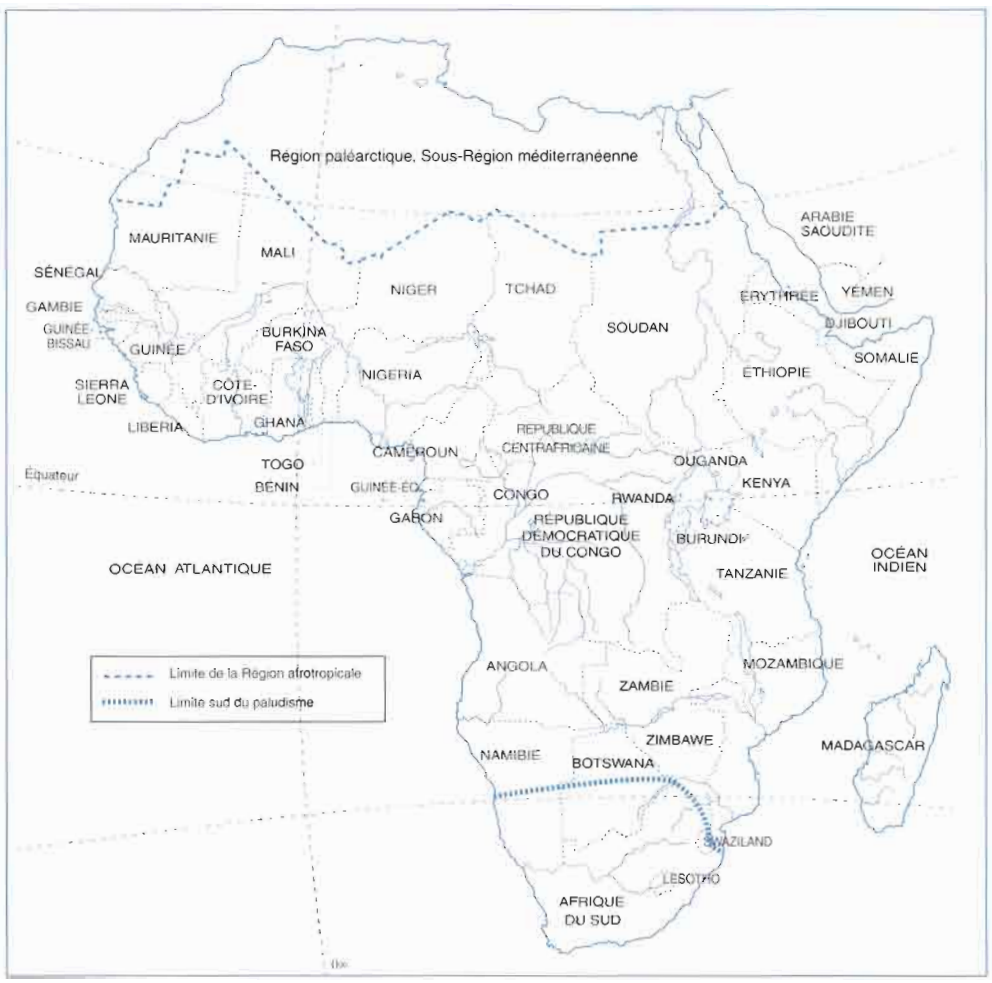


Figure 1.
La Région afrotropicale.

tes lignes de séparation suivant les groupes d'espèces considérées (*voir le chapitre* « Région australasienne »). En ce qui concerne les anophèles et le paludisme, la délimitation est très nette. Les anophèles qui caractérisent la région, à savoir le groupe *An. punctulatus*, se déploient depuis les Moluques jusqu'au Vanuatu en incluant la Nouvelle-Guinée, les îles Salomon et le nord de l'Australie (*Figure 2*). Dans cette partie du Pacifique, il n'y a pas de vecteurs autres que ceux appartenant à ce groupe. À l'est et au sud du Vanuatu, il est remarquable de constater l'absence déjà mentionnée d'anophèles, en Nouvelle-Calédonie, aux Fidji, dans les îles micronésiennes et polynésiennes et en Nouvelle-Zélande ; il y a d'autres espèces d'anophèles dans toute l'Australie mais elles ne sont pas des vecteurs de paludisme. Ce « blanc » dans la distribution de ce groupe zoologique est caractéristique du Pacifique central et oriental.

Région orientale

Trois entités ou sous-régions bien distinctes permettent un découpage de cette région (*Figure 3*) :

- la **Sous-Région indochinoise** occupée par le Viêtnam, le Laos, le Cambodge, la Thaïlande et le Myammar auxquels

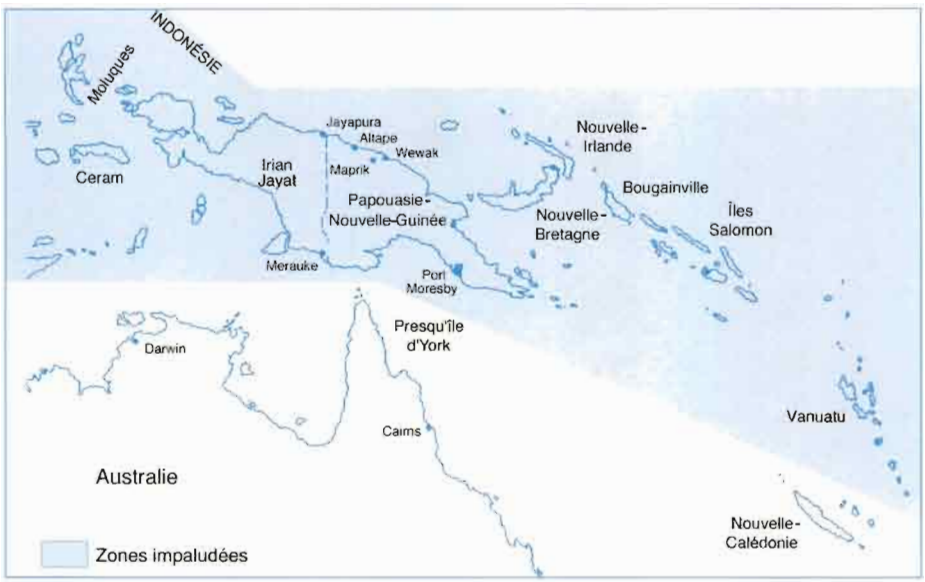


Figure 2.
La Région australasienne.

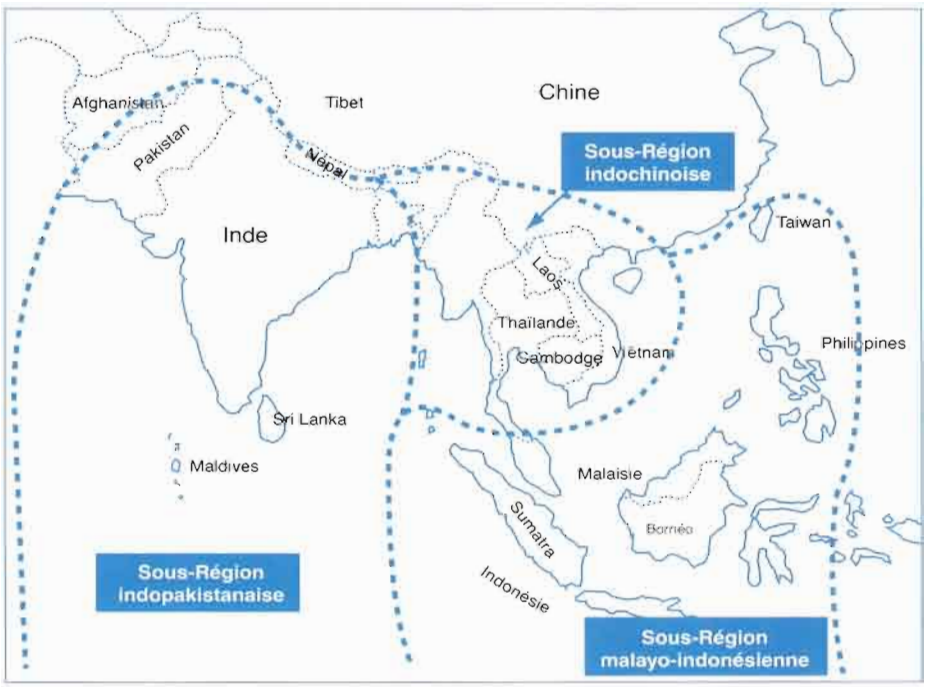


Figure 3.
La Région orientale

il faut joindre les provinces du Yunann, du Guangxi et d'Hainan en Chine du Sud, l'archipel des Ryu-Kyu au Japon, les États de l'Inde à l'est du Brahmapoutre, l'est du Bangladesh, et du Népal et le sud du Bhoutan. Le dénominateur commun de ces pays est la présence d'excellents vecteurs, les espèces des complexes *An. minimus* et *An. dirus*, à l'origine inféodées aux milieux forestiers ;

- la **Sous-Région malayo-indonésienne** comprend la Malaisie péninsulaire et les îles des Philippines, de Malaisie insulaire et d'Indonésie (à l'ouest des Moluques). Plusieurs espèces d'anophèles, avec des capacités vectorielles très variables, ont été impliquées dans les différentes îles et seul *An. sundaicus* a une distribution côtière constante en dehors des Philippines ;
- la **Sous-Région indopakistanaise** s'étend sur la péninsule Indienne à l'ouest du Brahmapoutre jusqu'à l'Hindu Kush en Afghanistan. On y rattache l'ouest du Bangladesh, l'île de Sri Lanka et l'archipel des Maldives. Les vecteurs sont *An. stephensi* et des espèces des complexes *An. culicifacies* et *An. fluviatilis*. Ces trois espèces dépassent la Région orientale et s'étendent sur les régions subtropicales de la Région paléarctique en Afghanistan, en Iran, en Irak et dans les pays du sud de la péninsule Arabique.

Région paléarctique

C'est la plus vaste des régions biogéographiques. Du nord au sud, elle s'étend de l'océan Glacial Arctique aux déserts du Sahara et à la chaîne de l'Himalaya, d'ouest en est, elle couvre la majeure partie des terres de l'hémisphère nord de l'Atlantique au Pacifique (*Figure 4*). Nous distinguerons quatre sous-régions :

- la **Sous-Région eurosibérienne** où l'on peut identifier les **zones sous influence atlantique de l'Europe de l'Ouest**, les **péninsules Méditerranéennes** (Ibérie, Italie et îles, Balkans), les **zones continentales d'Europe de l'Est et de Sibérie** et **les États du Caucase**. Les vecteurs sont ou étaient les espèces du complexe *An. maculipennis* : *An. labranchiae, An. sacharovi, An. atroparvus, An. messae* et *An. superpictus* ;
- la **Sous-Région méditerranéenne** avec le Maghreb et le nord du Sahara en Afrique, les régions du Levant et la Turquie en Méditerranée orientale ; les vecteurs sont *An. labranchiae* à l'ouest, *An. sacharovi* à l'est et *An. sergenti* dans les déserts ;
- la **Sous-Région arabo-iranienne** (arabopersique), avec la péninsule Arabique (sauf la partie afrotropicale du sud-ouest), la Mésopotamie et les plateaux d'Asie antérieure (Irak, Iran, Afghanistan) et l'Asie centrale qui recouvre les ex-républiques soviétiques d'Asie centrale et l'ouest de la Chine (Xinjiang). C'est une sous-région de transition, où se trouvent des vecteurs d'origine indopakistanaise dans le sud (*An. culicifacies, An. stephensi, An. fluviatilis*) et des vecteurs paléarctiques dans le nord (*An. sacharovi, An. superpictus*). C'est pourquoi Macdonald (1957) l'avait incluse dans une Région indo-iranienne ;
- la **Sous-Région chinoise**, avec toute la Chine (sauf les provinces du sud déjà citées et le Xinjiang), la Corée, le Japon, Taiwan et la partie extrême orientale de la Sibérie (province maritime) ; les vecteurs sont *An. sinensis* dans toute la sous-région et *An. anthropophagus* au sud du 35e parallèle.

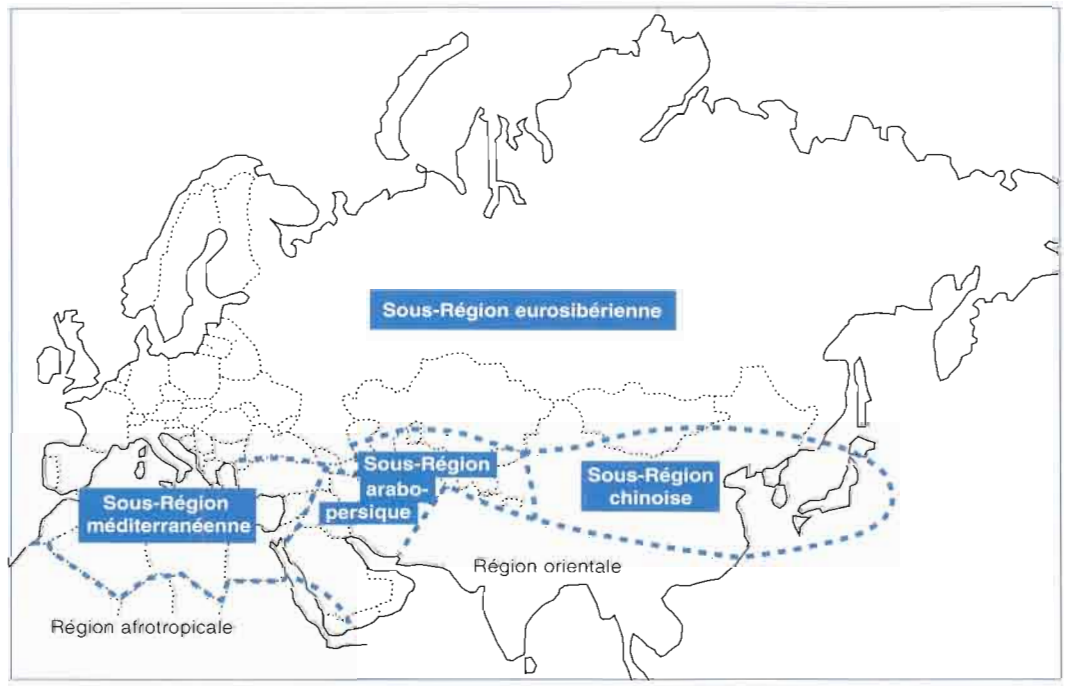


Figure 4. *La Région paléarctique.*



Figure 5. *Les Régions américaines.*

Régions américaines

La division entre Région néarctique et Région néotropicale n'est pas très nette en ce qui concerne les vecteurs. Aussi proposons-nous de regrouper l'ensemble des Amériques en trois sous-régions (*Figure 5*) :

- la **Région nord-américaine** : elle comprend le Canada, les États-Unis et le Mexique au nord de l'isthme de Tehuantepec. Les vecteurs appartiennent au complexe *An. maculipennis* comme en Europe ;
- l'**Amérique centrale et la Caraïbe** : on y inclut le sud du Mexique, tous les États d'Amérique centrale et les îles de la Caraïbe ainsi que le nord du Venezuela, de la Colombie, de l'Équateur (façade Pacifique de l'Amérique du Sud au nord et à l'ouest des Andes). L'anophèle qui caractérise cette sous-région est *An. albimanus*, un des deux vecteurs important du continent américain ;
- l'**Amérique du Sud** : on y distingue les régions andines, où le paludisme peut se transmettre jusqu'à plus de 2 700 m d'altitude grâce à *An. pseudopunctipennis* et le domaine amazonien jusqu'en Argentine ; *An. darlingi* est le principal vecteur.

Classement des régions

La **Région afrotropicale**, berceau de l'humanité occupe une place prééminente dans le paludisme. Dans ce continent, le paludisme est une composante de l'environnement plus encore qu'une maladie (Mouchet et Carnevale, 1988) ; dans les zones de paludisme stable, les hommes ne survivent que grâce à leur remarquable aptitude à développer des mécanismes de défense, groupés sous le nom bien imprécis d'immunité ou de prémunition (Sergent, 1950).

La **Région australasienne**, bien que géographiquement éloignée, est épidémiologiquement très proche de la précédente avec la présence d'un paludisme stable et d'une très forte prémunition chez les autochtones.

La **Région orientale** est marquée par le contraste entre les foyers hyperendémiques dans les régions forestières et chez les peuples minoritaires et la faible prévalence, voire l'absence, de paludisme dans les régions de plaine surpeuplées.

La **Région paléarctique**, et en particulier le Bassin méditerranéen, a été marquée par le paludisme tout au long de son histoire. Mais, depuis le début du XIX[e] siècle et surtout depuis l'arrivée du DDT en 1940, le paludisme est plus un événement historique qu'un problème de santé publique pour des pays qui ont des moyens suffisants pour préserver leur population. Aussi prend-on grand soin de signaler les réémergences de la maladie en Corée, dans le Caucase, en Turquie et au Tadjikistan.

Dans les **Amériques**, le paludisme, au moins celui provoqué par *P. falciparum*, est d'origine récente, importé par les esclaves amenés d'Afrique. L'ancienneté de la présence de *P. vivax* et *P. malariae* est sujette à discussion. La rapidité de la « capture » des plasmodies humaines par des anophèles autochtones qui n'avaient jamais eu de contact avec le parasite, est un phénomène tout à fait remarquable.

Le plan suivi, reflète l'importance du paludisme dans les diverses régions.

Région afrotropicale

Caractères dominants du paludisme dans la Région afrotropicale

Populations et États

La population des différents États totalise près de 600 millions de personnes (*Tableau I*) dont plus de 500 millions vivent dans des zones d'endémie palustre.

La majorité de l'Afrique est peuplée de Mélano-Africains, appartenant à de très nombreuses ethnies qui ont en commun de ne pas posséder l'antigène tissulaire Duffy et d'être réfractaires à *P. vivax* (*voir la partie* « Le paludisme, parasitose et maladie à transmission vectorielle).

Les Pygmées sont des Mélano-Africains de petite taille qui vivent dans la grande forêt et ses orées.

Les Sen, premiers occupants d'Afrique de l'Est et du Sud, constituent quelques groupes reliques en Tanzanie (Hamza), en Namibie, au Botswana et en Afrique du Sud (réunis sous le nom de Bushmen).

Sur les bordures du Sahara, la présence des Berbéroïdes (Touareg et Maures) serait aussi ancienne que celle des Mélano-Africains. Les Yéménites, des Sémites, se sont établis sur les plateaux abyssins, vers 600 av. J.-C. ; les Indonésiens ont peuplé Madagascar à partir du début de l'ère chrétienne ; les Boers ont envahis l'Afrique du Sud à partir du XVII^{e} siècle. Tous ces envahisseurs ont évité les régions à très forte endémicité.

L'Afrique, jusqu'au XIX^{e} siècle, a évolué en vase clos, protégée des invasions étrangères par l'omniprésence d'un paludisme stable qui en interdisait l'accès aux non-immuns.

Grâce à leur remarquable capacité à développer une forte prémunition, les Africains, non seulement survivent dans un environnement de surinfection palustre, mais manifestent un des plus hauts taux de croissance du monde, en dépit de la forte mortalité infantile.

Actuellement, la plupart des pays d'Afrique font partie des plus pauvres du monde. Seuls quelques États sont en mesure de supporter les charges d'une lutte antipaludique organisée et la plupart doivent faire appel à des aides extérieures.

Orographie, climats, végétation et faune

L'Afrique constitue un continent compact. Il résulte d'un morcellement du continent de Gondwana qui, jusqu'au primaire, réunissait l'Amérique du Sud, l'Afrique, Madagascar, l'Inde, l'Australie et l'Antarctique. Un passage entre l'Afrique et Madagascar persista probablement pendant toute l'ère secondaire, expliquant la présence dans la grande île de restes fossiles de dinosauriens (*Bothriospondylus madagascariensis*) au jurassique moyen et au crétacé supérieur. Madagascar s'est définitivement séparée de l'Afrique à une période estimée entre 65 et 100 millions d'années.

Les derniers grands mouvements tectoniques du tertiaire sont à l'origine de la vallée du Rift et de la mer Rouge qui a rejeté une partie de l'Afrique vers l'Arabie en même temps que se formaient les Grands Lacs. Le socle (birimien ancien), riche en minéraux, s'est surélevé le long des côtes d'Afrique de l'Ouest, délimitant des bassins intérieurs : Niger-Tchad au nord (Paléotchad), cuvette congolaise au centre, cuvette du Botswana au sud où s'épandent respectivement le Chari, le Congo et l'Okawango. Les fleuves se fraient un passage difficile vers l'Atlantique (Niger, Congo, Sanaga), plus aisé vers l'océan Indien (Zambèze) et vers la Méditerranée au nord (Nil). Des remaniements volcaniques en Afrique de l'Est ont créé le mont Kenya, le Kilimandjaro, l'Elgon, le Rwenzori et, en Afrique de l'Ouest, plus récemment, le mont Cameroun.

L'Afrique présente symétriquement, de part et d'autre de l'équateur, des successions de zones climatiques allant des climats équatoriaux tétraoriques (quatre saisons) aux climats tropicaux (deux saisons, sèche et humide) jusqu'aux déserts du Sahara au nord, du Kalahari au sud. Cette succession de zones climatiques, très nette dans l'hé-

Tableau I. Population et superficie des États de la Région afrotropicale (d'après *L'état du Monde*).

États	Superficie (km²)	Population
Afrique de l'Ouest		
Bénin	112 622	5,8 M
Burkina Faso	274 200	11,3 M
Cap-Vert	4 030	0,4 M
Côte-d'Ivoire	322 462	14,3 M
Gambie	11 300	1,2 M
Ghana	238 537	19,2 M
Guinée (Rép.)	245 860	7,3 M
Guinée-Bissau	36 120	1,2 M
Liberia	111 370	2,7 M
Mali	1 240 000	10,7 M
Mauritanie	1 030 700	2,5 M
Niger	1 267 000	10,0 M
Nigeria	923 768	106,4 M
Sénégal	196 200	9,0 M
Sierra Leone	71 746	4,6 M
Tchad	1 284 200	7,3 M
Togo	56 000	4,4 M
Afrique centrale		
Burundi	27 830	6,5 M
Cameroun	475 440	13,3 M
Centrafricaine (Rep.)	622 980	3,5 M
Congo Brazzaville	342 000	2,8 M
RD Congo	2 345 409	49,1 M
Gabon	167 670	1,2 M
Guinée équatoriale	28 050	0,4 M
Rwanda	26 340	6,6 M
Sao Tomé-et-Principe	960	0,14 M

États	Superficie (km²)	Population
Afrique de l'Est		
Djibouti	23 200	0,6 M
Erythrée	121 144	3,6 M
Ethiopie	1 097 900	59,6 M
Kenya	582 640	29,0 M
Ouganda	236 040	20,5 M
Somalie	637 660	9,3 M
Soudan	2 505 810	28,3 M
Tanzanie	945 090	32,1 M
Afrique australe		
Afrique du Sud	1 221 037	39,4 M
Angola	1 246 700	12,0 M
Botswana	600 372	1,6 M
Lesotho	30 350	2,0 M
Malawi	118 480	10,3 M
Mozambique	783 080	18,9 M
Namibie	824 790	1,6 M
Swaziland	17 360	0,95 M
Zambie	752 610	8,8 M
Zimbabwe	390 580	11,4 M
Iles océan Indien		
Comores	2 170	0,65 M
Madagascar	587 040	15,0 M
Maurice	2 045	1,2 M
Mayotte	1 000	0,16 M
Réunion	2 200	0,7 M
Seychelles	208	0,076 M

misphère nord, est modifiée en Afrique de l'Est et du Sud par l'altitude qui infléchit les divisions latitudinales. Par exemple, les plateaux du Zimbabwe et de Zambie ne sont pas les homologues du Sahel car l'altitude provoque un refroidissement, avec des gelées hivernales au-dessus de 1 500 m.

Les mêmes zones climatiques se retrouvent à Madagascar avec une côte orientale équatoriale, une côte occidentale tropicale, un sud aride quasi sahélien et un plateau au climat très voisin de ceux de l'Afrique australe.

La végétation présente la même stratification nord-sud que le climat (*Figure 1*) :

- la forêt équatoriale (ou ce qu'il en reste) le long du golfe de Guinée, puis dans le massif centro-africain : sud du Cameroun, Gabon, Congo (Brazzaville), République centrafricaine, centre et nord de la République démocratique du Congo jusqu'à l'ouest de l'Ouganda (forêt de Semliki) ;
- les savanes humides, guinéennes puis soudaniennes, avec une pluviométrie supérieure à 800-1 000 mm, une saison sèche et une saison des pluies de six mois ou plus. Ce sont les zones les plus peuplées de l'Afrique dans lesquelles domine la culture des mils ;
- les savanes sèches (< 500 mm) puis les steppes sahélo-sahariennes (< 200 mm) terres d'élevage et, enfin, le désert (< 100 mm) ;
- les plateaux du cône sud (République démocratique du Congo, Zimbabwe, Zambie, Botswana, Malawi, Afrique du Sud) sont couverts de savanes sèches et/ou de steppes. Les grandes variations annuelles de pluviométrie transforment les paysages d'une année à l'autre ;
- les plateaux de Madagascar sont couverts d'une steppe herbeuse clairsemée où les rizières occupent les dépressions ou les cuvettes ;
- les zones de montagne d'Afrique de l'Est, initialement couvertes de forêt d'altitude, ont été, en grande partie,

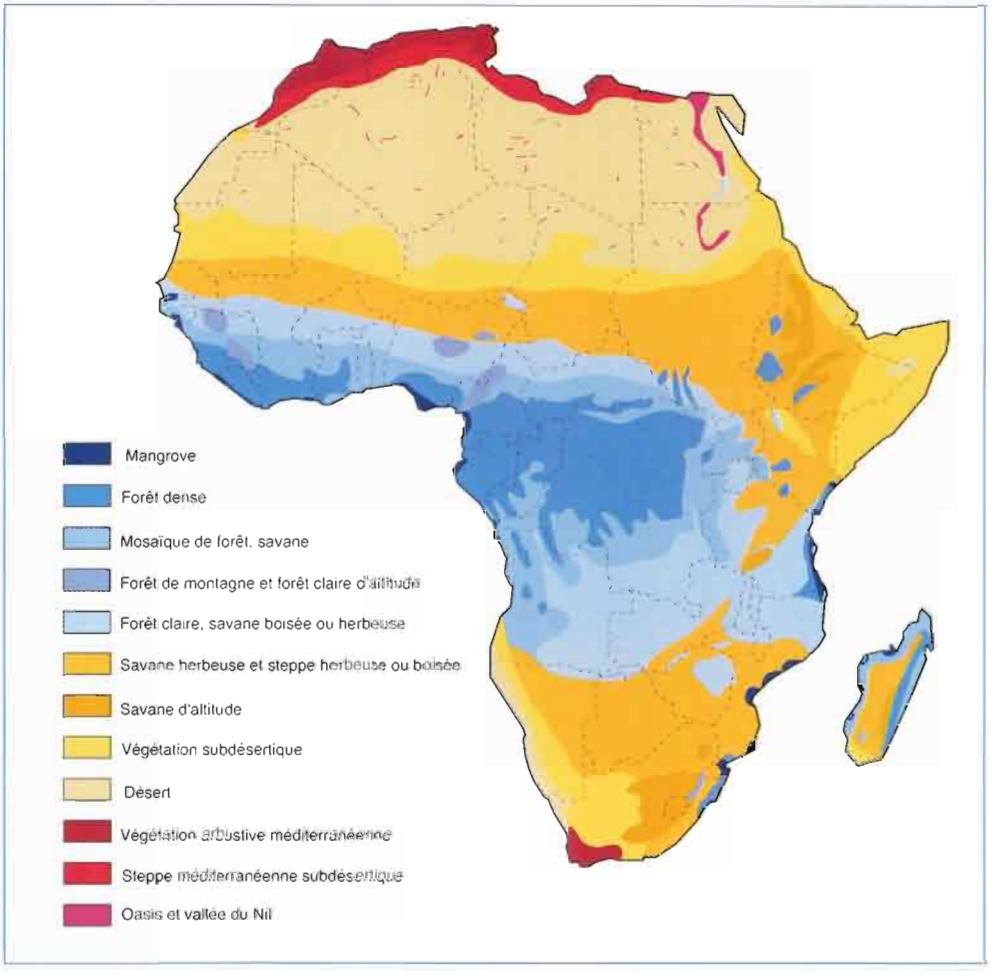


Figure 1. *La végétation en Afrique (d'après Mouchet et al., 1993b).*

défrichées pour l'élevage, la culture des bananes et les plantations de thé ; dans les vallées, les marais de papyrus sont remplacés par des cultures.

La faune est bien individualisée des autres régions biogéographiques. Les ongulés (éléphants, girafes, rhinocéros, antilopes), naguère pullulants, ont été massacrés par une chasse inconsidérée et de nombreuses espèces ne survivent que dans des réserves. L'homme n'a pas ménagé ses proches parents, les anthropoïdes (chimpanzés bonobos et gorilles), issus du même tronc africain que les hominiés.

La faune entomologique est d'une richesse exceptionnelle, en particulier en ce qui concerne les vecteurs : glossines vecteurs de la maladie du sommeil, chrysops vecteurs de la loase, simulies du complexe *Damnosum* vecteurs de l'onchocercose, divers Aedes (*Stegomyia* et *Diceromya*) vecteurs de la fièvre jaune et de la dengue, culex et anophèles, vecteurs des filarioses et du paludisme. Nulle part ailleurs ne se rencontre pareille panoplie de vecteurs et nulle part ailleurs les maladies parasitaires et virales n'ont marqué l'évolution d'un continent d'une telle empreinte.

Dans l'île de Madagascar, la plupart des espèces animales et végétales étaient endémiques, présentes bien avant l'arrivée de l'homme. Il y a treize espèces d'anophèles endémiques mais la plupart des vecteurs, les membres du complexe *An. gambiae* et du groupe *An. funestus*, sont arrivés dans l'île à une date récente, comme en témoigne la grande parenté, si ce n'est la similitude, des formes de l'île et du continent (*voir plus loin*).

Vecteurs du paludisme

Les vecteurs du paludisme dans la Région afrotropicale ne sont pas très nombreux, une douzaine d'espèces seulement (*Tableau II*), mais ils sont d'une efficacité redoutable. Ils couvrent d'un réseau dense toute la région à l'exception de quelques sommets au-dessus de 2 000 m et l'extrême sud du continent. Tout habitant de la région est exposé au paludisme, au moins à une période de l'année et ce de sa naissance à sa mort (Mouchet et Carnevale, 1988).

Tableau II. Les vecteurs du paludisme en Région afrotropicale.

Espèce	Compétence vectorielle	Répartition
An. gambiae s.s.	+++	Toute la région sauf la Corne de l'Afrique
An. arabiensis	++ ou +	Toute la région – Rare ou absent en forêt
An. melas	++	Côte occidentale
An. merus	+	Côte orientale
An. funestus	+++	Toute la région
An. nili	+++	Au sud du 12e parallèle
An. moucheti	+++	Bloc forestier centrafricain
An. mascarensis	++	Endémique localisé à Madasgascar
An. paludis	++	Vecteur seulement en Afrique centrale
An. pharoensis	+	Afrique de l'Ouest et de l'Est
An. culicifacies	+	Côte d'Erythrée
An. brunnipes	±	Kinshasa
An. hargreavesi	±	Ghana
An. dthali	±	Côte du Soudan

+++ : très bons vecteurs ; ++ : bons vecteurs, éventuellement localisés ; + : vecteurs secondaires ; ± : vecteurs douteux
Les espèces non vecteurs du complexe *An. gambiae* ne figurent pas dans cette liste

Complexe *Anopheles gambiae*

Dans l'état actuel de la taxonomie, le complexe *An. gambiae* est divisé en sept espèces, deux inféodées aux eaux saumâtres et cinq aux eaux douces (*Figure 2*).

- Espèces d'eau douce :
- *An. gambiae sensu stricto* Giles, 1902,
- *An. arabiensis* Patton, 1905,
- *An. quadriannulatus* Theobald, 1911,
- *An. quadrimaculatus* Hunt *et al.*, 1998,
- *An. bwambae* White, 1985 ;
- Espèces d'eau saumâtre :
- *An. melas* Theobald, 1903,
- *An. merus* Donitz, 1902.

Les deux espèces d'eau saumâtre, très semblables entre elles, se distinguent des espèces d'eau douce par des caractères morphologiques des palpes de la femelle et du pecten des larves. On peut également, depuis peu, différencier *An. arabiensis* de *An. gambiae s.s.* par des caractères morphométriques plus ou moins statistiques, à savoir la taille légèrement plus grande de la première espèce (Petrarca *et al.*, 1998). À Madagascar, Chauvet (1969), a pu séparer les deux espèces par la chétotaxie des larves.

Mais la méthode la plus sûre pour identifier les différents taxons reste l'examen cytogénétique des chromosomes polytènes des glandes salivaires des larves et ceux des cellules nourricières des follicules ovariens ou l'analyse de l'ADN par PCR (*polymerase chain reaction*). En effet, le fort degré de polymorphisme trouvé dans la région IGS (*Intergenic spacer*), située sur l'ADNr (ADN ribosomal), a permis de différencier les cinq espèces les plus répandues du complexe *An. gambiae*, par PCR multiplexe (Scott *et al.*, 1993). Cette méthode, relativement simple, permet l'identification de chaque spécimen séparément, à partir de peu de matériel (pattes d'anophèle, par exemple) congelé ou séché, même conservé depuis plusieurs années, avec l'avantage de pouvoir s'effectuer sans étape préalable d'extraction de l'ADN.

Les gîtes des espèces dulcaquicoles sont constitués par des collections d'eau de pluies ensoleillées, sans végétation, des ornières ou empreintes de sabot et des mares résiduelles lors de la décrue des cours d'eau. Les gîtes anthropiques sont les surfaces irriguées, les barrages, les fosses d'emprunt de terre, etc.

Les gîtes des espèces d'eau saumâtre, également ensoleillés, sont les eaux résiduelles des grandes marées et aussi la submersion des plaques de sel lors des pluies comme les « tales » au Sénégal. En Afrique du Sud, au Mozambique et à Madagascar, *An. merus* colonise des gîtes établis sur des terrains salés, assez loin des côtes. Une carte de répartition des diverses espèces du complexe *An. gambiae* a été publiée par Coetzee *et al.* (2000).

Anopheles gambiae s.s. *Giles 1902*

D'après des critères cytogénétiques *An. gambiae s.s.* (= *An. gambiae* A) a été scindé en cinq formes chromosomiques : « Forêt », « Bamako », « Savane », « Mopti », « Bissau » (Coluzzi *et al.*, 1985). Depuis, des techniques

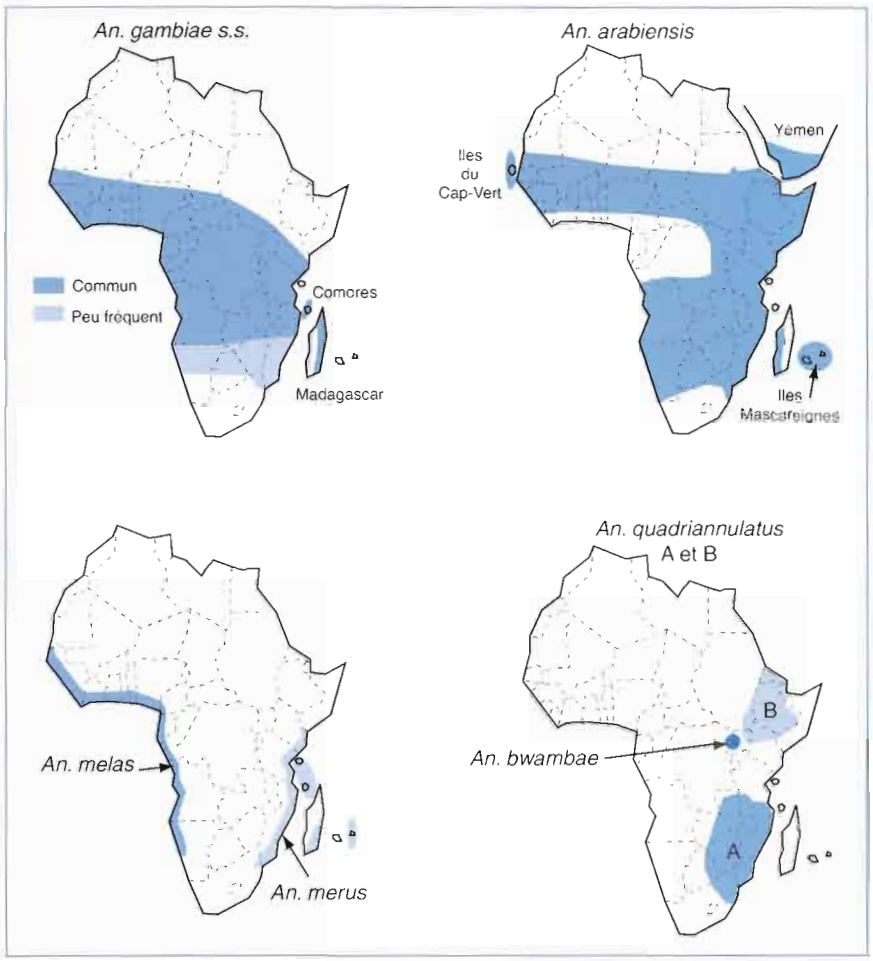


Figure 2.
Distribution des espèces du complexe Gambiae.

moléculaires ont été développées pour identifier les formes « Mopti » et « Savane » ou « Bamako » par RFLP-PCR (*Restriction fragment length polymorphism-PCR*) de l'IGS (Favia *et al.*, 1997) ou par PCR de l'ITS (*Internal transcribed spacer*) (Favia *et al.*, 2001). Les formes chromosomiques sont de véritables marqueurs écologiques. La forme « Mopti », adaptée aux zones inondables et aux rizières d'Afrique de l'Ouest, est associée à une faible endémicité palustre, sur la boucle du Niger ; on avait même envisagé d'en faire une espèce à part entière.

À partir de 2001, la taxonomie d'*An. gambiae s.s.* s'est compliquée avec la division de l'espèce en deux formes moléculaires M et S (Della Torre *et al.*, 2001 ; Gentile *et al.*, 2001) indépendantes des formes chromosomiques. Au Mali, les formes « Mopti » ont un profil M et les formes « Savane » et « Bamako » un profil S. Au Sud-Cameroun, la forme « Forêt » se répartit en S et M. Le type S est seul présent en Afrique de l'Est et à Madagascar (Fontenille *et al.*, 2003).

An. gambiae s.s. (*Figures 2 et 3*) occupe la plus grande partie de la Région afrotropicale à l'exclusion de la Corne de l'Afrique et de la péninsule Arabique (Gillies et Coetzee, 1987). Dans le Sahel, il est peu fréquent au-dessus de l'isohyète des 500 mm (Faye *et al.*, 1995b ; Julvez *et al.*, 1998) sauf la forme « Mopti » qui pénètre dans le Sahara malien (Doumbo *et al.*, 1999). Au sud du 15e parallèle, il est rare en Afrique du Sud, au Swaziland, au Botswana et en Namibie (Coetzee *et al.*, 1993). Au Mozambique, il est peu fréquent dans le sud, mais largement dominant dans le nord (Crook *et al.*, 1994) ainsi que sur les côtes tanzaniennes et kenyanes.

Dans toutes les régions forestières d'Afrique centrale et occidentale, c'est l'espèce presque exclusive représentée par la forme « Forêt ». Il est aussi dominant dans les savanes humides d'Afrique de l'Ouest.

Sur les plateaux d'Afrique de l'Est, au sud du Congo, d'Angola et de Zambie, *An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis* sont largement mélangées suivant les caractéristiques écologiques locales. Dans les hautes terres du Kenya (Nandi), d'Ouganda (Kigezi), du Rwanda, du Burundi, du Congo et de Tanzanie jusqu'à 1 800-2 000 m, *An. gambiae s.s.* occupe les vallées, en particulier après le défrichage des papyrus (White, 1972 ; Mouchet *et al.*, 1998) alors que les terres rizicoles plus basses (900 m) sont peuplées d'*An. arabiensis*, au Burundi (Coosemans, 1985) et au Kenya (White, 1972).

An. gambiae s.s. est l'espèce dominante de la côte est et nord de Madagascar ; moins fréquente sur la côte ouest, pratiquement absente dans le sud et sur les plateaux (Mouchet *et al.*, 1993a). Dans les Comores et dans les îles de l'Atlantique à Sao Tomé et à Malabo, *An. gambiae s.s.* est la seule espèce dulcaquicole du complexe

Les préférences trophiques varient suivant l'environnement et les hôtes disponibles. Dans la région forestière du Cameroun, la forme « Forêt », seule présente, se nourrissait sur l'homme à plus de 90 % (*Figure 4*). La sélection trophique reflétait probablement l'absence de bovins et la rareté des antilopes en forêt (Livadas *et al.*, 1958). Bien qu'*An. gambiae s.s.* soit très primatophile, il n'est pas vecteur des *Plasmodium* des anthropoïdes car il ne pénètre pas sous le couvert forestier où se tiennent ces animaux. Dans la grande forêt au couvert ininterrompu, les seuls gîtes naturels sont les lits des cours d'eau à l'étiage (Mouchet, 1962).

Dans les zones de savanes où se succèdent et se mêlent les formes « Forêt » et « Savane », *An. gambiae* s.s. se montre de plus en plus zoophile à mesure que la densité du bétail augmente. Certains spécimens piquent indifféremment homme et bétail (*Figure 5*). Au Burkina Faso par exemple, des spécimens gorgés sur bétail étaient porteurs de sporozoïtes humains, ce qui témoignait de leur éclectisme alimentaire (Choumara *et al.*, 1959).

L'endophilie d'*An. gambiae s.s.* est un sujet contesté à relier à la présence des différents cytotypes. Dans les régions de forêt de la côte orientale de Madagascar (Chauvet, 1969) et du sud du Cameroun (Mouchet et Gariou, 1957), la plupart des femelles quittaient les maisons où elles avaient piqué au cours de la nuit ou le matin suivant. Dans la région de Maroua au Cameroun et au Burkina Faso, la plupart passaient au moins 24 heures dans les maisons où elles s'étaient nourries (Cavalié et Mouchet, 1961 ; Choumara *et al.*, 1959).

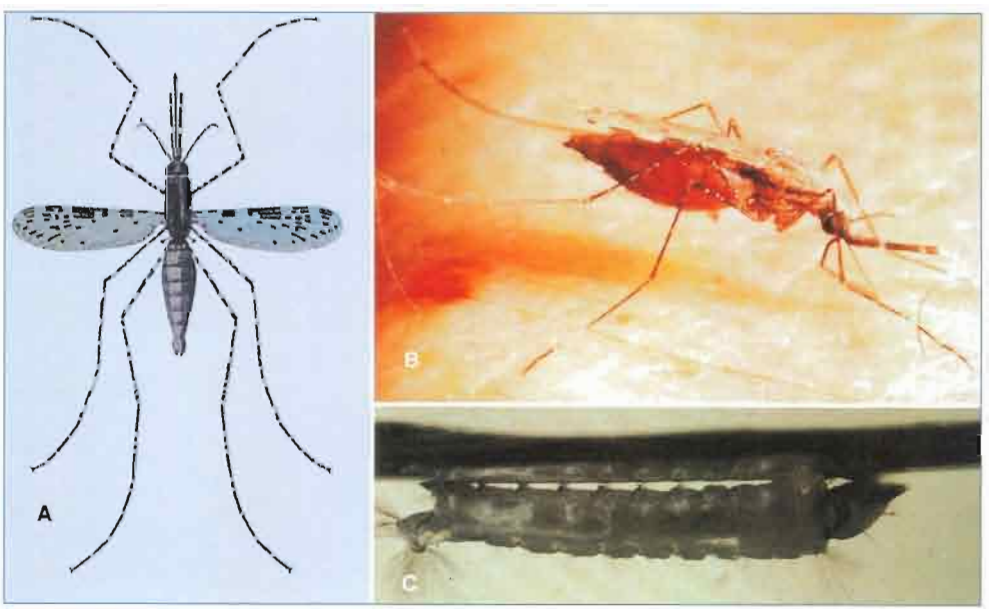


Figure 3.
A. An. gambiae s.s. *femelle forme « Forêt » (cliché* ORSTOM in *Mouchet* et al., *1998).*
B. *Spécimen femelle en train de piquer (cliché Hervy* in *Danis et Mouchet, 1991).*
C. *Larve d'*An. gambiae *respirant à l'interface eau-air (cliché Hervy* in *Danis et Mouchet, 1991).*



Figure 4. *Gîtes à* An. gambiae *en forêt (clichés Mouchet).*

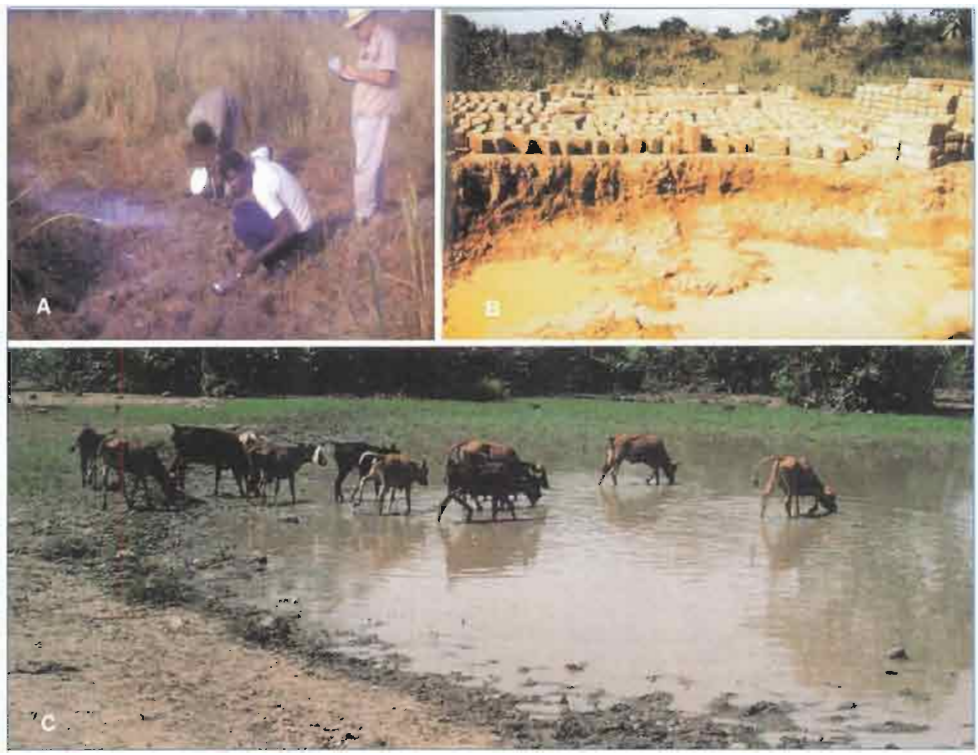


Figure 5.
Gîtes à An. gambiae *en savane .*
A. *Empreintes de pas au Nigeria (cliché Mouchet).*
B. *Briqueterie au Burkina Faso (cliché Hervy* in *Danis et Mouchet, 1991).*
C. *Empreintes de pas de bétail près de Bamako* (in *Touré* et al., *1998).*

An. gambiae s.s. est considéré comme un des meilleurs, sinon le meilleur vecteur du monde, avec les indices sporozoïtiques (Is) en général supérieurs à 3 %, atteignant 10 % en Ouganda, à 1 700 m d'altitude (Mouchet *et al.*, 1998). Une parenthèse doit être ouverte pour la forme « Mopti » qui présentait dans les zones rizicoles du Burkina Faso un Is inférieur à 1 % (Robert *et al.*, 1988b).

Anopheles arabiensis *Patton 1905*

An. arabiensis (ancien *An. gambiae* B) est distribué dans toutes les zones de savane et de steppe de la Région afrotropicale (*Figure 2*). Il est généralement absent de la forêt bien qu'il ait colonisé certaines grandes villes du Nigeria comme Benin City (Coluzzi *et al.*, 1979) où il est entouré d'*An. gambiae s.s.* en dehors de la ville (forêt ou brousse). C'est la seule espèce dulçaquicole anthropophile du complexe dans la Corne de l'Afrique et dans le sud-ouest de la péninsule Arabique. Contrairement à *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis* n'a pas été divisé en formes génétiquement séparées. Les spécimens de Madagascar, par exemple, ne sont pas séparés de ceux d'Afrique de l'Est. Mais les études de biologie moléculaire ont fait ressortir un fort polymorphisme dans et entre les diverses populations. Sur un transect de 4 500 km entre le Mozambique et le Soudan, des différences significatives ont été observées dans la fréquence des génotypes dans les populations séparées de plus de 200 km (Donnelly et Townson, 2000). Les populations du Soudan sont plus proches de celles d'Afrique de l'Ouest que de celles d'Afrique orientale, à l'est de la vallée du Rift (Petrarca *et al.*, 2000). De fortes différences génétiques ont été constatées entre les populations d'*An. arabiensis* du Sénégal, d'une part, de Madagascar, la Réunion et Maurice, d'autre part ; le *pool* génique de ces dernières pourrait avoir été homogénéisé par des migrations anthropiquement assistées (Simard *et al.*, 1999).

Les zones de recouvrement entre *An. arabiensis* et *An. gambiae s.s.* (surtout forme « Savane ») s'étendent sur presque toutes les zones de savanes d'Afrique de l'Ouest, de l'Est et du Cône Sud. La proportion d'*An. arabiensis* par rapport à *An. gambiae s.s.* augmente à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur et des blocs forestiers. De plus, des variations saisonnières de fréquence des deux espèces ont été observées. Au Burkina Faso (Coz, 1973b), la proportion relative des *An. gambiae s.s.* augmentait en saison des pluies et diminuait en saison sèche.

An. arabiensis est bien adapté aux climats secs dans le nord Sahel où il se rencontre jusque dans les oasis de l'Aïr (Niger). Le problème de sa survie dans les régions sèches reste entier. Dans le nord du Nigeria, du Cameroun, du Niger et du Sénégal, des petites populations persistaient en des sites privilégiés (sources, mares permanentes, etc.) (Cavalié et Mouchet, 1961 ; Hamon *et al.*, 1965). Dans ces régions, des études génétiques ont montré que les populations anophéliennes persistaient dans les mêmes localités d'une année à l'autre (Taylor *et al.*, 1993 ; Simard *et al.*, 2000).

Seuls Omer et Cloudsley-Thompson (1968, 1970) ont observé des femelles hibernant ou estivant, suivant le point de vue, dans les maisons habitées ou abandonnées, les

terriers, les crevasses du sol, au Soudan, à 20 km à l'ouest du Nil. Malgré de nombreuses recherches, personne n'a pu observer à nouveau ce phénomène. Mais au bord du Nil, à 20 km de là, *An. arabiensis* était présent et actif toute l'année ; ses gîtes étaient les mares résiduelles après les pluies (Dunkeen et Omer, 1986).

En revanche, en bordure du Sahara où il se passe plusieurs années sans pleuvoir, on a pu observer la présence d'*An. arabiensis* dans le Tagant, en Mauritanie, après deux ans d'absence, alors que les derniers gîtes permanents se trouvaient à 300 km plus au sud. Au Niger, en 1990, une poussée de paludisme de plusieurs centaines de cas apparut dans l'oasis de Bilma (Develoux *et al.*, 1994), à plus de 500 km des gîtes les plus proches. L'épidémie disparut spontanément. De même, *An. gambiae* (*An. arabiensis*) fut récolté dans l'oasis de Faya-Largeau au Tchad (Rioux *et al.*, 1961) mais il semblait avoir disparu de cette localité l'année suivante (Saugrain et Taufflieb, 1960). Une hypothèse plausible serait l'existence de migrations sud-ouest/nord-ouest, d'anophèles lors de la remontée du front de convergence intertropical. Certaines années, comme 1990, ce front dépasse effectivement Bilma. Il pourrait s'agir de migrations assistées par les vents de mousson en début de saison des pluies comme celles observées chez *Simulim damnosum s.l.* Les Touareg ont constaté une augmentation brutale du nombre de moustiques lors de la remontée du front et de l'inversion des vents (Robert, comm. pers.) La persistance des populations résiduelles pendant deux à trois années successives sans pluie paraît improbable.

An. arabiensis est considérée comme une espèce beaucoup moins anthropophile qu'*An. gambiae s.s.* Dans la zone sahélo-soudanienne, il prenait plus de 50 % de ses repas de sang sur bœuf. À Madagascar, sa zoophilie dépassait 90 % sur les plateaux ; il se reposait dans les étables (Laventure *et al.*, 1996). Mais au Sénégal, dans des conditions d'accès à l'hôte identiques, il s'attaquait à l'homme aussi bien qu'au bétail (Diatta *et al.*, 1998). Il y a donc des différences de comportement assez importantes suivant les régions et les environnements.

L'endophilie de cette espèce est également très variable d'une région à l'autre. Sur les plateaux malgaches (Laventure *et al.*, 1996), il se trouvait surtout dans les abris animaux. Dans le Sahel, il était franchement endophile. Dans les régions où les gens couchaient dehors, au nord du Sénégal (et dans tout le Sahel en fin de saison sèche), il se réfugiait même, le jour, dans les maisons (Faye *et al.*, 1997). Au Burundi, dans l'Imbo, Smits *et al.* (1996) ont associé endophilie et endophagie à la fréquence allozymique du locus Mdh-2. Les populations de cette région étaient cependant panmictiques.

An. arabiensis est généralement considéré comme un bon vecteur bien que sa compétence vectorielle soit intrinsèquement inférieure de moitié à celle d'*An. gambiae s.s.* (Lemasson *et al.*, 1992). Son Is, souvent supérieur à 1 % (Sahel sénégalais), peut être beaucoup plus bas ; sur les plateaux de Madagascar, il était très exophile et zoophile avec un Is inférieur à 0,5 % (Ralisoa Randrianasolo et Coluzzi, 1987) ; sur la côte occidentale du même pays, son Is n'était que de 0,1 (Coz, comm. pers.). Sur le plateau du sud-ouest du Kenya, autour de Kisumu, les Is d'*An. gambiae s.s.* et d'*An. arabiensis* étaient quasi identiques là où les deux espèces étaient également très anthropophiles (Joshi *et al.*, 1975). Mais dans les environnements où *An. arabiensis* était peu anthropophile (39 % de repas sur homme) et où *An. gambiae s.s.* était très anthropophile (98 % de repas sur homme) les Is étaient respectivement de 0,3 % et 5,3 % (Highton *et al.*, 1979). La compétence vectorielle pourrait être considérée comme un variable intraspécifique (Coosemans *et al.*, 1992).

Apparemment, dans les populations naturelles d'*An. gambiae s.l.*, il n'y a pas de spécimens naturellement réfractaires aux *Plasmodium*. C'est tout au moins ce qui ressort d'une étude menée au Burkina Faso (Coosemans *et al.*, 1998).

An. arabiensis, quand il est l'espèce dominante, est le plus souvent associé à un paludisme instable dans le Cône Sud, la Corne de l'Afrique, les plateaux de Madagascar, ainsi que sur la bordure saharienne; c'est dans ces régions que se produisent les épidémies les plus sévères du continent.

Anopheles merus *Dönitz 1902* et Anopheles melas *Theobald 1903*

Les deux espèces d'eau saumâtre sont si proches l'une de l'autre d'après les caractères morphologiques et cytogénétiques que la question de leur identité a été et reste posée.

An. merus occupe les côtes de l'Afrique de l'Est, de la Somalie à l'Afrique du Sud ainsi que les côtes des Comores, de Maurice et de Madagascar (*Figure 2*). Il a été rencontré à l'intérieur, assez loin de la mer en Afrique du Sud, au Swaziland, au Zimbabwe, en Tanzanie et dans les lacs salés de la vallée du Rift (Coetzee *et al.*, 2000). Dans le sud de Madagascar, il était très abondant à 50 km des côtes (Marrama, 1999), mais les gîtes larvaires les plus importants se trouvaient dans la mangrove à Avicennia et également dans les trous de crabes, à Mohéli, Comores (Blanchy *et al.*, 1987) et à Zanzibar. Les larves supportent bien l'eau douce et peuvent être élevées dans ce milieu. C'est un vecteur démontré de paludisme et de filariose de Bancroft sur la côte kenyane (Mosha et Petrarca, 1983). Bien que Pringle (1962) ait montré qu'il était réceptif à l'infection palustre sur la côte tanzanienne, son Is était nul comparé aux 9 % chez *An. gambiae s.s.* (Muirhead-Thompson, 1951) ; à Madagascar, aucun des spécimens récoltés ne contenait de protéines circumsporozoïtiques sur plus de deux cents exemplaires (Marrama, 1999).

An. melas, l'homologue de l'espèce précédente sur la côte ouest, étend son aire de répartition sur les côtes de l'Atlantique depuis l'embouchure du fleuve Sénégal jusqu'à Benguela en Angola (*Figure 2*). Contrairement à son homologue d'Afrique de l'Est, il n'essaime pas à distance des côtes. La tolérance à la salinité des larves s'étale de 5 à 37 g/litre. Il se développe dans les peuple-

ments d'*Avicennia* à l'exclusion de ceux de *Rhizophora* ; il est lié aux grandes marées mensuelles qui laissent des collections d'eau résiduelle. Des vagues d'*An. melas* envahissaient les villages quinze jours après les grandes marées en Gambie (Giglioli, 1964 ; Bryan, 1983). À côté de ce schéma, presque idéal, les pluies jouent aussi un rôle non négligeable ; au Sénégal, les « tales », plaques de sel dénudées recouvertes d'eau pendant les pluies, constituent d'excellents gîtes à *An. melas* (Faye *et al.*, 1994). Sur les côtes du golfe de Guinée, à forte pluviométrie, la pluie a tendance à diluer la salinité et les rapports entre *An. melas* et *An. gambiae s.s.* sont très perturbés, notamment au Cameroun (Mouchet, obs. pers.) et au Bénin (Akogbeto, 2000).

La zoophilie d'*An. melas* a souvent été mise en avant pour expliquer son faible Is de 0,3 % comparé aux 3 % ou 4 % enregistrés chez les *An. gambiae* dulcaquicole en Gambie. Au Sénégal, dans un village de pêcheurs, sans bétail, l'Is d'*An. melas*, seule espèce présente, était pourtant de 3 %, alors que dans les villages d'éleveurs voisins, ou *An. melas* et *An. arabiensis* cohabitaient, l'Is du premier nommé était au-dessous de 1 % (Diop *et al.*, 2002). L'environnement joue donc un grand rôle dans le rôle vecteur d'*An. melas*.

Espèces zoophiles du complexe Anopheles gambiae

An. quadriannulatus (Theobald, 1911) a été découvert en Afrique du Sud, lorsque des « *An. gambiae* », non anthropophiles, persistaient en l'absence de transmission, après les traitements intradomiciliaires de DDT. On parla alors d'un changement de comportement d'*An. gambiae* mais il s'agissait de la présence d'une espèce différente, zoophile, du complexe *Gambiae*. Cet exemple montre à quel point il est hasardeux de parler de changement de comportement d'une espèce, un phénomène qui n'a jamais été réellement prouvé (*Figure 2*).

An. quadriannulatus B de Hunt *et al.* (1998) avait déjà été récolté en Éthiopie (White, 1980) où il avait été confondu avec *An. quadriannulatus* A dont il a le même comportement (*Figure 2*).

An. bwambae White 1985 n'a été récolté que dans la forêt de Semliki en Ouganda où ses larves se développent dans des sources thermales en sous-bois, ce qui est une exception dans le complexe *Gambiae*, en général héliophile. Ainsi s'expliquait la présence d'*An. gambiae* dans les empreintes de buffles, en sous-bois, citée par Haddow *et al.* (1951) (*Figure 2*).

Groupe *Anopheles funestus*

An. funestus possède une vaste distribution géographique couvrant toute la Région afrotropicale (*Figure 6*) et il est un des vecteurs majeurs de plasmodies humaines sur ce continent. Il appartient au groupe *Funestus* qui comprend au moins huit espèces difficiles à différencier sur la seule base de critères morphologiques présents chez les larves et les adultes (Gillies et de Meillon, 1968 ; Gillies et Coetzee, 1987). Ce groupe est constitué des quatre espèces suivantes : *An. brucei, An. confusus, An. fuscivenosus* et *An. rivulorum*, ainsi que d'un sous-groupe, lui-même composé de quatre espèces : *An. aruni, An. funestus* (ou *An. funestus s.s.*), *An. parensis* et *An. vaneedeni*. Selon la littérature, *An. leesoni* est classé soit dans le groupe *Funestus* qui comprend alors neuf espèces, soit dans le groupe *Minimus* de distribution orientale (Harback, 1994).

Les espèces du groupe *Funestus* sont identifiées à partir de caractères larvaires, du fait de la grande uniformité des caractères des adultes.

L'identification précise des membres du groupe *Funestus* est importante pour l'application de mesures de lutte antivectorielle effectives et sélectives, compte tenu de la disparité de la biologie et des capacités vectorielles des différentes espèces. La vaste distribution géographique d'*An. funestus* lui permet de se trouver en sympatrie avec d'autres membres du groupe qui sont, à l'exception d'*An. funestus*, tous zoophiles. *An. funestus* est un excellent vecteur à capacité vectorielle élevée. *An. rivulorum* a été impliqué comme vecteur secondaire en Tanzanie (Wilkes *et al.*, 1996). *An. vaneedeni* a été infecté en laboratoire mais il ne semble pas être associé à une transmission du paludisme dans les conditions naturelles.

An. funestus lui-même n'a jamais été démembré bien que ses différences de comportement et d'écologie fassent suspecter la présence d'un complexe d'espèces. Au Sénégal dans un gradient ouest-est, l'anthropophilie et l'endophilie de cet anophèle se réduisent sensiblement (Lochouarn *et al.*, 1998 ; Diatta *et al.*, 1998). Le degré de polymorphisme des inversions varie dans le même sens (Dia *et al.*, 2000). Cependant, l'étude du cytochrome b de l'ADN mitochondrial et ribosomal ne supportait pas l'hypothèse de taxa chromosomiques reproductivement isolés au Sénégal (Mukabayire *et al.*, 1999).

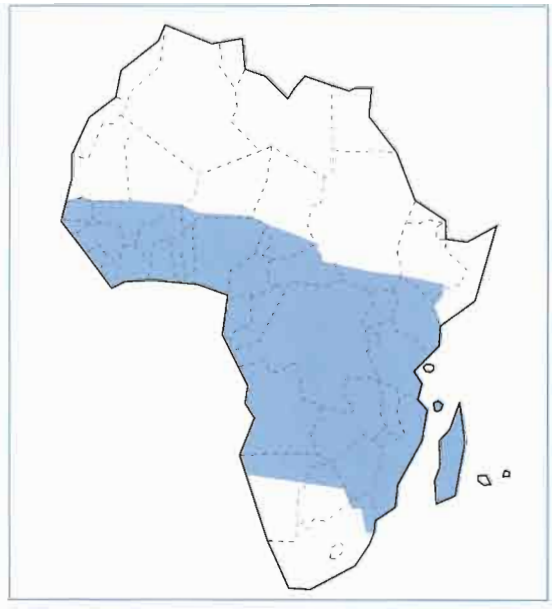


Figure 6. *Distribution d'*An. funestus.

Les différences écologiques ne sont pas moins troublantes. En Afrique du Sud, sur les pentes des Drakensberg, *An. funestus* se développait dans des ruisseaux d'eau vive (de Meillon, 1933 et 1934). Il a disparu en 1951 dans ce type de gîtes, lorsque les traitements insecticides domiciliaires ont été généralisés. Son écologie apparaissait différente dans les gîtes de plaines ou de plateaux, constitués par les mares ou les marais d'accumulation des eaux de pluie, avec une abondante végétation dressée, répandus dans tout le continent.

Il faut souligner la présence constante d'*An. funestus* dans les rizières des plateaux de Madagascar (*Figure 7*) (Laventure *et al.*, 1996), alors que cet anophèle se développe peu ou pas dans les rizières de savane d'Afrique de l'Ouest (Robert *et al.*, 1988b). En Côte-d'Ivoire, *An. funestus* se rencontre conjointement avec *An. gambiae* dans les villages, la région rizicole de Danané, mais sa présence dans les casiers rizicoles demande confirmation car il peut également se développer dans les marais qui les entourent (Dossou Yovo, comm. pers.).

An. funestus est abondant en fin de saison des pluies et au début de la saison sèche. On a coutume de dire qu'*An. funestus* prolonge l'action d'*An. gambiae* à la fin des pluies, bien que ce schéma ne soit pas toujours exact.

An. funestus occupe pratiquement toute l'Afrique tropicale sauf les parties très sèches du nord, du sud et de l'est du continent. Toutefois, dans la grande forêt il est très localisé.

Dans le Sahel, il a considérablement régressé, de plus de 100 km vers le sud, au Sénégal et au Niger (Mouchet *et al.*, 1996 ; Faye *et al.*, 1995a ; Julvez *et al.*, 1997b). Dans les Niayes du Sénégal, où il était dominant, la régression s'est faite en deux temps. Les pluies insuffisantes de 1973 n'avaient pas permis la mise en eau des gîtes mais l'humidité des bas-fonds avait autorisé leur défrichement et leur mise en culture. Au cours des années suivantes, même pendant celles où la pluviométrie avait été plus élevée, les gîtes ne se sont pas reconstitués puisqu'il n'y avait plus de végétation. Cette situation a perduré jusqu'en 2000, où l'aménagement de la vallée du fleuve Sénégal permit à nouveau le développement d'*An. funestus* dans des cultures irriguées (Konaté *et al.*, 2001). La régression d'*An. funestus* est un phénomène généralisé en Afrique de l'Ouest.



Figure 7. *Gîte à* An. funestus *(Ankazobe, Madagascar) (cliché Mouchet).*

En Afrique du Sud, au Zimbabwe et au Swaziland, *An. funestus* autrefois abondant avait été éliminé par les pulvérisations intradomiciliaires. Le remplacement du DDT par des pyréthrinoïdes (Hargreaves *et al.*, 2000), sous la pression des environnementalistes, s'est accompagné d'une résistance à ces insecticides. *An. funestus* a alors reconquis ses territoires du Cône Sud, à partir du Mozambique, d'où il n'avait jamais été éliminé. Le développement de ces résistances a provoqué une situation épidémique dans ces parties du Cône Sud.

Dans les régions de montagne, *An. funestus* colonise les vallées jusqu'à 2 000 m en Ouganda (lac Bunyoni), en Éthiopie, au Kenya, au Rwanda et au Burundi (Mouchet *et al.*, 1998). Au Cameroun, dans les montagnes de l'ouest, il occupait les fonds de vallées d'où il se répandait dans les maisons des côteaux voisins (Mouchet et Gariou, 1960) ; l'indice splénique des enfants variait de façon inversement proportionnelle à la distance au gîte, jusqu'à 300 m environ des gîtes (en altitude).

An. funestus est considéré comme un excellent vecteur du paludisme, à l'égal d'*An. gambiae s.s.* Des Is supérieurs à 1 % ont été relevés dans l'ensemble de son aire de répartition. *An. funestus* peut être associé à un paludisme stable ou instable suivant le contexte épidémiologique. Sur les plateaux de Madagascar, c'est le principal vecteur dans des zones instables. En Afrique de l'Ouest, où il a beaucoup régressé, il est associé, avec *An. gambiae s.s.*, à des paludismes stables.

Considéré comme très endophile, *An. funestus* a été la victime des traitements domiciliaires. À Madagascar, il avait pratiquement été éliminé des villages des Plateaux ; après l'arrêt des traitements en 1960, son retour en 1985-1988 a été marqué par une épidémie très meurtrière. Il avait également disparu des projets du sud Cameroun, du Pare-Taveta en Tanzanie, à Maurice (Dowling, 1953) et à Mayotte (Julvez et Mouchet, 1998). Mais dans les savanes humides d'Afrique de l'Ouest, au Cameroun (Cavalié et Mouchet, 1961), comme au Burkina (Choumara *et al.*, 1959) et au Nigeria (Bruce-Chwatt et Archibald, 1958), il s'était toujours maintenu, peut-être du fait de son régime alimentaire mixte qui lui a permis de trouver chez le bétail une nourriture alternative à l'homme. Dans chaque État d'Afrique, il est prudent de s'informer du statut d'*An. funestus*.

Anopheles nili

An. nili (*Figure 8*) appartient à un complexe ou un groupe d'espèces comprenant outre *An. nili* (Theobald 1904), *An. carnevalei* (Brunhes *et al.*, 1999) et *An. ovengensis* (Kengne *et al.*, 2003).

An. somalicus a été cité de Somalie et du Cameroun. Les larves sont facilement séparables par les soies clypéales très courtes chez *An. somalicus* (Mouchet et Gariou, 1961) ; sa biologie et son rôle épidémiologique sont inconnus.

An. nili s.l. est répandu dans toute l'Afrique tropicale, des savanes soudaniennes au Natal, en Afrique du Sud. Il n'a pas été signalé dans les régions sèches où les cours d'eau sont temporaires (Gillies et de Meillon, 1968) ; au Burundi, il est présent jusqu'à 1 000 m d'altitude (Vermylen, 1967).

Jusqu'à une date récente, les formes du complexe *Nili* n'étaient pas différenciables ; la plupart des observations faites au Congo (Brazza) (Carnevale, 1974) et au Cameroun (Carnevale *et al.*, 1992a) se rapporteraient à *An. nili s.s.* Les larves vivent dans les anses calmes des cours d'eau rapides, en bordure du courant (*Figure 9*). Ces gîtes sont très similaires à ceux d'*An. minimus* dans la péninsule Indochinoise. Les adultes, très anthropophiles en forêt du Cameroun, ont un régime plus éclectique dans la savane soudanienne. Bien qu'étant endophage, *An. nili* manifeste une forte tendance à l'exophilie et la plupart des femelles quittent les maisons la nuit même où elles ont piqué (Carnevale *et al.*, 1992a).

Dans les villages au sud du Cameroun et du Congo, c'est une espèce pérenne, mais dans les savanes cet anophèle est saisonnier, en fonction de la durée des écoulements des cours d'eau (Choumara *et al.*, 1959).

An. nili est un excellent vecteur du paludisme avec des Is supérieurs à 1 % au Cameroun (Livadas *et al.*, 1958 ; Carnevale *et al.*, 1992), au Congo (Carnevale *et al.*, 1974), au Burkina Faso (Choumara *et al.*, 1959), dans les basses terres d'Éthiopie (Krafsur, 1970). Une liste des Is a été fournie dans Gillies et de Meillon (1968).

Anopheles moucheti Evans 1925

An. moucheti est le vecteur naturel du paludisme dans le bloc forestier centrafricain, du Nigeria à l'Ouganda et de la République centrafricaine à la République démocratique du Congo. Sous la pression de l'exploitation humaine, pour l'agriculture ou la recherche des essences nobles, ce bloc a tendance à se réduire en superficie mais *An. moucheti* persiste dans les galeries forestières, quelquefois assez éloignées de la forêt (*Figure 10*).

Les gîtes larvaires se situent dans les rivières de toutes tailles à courant lent, au lit souvent encombré par la végétation flottante (Pistia, jacinthes d'eau). Dans les grands cours d'eau, les remous en aval des îles constituent des sites particulièrement productifs. Il semble qu'un certain ensoleillement des gîtes soit nécessaire.

Les adultes sont très anthropophiles, tendance renforcée par l'absence de bétail en forêt. Ils sont également très endophiles (Mouchet et Gariou, 1966). Ils restent dans les maisons des villages riverains et peuvent faire des trajets de 3 km entre le village et le lieu de ponte, ce qui allonge le cycle gonotrophique jusqu'à quatre jours (Njan Nloga *et al.*, 1993a et b). L'espérance quotidienne de survie est en général supérieure à 0,9. Le pic d'abondance se situe

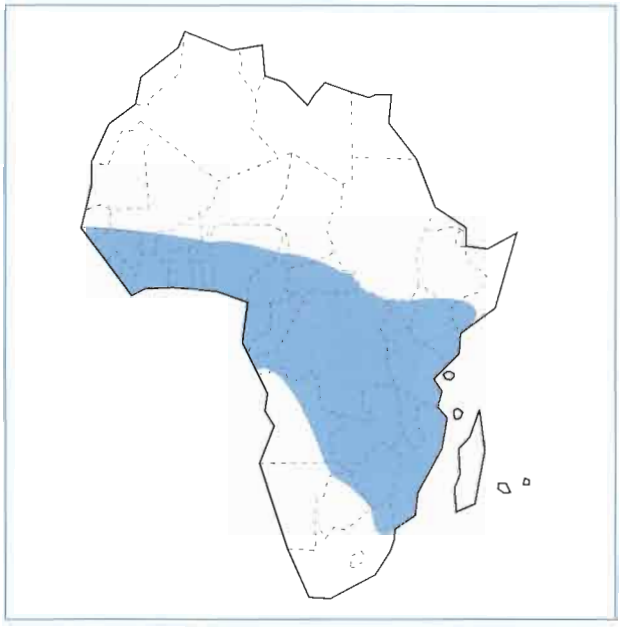


Figure 8. *Distribution d'*An. nili.



Figure 9. *Gîte à* An. nili *au Congo (cliché Carnevale).*

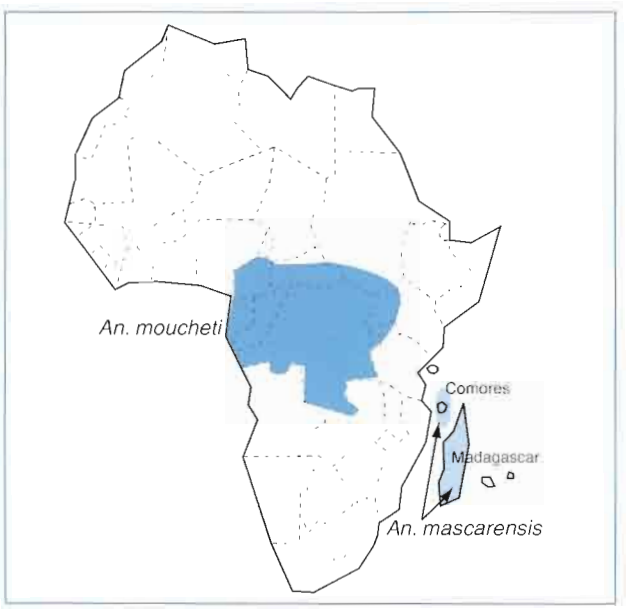


Figure 10. *Distribution d'*An. moucheti *et d'*An. mascarensis.

environ deux semaines après que le niveau des cours d'eau fut stabilisé ou eut régressé lentement. La densité des anophèles dans les villages riverains est en général élevée, cent et plus par maison.

An. moucheti joue un rôle très important dans la transmission du paludisme en forêt, aussi important qu'*An. gambiae s.s.* Dans beaucoup de villages riverains, c'est l'espèce dominante. Son Is varie de 1 % à 3 %, quelquefois plus. On ne peut donc en aucun cas le considérer comme un vecteur secondaire ; c'est bien un vecteur principal, mais localisé.

La forme *An. moucheti bervoesti* de la République démocratique du Congo serait un taxon indépendant au rôle mal défini.

Espèces localisées et vecteurs secondaires

An. paludis Theobald 1900 est une espèce forestière qui occupe toute la région équatoriale et tropicale humide d'Afrique. Elle est généralement exophile et pique l'homme en sous-bois dans la grande forêt, même en plein jour (Mouchet et Gariou, 1961). Dans la partie nord du bassin du Congo, *An. paludis* a un comportement particulier. Il est endophile, anthropophile et présente un Is supérieur à 1 % (Karch et Mouchet, 1992). Ce fait avait déjà été signalé au début des années soixante par Jacob (comm. pers.). Ce comportement particulier suggère qu'il s'agit d'une forme, voire d'une espèce, différente d'*An. paludis* habituellement décrit dans la littérature.

An. mascarensis de Meillon 1947 est la seule espèce endémique de Madagascar, impliquée à ce jour dans la transmission du paludisme (*Figure 10*). Son rôle vecteur, découvert dans l'île de Sainte-Marie, sur la côte est de la Grande Île (Fontenille et Campbell, 1992), a été confirmé par Marrama (1999) dans les environs de Fort-Dauphin, dans l'extrême sud-est. *An. mascarensis* était l'espèce la plus abondante et présentait un Is aux environs de 1 %. Les différences de comportement observées chez cette espèce dans les différentes régions de Madagascar plaident fortement en faveur de l'existence d'un complexe *An. mascarensis* dans l'île.

An. pharoensis Theobald 1901 a été divisé en, au moins, deux espèces (Miles *et al.*, 1983). La forme (ou espèce) d'Afrique de l'Est et du Sud est zoophile et ne joue aucun rôle vecteur. La forme sahélo-soudanienne qui s'étend de la côte atlantique à la vallée du Nil et au Moyen-Orient a un régime mixte et opportuniste. C'est une espèce très abondante dans les rizières évoluées. Dans le delta du fleuve Sénégal, elle y tolère une teneur de 0,5 à 5 g de chlore par litre. C'est un très bon voilier susceptible d'accomplir des déplacements de 70 km entre le delta du Nil et la côte d'Israël (Saliternik, 1960). Cet anophèle a été trouvé plusieurs fois infecté dans les périmètres rizicoles halophiles du delta du Sénégal (Carrara *et al.*, 1990), au Soudan et en Tanzanie.

An. culicifacies, espèce A, atteint la Corne de l'Afrique en Érythrée, le long de la mer Rouge, où il avait été décrit sous le nom d'*An. adenensis* par de Meillon (1947). C'est un vecteur bien connu du continent asiatique et de la péninsule Arabique, mais on ignore tout de son rôle dans le continent africain.

D'autres espèces ont été signalées dans la partie arabique de la Région afrotropicale, à savoir *An. fluviatilis*, *An. stephensi*, *An. sergenti* (Glick, 1992). Elles seront traitées plus loin avec la Région paléarctique.

Quelques infections ont été décrites chez diverses espèces : *An. coustani*, *An. chrystii*, et *An. flavicosta*. Il s'agit d'infections isolées, dont l'origine humaine et la qualité des dissections sont discutables. En tout cas, elles n'ont aucune signification épidémiologique.

An. brunnipes Theobald 1910 a été confirmé comme vecteur pour la première fois à Kinshasa (Coene, 1993) avec un Is de 0,53 %, bien qu'il pique peu l'homme. Il avait été rapporté infecté par Lips (comm. pers., 1955). Les citations très anciennes de Douala dans les rapports du Service de santé du Cameroun, avant 1955, n'ont pas été confirmées.

An. dthali a été trouvé infecté au Soudan, sur la côte de la mer Rouge, mais son rôle n'a pas été confirmé (Gillies et de Meillon, 1968).

An. hargreavesi Evans 1927 a été observé au Nigeria (Bruce-Chwatt, 1951) et au Cameroun. Au Ghana, il a été considéré comme un vecteur possible (Vincke, comm. pers.).

Parasites

Les quatre espèces de *Plasmodium* humains se rencontrent dans la Région afrotropicale avec une fréquence très variable suivant les espèces et les pays.

Plasmodium falciparum

De très loin l'espèce la plus répandue, présente chez 80 % à 95 % des sujets parasités, *P. falciparum* est le grand responsable de la mortalité juvéno-infantile due au paludisme dans la Région afrotropicale. Il provoque des réactions immunologiques de la part de la population, qui se traduisent par le développement d'une prémunition d'autant plus précoce et plus solide que les habitants reçoivent davantage de piqûres infectantes, plus précocement et plus régulièrement. L'acquisition de cette forme d'immunité se fait au prix d'une mortalité infantile, plus ou moins importante suivant les régions, qui touche les classes d'âge entre 6 mois et 5 ans, et particulièrement entre 6 mois et 2 ans, rarement plus tard. Du fait de cette prémunition, la plupart des sujets porteurs de parasites restent asymptomatiques sauf en cas d'accès cliniques (*voir le chapitre* « L'homme face au paludisme »).

D'après l'OMS, sur près de 600 millions d'habitants en Afrique tropicale, il y aurait entre 350 et 400 millions de porteurs de parasites, symptomatiques ou asymptomatiques. L'homme constitue un énorme réservoir de *P. falciparum* et, dans les zones de paludisme stable, toute personne est parasitée à longueur d'année.

P. falciparum présente une très grande hétérogénéité génétique. Même dans les régions sèches où la transmission ne dure que deux à trois mois par an, plusieurs clones peuvent coexister chez un même sujet (*voir le chapitre* « Cycle des *Plasmodium* chez l'homme et les anophèles vecteurs »).

Plasmodium vivax

Les Mélano-Africains qui ne possèdent pas l'antigène Duffy sont naturellement réfractaires à *P. vivax* (*voir le chapitre* « L'homme face au paludisme »). Ce parasite ne se rencontre donc que dans quelques groupes ethniques.

Les Boschimans ou Sen sont les plus anciens habitants de l'Afrique de l'Est. Ils ne comptent guère que 50 000 représentants, repoussées dans le Kalahari et quelques groupuscules en Tanzanie (Hamza). Ils possèdent l'antigène Duffy et peuvent contracter *P. vivax*.

En Éthiopie, sur les plateaux, on recensait 60 % de *P. falciparum* et 40 % de *P. vivax*. Cette dernière espèce était surtout fréquente chez les populations d'origine sémitique. Au contraire, chez les Mélano-Africains appartenant aux groupes « nilotiques », il n'y avait pas de *P. vivax* (Mathews et Armstrong, 1981). En Somalie (Border Meeting, OMS, 1990), on faisait état de 1 % à 2 % de *P. vivax*.

À Madagascar, où cohabitent des populations d'origine africaine et d'origine indonésienne, Joncour (1956) observait, avant l'éradication, 50 % de *P. vivax* et 50 % de *P. falciparum* chez les populations des Plateaux, surtout d'origine indonésienne (Merina, Betsileo) ; après la période d'éradication, le pourcentage de *P. falciparum* dépassa les 90 %. Dans les régions côtières et dans le sud, le pourcentage de *P. vivax* était plus faible. Dans l'Androy (sud du pays) sur douze infections de glandes salivaires chez *An. funestus*, sept concernaient *P. falciparum* et cinq *P. vivax* ; or, le nombre de sujets porteurs de *P. vivax* ne dépassait pas quelques pour cent (Marrama, 1999). Ces observations, apparemment contradictoires, n'ont pas reçu d'explication à ce jour.

Les populations berbéroïdes du Sahara, Maures et Touareg, sont normalement sensibles à *P. vivax* mais le nombre de cas reste très faible. En dix ans d'examens microscopiques au CHU de Niamey, au Niger, aucun *P. vivax* n'a été détecté (Develoux, comm. pers.).

Au Gabon, des formes atypiques de *P. vivax* ont été observées ; plusieurs trophozoïtes parasitaient le même érythrocyte (Poiriez *et al.*, 1991). Dans l'Afrique centrale, chez beaucoup d'ethnies, tous les membres de ces communautés ne sont pas privés d'antigène Duffy. Il existerait donc certains individus porteurs de cet antigène qui pourraient héberger des *P. vivax*. Ces observations demandent confirmation et, en tous cas, le nombre de cas de *P. vivax* signalé ne dépasse pas 1 %.

Plasmodium malariae

Ce parasite se rencontre dans toute la Région afrotropicale à des fréquences très variables, de 2 % à 45 %. En général, il est plus fréquent dans les régions forestières. Presque toujours, *P. malariae* est associé à *P. falciparum* et les infections purement dues au premier parasite sont peu fréquentes.

La densité parasitaire est faible. Aussi dans les infections mixtes, *P. malariae* passe-t-il quelquefois inaperçu face à *P. falciparum* dont les charges sont beaucoup plus élevées. De plus, son identification dans les gouttes épaisses n'est pas toujours facile.

Plasmodium ovale

Pendant longtemps, ce parasite a été considéré comme rare. Dans la région forestière du Cameroun, sa prévalence atteignait 2 % en 1955 (Languillon *et al.*, 1955). Depuis lors, *P. ovale* a été signalé un peu partout en Afrique avec des prévalences de 1 % à 5 %, plus élevées dans les zones humides.

La présence de ce parasite est souvent fugace, d'un prélèvement à l'autre et, chez les Africains semi-immuns, il passe fréquemment inaperçu, ne provoquant guère de symptômes cliniques.

Hémoglobinopathies

Le sujet a été traité dans le chapitre « L'homme face au paludisme ».

Le gène S de la drépanocytose est présent chez presque toutes les populations mélano-africaines, à l'exception des Mandingues de Guinée et du Mali, et de leurs « parents », les Samo du Burkina Faso et les Kru de la Côte-d'Ivoire. Dans ces groupes, l'hémoglobine S est remplacée par de l'hémoglobine C qui n'est ni pathogène, ni protectrice.

Diverses hémoglobinopathies affectent la chaîne α de l'hémoglobine. Au Congo, près de 50 % des habitants sont porteurs de ces anomalies (Lallemant *et al.*, 1986) dont on

connaît mal le rôle éventuellement pathogène et les rapports avec le paludisme.

Strates épidémiologiques

Faciès et strates épidémiologiques

Les classifications du paludisme suivant la prévalence splénique ou parasitaire (*voir le chapitre* « Bases de l'épidémiologie ») rendent très mal compte de l'importance de la maladie dans une région où 90 % des sujets, au moins, sont asymptomatiques. De plus, la notion de réduction de la rate ou de la parasitémie, critère réservé à l'holo-endémie, est, en Afrique, valable pour l'hyperendémie et même la méso-endémie.

Aussi, plusieurs auteurs (Carnevale *et al.*, 1984 ; Mouchet *et al.*, 1993b) ont-ils classé le paludisme de la Région afrotropicale suivant des faciès épidémiologiques en reprenant la classification de Boyd (1949) basée sur la dynamique de la transmission. Un faciès épidémiologique est un ensemble de lieux dans lesquels les conditions de transmission, la stabilité de la maladie, la prévalence parasitaire et l'incidence des cas cliniques sont similaires. On a ainsi pu grouper ces faciès en strates épidémiologiques, plus ou moins concentriques autour des blocs forestiers d'Afrique centrale et d'Afrique occidentale. Ces strates recouvrent les grandes régions naturelles de l'Afrique puisque ce sont le climat, la végétation et la faune anophélienne qui modulent la transmission et, donc, déterminent la prévalence parasitaire et l'expression clinique de la maladie (*Figure 11*).

La Région afrotropicale peut être divisée en six strates majeures : équatoriale, tropicale, sahélienne, subdésertique, australe et montagnarde. À ces faciès primaires, il faut ajouter les faciès locaux (reliefs, cours d'eau, lagune, sol) et les faciès anthropiques (irrigations, déforestations, urbanisations) qui modulent le paludisme.

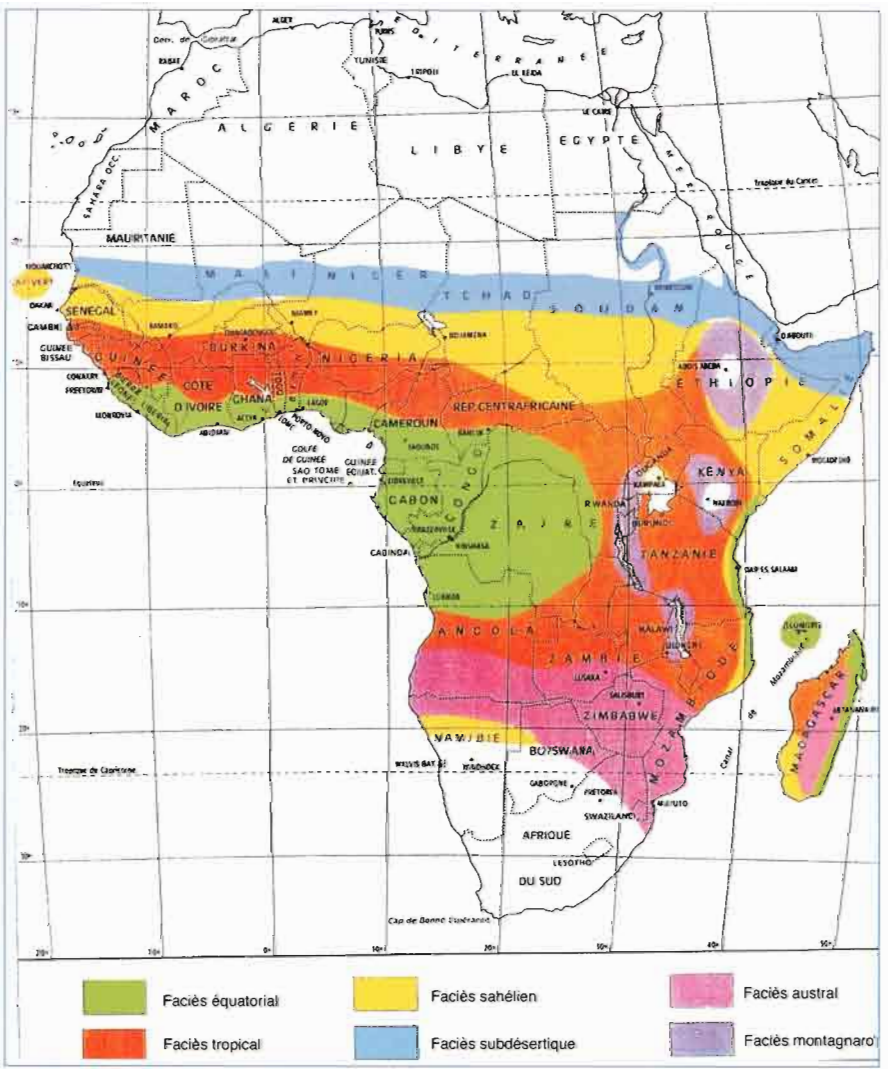


Figure 11.
Faciès épidémiologiques du paludisme dans la Région afrotropicale (d'après Mouchet et al., *1993).*

Strate équatoriale

Elle recouvre les forêts et savanes post-forestières d'Afrique centrale et d'Afrique occidentale, depuis l'Ouganda jusqu'au Sierra Leone. Le climat est tétraorique avec deux saisons sèches et deux saisons des pluies. Aucun mois n'est réellement sec (sauf au Congo, enclave climatique où l'hiver austral est brumeux et frais) (*Figure 12*).

Le principal vecteur est *An. gambiae s.s.* (forme « Forêt ») qui se développe dans les clairières, naturelles ou créées par l'homme, et dans les régions déforestées à climat forestier. *An. moucheti* est l'hôte des bords des cours d'eau lents du massif centrafricain, et *An. nili* des cours d'eau rapides. *An. funestus* est limité aux parties déboisées.

La transmission est permanente et le nombre de piqûres infectantes peut atteindre 1 000 par an et par personne (pi/h/an)* au Congo, autour de Brazzaville (Carnevale, 1979) ; dans la région du Mayombe, dans le même pays, ce nombre variait de 80 à 397 pi/h/an (Richard *et al.*, 1988a). Sur la côte de Tanzanie, le pi/h/an était de 35 (Davidson et Draper, 1953 ; Davidson, 1955). La population est donc surinfectée toute l'année. Le nombre d'accès par enfant et par an est supérieur à 1,5 (Miller, 1958).

L'incidence annuelle des cas était identique au Mayombe, dans les villages où les gens recevaient près de 400 pi/h/an et ceux où ils en recevaient 80 ; cependant, l'incidence des cas, au niveau des dispensaires, était plus élevée pendant la saison des pluies (9,6 %) lorsqu'il y avait une forte transmission que pendant la saison sèche (3,6 %) (Richard *et al.*, 1988c). Le paludisme représentait 30 % de la pathologie fébrile chez les enfants.

Dans la population, où plus de 80 % des enfants sont porteurs de parasites, la présence de *P. falciparum* n'est pas discriminative d'un accès palustre. On estime que la densité parasitaire doit atteindre un seuil pyrogène, calculé par les auteurs à 20 000 parasites par microlitre au Congo chez les bébés mais à moins de 5 000 parasites par microlitre chez les adultes (Richard *et al.*, 1988b) pour que le diagnostic d'accès palustre puisse être porté.

La plupart des accès graves surviennent avant 5 ans et surtout entre 6 mois et 2 ans. La prémunition se développe progressivement jusqu'à 10 ans puis l'incidence des accès diminue mais les densités parasitaires ne chutent réellement qu'à partir de 15 ans.

En zone rurale congolaise, on a observé une relative rareté des accès graves. Richard *et al.* (1988c) n'en ont pas observé un seul au Mayombe sur une population de 5 000 habitants. Guillo du Bodan (1982) n'a observé que deux cas graves sur une cohorte de cinq cents enfants suivis pendant cinq ans. Au CHU de Brazzaville, au service de pédiatrie, seulement vingt cas de paludisme pernicieux ont été observés en deux ans. À Brazzaville, la mortalité urbaine par paludisme des enfants était trente fois inférieure à la moyenne africaine (Trape *et al.*, 1987a). On ne peut accepter de mettre cette faible mortalité sur le seul compte de la bonne circulation (autotraitement) de la chloroquine et il semble bien que la mortalité palustre soit plus faible dans les zones de transmission continue que dans les strates tropicales. C'est un sujet qui mérite des recherches particulières (*voir le chapitre* « L'homme face au paludisme »).

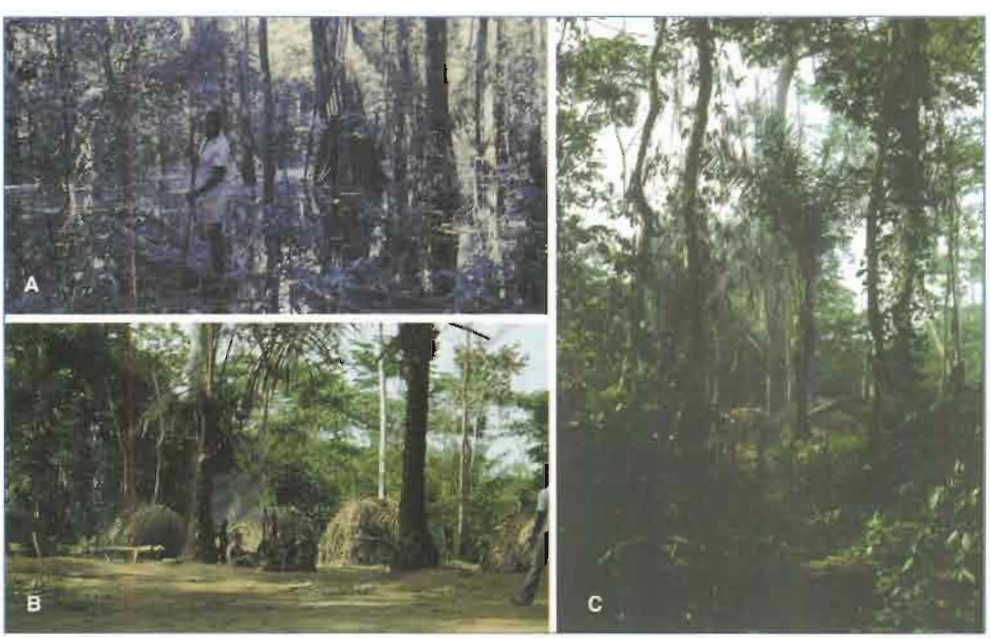


Figure 12.
A. *Forêt inondée au Cameroun, sans vecteur (cliché Mouchet).*
B. *Huttes des Pygmées en bordure de grande forêt, très peu de vecteurs à l'intérieur (cliché Mouchet).*
C. *Forêt en coupe : gîtes à* An. gambiae *(cliché Mouchet).*

* pi/h/an = piqûres infectées par homme et par an. On a également utilisé le terme pi/h/n = piqûres infectées par homme et par nuit.

On retrouve des conditions équatoriales sur les côtes du Kenya, de Tanzanie et du Mozambique jusqu'au sud du Beira. La côte orientale et le nord de Madagascar appartiennent à cette strate ainsi que les Comores et, dans l'océan Atlantique, Sao Tomé-et-Principe et Malabo.

Strate tropicale

La strate tropicale prolonge au nord, à l'est et au sud, la strate équatoriale. En Afrique de l'Ouest et au sud de la République démocratique du Congo, les deux saisons pluvieuses se concentrent en une seule qui contraste avec une saison sèche bien marquée de moins de six mois. À l'est de la République démocratique du Congo, au Kenya, en Tanzanie et au nord du Mozambique, le climat à quatre saisons s'étend jusqu'à l'océan Indien, mais les contrastes entre périodes sèches et pluvieuses sont plus marqués sur les reliefs.

Les vecteurs sont essentiellement *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis* et *An. funestus* ; *An. nili* est très localisé. Dans leur large zone de sympatrie, la proportion d'*An. arabiensis* diminue du nord au sud en se rapprochant de l'équateur et *vice versa* dans l'hémisphère sud ; inversement, la proportion d'*An. gambiae s.s.* augmente pendant la saison des pluies. Cette variation de la balance entre les deux espèces a été observée au Sénégal (Faye *et al.*, 1995b), au Burkina Faso (Coz, 1973b) et au Kenya (Joshi *et al.*, 1975 ; Service *et al.*, 1978). Il faut noter l'absence d'*An. gambiae s.s.* dans les régions tropicales de la Corne de l'Afrique et sa relative rareté au sud du Soudan. Sur la côte occidentale de Madagascar, *An. arabiensis* est l'espèce la plus fréquente du complexe *An. gambiae* ; à Maurice et à La Réunion, c'est la seule espèce actuellement présente (Julvez et Mouchet, 1998). Les Is des trois espèces sont en général supérieurs à 1 %, sauf sur la côte ouest de Madagascar où celui de *An. arabiensis* est très bas. Le paludisme est stable dans toute la strate bien que la transmission soit saisonnière (> 6 mois) longue et régulière. Le nombre de pi/h/an varie de 100 à 400 au Burkina Faso (Robert *et al.*, 1988) ainsi qu'au Nigeria (Molineaux et Gramiccia, 1980) ; il est de 200 au Sénégal (Konaté, 1991) et de 97 à Gambella à l'ouest de l'Éthiopie (Krafsur, 1971).

Dans cette strate, le nombre de piqûres infectées reçues par homme et par an est du même ordre que dans la strate équatoriale, mais ces piqûres sont groupées sur une saison au lieu d'être réparties sur toute l'année. La prévalence du paludisme chez les enfants varie de 30 % en saison sèche à 80 % pendant les pluies (Choumara *et al.*, 1959 ; Cavalie et Mouchet, 1961 ; Gazin *et al.*, 1985a ; Wernsdorfer et Wernsdorfer, 1967). Comme dans la strate précédente, elle diminue également, de façon progressive, chez les enfants au-dessus de 15 ans.

La morbidité palustre est comparable à celle observée en zone équatoriale. Au Burkina Faso, elle touche 44 % des fébricitants de 2 à 9 ans contre seulement 7 % des adultes. Tous les accès graves observés dans les dispensaires ruraux de ce pays concernaient des enfants de moins de 4 ans (Gazin *et al.*, 1988c). La saisonnalité de la transmission amenait une concentration des accès en fin de saison des pluies et au début de la saison sèche où surviennent 88 % des accès (Baudon *et al.*, 1985). Le nombre annuel de cas avait été estimé entre 0,5 et 3 par enfant de moins de 5 ans. Mais ces données étaient souvent approximatives étant donné les difficultés de diagnostic.

La mortalité dans cette strate semble très élevée comparée à la zone équatoriale (Gramiccia et Hempel, 1972 ; Najera et Hempel, 1996 ; Molineaux, 1997a).

Le seuil pyrogène, discriminatoire de l'accès palustre, était de 10 000 parasites par mm^3 au Burkina Faso (Baudon *et al.*, 1988). La mortalité se produisait surtout chez les enfants au-dessous de 4 ans. La prémunition était établie vers 10 ans mais, jusqu'à 15 ans, les accès étaient encore fréquents chez les grands enfants.

Strates sahélienne et subdésertique

Les strates sahélienne et subdésertique ont été traitées ensemble. La pluviométrie diminue de 500 mm par an au sud Sahel à 0,1 mm au Sahara et la saison humide dure moins de six mois, le plus souvent moins de trois mois. Elles présentent un dégradé de végétation qui va en s'appauvrissant du sud au nord. La répartition des vecteurs a les mêmes tendances. Par ailleurs, les sécheresses qui ont affecté les régions sahélo-sahariennes depuis 1970 ont profondément modifié la faune culicidienne et l'épidémiologie du paludisme (*Figure 13*).

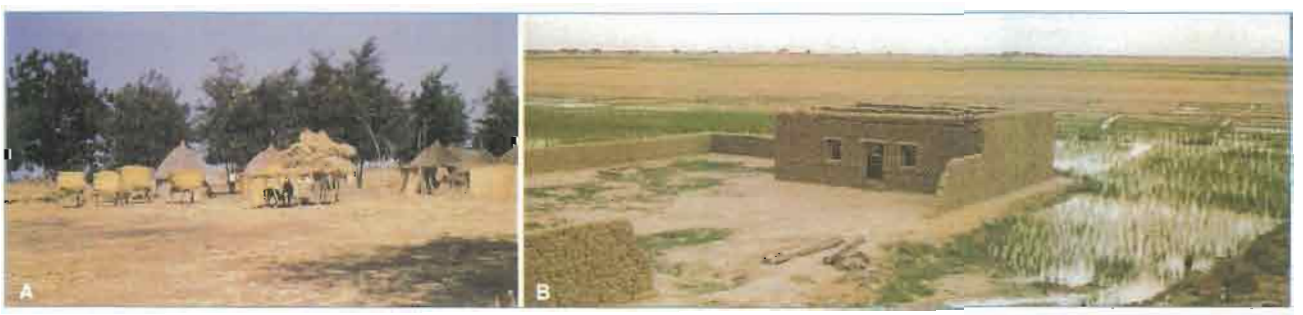


Figure 13. **A.** *Village sahélien en saison sèche (cliché Mouchet).*
B. *Périmètres rizicoles irrigués à Diré (Mali) (in Touré et al., 1998).*

Ce domaine sahélo-saharien et subdésertique s'étend du 13e au 20e degré de latitude nord au niveau du Sénégal, du 7e au 16e degré au niveau de la République centrafricaine et du Soudan, et vient buter sur le plateau Abyssin. En Afrique de l'Est et dans la Corne de l'Afrique, ce domaine occupe l'Érythrée, la Somalie, le sud de l'Éthiopie ainsi que le nord et le nord-est du Kenya.

Dans l'hémisphère sud, on ne retrouve pas les homologues des zones sahéliennes du fait de l'altitude qui modifie le climat.

An. arabiensis et par endroit *An. gambiae s.s.* (surtout la forme « Mopti ») sont donc seuls impliqués dans la transmission en zone sahélo-saharienne. Dans la Corne de l'Afrique, *An. arabiensis* est le seul vecteur du complexe *Gambiae*. *An. funestus* y était considéré comme un vecteur actif, mais ses densités ont considérablement diminué et les informations récentes font défaut.

Dans ces régions, se pose le problème du maintien du parasite pendant huit mois et plus de saison sèche sans transmission. Même à la fin de la longue saison sèche, des porteurs de gamétocytes, et même de formes érythrocytaires, sont fréquents (Gazin *et al.*, 1988a). Plusieurs génotypes de *P. falciparum* peuvent se succéder chez le même sujet au Soudan (Theander, 1998 ; Arnot, 1998)

Le maintien des vecteurs en saison sèche ainsi que leur apparition sporadique dans certaines oasis ont été traités plus haut.

Dans la bande sahélienne, le paludisme présente une stabilité intermédiaire. Plus au nord, en bordure du Sahara et dans la Corne d'Afrique, il est instable.

Au nord du Burkina Faso en 1965, les anophèles avaient un Is bas, inférieur à 1 %. Le nombre de pi/h/an était de 21 à Dori (Hamon *et al.*, 1965). La prévalence parasitaire, chez les enfants de moins de 5 ans, était de 69 % en saison des pluies et de 24 % en saison sèche ; chez les adultes, elle était respectivement de 24 % et 2 %. Malgré le faible nombre de piqûres infectées, la baisse de la parasitémie chez les adultes signait une bonne prémunition. Celle-ci diminuait en allant vers le nord et disparaissait dans les zones semi-désertiques. Cependant, au nord du Soudan, les adultes, en cas d'épidémie, résistaient mieux au paludisme que les jeunes enfants (Theander, 1998), leur système immunitaire étant plus développé.

La sécheresse qui a sévi à partir de 1973 et qui a présenté un second paroxysme en 1983 a complètement bouleversé la physionomie du paludisme sahélien. La raréfaction et souvent la disparition d'*An. funestus*, accompagnées par la diminution d'*An. arabiensis* ont créé un contexte défavorable à la transmission. Dans le Ferlo au Sénégal, deux à quatre pi/h/an seulement étaient relevées (Vercruysse, 1985). Dans les Niayes du Sénégal, la densité des vecteurs était trop faible pour que le nombre de piqûres par homme/an soit mesurable. La prévalence parasitaire chez les enfants était passée de 50 % en 1968 à 8 % en 1992 (Fayes *et al.*, 1995a) ; l'incidence des cas avait suivi la même courbe descendante. Au Niger, à Niamey et à Zinder, la prévalence et l'incidence ont suivi les mêmes tendances (Julvez *et al.*, 1997a et 1997b). On étudie avec attention le retour d'*An. funestus* dans les périmètres irrigués, le long du fleuve Sénégal (Konaté *et al.*, 2001).

Les côtes de la mer Rouge en Érythrée et de l'océan Indien en Somalie sont subdésertiques. Le paludisme rare et localisé sur la côte de la mer Rouge, est très instable dans le reste des parties basses de la Corne de l'Afrique. C'est une zone épidémique dans laquelle les cours d'eau venus du plateau abyssin (Juba, Uebi Shebelli) sont sujets à des crues destructrices entraînant des poussées meurtrières de paludisme comme en 1998.

Le retour d'*An. arabiensis* et du paludisme à Djibouti, en 1975 (Carteron *et al.*, 1978), après une éclipse de soixante ans, est un fait remarquable qui a été traité plus loin. Il faudrait reprendre l'étude à l'échelon régional et notamment à Berbera (Somalie) où il n'y avait pas de paludisme. Mais le pays est inaccessible.

Dans les régions très sèches, les masses d'eau, lacs et fleuves, permettent la permanence des vecteurs, en particulier lors du retrait des eaux en saison sèche. Le long du Nil, *An. arabiensis* remonte jusqu'au 21e degré de latitude nord jusqu'à l'entrée du lac Nasser (Nasr, 1972). Il en était de même le long du Chari, où la zone de transmission en saison sèche s'étendait jusqu'au lac Tchad (Mouchet, obs. pers.). La mare d'Oursy, au Burkina Faso, constituait un foyer permanent de transmission (Gazin *et al.* 1988a), de même que les mares permanentes, de taille plus modeste autour de Zinder (Julvez *et al.*, 1997b). En revanche, le long du Niger, de Tillabery à Niamey dans la République du Niger, la crue du fleuve, venue de très loin, se situait en juillet et se confondait avec la saison des pluies de l'année suivante (Baudon *et al.*, 1986a ; Julvez *et al.*, 1997a).

Au Sahel, la température moyenne a augmenté de 0,5 °C entre 1982 et 1992 (Fofana et Touré, 1994). Non seulement cet accroissement thermique n'a pas provoqué d'augmentation du paludisme, mais il a entraîné sa baisse, la sécheresse diminuant le nombre et la productivité des gîtes des vecteurs.

Le Yémen appartient à la même strate épidémiologique mais, bien qu'il soit une partie de la Région afrotropicale, nous le traiterons avec la Région paléarctique, péninsule Arabique.

Strate australe

Les zones de végétation qui recouvrent le cône sud de l'Afrique ne sont pas les homologues des strates sahélo-sahariennes, bien qu'elles présentent un dégradé climatique des plateaux du sud du Congo et de l'Angola jusqu'au désert du Kalahari. En effet, cette strate est constituée de plateaux de 1 000 à 2 000 m d'altitude, entaillés par les vallées du Zambèze et de la Limpopo qui surplombent une plaine côtière de plus de 100 km, au Mozambique et au Kwazulu-Natal le long de l'océan Indien, alors que les plaines de la façade Atlantique sont très étroites. Ces plateaux, en leur centre, sont creusés d'une vaste cuvette où vient se

perdre, au Botswana, l'Okawango, né en Angola. Du fait de l'altitude, le climat est frais en hiver ; en Zambie, au Zimbabwe et en Afrique du Sud, les gelées hivernales sont fréquentes. Il neige sur les Drakensberg, en Afrique du Sud, et sur les montagnes du Swaziland.

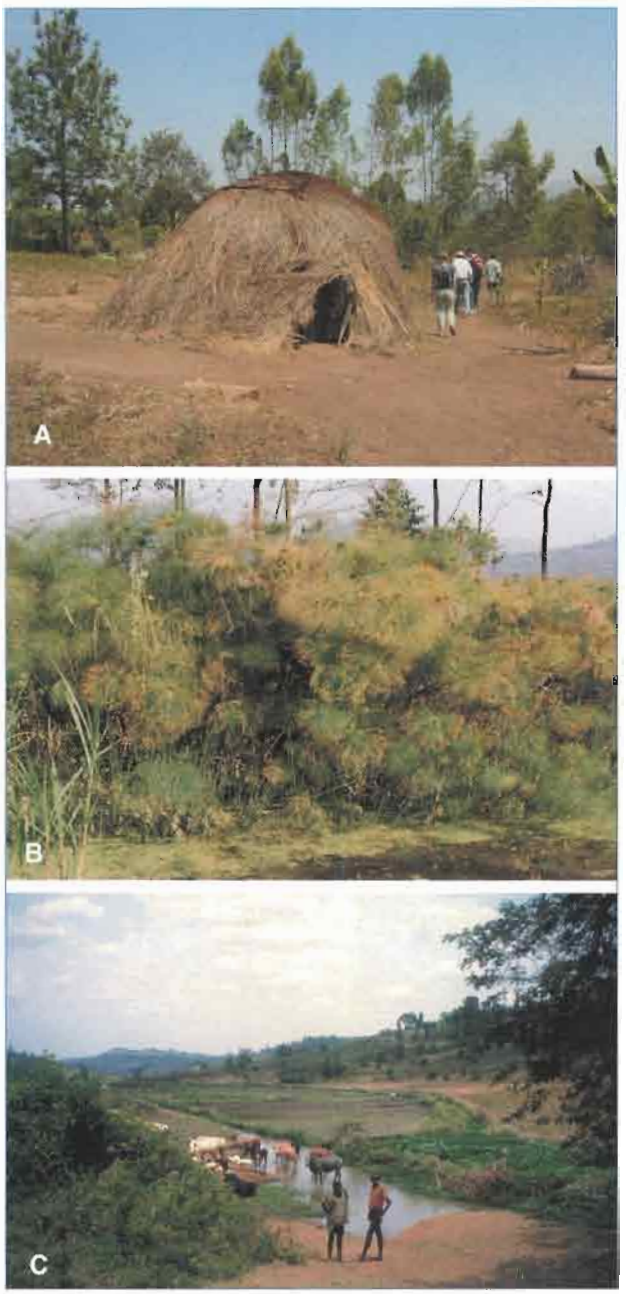


Figure 14. A. *Burundi : habitation rudimentaire dans une zone épidémique (cliché Coosemans).* **B.** *Marais à papyrus (pas de larves) (cliché Mouchet).* **C.** *Rwanda : bas-fonds aménagés (présence d'*An. gambiae s.s.*) (cliché Coosemans).*

La limite de cette strate est assez floue au sud de l'Angola, du Congo et en Zambie. Outre ce dernier pays, elle englobe le sud du Mozambique, le Zimbabwe, le nord et l'est de l'Afrique du Sud (est du Transvaal et nord du Natal), l'est du Swaziland ainsi que le nord de la Namibie et du Botswana. Au sud de cette limite, il n'y a plus de paludisme dans le centre et le sud de la Namibie, le sud du Bostwana et la majeure partie de l'Afrique du Sud, ni au Lesotho. Les plateaux de Madagascar constituent une strate très voisine de la strate australe.

Les plateaux sont riches en ressources minérales : or, diamants, cuivre, plomb, etc., ce qui a permis à plusieurs pays, notamment le Zimbabwe, l'Afrique du Sud et le Swaziland, de mener des campagnes antipaludiques très efficaces qui ont changé la physionomie du paludisme dans la région. Il en fut de même à Madagascar de 1950 à 1970.

Les deux vecteurs sont essentiellement *An. arabiensis* et *An. funestus*. Au Mozambique, *An. gambiae s.s.* est l'espèce dominante dans le nord jusqu'à Beira qui appartient à la strate tropicale, alors que, dans le sud du pays, *An. arabiensis* est largement dominant sinon exclusif (Crook *et al.*, 1994). Ailleurs dans le Cône Sud, *An. gambiae s.s.* est actuellement peu fréquent.

An. funestus s'était beaucoup raréfié suite aux campagnes de lutte et avait presque disparu du Zimbabwe, d'Afrique du Sud, du Swaziland et des Plateaux de Madagascar. Mais il était toujours présent et abondant au Mozambique. Après l'apparition de la résistance aux pyréthrinoïdes (Hargreaves *et al.*, 2000), il est revenu en abondance en Afrique du Sud où les campagnes ont repris avec des organophosphorés et du DDT. Il semble bien que les formes actuelles du Kwazulu-Natal soient différentes de celles observées au pied des Drakensberg par de Meillon (1934) (*voir plus haut*). À Madagascar, après l'arrêt des opérations d'éradication, *An. funestus* a réenvahi la zone des Plateaux provoquant les épidémies de 1985-1988 (Mouchet *et al.*, 1997).

Suivant Leeson (1931), on avait stratifié le Zimbabwe en trois zones altitudinales mobiles d'une année à l'autre suivant la température et la pluviométrie, déterminant des poussées saisonnières. Le processus annuel de réinvasion de la zone intermédiaire n'est pas admis par tous les auteurs (Muirhead-Thomson, 1960). En effet, à Madagascar, dans des conditions assez semblables à celles du Zimbabwe, les vecteurs *An. arabiensis* et *An. funestus* persistent toute l'année (Mouchet *et al.*, 1998).

Le paludisme dans le Cône Sud est instable, marqué par des épidémies qui suivent les périodes de sécheresse. Le rattachement de ces aléas climatiques à l'ENSO (*El Niño southern oscillation*) est discuté plus loin (*voir la partie* « Dynamique spatiotemporelle du paludisme »).

Strates montagnardes

On considère comme appartenant à la strate montagnarde (*Figure 14*) les régions entre 1 400 et 2 200 m d'altitude dans lesquelles le paludisme est concentré dans les vallées. Il faut

séparer le massif éthiopien des massifs d'Afrique orientale bien qu'ils aient de nombreux caractères communs.

À Madagascar, les anophèles, limités à 1 500 m, n'atteignent pas réellement les strates montagnardes. En Afrique de l'Ouest, les monts Nimba en Guinée et les montagnes de l'Ouest-Cameroun (bien qu'atteignant 4 000 m) ne sont pas concernés et appartiennent respectivement aux strates tropicales et équatoriales dont ils constituent des faciès locaux particuliers.

Au Kenya et en Ouganda, des épidémies d'altitude ont été mentionnées dès le début du siècle par Garnham (1945) jusqu'à plus de 2 000 m, à Nairobi par exemple, au cours des étés pluvieux et chauds.

En Éthiopie, où 17 millions d'âmes vivent au-dessus de la zone impaludée, des épidémies meurtrières ont été observées, en particulier en 1958 où il y eut 3 millions de cas et 150 000 morts (Fontaine *et al.*, 1961). En 1992, une épidémie qui a perduré jusqu'en 2000 s'est déclarée à Zwai, dans la Rift Valley à 1 800 m d'altitude. Elle a touché plus de 90 000 personnes avec 700 décès (Desta Alamerew, comm. pers.). Elle pourrait être due à la défaillance des opérations de lutte, consécutive aux changements politiques. Un phénomène de même ordre a touché une grande partie du Tigré dans le nord du pays.

Des foyers endémiques stables ont été observés à 1 900 m en Ouganda, autour du lac Bunyoni, liés à *An. funestus* qui se développait dans les roselières (Zulueta *et al.*, 1964). Ce milieu est très différent des marais de papyrus des vallées.

En montagne, la température dans les maisons peut être supérieure de 3 à 5 °C à la température extérieure, ce qui permet l'accomplissement du cycle sporogonique, au-dessous de 18 °C (Meyus *et al.*, 1963).

Suite aux prédictions alarmistes de Haines *et al.* (1993), d'Almendares *et al.* (1993) et de Dobson et Carter (1993), de nombreux auteurs ont tenté de vérifier si le réchauffement planétaire entraînait une augmentation du paludisme. Actuellement, on n'observe pas de paludisme, même épidémique, au-dessus des limites atteintes au début du siècle (Garnham, 1945 ; Schwetz, 1942). Mais, en revanche, on observe une forte et constante augmentation du nombre de cas au cours des vingt-cinq dernières années. En Ouganda, d'après les statistiques de l'hôpital de Kisizi, le nombre de cas a été multiplié par 20 en 30 ans. Au Rwanda, l'incidence est passée de 35 ‰ en 1975 à 160 ‰, puis à 180 ‰ (Service antipaludique du Rwanda) entre 1975 et 1988 ; le paludisme constituait 42 % de la pathologie des maladies transmissibles. Il est possible qu'une part de cette augmentation soit due à la résistance à la chloroquine mais elle ne saurait expliquer la totalité de la poussée palustre. Tula (1993) a signalé une forte augmentation du paludisme dans la dernière décennie dans un village près d'Addis-Abeba, à 1 800 m.

Il serait hâtif de conclure que l'augmentation du paludisme est la conséquence du réchauffement planétaire. En effet, dans ces montagnes à démographie galopante, en augmentation de plus de 3 % par an, le développement des ressources agricoles est une priorité vitale. Dès 1946, Jadin et Herman, puis Jadin et Fain (1951), avaient noté l'augmentation du paludisme dans les vallées après leur mise en culture. En effet, la plupart des fonds de vallées étaient tapissés de papyrus, gîtes très défavorables aux larves de moustiques car ces plantes sécrètent une huile essentielle qui forme un film rendant impossible le développement des larves d'anophèles (McCrae, 1975) ; après leur défrichement, les anophèles se développaient. En Ouganda, lors de l'épidémie de 1994, la plupart des cas provenaient de villages nouvellement construits sur des terres agricoles défrichées. Les vecteurs étaient *An. gambiae s.s.* et *An. funestus* strictement ripicoles avec un Is de 10 % pour le premier nommé (White, 1972 ; Mouchet *et al.*, 1998). Mais, sur le plateau de Kisumu au Kenya comme au Burundi (Coosemans, 1985), au-dessous de 1 200 m d'altitude (hors de la strate montagnarde), *An. arabiensis* était seul présent. Parmi les facteurs qui régissent la distribution des deux espèces du complexe *An. gambiae* en montagne, la pluviométrie joue probablement un rôle important. Les mécanismes épidémiques sont repris plus loin.

Par ailleurs, les migrations de travailleurs de retour de zones endémiques sont une source de biais dans les statistiques. La contamination ayant eu lieu dans des zones extérieures aux villages des résidents, la transmission locale n'est pas concernée (Van der Stuyft *et al.*, 1993).

Les épidémies qui sévissaient chez les chercheurs d'or travaillant la nuit, à Kanugu, Ouganda, constituent un exemple de contamination occupationnelle.

Dans les montagnes du sud-ouest de l'Ouganda, c'est en juin-juillet, en automne austral, que les anophèles atteignent leur acmé ; cette période de l'année marque souvent le départ de poussées de paludisme, voire d'épidémies.

Le **paludisme en montagne** est très variable **d'une région à l'autre** suivant le **relief**, la **végétation** et les **cultures**, et tout essai de généralisation demande beaucoup de prudence. Mais c'est un domaine privilégié pour étudier les relations entre climat et épidémiologie.

Faciès locaux et anthropiques

Sous le nom de faciès locaux secondaires sont groupées des formations particulières, naturelles ou anthropiques, qui provoquent des modifications de l'épidémiologie du paludisme sans toutefois modifier les caractéristiques de la strate dont elles font partie.

Reliefs

Les reliefs modifient les conditions épidémiologiques en fonction de la déclivité des pentes et de l'altitude.

En dehors de la strate montagnarde et de la strate australe, dont nous avons parlé aux chapitres précédents, où l'altitude joue un rôle primordial, la plupart des reliefs d'Afrique occidentale n'atteignent pas une altitude suffisante pour modifier la faune des vecteurs. C'est alors la déclivité qui module localement leur distribution.

Les plateaux du Fouta-Djalon et du mont Nimba en Guinée, du pays Bamoun au Cameroun, du plateau de Joss au Nigeria, aux reliefs très atténués, ont la même faune, *An. gambiae s.s.* et *An. funestus*, que l'ensemble des strates, équatoriale et surtout tropicale, où elles sont situées. Le paludisme, stable, est hyper- ou méso-endémique (Adam et Bailly-Choumara, 1964 ; Languillon *et al.*, 1956).

Dans les monts Mandara (altitude 1 200 m) au nord du Cameroun, région à fortes pentes, à la limite de la strate tropicale et sahélienne, les vecteurs (*An. arabiensis* et *An. funestus* essentiellement) surtout abondants en saison de pluies dans les vallées et la plaine, envahissaient les sommets pour se nourrir, à la faveur des courants ascensionnels de convection. En saison sèche, il n'y avait pratiquement pas de transmission. Le paludisme avait un aspect endémo-épidémique, avec de fortes variations d'une année à l'autre (Cavalié et Mouchet, 1961). L'arrivée des pluies entraînait une mortalité sensible (d'après les relevés des centres de santé) dans une région alors peu médicalisée.

Dans les montagnes de l'ouest du Cameroun (région Bamiléké) dans la strate équatoriale au relief très accusé, *An. funestus* était l'espèce presque exclusive dans les fonds de vallée ; la prévalence du paludisme diminuait à mesure que l'on s'élevait au-dessus des gîtes et les sommets, au moins dans la région de Bafoussan, étaient libres de paludisme (Mouchet et Gariou, 1960). Il ne semble pas que la situation ait beaucoup changé au cours des quarante dernières années.

Sols

Les sols, suivant leur perméabilité, sont plus ou moins favorables au maintien des gîtes larvaires à anophèles.

Au Congo, des sables recouvrent les plateaux Batéké (au nord de Brazzaville). La région est peu peuplée, précisément du fait de l'absence d'eau, phénomène atypique en région équatoriale. Les seuls gîtes sont situés dans les vallées dont le fond repose sur le socle cristallin. Le paludisme est hyperendémique parmi la population, concentrée dans les dépressions (Carnevale et Mouchet, 1980).

En Grande Comore (RFI Comores), île volcanique récente, le sol composé de cendres et de lave est très perméable et ne retient pas les eaux de surface. Le paludisme n'a déferlé sur le pays qu'en 1920, suite à la construction de citernes. Il est maintenant hyper- ou méso-endémique (Blanchy *et al.*, 1987 et 1999).

Réseau hydrographique

Fleuves et cours d'eau

Les fleuves et rivières sont des voies de pénétration dans les blocs forestiers, comme les routes, les pistes et les villages.

La plupart des cours d'eau constituent des gîtes privilégiés pour *An. nili* lorsque le courant est rapide et pour *An. moucheti* dans les rivières à écoulement lent. Les espèces du complexe *An. gambiae* pullulent dans les mares résiduelles de décrue (Mouchet, 1962) et peuvent ainsi entraîner un pic de transmission en saison sèche, observé sur la Sanaga au Cameroun, sur le Logone et le Chari au Tchad, sur le haut Niger au Mali, sur l'Uebi-Shebeli et la Juba en Somalie, sur le haut Zambèze au Zimbabwe, etc.

Sur certains grands fleuves, les eaux des pluies n'arrivent que l'année suivante et la crue se confond avec la saison des pluies, sur le Niger à Niamey. Au nord du Soudan et en Égypte, le Nil coule pratiquement dans le désert mais il permet la remontée d'*An. arabiensis* dans un véritable couloir jusqu'à la frontière égyptienne, dans le désert de Nubie.

Lacs et lagunes

Les grands lacs d'Afrique de l'Est dans la vallée du Rift, malgré leurs masses d'eau considérables, ne modifient pas les strates épidémiologiques où ils se trouvent.

Le lac Tchad, vestige du grand Paléo-Tchad, en Afrique de l'Ouest, suivait le régime de son tributaire, le Chari. La sécheresse qui sévit au Sahel depuis 1973 a réduit la superficie du lac des deux tiers. Tout l'est du Niger a été victime de cet assèchement du lac qui se trouve maintenant à plus de 100 km au sud de Nguigmi. La faune de la région a été très affectée. Non seulement *An. funestus* a disparu, entraînant une forte diminution du paludisme, mais les glossines, *Glossina tachinoides*, ont fait de même, entraînant la disparition de la maladie du sommeil.

Un certain nombre de cuvettes intérieures, lac Rukwa en Tanzanie ou marais de l'Okawango au Botswana, ne sont plus que de vastes marécages dont le niveau fluctue suivant les saisons et l'année. Dans le delta de l'Okawango, la mise en eau en juillet correspond à une saison fraîche peu propice au développement des anophèles.

Les lacs de montagne du sud-ouest de l'Ouganda, bordés de roselières, étaient des sites de maintien de paludisme endémique dû à *An. funestus* (Zulueta *et al.*, 1964) jusqu'à 2 000 m d'altitude.

Les lagunes saumâtres qui bordent la côte d'Afrique de l'Ouest hébergent des populations plus ou moins importantes d'*An. melas* mélangées à *An. gambiae s.s.* Jusqu'ici, il n'a pas été possible de faire la part de chaque espèce dans la transmission du paludisme au sud du Bénin où le paludisme est hyper- ou holo-endémique (Chippaux *et al.*, 1991b ; Akogbeto, 1995 et 2000).

Modifications anthropiques de l'environnement

Cet aspect sera traité dans la partie « Dynamique spatio-temporelle du paludisme ». Dans la Région afrotropicale, ces modifications concernent la gestion de l'eau et les problèmes d'irrigation liés à la riziculture. Son impact sur le paludisme est éminemment variable suivant les strates épidémiologiques et donc la stabilité du paludisme ; il sera envisagé pour chaque pays.

La déforestation, véritable désastre écologique, n'a fait qu'accentuer la stabilité du paludisme dans la Région afrotropicale.

L'urbanisation et le développement d'espèces urbaines (complexe *Gambiae*) deviennent de plus en plus anarchiques en Afrique et demandent des études ponctuelles.

Les invasions d'*An. gambiae* (probablement *An. arabiensis*) au Brésil en 1930 (Soper et Wilson, 1943) et en Égypte en 1943 (Shousha, 1948) sont des risques toujours en mémoire. Le paludisme d'aéroport matérialisé par l'importation d'*An. gambiae s.s.* à Roissy par exemple (Karch *et al.*, 2001) s'est limité à des régions non réceptives d'Europe, mais il peut se produire en Asie ou en Amérique du Sud et il faut savoir qu'aucun pays n'est à l'abri d'une importation dont les conséquences dépendraient du potentiel paludogène du pays d'accueil.

Dans la partie « Dynamique spatiotemporelle du paludisme », nous traiterons des variations climatiques récentes qui suscitent l'inquiétude des instances politiques et scientifiques.

Stabilité du paludisme, indices sporozoïtiques et taux d'inoculation

Pour illustrer les informations sur la transmission dans les différentes strates, nous avons colligé les données disponibles et contrôlées concernant la stabilité du paludisme (*Figure 15*), les Is des vecteurs et le taux d'inoculation entomologique dans quelques pays et quelques milieux africains (*Tableau III*).

L'essai de cartographie des Is et des TIE par Hay *et al.* (2000) est très intéressant et constitue une bonne source de documents. Mais les auteurs ont introduit beaucoup de facteurs de variation, comme le mode de capture (sur homme ou au piège lumineux peu fiable) pour les espèces anthropophiles et les traitements domiciliaires (en Gambie), qui demandent une interprétation détaillée de chaque situation qui n'est pas donnée dans les textes. Actuellement, ces données sont peu utilisables dans des synthèses régionales ou locales

Paludisme dans les divers États de la Région afrotropicale

Il est classique de diviser l'Afrique en sous-régions : Afrique de l'Ouest, Afrique centrale, Afrique de l'Est, Afrique méridionale (ou australe) et îles de l'océan Indien. Chacune de ces sous-régions est très hétérogène, l'Afrique de l'Ouest par exemple s'étend du Sahara aux forêts pluviales du golfe de Guinée.

Il semble bien établi que 90 % des cas de paludisme du monde sont observés en Afrique mais il s'agit d'estimations car les statistiques sanitaires, dans cette région, sont trop incertaines pour dresser un état du nombre de cas. Dans les régions de paludisme stable, 90 % des porteurs sont asymptomatiques et n'ont aucune raison d'être comptabilisés, si ce n'est lors d'enquêtes épidémiologiques spécifiques de prévalence. Par ailleurs, la définition de l'accès palustre reste très subjective en l'absence quasi générale de microscope. Il apparaît que, dans les conditions de terrain, 50 % des accès palustres présomptifs résultent d'un diagnostic erroné ou insuffisant (Baudon *et al.*, 1986b). Le bilan de la mortalité et de la morbidité palustres ont été présentés dans le chapitre « L'an 2000 : l'heure des bilans ».

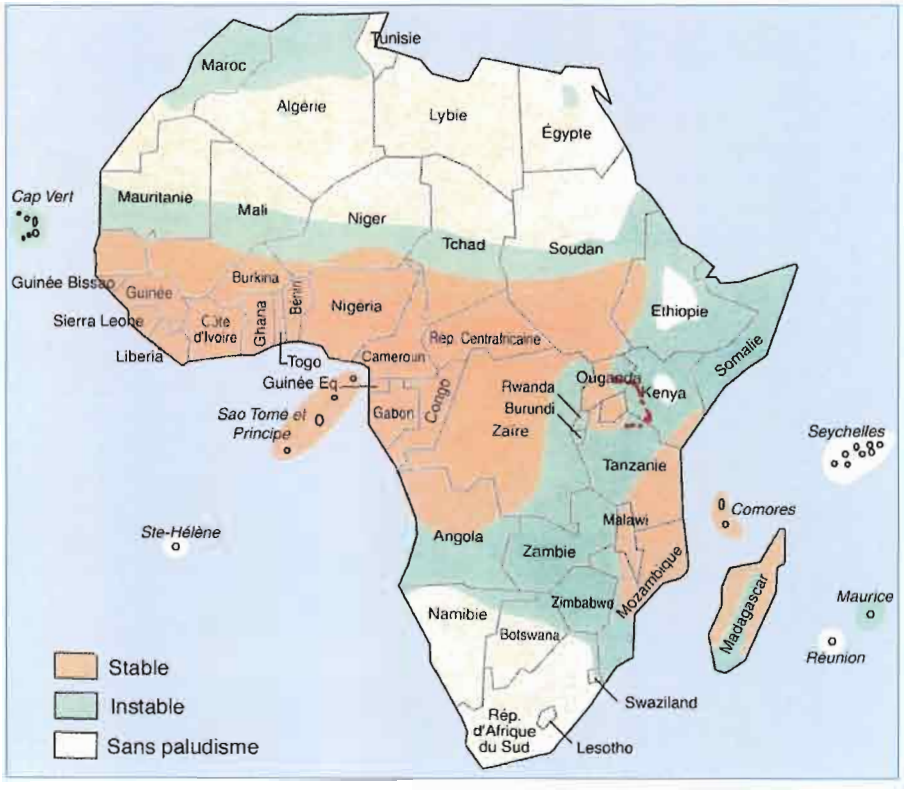


Figure 15.
Carte de répartition des paludismes stable et instable en Afrique (in Mouchet et al., 1991).

Tableau III. Indices sporozoïtiques et taux annuels d'inoculation entomologique relevés en Afrique.

Pays	Région et environnement	Paludisme stable *versus* instable	Is %	TIE
Sénégal	Rural, Nord-Sahel Rural, Saloum	Instable Stable	0,25 1,80 à 3	9,20 272
Bénin	Urbain, sud Lagunaire, sud	Stable	1,4 à 2,8 0,34 à 0,4	33 à 58 10 à 11
Burkina Faso	Bobo-Dioulasso, urbain Bobo-Dioulasso, péri-urbain Bobo-Dioulasso, rural Bobo-Dioulasso, rizicole	Stable	0 à 0,2 0,4 à 0,5 1,7 à 4,5 0,2 à 0,4	0,1 à 0,6 4 à 5 116 à 440 20 à 60
	Ouagadougou, urbain Ouagadougou, rural	Stable		0 à 7 113
Burundi	Rural	Intermédiaire	0,48 à 3,8	35 à 600
Cameroun	Urbain Rural, sud forêt	Stable	1,2 à 8,2 1,2 à 4	3 à 30 82 à 400
Congo RD	Urbain Kinshasa Rural	Stable	0,3 à 1,8 3,1 à 7,4	3 à 29 40 à 612
Congo (Brazza)	Urbain Rural	Stable	3,4	22 80 à 900
Côte-d'Ivoire	Rural	Stable	3,2 à 3,4	200 à > 400
Gambie (tous ELISA)	Rural Urbain	Stable	0,3 à 4 0,98	80 à 70
Sierra Leone	Rural	Stable	3,9 à 6,8	35 à 808
Kenya	Rural	Variable Stable à instable	0,1 à 10	416 à 5 (suivant altitude et pluies)
Tanzanie	Rural	Stable	1,3 à 7,14	122 à 548
Mozambique	Suburbain	Instable		12
Madagascar	Plateaux Côte Est	Instable Stable	0,14 à 0,7	0,9 82

Is : indice sporozoïtique ; TIE : taux d'inoculation entomologique (EIR ; *entomological inoculation rate*)
Pour chaque pays cité, voir les vecteurs concernés dans la rubrique par pays.

Mais le paludisme n'est pas statique et suivant les variations du climat, de l'environnement et des techniques de lutte, il peut augmenter et/ou diminuer. L'incidence a présenté une croissance annuelle de 7,3 % en Zambie, 10 % au Togo, 21 % au Rwanda. Au contraire, une baisse de 14 % a été observée au Burkina Faso (Sabatinelli *et al.*, 1986a) de 1973 à 1981, suivie d'une remontée de 10 % dans les dix années suivantes. Cette baisse s'est produite dans tous les pays du Sahel touchés par la sécheresse (Mouchet *et al.*, 1996).

Afrique de l'Ouest

Les frontières des divers États ne respectent ni les régions naturelles, ni les zones climatiques. Si certains petits pays côtiers sont inclus dans une seule région bien délimitée, la plupart s'étendent sur plusieurs bandes climatiques et phytogéographiques, depuis la forêt jusqu'au désert ; cette zonation parallèle à l'équateur a déjà été prise en compte dans la stratification, en mettant en relief la notion de faciès (*voir plus haut*).

On a classé les États en fonction de leur proximité géographique et des continuums écologiques qu'ils représentent. On réunit :
- les États de la façade atlantique : Mauritanie, Cap Vert, Sénégal, Gambie, Guinée-Bissau, Guinée, Sierra Leone, Liberia, caractérisés par l'importance des estuaires ;
- les États enclavés, saharo-sahélo-soudanien : Mali, Burkina Faso, Niger, Tchad ;
- les États au nord du golfe de Guinée : Côte-d'Ivoire, Ghana, Togo, Bénin, Nigeria.

États de la façade Atlantique

Du Liberia à la Mauritanie, sur plus de 2 000 km, les États de la façade atlantique s'étendent successivement sur la forêt équatoriale (Liberia, Sierra Leone), sur les savanes

humides (Guinée et sud du Sénégal), sur des savanes sèches (Sénégal), sur des steppes à épineux (nord du Sénégal et Mauritanie) et enfin sur le désert mauritanien et ses oasis. La pluviométrie suit la même zonation sud-nord, de plus de 1 500 mm en Guinée à moins de 50 mm en Mauritanie.

La côte basse et sableuse en Mauritanie est échancrée, à partir du Sénégal, par de nombreux estuaires (Saloun, Gambie, Casamance, Rivière de Freetown, etc.) bordés d'une mangrove très fournie qui remonte sur plusieurs dizaines de kilomètres le long des cours d'eau. C'est la région des rivières du sud, zone de contact et d'échanges des navigateurs européens avec les populations locales.

De leurs premiers contact avec ce monde tropical, les Européens rapportèrent l'image d'un pays insalubre où les fièvres décimaient les équipages. Jusques et y compris au XIX^{e} siècle, la survie des Européens était très limitée et la plupart des gouverneurs de Freetown étaient rapatriés ou mourraient avant la fin de leur séjour (Carlson, 1984). En souvenir de cette période, le gouvernement du Sierra Leone, en 1972, a battu une médaille en l'honneur de l'anophèle, le meilleur agent anticolonialiste. En réalité, les côtes d'Afrique de l'Ouest n'étaient pas plus insalubres que l'*hinterland*, même si l'humidité côtière avait contribué à répandre le mythe des miasmes méphitiques.

Mais toute l'Afrique de l'Ouest était le siège d'un paludisme stable où tout « étranger » non immun était et est toujours en danger de mort s'il n'était ou n'est pas protégé par des médications antipaludiques appropriées. Sur cinquante voyageurs qui quittaient Freetown pour Bamako au début du XIX^{e} siècle, un seul arrivait à destination et souvent en mauvais état (Carlson, 1984).

République du Cap-Vert

La République du Cap-Vert est constituée par un archipel d'une douzaine d'îles, d'une superficie totale de 4 000 km^2, situé à 500 km à l'ouest du Sénégal (*Tableau I*). Lors de leur découverte par les Portugais, en 1460, ces terres étaient inhabitées. Elles furent rapidement occupées par des migrants d'Afrique de l'Ouest et d'Europe. Le paludisme s'y installa immédiatement et, en 1507, les autorités portugaises supprimèrent l'escale du Cap-Vert sur la route des Indes.

On ignore si *An. arabiensis*, le seul vecteur de l'archipel (Cambournac *et al.*, 1982), était présent lors de l'arrivée des Portugais, mais la constitution de la chaîne de transmission a été très rapide. *An. arabiensis* occupe ou a occupé toutes les îles à l'exception de São Nicolau.

Le climat, sahélien, est sec. De 1972 à 1984, durant la période de sécheresse du Sahel, il n'est tombé que 208 mm de pluie par an. La végétation dans les îles de l'ouest est constituée par une forêt sèche, très dégradée par les cultures. Les îles de l'est sont subdésertiques.

Les statistiques sur le paludisme sont déjà anciennes. En 1930, la parasitose était hypo- ou méso-endémique dans les îles de Santiago, Maio, Boa Vista et São Vicente. En 1951, elle était méso-endémique à Santiago, seule île prospectée (Cambournac *et al.*, 1984) ; on signalait des poussées épidémiques au cours des années pluvieuses.

À l'hôpital de Santiago, de 1937 à 1940, le paludisme était responsable de 36 % à 55 % des admissions, suivant les années. De 1940 à 1950, les autorités faisaient état de 200 morts, par an, dus au paludisme.

À partir de 1952, les opérations d'éradication, couronnées de succès, entraînèrent l'élimination de *An. arabiensis* de toutes les îles, sauf Santiago. Cet anophèle fut ensuite réintroduit, probablement par avion, d'une île à l'autre, puis à nouveau « éradiqué ». Il est donc très difficile de faire le point d'une situation fluctuante.

Mauritanie

Cet immense pays de plus d'un million de km^2 est peuplé seulement de 2,5 millions d'habitants (*Tableau I*) dont 80 % sont concentrés dans les parties sahéliennes du sud et le long du fleuve Sénégal. C'est la partie « utile » de la Mauritanie qui s'oppose aux étendues désertiques, interrompues seulement par les oasis de l'Adrar, du Tagant, des Hogh.

Les pluies n'atteignent 400 mm qu'à l'extrême sud et l'isohyète de 200 mm se situe au niveau du 17^{e} parallèle. À cette médiocrité des précipitations, il faut ajouter leur irrégularité d'une année à l'autre, et les périodes de sécheresse qui, depuis 1970, ont réduit la pluviométrie de 30 % au Sahel.

Les informations sur le paludisme en Mauritanie ne sont guère plus fournies que celles sur les vecteurs.

En 1935, Farinaud se contentait de faire état du caractère endémo-épidémique du paludisme sur les bords du fleuve et dans les plaines, alors périodiquement inondées, de Gorgol et de Brakma. Les accès palustres apparaissaient rapidement dès le début de l'« hivernage » (saison des pluies) et il y avait des fiévreux sous toutes les tentes (la population était alors essentiellement nomade). Les « Noirs » se montraient plus résistants que les Maures ; le paludisme venait au second plan de la morbidité générale. Dans le reste du pays, il n'y avait que des cas sporadiques.

En 1948, Sautet *et al.* visitaient les bords du fleuve et signalaient la présence d'*An. gambiae* et d'*An. funestus*. Dans un article, très imprécis, ils faisaient état d'une prévalence de 17 % (sur 307 lames) s'élevant à 59 % chez les enfants de moins de 5 ans dans le Gorgol. Ils signalaient évidemment la dominance de *P. falciparum* et la présence de 8 % de *P. vivax*, des valeurs retrouvées par Hudleston (1961). La prévalence de cette espèce plasmodiale est normale étant donné que 50 % environ de la population, d'origine berbère ou assimilée, sont porteurs de l'antigène Duffy (Lepers *et al.*, 1986).

Hudleston (1961), puis Maffi d'une part et Barbié et Timbala (1964) d'autre part, avaient entrepris une prospection d'ensemble de la Mauritanie. Ils distinguaient trois zones :

- **zone saharienne** : à Attar, l'IP était de 1 % ou moins en ville, nul en zone rurale. Il n'était pas exclu que les cas de la ville d'Attar aient été importés ;

- **zone sahélienne** (prospection de Tamchakef, Aioun-el-Atrous, Kiffu) : paludisme hypo-endémique, avec des IP de 5,7 % chez les enfants de 0 à 2 ans, 4,8 chez les 2 à 9 ans et 2,2 chez les adolescents. Depuis les années 1970, cette zone présenterait plutôt un faciès sahélo-saharien ;
- **vallée du fleuve** : paludisme méso-endémique avec des IP de 18,7 % chez les 0-2 ans, 30,4 % chez les 2-9 ans et 9,3 % chez les 10-15 ans (Kankossa, Kaedi). La région de Guidi-Makha, à l'intersection de la Mauritanie avec le Mali et le Sénégal, a été considérée comme hyperendémique (limite de méso-endémique) par certains auteurs (Hudleston, 1961). Les différences de prévalence entre saison des pluies et saison sèche étaient très importantes.

Cette « stratification » épidémiologique est toujours valable mais mériterait d'être réactualisée en fonction des effets de la sécheresse. L'enquête de Baudon *et al.* (1986c) sur le barrage du Gorgol, en saison sèche, a fait ressortir une très faible transmission du paludisme : seulement deux sujets parasités sur 523 prélèvements, une sérologie également très basse et une absence d'anophèles.

On a signalé des épidémies en 1989-1990 et en 1994-1995 qui ont provoqué une létalité palustre de 15 % dans les hôpitaux de Boghé, Aleg et Magda-Lahjar.

En 1996 et 1997, Molez et Faye (comm. pers.) ont effectué un transect depuis le fleuve (Boghé) jusqu'au plateau pierreux désertique du Tagant (alt. 500 m). La pluviométrie avait été médiocre en 1996 et il n'avait pas plu au centre du Tagant (Tidjika et Rachid). En 1997, la pluviométrie s'éleva à 136 mm au centre du Tagant. En 1996, il n'y avait aucun anophèle dans les oasis du plateau ; *An. arabiensis* ne se trouvait que dans quelques sources, résurgences des eaux au pied du plateau. En 1997, les auteurs ont observé *An. arabiensis* jusqu'à Rachid, au centre du Tagant, soit que son aire se soit étendue de proche en proche, soit qu'il ait été transporté par le vent. Nous privilégierons la seconde hypothèse d'un transport anémochore étant donné la distance entre les points d'eau et la brièveté de la saison pluvieuse. Les informations sur les fièvres évocatrices de paludisme sont peu fiables au dire même du personnel de santé. La présence de paludisme dans une oasis isolée en plein désert entraîne toujours des explications plus spéculatives qu'étayées par les faits.

Hudleston (1961) notait, dans les zones sèches, la concentration de la transmission autour des points d'eau permanents ou semi-permanents jusqu'à la limite sud du Tagant. Il proposait pour *An. gambiae s.l.* et le paludisme une limite septentrionale qui passait par Boutilimit (IP 2,9 %), le nord d'Aleg, le Tagant (Moudjeria, IP 12 %), Aioun el Atrouss, Nema, Tamkachett (IP : autour de 9 %).

Nous n'avons pas de résultats fiables sur la situation du paludisme en Mauritanie depuis les épisodes de sécheresse de 1970, qui persistèrent jusqu'en 1995 et peut-être après.

Pendant des siècles, les crues du fleuve Sénégal, qui inondaient de 100 000 à 500 000 hectares suivant les années, ont rythmé les activités agropastorales et l'extension des vecteurs de paludisme. Les travaux d'aménagement, basés sur la régulation des eaux à partir du barrage de Manantali, à la frontière malienne, et la suppression des remontées marines par le barrage de Diama, près de l'estuaire du Sénégal, ont changé l'écologie de la vallée, avec notamment le développement des cultures irriguées et de la riziculture. La traduction de ces aménagements, en termes de paludisme et d'anophélisme, est encore mal connue en Mauritanie, alors qu'elle a fait l'objet de nombreux travaux au Sénégal.

La faune anophélienne de Mauritanie est connue par les travaux de Sautet *et al.* (1948), Maffi (1964), Hamon *et al.* (1964), Barbié et Timbala (1964) et, plus récemment, de Faye et Molez (1997, comm. pers.).

An. funestus, considéré comme abondant dans la région du Kaolé en 1948 (Sautet *et al.*, 1948), était beaucoup moins fréquent et cantonné dans l'Assaba en 1964 (Hamon *et al.*, 1964). Il avait disparu en 1996 et 1997 (Faye et Molez), comme d'ailleurs dans la plupart des zones sahéliennes, suite aux périodes de sécheresse (Mouchet *et al.*, 1996).

An. arabiensis était bien connu comme le vecteur principal de la région du fleuve où il était très abondant pendant les pluies et dans les mares résiduelles lors du retrait des eaux. Son expansion, au nord du fleuve dans la zone désertique dépendait de l'extension des effluents du fleuve. Maffi (1964) le signalait ainsi jusqu'à Boutilimit. Faye et Molez (comm. pers. 1997) constataient qu'en 1996, année sèche, *An. arabiensis* n'avait pas dépassé Moudjeria au pied du massif du Tagant, alors qu'en 1997, à la suite de deux pluies en août, cet anophèle se rencontrait dans toutes les vallées jusqu'à Tijidja et l'oasis de Rachid, au nord du 19e parallèle. Cette observation confirmait le rapport de Vaucel en 1922 (*in* Hamon *et al.*, 1964), qui signalait des poussées de paludisme à Tijidja, à la suite des pluies.

An. dthali, très abondant dans les oasis du désert (Maffi, 1964), ne semble pas vecteur en Mauritanie, bien que son rôle ait été évoqué au Moyen-Orient et en Arabie.

Sénégal et Gambie

Le Sénégal couvre 196 200 km^2 et compte 9 millions d'habitants, la Gambie 11 300 km^2 et 1,3 million d'habitants (*Tableau I*).

Les nombreuses implantations scientifiques au Sénégal : Université de Dakar, Institut Pasteur de Dakar, instituts spécialisés dont l'IRD (Institut de recherche et de développement), et en Gambie (M.R.C. du Royaume-Uni), ont contribué à faire de ces pays des phares au plan de l'épidémiologie du paludisme. Ainsi s'explique la place importante qui leur est consacrée.

Du nord au sud du Sénégal (*Figure 16*) se succèdent une série de strates écologiques, orientées ouest-est : steppes sahéliennes, savanes sahélo-soudaniennes, savanes soudaniennes et savanes guinéennes dans l'extrême sud. Ces strates sont plus ou moins calquées sur les isohyètes, de 200 à plus de 1 000 mm du nord au sud. La côte est sableuse au nord jusqu'au Saloun, puis bordée d'une mangrove au sud. Le long de la vallée du fleuve Sénégal,

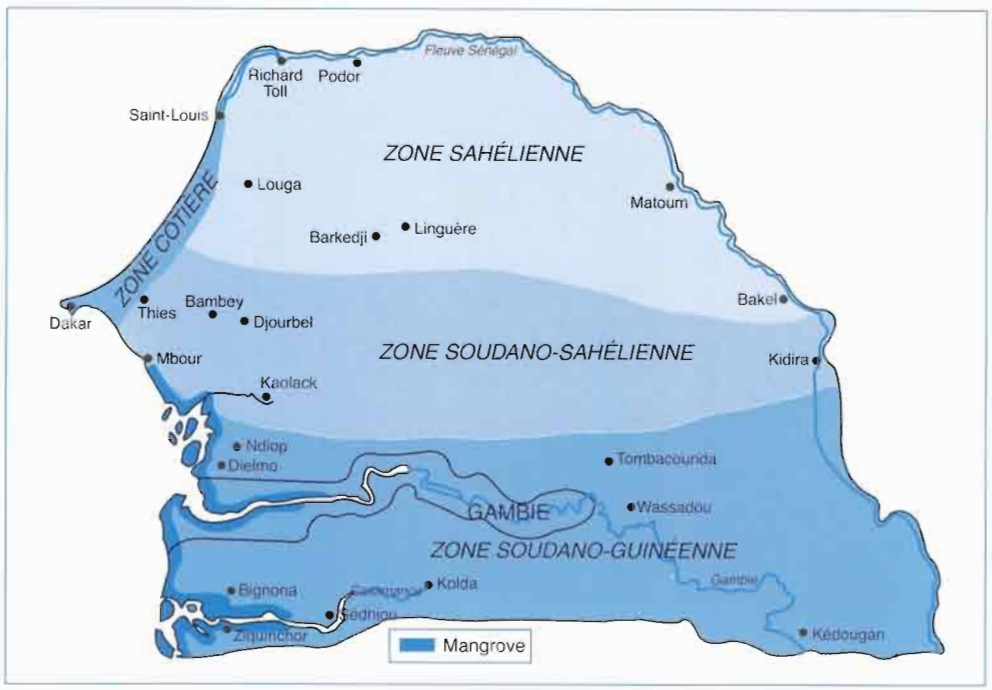


Figure 16.
Le Sénégal et la Gambie : zones biogéographiques (d'après Faye).

dont le cours a été aménagé, se sont créés des paysages anthropiques très différents des paysages « originaux ».

Depuis 1970, le Sénégal connaît une sécheresse persistante et la pluviométrie a diminué de 30 % surtout dans les régions du nord. À Thiès, à la latitude de Dakar, les précipitations, qui étaient en moyenne de 743 mm de 1950 à 1959, ont diminué à 594 mm de 1960 à 1969, et sont même descendues à 259 mm en 1992. À la frontière de la Mauritanie, à Podor, la pluviométrie qui n'était que de 388 mm en 1989, s'est abaissée à 59 mm en 1991.

Cette sécheresse a bouleversé l'écologie et l'épidémiologie de la région. L'un des vecteurs principaux du paludisme, *An. funestus*, a disparu au nord de Dakar et s'est raréfié dans les parties du pays affectées par la sécheresse. Nous verrons l'impact considérable, au plan épidémiologique, de ces changements qui resteront un des événements climatiques majeurs de la fin du XX^{e} siècle (Mouchet *et al.*, 1996).

Il semble que depuis 1995 et surtout 1998, on assiste à un retour à la situation antérieure à 1970. La pluviométrie a tendance à retrouver les valeurs d'avant 1990. Le débit du fleuve Sénégal augmenterait sérieusement et les eaux déborderaient du barrage de Manatali (au Mali), provoquant une inondation du lit majeur qui avait cessé depuis plusieurs années.

- *Vallée du fleuve Sénégal*

Le fleuve Sénégal, frontière naturelle entre ce pays et la Mauritanie sur 450 km, est issu de la réunion de deux rivières : le Bafing et le Bakoy qui confluent à Bafoulabé au Mali. Il entre au Sénégal en amont de Bakel où il reçoit la Falémé. Il coule alors dans une vallée quasiment plate d'une altitude maximale de 20 m, et s'étale en de nombreux méandres qui isolent des îles.

La régularisation de son cours a permis le développement de cultures irriguées et de riziculture à fort potentiel économique.

On distingue la haute vallée en amont de Matoum, la moyenne vallée de Matoum à Richard Toll et le delta en aval de Richard Toll.

Le **delta** est constitué de terrains salés, en partie occupés par des rizières dans lesquelles prolifèrent *An. pharoensis* (90 %) et *An. arabiensis* (10 %). Carrara *et al.*, (1990) avaient considéré *An. pharoensis* comme le vecteur du paludisme dans le delta avec un Is (CSP) de 0,48 %. Cela n'a pas été confirmé par Faye *et al.* (1995c), qui n'ont trouvé aucun anophèle infecté. Dans cette région « salée » du delta, la prévalence du paludisme était extrêmement faible, de 0,4 % et 0,9 % pour des effectifs de plusieurs centaines de sujets enquêtés : le nombre de cas était supérieur à 20 % dans les dispensaires, mais aucune certitude n'a été fournie quant à une contamination autochtone ; les sujets contaminés appartenaient à toutes les classes d'âge.

La **moyenne vallée** est maintenant quadrillée de périmètres irrigués. Les vecteurs sont *An. gambiae s.s.* (40 %) et *An. arabiensis* (60 %). Dans cette région où les nuits sont chaudes, la population dort à l'extérieur, souvent sous moustiquaire. Mais pendant la journée, les anophèles du complexe *Gambiae* se réfugient à l'intérieur des maisons, comportement qui n'est pas fréquemment mentionné (Faye *et al.*, 1997). Dans les zones irriguées, la densité des *An. gambiae s.l.* diminue très rapidement lorsqu'on s'éloigne des périmètres cultivés (Faye *et al.*, 1998).

An. funestus avait complètement disparu de la région, mais il est revenu en 1999 (Konaté *et al.*, 2001) dans les périmètres irrigués à Keur-Mbaye, alors qu'il est toujours absent des Niayes, plus au sud.

Le TIE était de 0 à 6 pi/h/an à Diomandé (périmètre irrigué) (Faye *et al.*, 1998) et de 0,8 à 6,4 à Podor (Vercruysse, 1985) (*Tableau IV*). Les IP signalent une méso-endémie à la limite de l'hypo-endémie : en 1989, ils étaient de 17 % à 26 % à Podor ; en 1990 et 1991, de 0 % à 16 % (Faye *et al.*, 1993b).

• *Sahel*

Dans le Sahel sénégalais, les villages qui ne sont pas riverains du fleuve, dans le Ferlo notamment, ne présentent qu'une faible transmission. Vercruysse (1985) avait relevé un TIE de 1 à 7 pi/h/an, dû exclusivement à *An. arabiensis*, abondant seulement pendant les mois humides. Cette très faible transmission était associée à une déviation zootrophique du vecteur, le nombre de piqûres étant cinq fois plus élevé sur bœuf que sur homme.

À la limite de la zone sahélo-soudanienne, à Barkedji, où le paludisme approche de la stabilité, le TIE était de 100 (ce qui est très élevé pour le Sahel). Dans des conditions identiques d'exposition, l'Is d'*An. gambiae s.s.* était de 4,19 % alors que celui d'*An. arabiensis* n'était que de 1,8 %, ce qui revenait à dire que la transmission par *An. gambiae* était deux fois supérieure à celle par *An. arabiensis* (Lemasson *et al.*, 1997). C'est la première fois que cette hypothèse était étayée sur des données fiables.

• *Sahel côtier : les Niayes*

Les Niayes, au nord de Dakar, sont des séries de cordons dunaires, parallèles à la côte, entre lesquels stagnent des mares à végétation dressée dont le niveau dépend des pluies (Fayes *et al.*, 1995b). Les précipitations annuelles étaient voisines de 600 mm avant 1960. À cette époque, la prévalence parasitaire était de 53 % à 59 % chez les enfants de 2 à 9 ans dans une mosaïque de villages méso- et surtout hyperendémiques. Le paludisme était transmis pour 66 % par *An. funestus* et 33 % par *An. gambiae s.l.* Les Is de l'une et l'autre espèce s'établissaient respectivement entre 1 % et 3,5 % suivant les saisons.

À partir de 1970, la situation changea profondément (Faye *et al.*, 1995a). La pluviométrie diminua et s'établit autour de 350 mm en moyenne. Les dépressions s'asséchèrent et furent mises en cultures maraîchères pour utiliser l'humidité du sous-sol. *An. funestus* disparut et n'a toujours pas réapparu lorsque les dépressions furent mises en eau, comme en 1995. En fait, la mise en culture des bas-fonds avait entraîné la disparition de la végétation dressée, indispensable au développement d'*An. funestus*. Seul *An. gambiae s.l.* (92 % *An. arabiensis* et 8 % *An. gambiae s.s.*) continua à transmettre mais en très petit nombre et avec un Is très faible. Le TIE était de 11 en 1991 et nul ou non calculable en 1992 et 1993 dans les deux stations d'étude des Niayes. La prévalence parasitaire était de 3 % à 10 %. On avait relevé seulement quatre cas cliniques dans une cohorte de cent enfants dans la localité de Ngadiaga (700 habitants) où, en 1967, on avait enregistré 851 accès pendant la saison pluvieuse (peut-être les relevés pêchent-ils par excès) (*Tableau V*).

Les Niayes, où le paludisme avait diminué spontanément de 80 %, suite à la sécheresse prolongée et aux changements de l'environnement, représentaient une situation unique en Afrique. Sans exagération, on peut dire que des

Tableau IV. Paludisme dans la vallée du fleuve Sénégal (d'après Faye *et al.*, 1998 ; Vercruysse 1985).

Delta		Moyenne vallée			
IP	**Vecteurs**		**IP**	**TIE**	**Vecteurs**
0,4 % à 0,9%	*An. arabiensis* 10 % *An. pharoensis* 90 % Is : 0,49	Podor	17 à 26	0,8 à 6,4	*An. arabiensis* 60 % *An. gambiae s.s.* 40 %
		Diomande	0 à 16	0,6	

IP : indice parasitaire ; Is : indice sporozoïtique ; TIE : taux d'inoculation entomologique

Tableau V. Baisse du paludisme dans les Niayes du Sénégal suite à la sécheresse (d'après Faye *et al.*, 1995a).

Précipitation		Indices parasitaires		TIE		Vecteur et Is		Incidence des cas	
Avant 1970	Après 1973	Avant 1970	Après 1973	Avant 1970	Après 1973	Avant 1970	Après 1973	Avant 1970	Après 1973
600 mm	350 mm	53 % à 59 %	3 % à 10 %	non calculé à l'époque	11	*An. funestus* 66 % *An. gambiae s.l.* 33 % Is 1 à 3	*An. gambiae s.l.* *An. arabiensis* 92% *An. gambiae s.s.* 8% Is non calculable	1 200 ‰	40 ‰ (baisse de 96 %)

phénomènes du même ordre se sont produits dans tout le Sahel et dans une partie de la zone sahélo-soudanienne. (*voir plus loin*).

• *Zone soudanienne*

La région soudanienne, qui inclut la Gambie, occupe, entre l'Atlantique et la frontière orientale du pays, du 12e au 15e parallèle nord, une large strate mal délimitée. En effet, l'extension des cultures et les effets de la sécheresse ont largement façonné, localement, les paysages : c'est ainsi que l'on rencontrait, à quelques kilomètres de distance, des situations aussi différentes que celle de Ndiop, petit village classé par Fontenille *et al.* (1997b) dans la zone sahélo-soudanienne où le paludisme était méso-endémique et saisonnier, et celle de Dielmo, situé sur un cours d'eau permanent, situation très particulière dans laquelle la parasitose était holo-endémique et pérenne (Trape *et al.*, 1994).

À l'est de Dakar, dans ce qui fut la zone pilote de Thiès, la situation était méso-endémique dans la plupart des villages, avec des IP de 25 % à 38 % (*in* Kouznetzov, 1977).

Au Sénégal oriental (Faye *et al.*, 1995), le paludisme présentait toutes les caractéristiques des régions soudaniennes, peu différentes des observations faites au Mali, au Burkina Faso (Robert, 1988a), au Nigeria (Molineaux et Gramiccia, 1980) ou au Cameroun (Cavalié et Mouchet, 1961).

À **N'diop** (*Tableau VI*), la pluviométrie avait varié de 600 mm en 1993 à 860 mm en 1995 et 521 mm en 1996 ; les précipitations étaient concentrées de juillet à octobre. *An. arabiensis* était responsable de 65 % de la transmission en 1993, mais seulement de 40 % en 1996, alors que *An. gambiae s.s.* constituait le complément. Les deux espèces étaient anthropophiles à 78 %. *An. funestus*, probablement non originaire du village n'intervenait que pour 3 % et *An. melas* pour 0,3 %. Le TIE a été de 63 en 1993, 17 en 1994, 37 en 1995 (année pluvieuse) et 7 en 1996. Malgré la saisonnalité des pluies, les anophèles du complexe *An. gambiae* étaient présents pendant toute l'année mais en faible nombre en saison sèche, ce qui est une constante de la zone soudanienne. La quantité de pluies et la quantité d'inoculations ne semblent pas toujours corrélées et la pluviométrie n'est pas toujours un bon indicateur, ce qui se vérifie d'ailleurs dans le village suivant de Dielmo.

À N'diop, l'incidence des infections palustres culminait à 3 par an et par personne avec un maximum chez les enfants de 3 à 6 ans. Ce n'est que chez les adultes que l'incidence tombait au-dessous de 1, ce qui signait la lenteur du développement de l'immunité (Trape et Rogier, 1996).

À **Dielmo** (*Tableau VI*), village qui n'est distant que de 10 km, où la pluviométrie est peu différente du village précédent (800 mm) mais où les conditions écologiques diffèrent, la situation était localement holo-endémique et la transmission pérenne (Trape *et al.*, 1994 ; Fontenille *et al.*, 1997a) du fait de la présence de gîtes larvaires pendant toute l'année dans la rivière qui traverse le village. Écologiquement, Dielmo constitue une « exception locale » dans le faciès épidémiologique sahélo-soudanien. Suivant les années, le vecteur le plus abondant était *An. funestus* ou *An. arabiensis*. *An. gambiae s.s.* n'arrivait qu'en troisième rang. Les Is de *P. falciparum* variaient de 0,78 % à 2,1 % pour *An. gambiae s.s.*, 0,75 % à 0,54 % pour *An. arabiensis* et de 3,49 % à 1,4 % pour *An. funestus*. Seul *An. gambiae s.s.* était infecté par *P. malariae* (de 0,3 % à 0,15 %). Le TIE était de 222 en 1992, 78 en 1993 et 139 en 1995, des différences sans signification épidémiologique. En 1992, *An. funestus* était responsable de 65 % de la transmission.

À Dielmo, *P. falciparum* présentait une très forte hétérogénéité génétique. Les épisodes cliniques successifs dont était victime chaque enfant étaient causés par des parasites génétiquement différents (*voir le chapitre* « Cycle des *Plasmodium* chez l'homme et les anophèles vecteurs »).

Comme à N'diop, il y a une fluctuation du TIE au cours des années successives malgré la présence de fortes populations de vecteurs. Tout se passe comme si les traitements

Tableau VI. Comparaison du paludisme dans un village sahélo-soudanien (N'diop) et un village holo-endémique (Dielmo) du Sénégal (d'après Trape *et al.*, 1994 ; Trape et Rogier, 1996).

	Pluviométries et cours d'eau	Localisation écologique	TIE	Vecteurs	Nbre d'infections par enfant et par an
N'diop	600 à 850 mm	Sahélosoudanien	63 en 1993 7 en 1996	*An. arabiensis* 65% *An. gambiae s.s.* 35% *An. funestus* 3% *An. melas* 0,3%	3 par an et par personne (max 3 à 6 ans)
Dielmo	800 m Rivière pérenne	Holo-endémique Exception du fait de la rivière permanente	222 en 1992 278 en 1993	*An. funestus* Is 3,4 % *An. gambiae s.s.* Is 0,78 à 2,1 *An. arabiensis* Is 0,54 à 0,75	6 par personne (2e année) 0,1 à 11 ans IP : 96% chez enfant

TIE : taux d'inoculation entomologique ; IP : indice parasitaire ; Is : indice sporozoïtique

répétés et la surmédicalisation de la population entraînaient un amenuisement du réservoir de parasites. Le même phénomène fut constaté à Ankazobé (Madagascar) dans une station d'étude de l'Institut Pasteur. Ce biais n'a jamais été sérieusement envisagé dans les études épidémiologiques. On s'est beaucoup inquiété de la baisse d'immunité que pouvait provoquer l'utilisation de moustiquaires imprégnées, bien qu'elles ne protègent que très partiellement, mais on a passé sous silence l'effet des traitements répétitifs sur l'immunité.

À Dielmo, l'incidence des cas, symptomatiques ou non, était de 6 par sujet, au cours de la deuxième année d'âge, puis descendait au-dessous de 0,1 à partir des 11 ans (Trape et Rogier, 1996). Ce profil, très différent de celui de N'diop, montrait une acquisition rapide de l'immunité, caractéristique des régions de transmission pérenne.

En **Gambie**, en dehors de la mangrove, *An. gambiae s.s.* jouait le rôle principal avec 90 % contre 8 % pour *An. arabiensis*, et moins de 2 % pour *An. melas*. On ne signalait pas d'*An. funestus* (Bryan *et al.*, 1987 ; Lindsay *et al.*, 1993).

Le **sud-est du Sénégal** est une région typiquement soudanienne. La pluviométrie a été de 880 mm en 1992 et 661 mm en 1993. Dans le village de Wassadou (800 habitants) à 50 km au sud de Tambacunda, où se sont déroulées les études de Faye *et al.* (1995b), l'élevage bovin est une des activités principales. Le vecteur dominant est *An. gambiae s.s.* (77 %), suivi d'*An. arabiensis* (20 %), et *An. funestus* (3 %). Le TIE était de 220, dont 92 % en saison des pluies. L'IP des enfants se situait entre 60 % et 80 %. La région était hyperendémique, voire holo-endémique, comme la majeure partie de la zone soudanienne. On y a procédé à l'introduction de moustiquaires imprégnées (Olyset®).

• *Casamance*

C'est la province sénégalaise qui se situe entre la Gambie et la Guinée. Sa partie basse est un enchevêtrement de mangroves, alors que l'est de la province a souvent été considéré comme appartenant à la région des savanes guinéennes, caractérisée par une seule saison pluvieuse qui dure plus de six mois. Dans la partie « salée » de la Casamance (estuaire de la Casamance), *An. gambiae s.s.* et *An. melas* se partagent le rôle de vecteur. Dans la partie orientale, *An. funestus* était abondant en 1956 (Hamon *et al.*, 1956a). Il semble qu'il ait perdu beaucoup de son importance (Faye *et al.*, 1994). Des études en amont et en aval du barrage antisel de Bignona ont mis en évidence une situation holo- ou hyperendémique en amont du barrage, avec un IP de 63 % (Gaye *et al.*, 1991). En aval du barrage, dans la zone soumise aux marées, la situation du paludisme était méso-endémique avec un IP de 33 %. Le TIE était de 20 en zone « salée » et de 39 en amont du barrage.

Il y a donc une différence significative de la prévalence et de la transmission de la parasitose entre la zone sous influence des marées et les terres en amont du barrage.

• *Mangrove des rivières du sud*

La mangrove couvre toutes les côtes d'Afrique de l'Ouest au sud de Dakar et elle pénètre largement dans les estuaires du Saloum, de la Gambie, de la Casamance au niveau du Sénégal et de la Gambie. C'est un milieu amphibie, recouvert quotidiennement par le flux. Chaque mois, des « grandes marées » de plus forte amplitude laissent, lors du reflux, des collections d'eau résiduelles qui persistent pendant tout le mois.

La végétation halophile, de palétuviers (*Rhizophora sp.* et *Avicennia*) et les prairies de Paspalum sont entrecoupées de plaques dénudées, les « tales », restes d'anciens lits où le sel remonte en surface. Ces régions de mangrove bordant l'Atlantique, du Sénégal au Liberia, ont été dénommées par les géographes « les rivières du Sud » (Cormier-Salem, 1999).

Les vecteurs du paludisme, dans ce milieu très particulier, sont des anophèles du complexe *An. gambiae*, à savoir *An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis* dans les collections d'eau douce des parties exondées et *An. melas* dans les gîtes d'eau saumâtre (Mouchet *et al.*, 1994). Cette dualité des vecteurs dont les aires de répartition s'interpénètrent rend souvent difficile, voire contradictoire, l'interprétation des résultats entomologiques et épidémiologiques.

En Gambie, pendant toute l'année, *An. melas* pullule dix à quinze jours après les grandes marées dans les collections d'eau qu'elles laissent ; de véritables vagues d'anophèles envahissent les villages voisins (Giglioli, 1964 ; Bryan, 1983). Au contraire, *An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis* sont dépendants de la pluviométrie. *An. melas*, surtout zoophile, avait une faible espérance de vie et un Is très bas de 0,3 %, qui contrastait avec les indices de 3 % relevés chez les formes d'*An. gambiae* d'eau douce. On constatait cependant que, dans les zones côtières comme dans le reste de la Gambie, la plupart des accès palustres survenaient à la fin de la saison des pluies (Greenwood *et al.*, 1987a), c'est-à-dire qu'ils étaient corrélés aux *An. gambiae* des gîtes pluviaux.

Dans le delta du Saloum, au Sénégal, le scénario est différent (Diop *et al.*, 2002). La proportion d'*An. melas* par rapport à *An. arabiensis* (il y a peu d'*An. gambiae s.s.*) était d'autant plus élevée que l'on se rapprochait de la mer. Dans un village de pêcheurs (Differe), sans bétail, *An. melas* quasi exclusif présentait un Is de 3 %, comme les *An. arabiensis* des villages d'éleveurs voisins. Cette apparente contradiction avec les observations faites en Gambie semble donc résulter en grande partie, non pas d'une différence du pouvoir vecteur, mais d'une différence de disponibilité de l'hôte, humain ou animal.

On a noté plus haut, en mentionnant la Basse-Casamance, les différences entre les zones de marées et les zones protégées de l'eau de mer, qui représentent un cas de figure intermédiaire. Dans l'intrication écologique que constituent les régions de mangroves, il est difficile d'évaluer la prévalence du paludisme et le rythme saisonnier des anophèles autrement que d'une façon ponctuelle et les généralisations peuvent conduire à des erreurs d'interprétation importantes.

• *Paludisme urbain*

La ville nouvelle de Pikine, satellite de Dakar, a beaucoup retenu l'attention des hygiénistes du fait de son hétérogénéité qui autorise la persistance d'enclaves cultivées au centre de la ville.

D'après les études de Vercryusse et Jancloes (1981) et de Vercryusse *et al.* (1983), le seul anophèle présent était *An. arabiensis*. C'est une espèce très saisonnière, liée aux pluies d'août et octobre, dont les populations persistent jusqu'en décembre. Suivant les points de capture et leur proximité des bassins d'arrosage, qui constituent les gîtes les plus fréquents, le nombre des piqûres variait de 70 par homme et par nuit en septembre, à 0,5 en mars. L'Is variait de 0,8 % à 1,5 % pour une durée de cycle sporogonique de *P. falciparum* de 20 jours de janvier à mars, de 11 jours pendant le reste de l'année. L'indice de stabilité était de 2,3, c'est-à-dire intermédiaire. Les auteurs parlaient d'épidémies annuelles ; il serait plus juste de parler de poussées saisonnières. L'IP des enfants de moins de 10 ans était de 13,5 % en janvier et de 2,2 % en août (moyenne 8,9), ce qui est évocateur d'une situation hypo-endémique, bien que le TIE ait été de 13 par homme et par an. On considérait qu'il y avait une infection nouvelle tous les 517 jours, donc très peu de stimuli antigéniques et d'immunité, ce qui demanderait à être confirmé par une comparaison enfants/adultes.

Une autre étude à Pikine (Trape *et al.*, 1992) a montré que le nombre d'*An. arabiensis* par maison décroissait en fonction de la distance aux points d'eau : 80 par maison de 0 à 160 m, 40 de 160 à 285 m, 5 de 285 à 400 m, 2 de 400 à 600 m et 0,4 de 600 à 800 m. La proportion d'enfants de 8 à 11 ans non porteurs d'anticorps fluorescents augmentait de 17 % à 75 % en fonction de la distance aux gîtes, suivant en cela la densité des vecteurs. La prévalence dans la communauté, de 1 % à 15 % (moyenne 6 %), était maximale aux environs des points d'eau.

Une étude plus récente (Diallo *et al.*, 1998 a et b) dans le district Sud (quartier des ports) de Dakar donne une description toute différente du paludisme urbain dans la région dakaroise. Le seul vecteur, *An. arabiensis*, n'atteint que des densités très faibles, à savoir 0,26 piqûre/homme/nuit et 0,05 femelle par pièce d'habitation. Sur les quatre-vingts spécimens disséqués, aucun n'était infecté. Sa période d'activité se réduisait à trois mois, de septembre à novembre. Les gîtes larvaires étaient peu nombreux, la plupart des eaux de surface étant rapidement polluées après les pluies. Un suivi de 929 personnes, examinées et prélevées chaque mois, confirmait les informations entomologiques. Sur 19 375 prélèvements, 60 seulement étaient positifs pour *P. falciparum*, la quasi-totalité d'octobre à décembre. L'IP variait de 0,1 (chez les moins de 2 ans) à 0,7 % (chez les 15-20 ans). L'incidence parasitaire était de 24 ‰ (22 cas), un seul sujet de la cohorte a présenté un accès palustre simple et huit sujets parasités sont restés asymptomatiques.

La situation du paludisme était donc largement hypo-endémique et, dans beaucoup de quartiers du district, aucun cas n'avait été détecté. Ce n'est pas sans un certain étonnement que les auteurs ont noté que, dans les statistiques officielles, le paludisme était la première cause de consultation dans les centres de santé. Une fois de plus, on ne peut qu'émettre des doutes sur leur fiabilité. Dans ce district de Dakar, l'incidence du paludisme est donc huit fois inférieure à celle de la ville satellite de Pikine et 17 fois moins que dans une autre ville soudanienne, Bobo-Dioulasso. Il faut souligner, à l'occasion de cette étude, la très grande variabilité et l'hétérogénéité du paludisme en milieu urbain, non seulement en fonction des zones climatiques (Dakar et Pikine sont dans les mêmes zones), mais aussi **en fonction de la structure de la ville**. Enfin, les auteurs ont signalé le risque épidémique potentiel, en cas de fortes pluies prolongées par exemple.

La mortalité due au paludisme a été particulièrement étudiée en Gambie. Cette affection serait responsable d'une mortalité de 4 % chez les enfants de moins de 7 ans et de 25 % de la mortalité du groupe de 1 à 4 ans, d'après les autopsies verbales réalisées à partir d'un questionnaire *post-mortem* (Greenwood *et al.*, 1987a) (*voir les chapitres* « L'homme face au paludisme » et « L'an 2000 : l'heure des bilans »). La plupart des morts par paludisme et une forte proportion des épisodes fébriles survenaient à la fin de la saison des pluies ; les enfants de moins de 7 ans présentaient en moyenne un accès clinique par an.

Ces valeurs apparaissent comme sensiblement différentes de celles avancées par les démographes qui attribuaient au paludisme, sans étude clinique spéciale, 10 % des décès des enfants de moins de 5 ans au Sénégal (Cantrelle, comm. pers.).

Guinée-Bissau

Pour la distinguer de la République de Guinée, l'ex-Guinée portugaise est répertoriée comme Guinée-Bissau (*Tableau I*), du nom de sa capitale et ville principale. Ce petit pays de 86 120 km^2 entre 11° et 12,6° de latitude nord, a une façade atlantique de plus de 200 km. Sa population est passée de 600 000 habitants en 1955 à 1,6 million en 1999. La côte est bordée de mangrove ; l'intérieur est une savane guinéenne, émaillée de lambeaux de forêt dans le sud-est. La pluviométrie, de 1 500 à 2 200 mm, suivant la distance à la mer, se répartit en une longue saison des pluies d'avril à novembre (maximum en août) et une saison sèche assez marquée.

Le paludisme présente un faciès épidémiologique de type tropical, donc stable, caractérisé par une hyperendémie dans les régions côtières et une méso-endémie, très proche de l'hyperendémie, à l'intérieur. Les informations épidémiologiques et entomologiques sont peu nombreuses, ayant été recueillies pour la plupart dans les années 1940. Ferreira *et al.* (1948) faisaient état d'IP supérieurs à 50 % à Bissau et dans les environs. Cambournac (1981) donnait des IP plus modérés, de l'ordre de 30 %, établis sur 3 250 lames

prélevées chez les enfants de 1 à 9 ans au cours d'un sondage dans l'ensemble du pays.

Les vecteurs confirmés étaient *An. melas* sur la côte, *An. gambiae s.s.*, *An. funestus* et *An. nili* dans l'intérieur (Gillies et Coetze, 1987). *An. arabiensis* n'y a jamais été signalé ; le rôle d'*An. brunnipes* demanderait confirmation. Les Is rapportés à Bissau (Cruz Ferreira *et al.*, 1948) étaient de 1,4% en saison sèche et de 2,5 % en saison des pluies chez *An. gambiae s.s.*

Depuis 1994, plusieurs études ont été orientées sur l'utilisation de la PCR pour obtenir une identification précise des espèces plasmodiales et déterminer les charges parasitaires. La méthode apparait très sensible, mais peu spécifique et d'un intérêt limité (Snounou *et al.*, 1993).

Dans une étude à Prabis, l'endémicité variait de l'hypo- à l'holo-endémie en fonction de la situation des villages et des cultures, en particulier du riz (Goncalves *et al.*, 1996). L'utilisation du QBC dans les dispensaires urbains a été très bien perçue, mais la technique, chère, a été abandonnée.

Un essai d'utilisation des moustiquaires imprégnées a donné des résultats peu différents de ceux des autres pays d'Afrique de l'Ouest.

Guinée

Entre 8° et 13° de latitude nord, la république de Guinée occupe 245 860 km^2 avec une façade maritime de 250 km. La population est de 7,3 millions d'habitants (*Tableau I*). C'est le pays le plus montagneux d'Afrique de l'Ouest avec les massifs du Fouta-Djalon au nord (1 100 à 1 300 m) et du Nimba au sud (maximum 1 700 m). La pluviométrie, de 1 500 à plus de 2 000 mm, suivant les régions, se répartit en une longue saison des pluies d'avril à novembre et une saison sèche bien marquée en hiver. La Guinée est le château d'eau de l'Afrique de l'Ouest où prennent leurs sources le Sénégal et le Niger notamment.

Le climat est typique de la région tropicale. La végétation est une savane arborée dense, plus ouverte sur les plateaux. La forêt qui couvrait le sud a été très dégradée. Le faciès épidémiologique ressort de la strate tropicale avec une opposition saisonnière marquée. Le paludisme est stable dans l'ensemble du pays.

Les études épidémiologiques sont rares, anciennes, souvent limitées à des sondages. Jonchère et Pfister (1951) considéraient que la Guinée était le pays le plus impaludé de l'ex-Fédération de l'AOF, avec un IP de 88 % chez les enfants. Le nombre limité de prélèvements, l'absence d'informations sur leur provenance exacte et le mode d'échantillonnage limitent l'intérêt de l'étude. En 1963, Eyraud *et al.* faisaient état d'indices beaucoup moins élevés et considéraient le Fouta-Djalon comme une zone méso-endémique. *An. gambiae* y était vingt fois plus abondant qu'*An. funestus* ; en octobre (fin des pluies), lors du pic de la transmission, le nombre de piqûres infectantes était de 0,3 par homme/nuit pour *An. gambiae* contre 0,1 par homme/nuit pour *An. funestus*. Le nombre d'anophèles par maison était inférieur à 1 et l'Is au-dessous de 1 % (1/97 *An. gambiae*).

Bosman *et al.* (1992) ont visité à nouveau les pentes du Fouta-Djalon en 1992 : les IP étaient holo-endémiques dans les villages (78 %), diminuaient dans les villes moyennes (45 %) et s'écrasaient dans les grandes villes (Labé, 16,7 %). L'altitude était insuffisante pour marquer l'épidémiologie. Une enquête plus récente (Baldet *et al.*, 2001) confirme le caractère méso-endémique, à la limite de l'hyperendémie, de vingt-quatre villages prospectés en vue de la création d'un barrage sur les flancs du Fouta-Djalon.

Bespiatov *et al.* (1992) ont proposé une division du pays en cinq zones « malariologiques » en fonction des paysages, suivant les principes de l'épidémiologie de paysage théorisés par Pavlovsky. Ils identifient ainsi :

- les zones des rivières de plaines et de montagne où l'IP des enfants de 2 à 9 ans varie de 16 % à 45 %, atteignant 63 % dans quelques foyers ;
- les foyers de savanes humides soudano-guinéennes considérés aussi comme méso- à hyperendémiques ;
- les zones montagneuses plus ou moins boisées, méso-endémiques ;
- les zones de mosaïque forêt/savane du sud de la Guinée, qui débordent sur le nord de la Sierra-Leone, hyper- ou holo-endémiques avec des IP des enfants de 76 % à 92 %.

Les études entomologiques ne dépassent guère les listes d'espèces : *An. melas* à Konakry (Toumanoff et Simond, 1956), *An. gambiae s.s.*, *An. funestus* et *An. nili* dans l'*hinterland* (Adam et Bailly-Choumara, 1964). Il n'y a pas de preuve de la présence d'*An. arabiensis*. La citation d'*An. moucheti*, espèce du bloc forestier centrafricain, est erronée.

Les autres espèces d'anophèles ne présentent pas d'intérêt épidémiologique.

Sierra-Leone

La Sierra-Leone est un petit pays de 71 740 km^2 entre 7° et 10° de latitude nord avec une façade maritime de 250 km environ. La population est de 4,5 millions d'âmes, soit une densité de 63,8 habitants au km^2 (*Tableau I*).

C'est un pays plat à peine relevé à l'est où l'altitude atteint 500 m (région de Kabala).

Freetown, ville créée pour accueillir les esclaves libérés, était connue dès le XIX^e siècle pour son insalubrité due aux fièvres (Carlson, 1984).

En 1899, Ross observa la première infection sur le terrain d'*An. gambiae* et d'*An. funestus* par des parasites du paludisme et il proposa les premières mesures de lutte antivectorielles à Freetown (Ross *et al.*, 1900).

Toute l'élite de la paludologie et de l'entomologie défila à Freetown à la suite de Ross ; Macdonald, Ribbands et, à partir de 1945, Muirhead-Thomson firent de cette ville un centre de recherches très actif. L'École de médecine tropicale de Liverpool en fit une station de recherches de terrain en Afrique et toutes les méthodes de lutte envisageables y furent testées jusqu'à ce que l'arrivée du DDT, après 1945,

ne crée une situation nouvelle. L'histoire de la paludologie à Freetown a été rapportée par Bockarie *et al.* en 1999.

La végétation est constituée par la grande forêt souvent très dégradée (*bush forest*) dans tout le sud et des savanes arborées (guinéennes) dans le nord et le nord-est. Le climat est de type tropical, avec une longue saison des pluies de mars à novembre. Les précipitations sont parmi les plus élevées d'Afrique de l'Ouest : de 2 000 à 3 000 mm, suivant les régions.

• *Paludisme dans l'estuaire de Freetown*

C'est de Freetown que fut décrite par Theobald en 1902 la variété *melas*, peu de temps après la description d'*An. gambiae*. Le rôle de cette forme d'eau salée fut considéré comme déterminant dans le paludisme des régions côtières, mais l'identification différentielle des deux formes et la typification de leurs gîtes larvaires étaient très imprécises (Walton, 1947 ; Terdre, 1946). C'est à Muirhead-Thomson (1945 et 1947) que revient le mérite d'avoir clarifié la situation.

Après avoir constaté que la présence de quatre bandes blanches sur les palpes n'était pas un critère constant pour différencier *An. melas*, il proposa d'utiliser la morphologie du pecten des larves et surtout l'ornementation des œufs comme base d'identification de cet anophèle. La détermination était longue, puisqu'il fallait préalablement obtenir des pontes, mais c'était la seule fiable jusqu'à la découverte des techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire.

En étudiant les pontes, il constata que les hybrides mâles F1 issus de croisements entre *An. melas* et *An. gambiae* d'eau douce probablement *An. gambiae s.s.* étaient stériles. Il y avait donc un isolement génétique qui permettait de considérer les deux formes comme des espèces au sens plein du terme.

Il délimita les gîtes larvaires d'*An. melas* dans les prairies de Paspalum et dans les peuplements d'*Avicennia sp.* ; ces derniers ne sont recouverts par le flux qu'au cours des grandes marées et l'eau stagne après le retrait de ces marées. En revanche, il n'y avait jamais d'*An. melas* dans la mangrove à *Rhizophora sp.* Dans les villages voisins de la mangrove, *An. melas* cohabitait avec *An. gambiae* ; cette dernière espèce était surtout abondante pendant les pluies, tandis qu'*An. melas* avait plus ou moins un rythme mensuel.

Il démontra qu'*An. gambiae*, et dans une large mesure *An. melas*, pondaient dans des gîtes exposés à la lumière du soleil ou de la lune ; la présence de végétation (buissons, herbes) sur les gîtes était dissuasive pour la ponte des femelles ; ce comportement expliquait l'absence du développement d'*An. gambiae* dans le sous-bois de la grande forêt.

Expérimentalement, il montra que, dans des conditions identiques d'exposition à l'hôte, l'Is d'*An. gambiae* de 11 % était beaucoup plus élevé que l'Is d'*An. melas*, 4,5 %.

Ces travaux ont été repris par l'auteur à Lagos et à Accra, et par de nombreux entomologistes dans toutes les régions côtières d'Afrique. De plus, Muirhead-Thomson (1945) démontra le rôle vecteur important d'*An. nili* dans des collines qui entouraient Freetown avec un Is de 3 %.

• *Transmission dans les zones rurales*

Les études sur le paludisme en zones rurales ont été beaucoup plus tardives et, pour autant qu'elles aient été publiées, se sont déroulées dans la région forestière du sud.

Dans la grande forêt de la Southern Province, près du village de Bayama, *An. gambiae s.s.* forme « Forêt » constituait plus de 99 % de la faune anophélienne ; son espérance quotidienne de vie était de 0,85. Le TIE, dans ce village était de 1 235 pi/h/an (Bockarie *et al.*, 1995). Son Is évalué par CSP était de 3,9 % (Bockarie *et al.*, 1993). *An. gambiae* était quasi exclusivement anthropophile et marquait une exophilie partielle, au moins à partir de la matinée qui suivait le repas de sang. De plus, il ne se développait pas facilement dans les rizières et les marais, préférant les collections d'eau de pluie (Bockarie *et al.*, 1993).

Dans une étude pluridisciplinaire, dans la région de Bo où la forêt est relativement dégradée, *An. gambiae s.s.* forme « Forêt » était associé pour 10 % à *An. funestus*. *An. gambiae* présentait un Is (par CSP) de 7,48 % et *An. funestus* de 11 %. La densité des vecteurs était faible : 9,5 *An. gambiae* et 1 *An. funestus* par personne et par nuit. Le TIE était de 32 pi/h/an pour *An. gambiae* et de 2,5 pour *An. funestus*, soit 34,5 au total (Bockarie *et al.*, 1994). Ces auteurs ont fait remarquer qu'*An. gambiae* et *An. funestus* piquant tard dans la nuit, la population se couchait avant que les vecteurs ne piquent ; dans ces conditions, les moustiquaires imprégnées offraient une bonne protection (Bockarie *et al.*, 1994).

• *Épidémiologie*

Dans l'étude pluridisciplinaire précitée, dans la région de Bo à très forte pluviométrie, on notait que :
- la mortalité des nourrissons était de 74 ‰ naissances vivantes ;
- la mortalité des enfants était de 25 ‰ ;
- la mortalité de l'ensemble des moins de 5 ans était de 36 ‰.

Paludisme et malnutrition se partageaient la première place dans les causes de mortalité infanto-juvénile, soit 27 % (Barnish *et al.*, 1993).

Sur une cohorte de 900 enfants de moins de 7 ans (Barnish *et al.*, 1993) on notait une prévalence de 61 % de *P. falciparum*, 12 % de *P. malariae* et 1 % de *P. ovale*. Ces valeurs signalaient une situation hyperendémique. La gamétocytémie était estimée à 1/5^{e} de la prévalence des formes asexuées. Les taux d'anticorps déterminés par ELISA et/ou IFAT étaient très élevés dans toutes les classes d'âge, ce qui montrait une exposition très précoce au paludisme.

Dans les régions de rizières, en forêt, Gbakima (1994) faisait état d'une prévalence palustre de 42 % et considérait que la riziculture avait été un facteur d'augmentation du paludisme, ce qui semble peu en accord avec les observations faites sur les vecteurs. Ces conclusions étaient

discutables ; la comparaison de la prévalence du paludisme dans les régions de rizière et dans les autres zones rurales ne montrait aucune augmentation.

Dans la région de Kabala, zone de savane humide du nord et du nord-est, le paludisme était hyper- ou holo-endémique suivant les villages (Bespiatov *et al.*, 1992).

Il faut signaler au plan académique une étude originale sur les *Plasmodium* de reptiles (agames) d'Afrique de l'Ouest (*P. agamae* et *P. giganteum*). Les spécimens parasités perdaient leur compétitivité sexuelle, se nourrissaient moins bien et étaient dominés dans la hiérarchie sociale.

Liberia

Pays de taille modeste, 111 370 km^2, le Liberia est peuplé de 2,7 millions d'habitants (*Tableau I*). Il a une façade maritime d'environ 300 km. Le Liberia se compose d'une large plaine côtière prolongée, au nord, par une série d'élévations articulées sur les systèmes montagneux de Guinée du Sud. Le point culminant est le mont Nimba, à 1 750 m, à l'intersection du Liberia, de la Guinée et de la Côte-d'Ivoire.

Le climat est un compromis entre le climat équatorial à quatre saisons et le climat tropical à une seule longue saison humide. Les précipitations dépassent 2 000 mm sur les massifs. La végétation primitive était la forêt pluviale qui a été sérieusement détruite par les grandes plantations (hévéa) et une agriculture peu rationnelle.

La République du Liberia a été créée en 1847, sous l'influence des organisations anti-esclavagistes américaines, pour servir de terre d'accueil aux esclaves libérés et la capitale, Monrovia, porte le nom du Président Monroe. Le pays n'a donc jamais été sous tutelle coloniale directe mais les grandes plantations d'hévéa et les entreprises minières exercent un contrôle, *de facto*, sur certaines régions.

Deux formations de recherche étaient très actives dans le domaine du paludisme : le *Liberian Medical Institute* à Harbel et le centre de Yepeka dans le cadre des mines de fer de la région du mont Nimba. Elles ont fourni la plupart des informations disponibles depuis 1950 et 1970, respectivement.

Au point de vue de l'épidémiologie du paludisme, le Liberia s'inscrit à la charnière de la strate équatoriale, à transmission pérenne, et de la strate tropicale à transmission saisonnière très étalée dans le temps.

Dans les régions côtières près de Monrovia, où cohabitent *An. melas* et *An. gambiae s.s.*, la première espèce est un vecteur beaucoup moins performant que la seconde. Les Is étaient respectivement de 1,4 % et de 5,7 % (Gelfand, 1955). *An. gambiae s.s.*, surtout abondant pendant les pluies, assumait le rôle principal dans la transmission (Burgess, 1960) ; *An. melas* avec un pic en saison sèche était présent toute l'année, suivant le rythme des grandes marées. Ces observations confirmaient les travaux de Muirhead-Thomson (1957a) en Sierra-Leone.

À Harbel, Muirhead-Thomson précisément (1957b) sépara les infections de *P. falciparum* de celles de *P. malariae*, chez les vecteurs, d'après la taille des oocystes. Ce n'est que trente ans plus tard que l'on put séparer les diverses espèces de parasites chez les vecteurs par test ELISA puis par biologie moléculaire.

Un des travaux les plus intéressants accomplis à Harbel fut l'évaluation du réservoir de parasites humains au niveau d'un village en tenant compte du pouvoir infectieux de chaque classe d'âge (Muirhead-Thomson, 1957b ; Miller, 1958). L'étude, menée sur 347 individus, montra que 32 d'entre eux (soit 9,2 %) étaient infectieux pour les *An. gambiae s.s.* d'élevage. Chez les sujets de moins de 5 ans, 28 % étaient infectés, contre 12 % dans le groupe 5-15 ans et 3,5 % chez les adolescents et les adultes. En tenant compte de la pyramide des âges, le groupe de moins de 5 ans constituait 4,2 % du réservoir de parasites, le groupe 5-15 ans comptait pour 3 % et les adultes 3,3 %. La part des adultes comme réservoirs de parasites avait donc été sous-estimée.

En 1955, lorsque le programme d'éradication avait « le vent en poupe », un projet pilote basé sur les pulvérisations intradomiciliaires de DDT fut créé à Kpain, à 150 km au nord de Monrovia, dans une région forestière (Guttuso, 1962). Étant donné la stricte anthropophilie des vecteurs (*An. gambiae s.s.*) et l'absence de bétail comme hôte alternatif, les résultats furent excellents. Non seulement le paludisme, holo-endémique, fut abaissé au-dessous de 1 % mais *An. funestus* puis *An. gambiae* disparurent, tout comme dans la zone pilote de Yaoundé au Cameroun, également en région forestière (Livadas *et al.*, 1958).

Dans le nord du pays, autour du mont Nimba, la forêt n'est plus homogène et se présente comme une mosaïque forêt-savane. Dans un projet de lutte de taille réduite, autour de la ville minière de Yepeka, *An. gambiae s.s.* était le vecteur principal avec un Is de 9,3 %, alors que la densité par maison était de 3,8 anophèles (Hedman *et al.*, 1979). Dans un deuxième projet dans la même région, c'est *An. funestus* qui était l'espèce principale, suivie d'*An. hanckoki* et d'*An. gambiae s.s.* (Bjorkman *et al.*, 1985). Dans les villages holo-endémiques qui entouraient la ville de Yepeka, les prévalences étaient exceptionnellement élevées : 82 % de *P. falciparum*, 39 % de *P. malariae* et 9 % de *P. ovale* ; autour de la ville, le TIE variait de moins de 3 pi/h/an à plus de 60 pi/h/an suivant les localités.

Les recherches sur les hémoglobinopathies ont mis en évidence les présences de HbS et HbC, de la β-thalassémie et des déficiences en G6PD (Willcox et Beckman, 1981). Dans les ethnies de l'est du Liberia, HbS et HbC étaient peu fréquentes, alors que la β-thalassémie était très courante. Dans les ethnies de l'ouest du pays, c'est le contraire qui se produisait. La fréquence des déficiences en G6PD était de 16 % chez les sujets mâles. Le taux d'infection palustre était plus bas chez les « hétérozygotes AS » mais la différence n'était pas significative ; les porteurs du trait de β-thalassémie présenteraient une relative résistance à *P. falciparum* (Willcox *et al.*, 1983 ; Willcox et Beckman, 1981) qui attend toujours confirmation.

Les enfants des villages holo-endémiques présentaient des valeurs de l'hématocrite et de HbAe significativement plus basses que ceux des villages hypo-endémiques. Cette observation est en accord avec l'hypothèse d'une déficience en fer des sujets souffrant de paludisme chronique (Willcox *et al.*, 1985).

Dans une entreprise minière, la capacité de travail des ouvriers est toujours un sujet mobilisateur. Une étude comparative des sujets adultes placés sous chimioprophylaxie et de sujets non protégés n'a pas montré de différence dans les deux groupes (Pehrson *et al.*, 1984). Le problème du poids économique du paludisme est toujours un sujet ouvert ; dans toutes les zones de paludisme stable, comme au Liberia, le développement de l'immunité inhibe sérieusement les conséquences de la parasitose chez les adultes.

États de la façade septentrionale du golfe de Guinée

Cinq pays sont concernés : la Côte-d'Ivoire, le Ghana, le Togo, le Bénin et le Nigeria. Ce dernier est l'État le plus peuplé d'Afrique, avec 106 millions d'habitants pour une superficie de plus de 900 000 km^2 ; il fait figure de géant face à ses voisins : le Bénin (5,8 millions d'habitants) et le Cameroun (13 millions d'habitants).

Tous ces États se composent d'une partie à climat « équatorial » tétraorique au sud du 7^e parallèle nord. En allant vers le nord, la petite saison sèche entre mai et juillet se raccourcit et les deux saisons pluvieuses se réunissent en une seule saison des pluies.

On considère que la partie équatoriale du sud est (ou était) le domaine de la forêt dense, alors que le nord tropical était couvert de savanes arborées. Ce schéma n'est que très approximatif car des zones de savanes à roniers « descendent » presque jusqu'à la mer, le long du Bandama en Côte-d'Ivoire : c'est le « V baoulé » qui constitue une inclusion phytogéographique. Par ailleurs, au Togo et au Bénin, les savanes descendent jusqu'à la côte, créant le « Dahomey gap », véritable frontière biogéographique entre l'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale. Pour ne pas quitter le domaine de la parasitologie, on constate que ni les vecteurs de loase, *Chrysops dimidiata* et *Chrysops silacea*, ni le vecteur de paludisme, *An. moucheti*, ne franchissent cette « barrière du Dahomey » et restent cantonnés en Afrique centrale.

La forêt a été très maltraitée par les coupeurs de bois et les agriculteurs pour installer des plantations ; elle est progressivement remplacée par des mosaïques forêt-savane, voire par des formations purement herbacées dans les régions post-forestières. Pour situer toutes les études épidémiologiques, il est nécessaire de savoir quel type de végétation est concerné. En effet, en quelques kilomètres, on peut passer d'un faciès forestier dense où le paludisme est tout au plus méso-endémique à une savane de dégradation où la situation est hyperendémique.

Côte-d'Ivoire

• *Pays*

Entre 5° et 10° de latitude nord, la République de Côte-d'Ivoire occupe une superficie de 322 000 km^2, avec une façade maritime de 500 km sur le golfe de Guinée. La population est de 14,3 millions d'habitants (*Tableau I*). Au cours du siècle dernier et surtout des cinquante dernières années, s'est produite une forte immigration, définitive ou temporaire, de main-d'œuvre, originaire du Burkina Faso. Ces migrants, très actifs, pèsent d'un poids très lourd dans l'économie et la politique du pays.

Quatre systèmes hydrauliques coulant en direction nord-sud, compartimentent la Côte-d'Ivoire : le Cavally, frontière avec le Liberia, le Sassandra, le Bandama et la Comoé ; ils drainent leurs eaux vers le golfe de Guinée (*Figure 17*).

Comme nous l'avons dit dans les lignes précédentes, le sud de la Côte-d'Ivoire était recouvert d'un superbe massif forestier dont la forêt réserve de Taï (au sud-ouest) était le fleuron. Il a tendance à se transformer en mosaïque forêt-savane, à mesure que les clairières remplacent les superficies boisées. Le long du Bandama, une savane à roniers s'étend jusqu'à Tiassalé, zone de développement économique. Au nord de Bouaké, la savane guinéenne, entrecoupée de grosses galeries forestières, est maintenant une zone cotonnière et de productions vivrières.

La différence entre le sud forestier et le nord savanicole, comme dans beaucoup de pays d'Afrique de l'Ouest, dépasse le clivage écologique, avec des populations christianisées, très marquées par l'animisme dans le Sud, alors que celles du Nord sont en majorité islamisées.

• *Histoire épidémiologique chargée*

Des épidémies de fièvre jaune très meurtrières ravagèrent le sud de la République de Côte-d'Ivoire entre 1920 et 1930, jusqu'à l'arrivée du vaccin de l'Institut Pasteur de Dakar, qui fit pratiquement disparaître la maladie jusqu'au retour de petites poussées à partir de 1975 lorsque les vaccinations furent négligées. La lutte contre les *Aedes* était appliquée avec rigueur, à tel point qu'il était interdit de cultiver des plantes à feuilles engainantes comme les canas ; et pourtant elles n'hébergeaient que des larves d'*Aedes simpsoni* espèce qui, en Afrique de l'Ouest, ne pique pas l'homme, et non pas *A. aegypti*, l'ennemi public de l'époque.

La maladie du sommeil a été l'autre fléau qui a frappé les populations africaines. C'est pour lutter contre cette terrible endémie que furent créées des équipes mobiles qui dépistaient et traitaient les malades ; on y pratiquait aussi une chimiothérapie préventive : la « lomidinisation ». Ces traitements étaient certes très durs mais, à partir de 1955, la plupart des foyers avaient disparu. Il ne reste plus que quelques foyers limités, à Daloa par exemple.

Les fièvres, entendez par là le paludisme, étaient présentes à l'esprit de tous les Européens, mais elles ne provoquaient pas la même terreur que la fièvre jaune, car l'usage

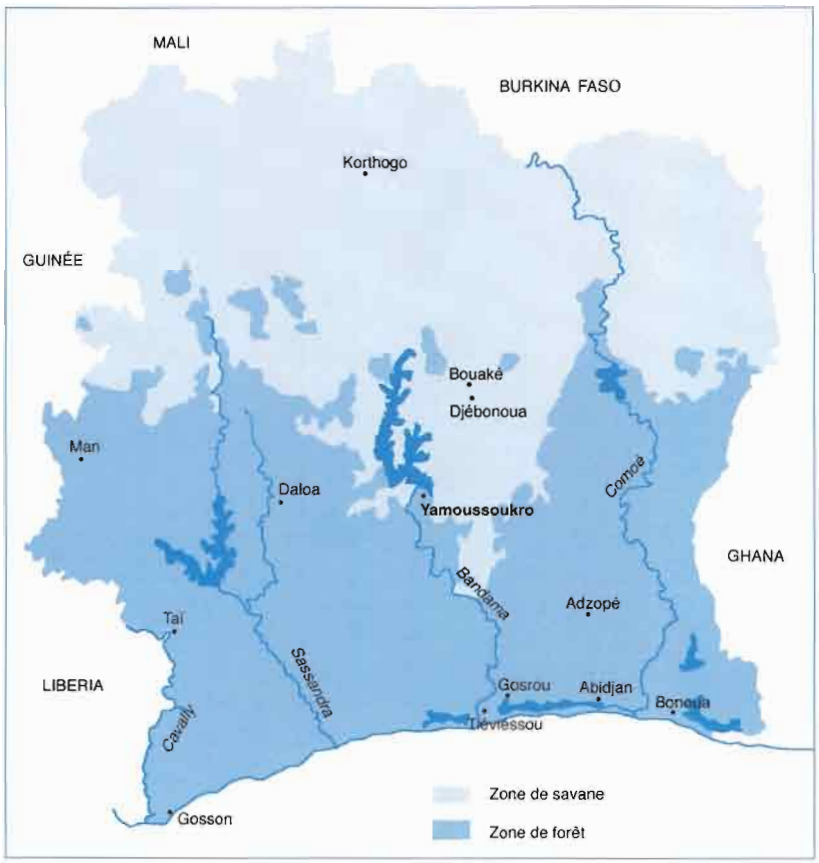


Figure 17. Forêt, savane et hydrographie en Côte-d'Ivoire (d'après Henry et al., 1998).

de la quinine était très répandu et assurait une bonne protection ; très fréquentes elles faisaient partie du paysage médical ; il était quasi indécent de ne pas être « paludéen ».

La première étude épidémiologique globale fut celle de Jonchère et Pfister (1951) qui couvrait six localités ; les prélèvements furent peu nombreux (392 pour l'ensemble de la Côte-d'Ivoire) et le mode d'échantillonnage n'était pas précisé. Néanmoins, les IP et les indices spléniques étaient très élevés, dénotant une holo-endémie dans tous les sites et une hyperendémie dans la ville de Bouaké. Outre la dominance de *P. falciparum*, les auteurs signalaient la proportion importante de *P. malariae*. *P. vivax*, discutable, comptait pour 1% et *P. ovale* n'était pas cité.

Les premières études sur les anophèles vecteurs furent l'œuvre d'Holstein (1952), puis d'Hamon *et al.* (1956a) ; elles font état de la présence généralisée d'*An. gambiae s.l.* et d'*An. funestus*, ainsi que celle plus ponctuelle d'*An. melas* sur la côte. Après le démembrement du complexe *Gambiae*, il apparut que *An. gambiae s.s.* occupait la majorité de la Côte-d'Ivoire. *An. melas* n'était observé que sur la côte. *An. arabiensis* semble absent dans le nord du pays (Dossou-Yovo, comm. pers.). *An. nili* se développe dans les rivières à courant rapide ; une espèce très voisine, *An. carnevalei*, apparemment sympatrique de la précédente, a été décrite de Tiassalé (Brunhes *et al.*, 1999), mais on ignore tout du rôle réciproque des deux formes, taxonomiquement très proches.

À partir des années 1950, les perspectives de lutte antipaludique offertes par les insecticides à effet rémanent ont insufflé un élan aux recherches sur l'épidémiologie du paludisme. Il est rapidement apparu que le paludisme était stable dans tous les sites prospectés, en forêt comme en savane humide.

• *Paludisme dans le sud forestier*

Dans la **région d'Adzopé**, des sondages parasitologiques ont fait ressortir des IP de 16 % à 52 % chez les sujets de moins de 15 ans et des IP de 3 % à 15 % chez les adultes, suivant les saisons (Pène et Carrié, 1968).

Dans le sud-ouest du pays, le long du **bas-Sassandra**, le TIE variait de 3,4 pi/h/an dans les régions côtières jusqu'à 1 275 pi/h/an dans les régions de forêt relativement dégradée (Coz *et al.*, 1966). D'après les auteurs, le TIE, très bas, de la région côtière correspondait à la présence d'*An. melas* comme vecteur. Au contraire, la transmission très élevée en forêt résultait de l'action conjointe d'*An. gambiae s.s.* pour les deux tiers et d'*An. funestus* pour un tiers (*Tableau VII*).

Dans la **région montagneuse de Man**, dans l'ouest de la Côte-d'Ivoire, plus de trente villages représentatifs des différents faciès écologiques de la région furent prospec-

Tableau VII. Indices parasitaires en Côte-d'Ivoire (enfants 1-9 ans).

Sud forestier		Montagnes de Man		Savanes humides	
Adzopé IP : 16 % à 52 %	Forêt sud-ouest IP > 75 %	Pentes IP : 43% à 62 %	Mosaïques IP : 30% à 60 %	Savane du Centre IP > 75 %	Savane du Nord IP : 50 % à 91 %

IP : indice parasitaire des enfants de 0 à 9 ans

tés deux fois par an pendant deux ans, au plan entomologique et parasitologique (Hamon *et al.*, 1962 ; Escudié *et al.*, 1962). Les vecteurs étaient *An. gambiae* et *An. funestus* avec la présence d'*An. nili* dans quelques localités. Les Is des deux espèces dominantes avoisinaient 1 %. Les auteurs groupaient les villages en trois types écologiques (*Tableau VII*) :

- sur les pentes des montagnes, les IP étaient de 43 % en janvier, 62 % en mars et en septembre. *An. gambiae* était le seul vecteur important. Le paludisme était hyperendémique mais dans quelques villages très isolés, les IP étaient beaucoup plus bas, suggérant une hypo-endémie ;
- dans les zones de mosaïque forêt-savane, *An. gambiae*, épaulé par *An. funestus* en début de saison sèche, maintenait une situation à la limite de la méso- et de l'hyperendémie avec des IP de 32 % en mars et 60 % en septembre ;
- dans les savanes post-forestières, entrecoupées de galeries forestières, les deux vecteurs étaient partout très abondants. Les IP, de l'ordre de 75 %, signaient une situation holo-endémique.

Dans la région de **Toumba**, au nord de Man, très voisine de la précédente région, les IP atteignaient 82 % et étaient caractéristiques d'une holo-endémie.

Comme dans toutes les zones forestières du Liberia (Guttuso, 1962), du Cameroun (Livadas *et al.*, 1958), on constata en Côte-d'Ivoire que la déforestation ouvrait des espaces dans lesquels *An. gambiae* trouvait des conditions favorables à son extension, ce qui se traduisait par une augmentation de la prévalence du paludisme. La déforestation est en train d'augmenter considérablement la transmission en favorisant la création de gîtes héliophiles. Le TIE, qui était de 88 à Man (Hamon *et al.*, 1962) et de 22 à Sassandra (Coz *et al.*, 1966), est passé à 400 pi/h/an dans la région de Danané (Nzeyimana *et al.*, 2002). L'« assassinat de la forêt » selon l'expression des environnementalistes se traduit par une augmentation du paludisme.

• *Paludisme dans les savanes humides*

Dans les savanes guinéennes de Côte-d'Ivoire, le paludisme est stable comme dans le faciès précédent mais la transmission est marquée par un pic pendant la saison des pluies, caractéristique de la strate tropicale telle que définie plus haut. En saison sèche, la transmission se poursuit toute l'année mais, à un rythme moins élevé.

Dans le village d'Alloukoukro, en zone de savane humide du centre du pays, *An. funestus* participait pour 20 % à 30 % à la transmission du paludisme, dont l'essentiel était assuré par *An. gambiae s.s.* (Dossou-Yovo *et al.*, 1995 et 1998c). Le taux journalier de piqûres d'anophèle variait de 13 à 20 par jour suivant les saisons et *An. funestus* marquait un pic très net en fin de saison de pluies et au début de la saison sèche. En 1991, le TIE était de 266 pi/h/an (204 dues à *An. gambiae* et 62 dues à *An. funestus*). En 1992, il était de 196 pi/h/an (160 dues à *An. gambiae* et 36 à *An. funestus*). L'IP des enfants pré-scolarisés était partout supérieur à 50 % et pouvait atteindre 91 % en fin de saison des pluies dans certains villages. Cette prévalence diminuait légèrement dans le groupe d'âge de 10 à 14 ans. Une forte recrudescence des accès présumés se manifestait en saison des pluies avec un pic en mai. (*Tableau VII*).

• *Bouaké*

D'extension récente, la ville de Bouaké comprend un centre administratif et commercial qui date de 40 à 50 ans, autour duquel se sont agglutinés des villages satellites, construits sur des hauteurs, souvent séparés par des bas-fonds voués aux cultures vivrières ou à la riziculture. Dans cette situation semi-rurale, le principal vecteur est *An. gambiae s.s.*, totalement anthropophile (Dossou-Yovo *et al.*, 1998b). L'Is de 2 % est exceptionnellement élevé pour une zone urbanisée où le TIE varie de 78 à 134 pi/h/an, suivant les quartiers (Dossou-Yovo *et al.*, 1999). À titre de comparaison, à Bobo-Dioulasso, ville de la même taille au Burkina Faso voisin, le TIE variait de 0,5 à 4.

D'ailleurs, peut-on réellement parler de milieu urbain à Bouaké ? La diversité de ces milieux au sein de l'agglomération incite à les individualiser en fonction de leur structure et de leur position écologique.

Dans les quartiers rizicoles de l'agglomération, le nombre de piqûres d'*An. gambiae* par homme varie en fonction du niveau d'évolution de la rizière. L'Is est de 0,7 % à 1 % et le TIE varie de 44 à 50 pi/h/an, c'est-à-dire ne diffère pas des autres quartiers de cultures vivrières (Dossou-Yovo *et al.*, 1994).

• *Effets de la riziculture*

L'installation de périmètres agricoles dans le nord (région de Khorogo) a fortement augmenté la densité des *An. gambiae s.s.* (x 10) mais n'a modifié ni l'intensité de la transmission (150 pi/h/an) ni la morbidité (Doannio *et al.*, 2002 ; Henry *et al.*, 2003).

La riziculture n'entraînerait donc pas l'augmentation du paludisme en zone de paludisme stable (Carnevale *et al.*, 1999). Apparemment, la forme moléculaire d'*An. gambiae* présente dans les rizières est la forme « S » et non la forme « M » comme au Burkina Faso voisin. Cette forme « S » possède le gène *Kdr* de la résistance au DDT et aux pyréthrines, qui facilite sa sélection.

• *Résistance d'*Anopheles gambiae *aux pyréthrinoïdes*

La première résistance d'un anophèle aux pyréthrinoïdes a été détectée chez *An. gambiae s.s.*, à Bouaké (Elissa *et al.*, 1993). Cette résistance (*voir la partie* « Lutte contre le paludisme »), due au gène *kdr* (*knock-down resistance*) qui affecte le « canal » sodium, a été « héritée » de la résistance au DDT, déjà provoquée par ce même gène. Elle s'étend à une grande partie de l'Afrique de l'Ouest (Chandre *et al.*, 1999) et à la République centrafricaine, mais n'a pas atteint les autres espèces du complexe, *An. melas* ni *An. arabiensis*. Le danger représenté par cette résistance pour l'utilisation des moustiquaires imprégnées semble minimisé par le comportement des pyréthrinoïdes qui agissent autant, sinon plus, par leur effet répulsif que par leur effet létal. À Bouaké, les *An. gambiae s.s.* locaux ont également présenté une résistance aux carbamates et, en particulier, au propoxur (Elissa *et al.*, 1994, Chandre *et al.*, 1999).

• *Résistance aux médicaments*

Signalée, avec doute, par Mahoney (1981) chez des expatriés, la résistance à la chloroquine est maintenant bien établie en Côte-d'Ivoire (Henry *et al.*, 1996). Toutefois, les R3 sont rares sauf dans la zone occupée par les ex-réfugiés libériens et certaines plantations hypermédicalisées (Henry *et al.*, 1998). Il est apparu que, seuls 20 % à 30 %, souvent moins, des patients transitaient par les centres de santé. La médecine traditionnelle et l'autotraitement restaient les principaux recours. Les résistances ne font qu'accentuer cette désertion des structures sanitaires, directement liée à l'accueil du personnel et au manque chronique de médicaments. À l'heure actuelle, le problème est moins de détecter, voire de publier, la découverte de nouveaux foyers de résistance qui ont tendance à se généraliser en Afrique de l'Ouest, que de trouver des parades au niveau du traitement des communautés.

De nombreux essais de médicaments ont été réalisés dans les CHU d'Abidjan. Il faut signaler une tentative de réhabilitation de l'amodiaquine. Malgré une résistance dans 2 % des cas, ce produit reste actif contre la plupart des souches résistantes (Adou-Bryn *et al.*, 2000). La sulfadoxine-pyriméthamine a été proposée comme médicament de deuxième intention (Henry *et al.*, 1996) bien que des cas de résistance à ce médicament aient déjà été observés.

• *Mortalité et morbidité palustres*

Une des seules études entreprises en Côte-d'Ivoire a été limitée à un district de 240 000 habitants dans le sud-est du pays (Nguessan Diplo *et al.*, 1990). Elle portait sur les causes de mortalité des enfants de 0 à 30 mois. Le total des morts avait été de 93 dans ce groupe d'âge (en un an), se répartissant comme suit : tétanos : 10, paludisme : 21, malnutrition : 12, méningite : 10, diarrhées : 9, pneumopathies : 7, accidents obstétriques et divers : 24. C'est une des rares études dans laquelle le paludisme apparaît comme la principale cause de mortalité infantile.

Dans la région de Danané, on a observé de quatre à cinq accès par an chez les enfants de moins de 2 ans et entre deux et trois dans la classe des 2 à 5 ans (Henry, comm. pers.).

Ghana

Le Ghana, l'ancienne *Gold Coast*, a une superficie de 238 500 km^2 avec une façade maritime d'environ 300 km. La population est de 19 millions d'âmes (*Tableau I*). Le barrage d'Akossombo sur la Volta a entraîné la formation d'un immense lac de retenue, le Volta Lake, qui divise le pays suivant un axe nord-sud sur plus de 250 km. Les reliefs sont très estompés et ne dépassent pas 500 m. Le climat tétraorique du sud fait place à un climat tropical à deux saisons au nord. La grande forêt qui couvrait le sud a été exploitée pour les bois et les cultures ; elle ne subsiste souvent que sous forme de mosaïque forêt-savane, voire de savanes incluses à l'ouest du Volta Lake. À l'est de ce lac, différentes formes de savanes arborées (*bush savana*) et de forêts secondaires s'étendent jusqu'à la frontière togolaise dans la Volta Region. Le nord est couvert de savane guinéenne, puis soudanienne à l'extrême nord. Sur la côte sud, à l'est de Tikoradi, s'étend une savane côtière au climat relativement sec (pluviométrie de 700 mm) où est située l'agglomération d'Accra-Tena. Dans la zone de forêt, les précipitations se situent autour de 1 300 mm et dans le nord de 1 000 mm ; la sécheresse qui affecte le Sahel depuis 1970 a entraîné une baisse sensible des précipitations au nord du Ghana.

• *Paludisme dans la région d'Accra*

Les premières études rapportées du Ghana sont celles de Muirhead-Thomson (1954). Dans un village près d'Accra, il avait estimé l'importance du réservoir de parasites constitué par les individus appartenant aux différentes classes d'âge. Si les enfants de 5 à 9 ans constituaient les meilleures sources d'infection, le rôle des adultes n'était pas négligeable et 7 % d'entre eux étaient infectés ; cette valeur est le double de celle rapportée ultérieurement par le même auteur au Liberia (Muirhead-Thomson, 1957b).

Chinery (1984, 1995) a suivi pendant près de trente ans l'évolution de la faune culicidienne et du paludisme dans l'agglomération d'Accra, en fonction de l'urbanisation. Le nombre des espèces de culicidés était de 75 en 1911 mais seulement de 28 espèces en 1995, et parmi les « disparus » figure *An. funestus*, ce qui laisse *An. gambiae s.s.* comme seul vecteur, à l'exclusion d'*An. arabiensis* et d'*An. melas* (Appawu *et al.*, 1994).

Bien qu'*An. gambiae s.s.* se soit bien adapté au milieu urbain, et notamment aux eaux de surface polluées, sa densité diminue de la périphérie de la ville au centre, suivant une distribution centripète. Colbourne et Wright (1955) avaient noté que le TIE était de 0,1 pi/h/an au centre ville, de 2 ou 3 dans les zones intermédiaires et de 23 dans

les quartiers périphériques. Les IP variaient de 32 % (chez les enfants de 1 ou 2 ans) à 47 % (chez les enfants de 3 à 7 ans) dans le centre ville, de 75 % (chez les 1-2 ans) à 89 % (chez les 3-5 ans) dans les quartiers périphériques. Chinery (1995) constata une baisse très sérieuse de la prévalence du paludisme au cours des deux dernières décennies (1980-2000) et une quasi-disparition de la filariose de Bancroft. Il attribuait cette baisse à l'extension et à la densification de l'urbanisation qui amenait une baisse de l'espérance de vie des anophèles condamnés à l'exophilie.

Gardiner *et al.* (1984) comparant un groupe de citadins à des ruraux venus des environs d'Accra notaient un IP de 1,7 % chez les premiers et de 22 % chez les seconds. Parmi les citadins, 40 % n'avaient pas d'anticorps antipalustres alors que 97 % des ruraux en possédaient. L'effet « ville » était donc considérable à Accra.

Dans un essai d'estimation de la mortalité palustre à Accra, Colbourne et Edington (1954) avaient avancé le chiffre de 300 morts par an par paludisme dans la ville, en majorité chez les enfants de moins de 4 ans (soit 9 % des décès infantiles).

• *Paludisme dans les zones rurales*

Une série de sondages, réalisés par Colbourne et Wright (1955), donnent un panorama du paludisme dans les années 1950 (*Tableau VIII*).

Continuant le travail fait à Accra, Colbourne et Wright (1955) ont étudié deux faciès typiques de l'écologie des zones rurales (*Tableau VIII*).

En **pays Ashanti**, dans la **région forestière**, *An. gambiae s.s.*, le principal vecteur (Appawu *et al.*, 1994), constituait 95 % des récoltes, sur homme comme dans les maisons ; il était surtout représenté par la forme « Forêt ». L'ensemble des autres espèces, *An. funestus*, *An. nili* et *An. hargreavesi* représentait seulement 5 % des collectes. Les Is dépassaient 15 % et 11 % respectivement chez *An. gambiae* et *An. funestus*. Le TIE était de 24 pi/h/an, une valeur assez faible dans une région holo-endémique où les IP étaient supérieurs à 80 % chez les enfants de 2 à 10 ans. Une enquête plus récente de Browne *et al.* (2000) rapportait des IP identiques, respectivement 49 % et 50 % en forêt dégradée et en savane.

Tableau VIII. Indices parasitaires au Ghana entre 1950 et 1955 (d'après Colbourne et Wright, 1955).

Accra centre				
Âge	Août-septembre 1952 et 1953		Mars-avril 1954	
	Examinés	IP	Examinés	IP
0-1	78	11 %	40	7 %
1-2	75	32 %	53	8 %
3-4	77	47 %	61	20 %
5-7	136	43 %	39	28 %
8-10	91	44 %	28	29 %
11-15	117	44 %	30	20 %
Adultes	113	26 %		

Accra sururbain				
Âge	Août-septembre 1952 et 1953		Mars-avril 1954	
	Examinés	IP	Examinés	IP
0-1	149	28 %	39	31 %
1-2	35	89 %	49	47 %
3-4	47	75 %	36	61 %
5-7	211	68 %	72	60 %
8-10	43	67 %	13	
11-15	41	58 %		
Adultes	136	24 %		

Bompa - Région de forêt				
Âge	Novembre 1953		Février 1954	
	Examinés	IP	Examinés	IP
0-1	70	67 %	53	62 %
1-2	55	87 %	42	83 %
3-4	41	88 %	52	86 %
5-7	90	86 %	52	92 %
8-10	64	86 %	53	70 %
11-15	76	80 %	50	74 %
Adultes M	50	30 %	46	20 %
Adultes F	57	21 %		

Bolgatanga - Savanes du nord				
Âge	Novembre 1953		Février 1954	
	Examinés	IP	Examinés	IP
0-1	46	33 %	35	46 %
1-2	55	69 %	35	71 %
3-4	53	72 %	53	87 %
5-7	102	61 %	52	77 %
8-10	69	42 %	50	52 %
11-15	100	29 %	47	28 %
Adultes M	92	15 %	36	19 %
Adultes F	147	20 %		

Examinés : nombre de sujets examinés ; IP : indice parasitaire

Dans les **savanes du nord** (région de Navrongo) à climat tropical, les vecteurs étaient *An. gambiae* et *An. funestus*, avec les Is respectifs de 25 % et 7 %, ce qui est évidemment trop élevé pour une population en équilibre. On sait maintenant que les *An. gambiae s.l.* se composaient pour 85 % d'*An. gambiae s.s.*, avec une majorité de formes « Savane » qui est également la forme dominante dans les savanes côtières et pour 15 % d'*An. arabiensis*. Le TIE était seulement de 26 pi/h/an, ce qui est très faible pour cette région, comparativement au Burkina Faso voisin. Le paludisme était holo-endémique avec des IP supérieurs à 80 % chez les enfants de 2 à 10 ans.

Colbourne et Wright (1955) soulignaient les incohérences des classifications, basées sur l'IP, proposées par l'OMS (*voir le chapitre* « Bases de l'épidémiologie »).

• *Volta Lake et région de la Volta*

Le **Volta Lake** constitue une masse d'eau considérable et son importance épidémiologique a été prise en considération. On a ainsi vu s'installer la schistosomiase urinaire, qui était rare ou absente dans les régions forestières. Mais on a assez peu publicisé l'impact du lac sur le paludisme, et ce à juste titre. En effet, le paludisme était holo-endémique stable dans toutes les régions qui bordent ou bordaient le lac et la situation des riverains n'a pas changé, comme on pouvait s'y attendre. Quant aux mesures de lutte qui ont été préconisées, elles sont toujours restées très floues.

Dans la **région de la Volta**, une **zone pilote d'éradication du paludisme** avait été mise en place dès 1962 (WHO/Mal/Eradic./Pilot/Project/Ghana I, 1962) ; elle était centrée sur la ville de Ho et concernait 770 000 habitants jusqu'à l'océan. Les travaux ne semblent guère avoir dépassé les phases préparatoires en 1968 (Rickman, 1968). En 1969, l'OMS a changé de politique et le projet a été supprimé. C'est une région de savanes côtières au sud, arborées plus au nord (*bush savana*) ; les vecteurs étaient *An. gambiae*, *An. funestus*, *An. nili* et *An. hargreavesi*, avec respectivement des Is de 12 %, 10 % et 5,5 %. Un seul *An. hargreavesi* avait été trouvé infecté. Les IP étaient de 70 % à 89 % chez les enfants de 4 à 9 ans ; donc la région était holo-endémique.

Dans la **région du Centre**, en 1986 et 1987, le paludisme apparaissait comme méso-endémique (Afari *et al.*, 1993) avec des IP de 19 % à 33 % en saison sèche et de 33 % à 44 % pendant les pluies. Trente à 45 % des lames positives avaient une charge parasitaire supérieure à 3 200 parasites par mm^3. Parmi les enfants parasités, 7 % à 24 % avaient une charge parasitaire supérieure à 25 600 parasites par mm^3.

Dans cette rétrospective, il apparaît que les indices relevés dans les années 1950 et 1960 étaient supérieurs à ceux dont il est fait état récemment sans qu'il en ait été fourni d'explication, si ce n'est les autotraitements à la chloroquine.

• *Diagnostic et clinique*

La mise au point de techniques de biologie moléculaire (PCR) qui permettent de déceler les très faibles parasitémies a provoqué un intérêt épidémiologique pour les parasitémies inframicroscopiques. C'est ainsi que l'IP d'un groupe de femmes enceintes est passé de 37 % à 62 % en utilisant la PCR. L'effet de ces faibles parasitémies reste mal perçu ; elles pourraient provoquer des anémies modérées (Mockenhaupt *et al.*, 2000).

Chez les enfants de moins de 6 mois, l'incidence du paludisme est très faible et ils seraient donc protégés, mais les mécanismes de protection ne sont pas précisés. Cependant, on observe des épisodes fébriles avec des parasitémies de 100 parasites par mm^3. L'incidence clinique chez les moins de 6 mois serait de 0,09 par enfant-année, puis monterait à 0,4 entre 6 mois et 1 an, et à 0,69 entre 12 et 23 mois ; après 2 ans l'IP atteint 89 % (McGuinness *et al.*, 1998). Sur soixante-six cas, seulement trois furent observés chez des bébés de moins de 5 mois.

On a longtemps pensé que la protection des nouveau-nés de 0 à 6 mois était due à des anticorps transmis par la mère, à l'hémoglobine fœtale et éventuellement à des cytokines. Biggar *et al.* (1980), étudiant la réponse sérologique à l'infection primaire, constataient que les séroconversions ne se produisaient qu'à partir du cinquième mois et qu'elles étaient asymptomatiques. Plus récemment, Riley *et al.* (2000) remettaient en cause le rôle des anticorps maternotransmis. Les mécanismes de protection du bébé entre 0 et 6 mois restent donc un sujet qui pose un problème.

• *Lutte*

Il n'est pas question ici de traiter de la lutte antipaludique si ce n'est pour mentionner que l'utilisation à grande échelle des moustiquaires imprégnées de permethrine, de 1993 à 1995, a amené une baisse de la mortalité générale de 17 % des enfants de 6 mois à 4 ans (Binka *et al.*, 1996). De plus, les moustiquaires protégeaient même les gens du voisinage immédiat qui n'en possédaient pas (Binka *et al.*, 1998).

Togo

Le Togo est un État de 56 000 km^2 avec une population de 4,4 millions d'habitants (*Tableau I*). Entre le 6e et le 11e parallèle, il occupe une bande de 100 à 200 km de large entre la frontière orientale du Ghana et le Bénin. Le climat est semblable à celui du Ghana. La forêt très dégradée est limitée à la partie occidentale de la région de Palimé entre le 7e et le 8e parallèle. Le reste du pays est couvert de divers types de savanes qui s'étendent jusqu'à l'océan. Togo et Bénin constituent ainsi une brèche dans la ceinture forestière de l'Afrique de l'Ouest, le « Dahomey Gap », déjà mentionné.

• *Paludisme au Togo*

La première étude globale disponible a été l'œuvre de d'Almeida (1966). Il considérait que le paludisme était stable et hyperendémique dans l'ensemble du pays avec une partie holo-endémique entre les parallèles 7,2 et 8

(*Figure 18*). Les IP relevés chez les jeunes enfants, dans le nord du pays, s'étalaient de 74 % à 89 %. Plus de 95 % des parasites étaient *P. falciparum* avec 15 % de *P. malariae* (surtout en infections mixtes). Mais l'indice splénique, supérieur à 80 %, s'abaissait à 15-20 % chez les adultes, signant le caractère holo-endémique de l'infection. Les vecteurs étaient *An. gambiae s.l.* et *An. funestus*, infectés toute l'année et assurant une pérennité de la transmission.

Le Togo, ex-territoire sous mandat, a bénéficié d'une forte expertise internationale et de nombreux projets ont été mis sur pied. Dans la zone d'expérimentation d'Anecho sur la côte, le paludisme était hyper- ou holo-endémique. Dans la région boisée de Palimé, il était à la limite de la méso- et de l'hyperendémicité avec des IP de 50 % chez les enfants d'âge préscolaire (Bakri et Noguer, 1977). Dans cette dernière région, un projet fut destiné à tester les possibilités d'élimination d'*An. funestus* par un seul traitement annuel au DDT. L'objectif fut atteint mais la transmission due à *An. gambiae*, résistant au DDT, continua et les indices paludométriques restèrent élevés.

• *Paludisme et nutrition*

Dans le sud du Togo, la supplémentation en fer des jeunes enfants n'avait entraîné aucune action sur les densités parasitaires et les titres d'anticorps comparés aux placebos (Chippaux *et al.*, 1991c). Aussi, Berger *et al.* (2000) ont-ils conclu que cette supplémentation n'avait aucune incidence sur les infections, en particulier le paludisme, ce qui confirmait les conclusions de McGregor et Smith (1952) trente ans plus tôt en Gambie.

Bénin

Le Bénin (ex-Dahomey) s'étend du golfe de Guinée au fleuve Niger, entre les parallèles 6,2 et 12,2 de latitude nord, sur 730 km du sud au nord et 400 km d'ouest en est. Sa superficie est de 112 600 km^2 et sa population de 5,8 millions d'habitants, soit une densité de 52 au km^2 (*Tableau I*).

Le Bénin est un pays plat, au-dessous de 500 m d'altitude, d'où émerge au nord-ouest le massif de l'Atakora qui ne dépasse pas 1 000 m. Le climat, à quatre saisons au sud, prend un rythme tropical avec une saison sèche et une saison des pluies au centre et au nord. La pluviométrie, très variable suivant les années, s'établit entre 1 200 mm au sud et 800 mm au nord.

La côte, bordée par un cordon sableux, isole divers systèmes lagunaires, domaine des mangroves. Plusieurs types de savanes, arborées puis arbustives, s'échelonnent du sud au nord et interrompent, comme au Togo, la ceinture forestière d'Afrique de l'Ouest. Les formations boisées se limitent aux galeries forestières et aux bosquets, surtout dans l'Atakora.

• *Vecteurs et transmission*

Depuis les articles d'Hamon *et al.* (1956b), il n'y a pas eu de travail d'ensemble sur les anophèles du Bénin. Les auteurs signalaient *An. gambiae*, différencié d'*An. melas* avant le démembrement du complexe, *An. funestus* et *An. nili* très abondants après les pluies. Le rôle d'*An. pharoensis* et *An. hargreavesi* restait secondaire.

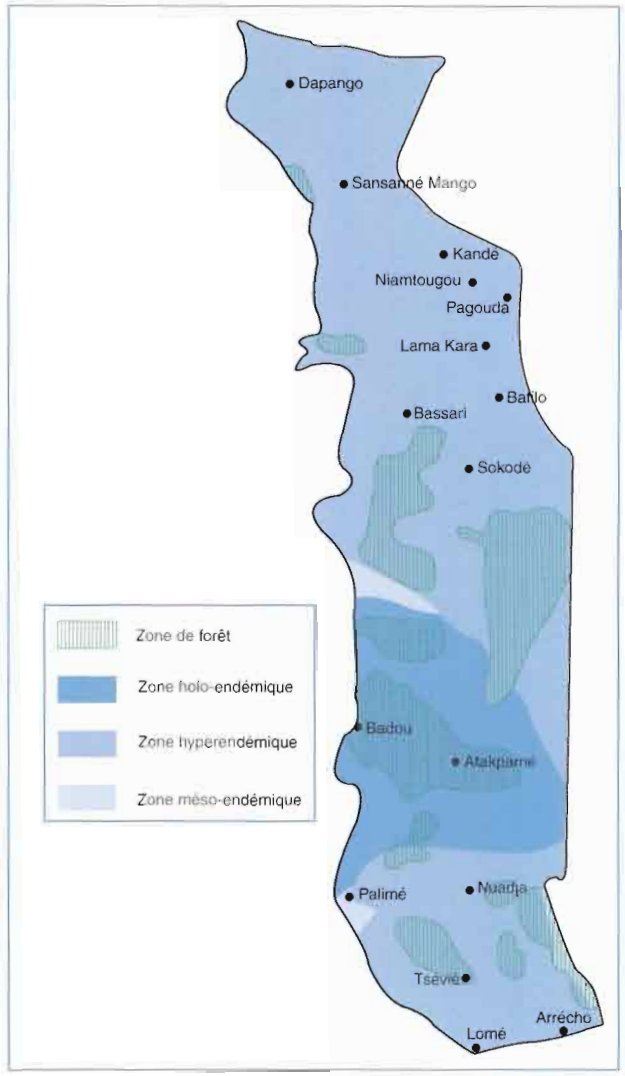


Figure 18. *Carte épidémiologique du Togo (d'après d'Almeida, 1966).*

À partir de 1975, l'essentiel des études entomologiques et épidémiologiques a été consacré aux régions lagunaires côtières où se trouvent Cotonou, la capitale économique, et Porto-Novo, la capitale administrative.

La répartition d'*An. gambiae s.s.* et d'*An. melas*, et leurs rôles respectifs dans la transmission du paludisme, ont été étudiés dans divers sites de la région côtière (Akogbeto *et al.*, 1992b ; Akogbeto et Romano, 1999). Dans les quartiers périphériques du nord de Cotonou, en bordure du lac Nokoué, *An. gambiae s.s.* représentait 90 % des collectes d'anophèles ; son Is variait de 2 % à 3 % (3 % à 4 % par CSP) (*Tableau IX*). Dans les villages au nord et à l'est du lac Nokoué, c'est *An. melas* qui regroupait 90 % des anophèles, mais c'était cependant *An. gambiae s.s.* qui

Tableau IX. Indices sporozoïtiques et indice CSP dans sept sites de la région lagunaire du Bénin.

Zone et région	Site	*An. melas*		*An. gambiae* s.s.	
		Is	CSP	Is	CSP
Cotonou	Ladji	0	0	2	4
	Filadji	0	0	3	3
Lac Nokoué	Ketonou	0,4	0,8	1,6	0
	Ganvié	0,5	1,9	0,5	3,5
	Agbalilamé	0,4	0,6	0	4
Grand Popo et Ouidah	Hévé	0	0	0,5	5,9
	Djebadji	0	5	1,6	4,1

assurait l'essentiel de la transmission. Il en était de même dans les villages près de Ouidah et de Grand Popo où *An. melas* et *An. gambiae s.s.* étaient en densités égales.

Une mention spéciale doit être accordée au village lacustre de Ganvié, non pour son grand intérêt touristique, mais pour l'absence totale de bétail (Akogbeto, 1995). L'Is d'*An. melas* était de 0,5 % (1,9 % par CSP), du même ordre que celui d'*An. gambiae s.s.* (Is : 0,5 % CSP 3,5 %). La transmission était faible de mars à août, sur le lac sujet à des inondations qui diminuaient la salinité et augmentaient le pourcentage d'*An. gambiae s.s.* Dans ce village, le TIE n'était que de 33 pi/h/an, inférieur aux valeurs enregistrées dans les autres sites lagunaires au Bénin et dans la ville de Cotonou. Cela pourrait être dû à l'emploi traditionnel généralisé de moustiquaires.

À Cotonou, l'extension de la ville vers le nord s'est faite par comblement de la lagune, ce qui a entraîné le remplacement d'*An. melas* par *An. gambiae* et provoqué une augmentation de la transmission (Coluzzi, 1993). Il y a ainsi « plus de paludisme » dans la ville que dans les villages périphériques, ce qui constitue presque une exception en Afrique (Akogbeto, 2000). Dans les quartiers du centre et du nord, le TIE variait de 29 pi/h/an à 46 pi/h/an suivant les protocoles (Akogbeto *et al.*, 1992a) avec un maximum de transmission pendant les deux saisons des pluies. Dans les villages de pêcheurs, le long de la plage où le sable ne permet pas la formation de gîtes larvaires, le TIE n'était que de 5 pi/h/an. La ville de Cotonou offre un exemple de « polymorphisme épidémiologique » au sein d'une même agglomération.

- *Épidémiologie et clinique*

À Cotonou, le seuil de parasitémie permettant de diagnostiquer un accès palustre se situait entre 3 000 et 6 000 parasites par mm^3 chez les enfants et moins de 1 000 chez les adultes (Chippaux *et al.*, 1991a). Dans deux quartiers légèrement excentrés, les IP étaient de 34 % à 67 % dans un site où *An. gambiae s.s.* était le vecteur exclusif, et de 42 % à 70 % dans un quartier où *An. melas* était dominant, c'est-à-dire que les situations parasitologiques étaient identiques si l'indicateur utilisé était l'IP.

Dans les dispensaires de la ville, le paludisme avait été diagnostiqué chez 31,6 % des consultants, soit 5 % en saison sèche et 60 % en saison des pluies (Chippaux *et al.*, 1991b). Une étude menée au service de pédiatrie de l'hôpital (Boulard *et al.*, 1990) avait conclu que le paludisme était responsable de 20 % des consultations. La tranche d'âge de 6 à 23 mois était la plus touchée avec 44 % des cas. Le nombre d'accès fébriles chez les jeunes enfants avait été estimé à 2,4 par sujet et par an, dont 33 % seraient causés par le paludisme (Velema *et al.*, 1991) ; les pics des accès se plaçaient en avril et en août, pendant les pluies. Ces auteurs estimaient le taux de mortalité par paludisme à 8 ‰ par an. Le passage transplacentaire de *P. falciparum* fut mis en évidence chez trois des cinquante-quatre enfants suivis dans une cohorte mère-enfant ; la parasitémie était inférieure à 300 parasites par mm^3. La moitié des mères était infectée et tous les placentas étaient parasités (Chippaux *et al.*, 1991d).

L'étude comparative de sujets porteurs du trait falciforme et de sujets à hémoglobine normale a fait ressortir une similitude de la prévalence parasitaire dans les deux groupes, mais les densités de *P. falciparum* étaient significativement moins élevées chez les hétérogygotes HbAS (Chippaux *et al.*, 1992b). Par ailleurs, le paludisme a été plus souvent diagnostiqué chez les HbAA que chez les HbAS. Enfin, la mortalité due au paludisme, de 3 % dans les accès graves des HbAA, a été nulle chez les HbAS, confortant l'hypothèse d'une protection vis-à-vis du paludisme grave chez les hétérozygotes (Chippaux *et al.*, 1992a).

Nigeria

Le Nigeria est une république fédérale de dix-neuf États, d'une superficie de 923 768 km^2 (*Figure 19*). C'est le pays le plus peuplé de l'Afrique avec 106,4 millions d'habitants soit une densité de 116,8 au km^2 (*Tableau I*). La progression démographique a été remarquable, passant de 19 millions en 1931 à 24 millions en 1948 puis à 57 millions en 1975 et enfin à 106 en 1998 (Anonyme *L'État du Monde*, 1999a). La population a été multipliée par 5,5 en moins de 70 ans. La progression démographique n'a pas été freinée par l'omniprésence d'un paludisme hyper- ou holo-endémique qui n'a été contrôlé que très localement et irréguliè-

rement ; à la vue d'une telle évolution, on peut s'interroger sur le poids réel du paludisme dans la démographie.

Le sud du pays a une altitude inférieure à 300 m, le nord de 300 à 600 mètres avec deux systèmes montagneux, le plateau Bauchi (alt. max. 1 800 m) au nord de la Benoué et les montagnes de l'est (alt. 2 300 m) au sud.

La pluviométrie varie de 3 500 mm au sud-est à moins de 685 mm au nord-est, à Maiduguri. Les pluies sont réparties en deux saisons humides dans le sud, une seule dans le nord. Dans le sud-est, il n'y a plus de petite saison sèche estivale entre les deux saisons des pluies.

Les mangroves qui bordent la mer ont de 2 à 90 km d'épaisseur (dans le delta du Niger). Puis leur succède la *rain-forest* sur 80 à 160 km et diverses formes de forêts dégradées. Avec la baisse de la pluviométrie, divers types de savanes, guinéennes, soudaniennes puis sahéliennes, occupent le nord du pays. La poussée démographique a entraîné une détérioration considérable de l'environnement au cours des cinquante dernières années.

Le fleuve Niger est l'axe du pays dans lequel il entre par le nord-ouest pour une traversée de 800 km qui se termine, à Port Harcourt, par un énorme delta. Son principal affluent est la Bénoué qui vient du nord du Cameroun. La Cross River est l'autre grand cours d'eau du sud-ouest. Les tributaires du lac Tchad, au nord-est, sont presque tous temporaires sauf la Komadougou qui peut avoir un écoulement permanent.

La dualité nord-sud s'affirme non seulement au plan climatique, mais aux plans ethnique et économique. Le nord est peuplé d'Haoussas et de Foulani, musulmans, le sud de Yoruba, d'Ibos et d'autres ethnies de moindre importance, en grande partie christianisées. Le nord est voué aux cultures de mils, de sorgho et d'arachides, le sud au cacao, aux bananes, aux ignames et diverses plantes vivrières. Mais depuis 1960, la grande source financière du Nigeria est la production pétrolière du sud. La population, rurale à 90 % en 1931, est maintenant urbanisée à 42 %. C'est actuellement un pays en pleine mutation socio-économique.

• *Démographie*

À Lagos, le taux brut de mortalité qui était de 25 ‰ a baissé à 13 ‰ en un quart de siècle. Le taux de natalité est passé de 29 ‰ à 51 ‰, pendant la même période ; la mortalité infantile (moins de 5 ans) est passée de 238 ‰ à 105 ‰. À Katsinda, dans l'extrême nord, la mortalité infantile est passée de 412 ‰ en 1928 à 173 ‰ en 1946.

En 1998, la mortalité infantile, pour l'ensemble du pays, était encore de 80 ‰ et l'espérance de vie était de 50 ans ; le nombre de médecins était de 0,18 ‰, le pourcentage le plus élevé en Afrique de l'Ouest (Anonyme *L'État du Monde*, 1999a).

• *Vecteurs et caractères généraux du paludisme*

La plupart des informations entomologiques, parasitologiques et épidémiologiques sur le paludisme ont été obtenues lors de la mise en place des nombreux projets de lutte.

La première liste des anophèles vecteurs (Barber et Olinger, 1931) a créé quelques confusions sur le rôle, très hypothétique de nombreux « vecteurs secondaires ». Par exemple, *An. obscurus* et *An. rufipes*, qui ne piquent pas l'homme, ont été placés dans la liste des vecteurs reprise, sans discernement, par de nombreux auteurs.

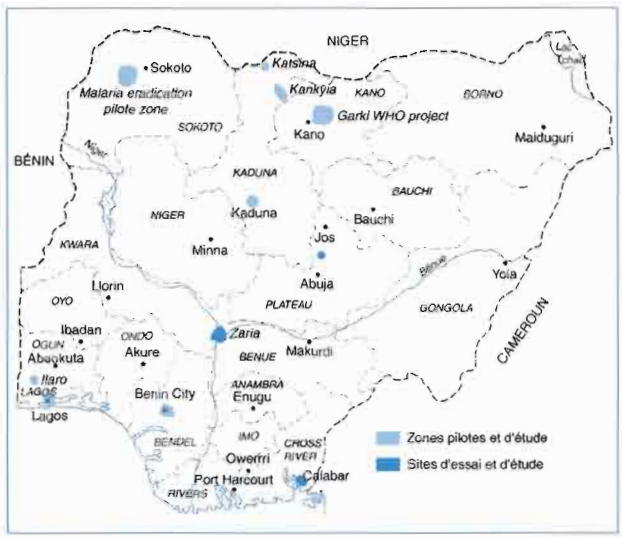


Figure 19.
Projets de recherche sur le paludisme au Nigeria.

Bruce-Chwatt (1951) avait attribué un rôle quasi exclusif à *An. melas*, dans les mangroves, et à *An. gambiae* ainsi qu'à *An. funestus* dans l'ensemble du pays avec des Is respectifs de 5,8 % et 4,9 %. Le rôle de *An. nili* était signalé dans le sud et sur le plateau Bauchi. Localement, *An. flavicosta* dans le nord et *An. hargreavesi* dans le sud étaient impliqués (Gillies et de Meillon, 1968). *An. moucheti nigeriensis* est une forme taxonomiquement mal définie sans intérêt épidémiologique.

La mise en évidence du complexe *An. gambiae* a nécessité une refonte de la distribution de ces taxons. Une large bande de sympatrie entre *An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis* a été mise en évidence dans le nord du Nigeria, la première espèce étant dominante en saison des pluies, la seconde en saison sèche, comme d'ailleurs dans toute l'Afrique de l'Ouest (Rishikesh *et al.*, 1985 ; White et Rosen, 1973). Mais, de façon surprenante, des populations d'*An. arabiensis* s'établirent dans certains centres urbains de la région forestière du sud (Benin City) sans essaimer dans les zones rurales environnantes (Coluzzi *et al.*, 1979).

Bruce-Chwatt (1951) soulignait le caractère hyperendémique du paludisme depuis la côte jusqu'à l'isohyète 245 mm (en saison sèche), mais il notait aussi la présence de foyers hyperendémiques à Katsina, dans l'extrême nord. Il n'y avait pas de paludisme épidémique dans la zone sahélienne. Les indices spléniques s'étageaient entre 65 % et 80 % dans le sud, entre 50 % et 60 % dans le nord, avec des poussées à plus de 70 % en fin de saison des pluies. Les IP des enfants étaient plus élevés dans le nord que dans le sud ; de 15 % à 50 % dans le groupe 6 mois-1 an, de

65 % à 90 % chez les 2-10 ans, de 20 % à 50 % chez les adolescents et de 11 % à 28 % chez les adultes.

La proportion des parasites n'a guère changé depuis 50 ans. *P. falciparum* est l'espèce dominante dans 95 % des cas, suivi par *P. malariae* (souvent associé au précédent) chez 5 % à 25 % des cas et de *P. ovale* dans moins de 1 %. *P. vivax* était considéré comme rare (moins de 0,5 %) avant que sa présence même ne fut mise en question.

• *Paludisme au Sud-Nigeria*

Dans la région de Lagos, Muirhead-Thomson (1947) avait centré son intérêt sur les vecteurs de la mangrove, où il continua les travaux qu'il avait commencés au Sierra-Leone et au Liberia pour définir les biotopes à *An. melas* dans les *Paspalum* et les *Avicennia*, à l'exclusion des *Rhizophora*. Il proposa un projet de drainage de la mangrove.

Les études préliminaires d'Ilaro, au sud-ouest, montrèrent la pérennité de la transmission en particulier due à *An. funestus* en sus d'*An. gambiae*. L'IP était de 33 % chez les nourrissons et 78 % chez les enfants (Bruce-Chwatt *et al.*, 1955).

Dans l'État de Bendel, dans le delta du Niger, à Sapele, la transmission diminuait de la zone rurale vers le centre de la ville, le nombre de piqûres infectantes passant de 28 pi/h/an en forêt à 1 pi/h tous les trois ans au centre ville (Smith, 1980 *in* Zahar, 1985a). Dans un village forestier à Ologo, le TIE n'était que de 18 pi/h/an, ce qui est relativement faible. Cardenas (1980 *in* Zahar, 1985a) considérait le paludisme comme méso-endémique en milieu urbain et hyperendémique en milieu rural.

Dans le même État, autour de Benin City en forêt dégradée et en savanes post-forestières, le TIE était de 63 pi/h/an pour *An. gambiae s.s.* et 31 pi/h/an pour *An. funestus*, soit 94 pi/h/an pour l'ensemble ; la transmission était pérenne (Payne, 1980 *in* Zahar, 1985a). Dans la *rain-forest* autour de Benin City, les IP des enfants de 5 à 15 ans étaient de 64 % et seulement de 8 % dans la ville (Cardenas, 1980 *in* Zahar, 1985a). À Ibandan, État d'Oyo (*Figure 19*), les IP étaient de 8 % en ville contre 23 % en zone rurale suburbaine (Ademowo *et al.*, 1995). En ville, *P. falciparum* était seul présent tandis que l'on rencontrait 20 % de *P. malariae* en milieu rural.

L'évaluation de la mortalité et de la morbidité dues au paludisme fit l'objet d'études dès 1930 à Lagos ; elles ont été rapportées dans le chapitre « L'homme face au paludisme ».

Dans l'État de Cross River, plus récemment, le paludisme était considéré comme responsable de 29 % des décès des enfants (moins de 5 ans), suivi de la malnutrition, des maladies diarrhéiques et des pneumopathies (11 % chacune) (Ekanem *et al.*, 1994). Cette enquête par interrogatoires, exécutée par des agents communautaires, s'inscrit dans les autopsies verbales discutées dans le chapitre « L'homme face au paludisme ».

• *Paludisme dans les savanes du nord*

Le premier projet pilote de lutte contre le paludisme au nord du Nigeria fut celui du Western Sokoto, de 1954 à 1964 (Bruce-Chwatt et Archibald, 1958 ; Dodge, 1965), dans une région de paludisme hyper- ou holo-endémique. Ce projet, ainsi que la zone pilote de Bobo-Dioulasso, au Burkina Faso (Choumara *et al.*, 1959) et celle de Maroua au Cameroun (Cavalié et Mouchet, 1961), eurent un impact important sur les politiques de lutte antipaludique orientées par l'OMS. En effet, ils montrèrent les difficultés d'interrompre la transmission du paludisme, dans les zones de savanes humides d'Afrique de l'Ouest, par des traitements intradomiciliaires de DDT et préludèrent à la désagrégation du Programme global d'éradication. C'est à Sokoto en 1955 que fut observée la première résistance d'*An. gambiae* à la dieldrine, qui s'étendit rapidement à toute l'Afrique de l'Ouest où cet insecticide ne put plus être utilisé malgré ses très bonnes performances. De plus, à Sokoto à la même époque, fut observée la résistance de *P. falciparum* à la pyriméthamine.

Plusieurs insecticides associés à diverses prophylaxies furent essayés pour tenter d'obtenir l'arrêt de la transmission : le dichlorvos à Kankyia (Foll *et al.*, 1965), le fénitrothion à Kaduna et le propoxur à Garki (Molineaux et Gramiccia, 1980). Aucun n'apporta une solution au problème. Il faut rajouter à cette liste le projet d'étude des maladies endémiques à Malumfashi (État du Plateau) qui relève d'une optique d'intégration des diverses affections (Williamson et Gilles, 1978).

Au plan entomologique, il faut retenir de ces divers projets :
- l'omniprésence du complexe *Gambiae* et la balance *An. gambiae s.s./An. arabiensis* déjà évoquée plus haut. De plus, Coluzzi *et al.* (1979) ont mis en évidence le polymorphisme des deux espèces et sa traduction au plan du comportement, en particulier en ce qui concerne l'endophilie (à Garki). Ils ont, en outre, démontré la pérennité, *in situ*, des deux espèces, pendant la saison sèche ;
- *An. funestus* était également ubiquiste. Depuis 1970, avec la sécheresse du Sahel, il a pratiquement disparu du Niger voisin (Julvez *et al.*, 1998). Nous n'avons pas trouvé d'information sur son statut actuel au Nigeria ;
- *An. nili* était localement abondant dans la région de Kaduna ;
- *An. gambiae* et *An. funestus* avaient un Is supérieur à 5 %, *An. nili*, un Is de 0,8 % et *An. flavicosta*, généralement vecteur très secondaire, un Is de 2,7 % (Service, 1963) ;
- à Kankyia, Garrett-Jones et Shidrawi (1969) ont mis au point l'application de la Capacité vectorielle comme mesure de la transmission, ce qui a amené Najera (1974) à des remarques très pertinentes sur les difficultés d'utilisation des modèles mathématiques en épidémiologie ; les **modèles** sont **explicatifs** mais **non prédictifs**.

Au plan de la transmission :
- le TIE, avant traitement, à Garki, était de 145 pi/h/an dont 138 en saison des pluies ; 89 (61%) étaient dues à *An. gambiae s.l.* et 56 (39%) à *An. funestus* (Molineaux et Gramiccia, 1980). À Kaduna, le TIE était de 146 pi/h/an dont 101 (69 %) dues à *An. gambiae* et 45 (31 %) dues à *An. funestus* (Service, 1965) ;

- l'index de stabilité à Garki était de 4,27 pour *An. gambiae* et 3,26 pour *An. funestus*. Le paludisme devait donc être considéré comme très stable ;
- le taux journalier de survie des deux espèces se situait entre 89 % et 90 %.

Au plan parasitologique :

- à Garki, les IP, de 79 % et 83 % dans deux villages, témoignaient d'une situation holo-endémique qui semblait prévaloir dans la plupart des localités du nord-Nigeria ;
- les infections de *P. falciparum* associées à celles de *P. malariae* étaient plus fréquentes que celles impliquant *P. malariae* seul. Les porteurs à forte densité de *P. falciparum* avaient plus de chance de voir leur affection associée à *P. malariae* que ceux qui présentaient de faibles infections. Il y avait également une alternance saisonnière dans la prévalence des deux parasites (Molineaux *et al.*, 1980) ;
- dans toutes les études, il faut considérer que les résultats dépendent de la compétence des microscopistes et du mode de prélèvement des échantillons. Les écarts peuvent être très importants, d'une équipe à l'autre, dans le même village. Aussi ne faut-il attribuer qu'une valeur relative aux IP rapportés par les différents auteurs, quel que soit le sérieux de leur démarche (*voir le chapitre* « Bases de l'épidémiologie »).

• *Recherches cliniques*

Les recherches cliniques liées à l'établissement des taux de morbidité et de mortalité palustre ont été relatées plus haut. Après 1975, elles ont constitué l'essentiel des activités de nombreuses universités et de coopérants extérieurs. Plus de 200 articles consacrés à la résistance aux médicaments et aux essais de diverses molécules ont été recensés. Nous nous limiterons à citer brièvement les travaux qui ont un rapport avec nos préoccupations.

À Lagos, le taux d'infection transplacentaire des nouveaunés se situait entre 2 % et 3 %. Chez les nourrissons, l'IP atteignait 20 % à la fin du deuxième trimestre de leur vie, puis 60 % à 70 % au cours des troisème et quatrième trimestres et enfin 80 % au cours de la deuxième année (Bruce-Chwatt, 1952). La plupart des primo-infections se produisaient donc après 5 mois.

À Calabar (État de Cross River), les trois quarts des convulsions étaient dues au paludisme et 33 % d'entre elles au paludisme cérébral (Asindi *et al.*, 1993). Les anémies de l'enfant, au sud du Nigeria, seraient plus fréquemment dues à la malnutrition qu'au paludisme (Azubuike *et al.*, 1977). La gravité de ces anémies dépendrait du nombre d'espèces de plasmodies en cause, du nombre de clones de *P. falciparum* impliqués (May *et al.*, 1999) et de la charge parasitaire. À Zaria (État de Benue), la corrélation anémie-paludisme est très faible (Isah *et al.*, 1985).

Le syndrome néphrotique lié à *P. malariae* serait causé par un complexe immun qui, une fois établi, se maintiendrait par des phénomènes mal expliqués. Le pronostic est en général très sombre (Hendrickse, 1976 ; Hendrickse et Adeninyi, 1979 ; Abdurranan *et al.*, 1981). L'origine parasitaire de ce syndrome ainsi que la responsabilité des traitements à la quinine ont été contestées en République démocratique du Congo (Pakasa *et al.*, 1993 ; Delacollette *et al.*, 1995). Au Malawi, on a mis en cause les pommades à base de mercure destinées à éclaircir la peau (Brown *et al.*, 1977).

La corrélation entre diarrhées graves et paludisme serait très élevée d'après Ibadin *et al.*, (2000) alors que, d'après Sodeindre *et al.* (1997), il n'y aurait pas de relation entre les deux pathologies.

Les travaux sur les hémoglobinopathies confirment les idées reçues. Le trait falciforme, présent chez 24 % des nouveau-nés, se trouve chez 28 % des enfants de 5 ans, ce qui plaiderait en faveur d'une meilleure survie des porteurs du trait (Fleming *et al.*, 1979). À Garki (Molineaux *et al.*, 1979), les hétérozygotes HbAS seraient protégés des formes graves de paludisme. L'hémoglobine C n'aurait aucun effet protecteur (Storey *et al.*, 1979). L'α-thalassémie très répandue contribuerait à une anémie très modérée sans relation avec le paludisme (Mockenhaupt *et al.*, 1999).

L'utilisation de la PCR permet de détecter les parasitémies inframicroscopiques, au-dessous de cent parasites par mm^3. Leur signification épidémiologique ne semble pas très importante (May *et al.*, 1999).

Le très fort polymorphisme de *P. falciparum* a été confirmé au Nigeria par l'analyse du gène *Msp2* (*Merozoite surface protein*). Chaque sujet contaminé était en moyenne porteur de quatre à cinq clones (Engelbrecht *et al.*, 2000).

États sahéliens

Caractéristiques générales des États sahéliens

Les quatre États concernés par cette rubrique (Mali, Burkina Faso, Niger et Tchad) sont géographiquement très hétérogènes puisqu'ils s'étendent des savanes soudaniennes au sud (8-9e parallèles) jusqu'au désert du Sahara (24e parallèle). Seul le Burkina Faso n'est pas contigu au désert. Aucun de ces pays n'a d'accès à la mer et leur enclavement constitue un sérieux handicap économique.

La diminution de la pluviométrie, du sud (1 200 mm) au nord (moins de 50 mm), se traduit par une stratification de la végétation. La carte écoclimatique du Mali (*Figure 20*) définit six zones de végétation : savane guinéenne (en fait mosaïque de savanes arborées et de forêt claire) à l'extrême sud, savane arborée dans la zone soudanienne, savanes (ou steppes suivant la dénomination des botanistes) arborée-arbustive et arbustive en région sahélienne, steppe à épineux en zone sahélo-saharienne et désert où la végétation se concentre dans les oasis. À cela, il faut ajouter les zones d'inondation du delta intérieur du Niger au Mali et du Logone-Chari au Tchad qui constituent des milieux submersibles particuliers.

Depuis 1970, des périodes de sécheresse sévère n'ont cessé de se succéder, entraînant une réduction des deux tiers de la superficie du lac Tchad et altérant sérieusement les équilibres de la flore et de la faune.

À cette stratification de la végétation, on peut surimposer une stratification de l'endémie palustre qui se définit dans des faciès épidémiologiques tropicaux, sahéliens, sahélo-sahariens et désertiques (Mouchet *et al.*, 1993) (*voir plus haut*).

Mali

Avec une superficie de 1 200 000 km^2, le Mali ne compte que 10,7 millions d'habitants, soit une densité de 8,8 au km^2 car plus de la moitié du pays est désertique (*Tableau I*). La population se compose de nombreuses ethnies d'origine soudanienne : Bambaras, Dogons, Sonhrais, Peuhls et depuis peu Mossis et Haoussas. Les Berbéroïdes leucodermes, Maures et surtout Touareg sont mêlés aux Bellah, mélanodermes descendants de leurs anciens serviteurs.

Le Mali est un pays plat, entre 200 et 400 m d'altitude ; les seuls reliefs sont les monts Mandingues à l'ouest, contreforts du Fouta-Djalon, les hauteurs des Douenza et Hombori, dans la boucle du Niger, qui culminent à 1 050 m et l'Adrar des Iforas dans le nord saharien qui tutoie les 1 000 m. Aucun de ces reliefs n'est de nature à provoquer de modifications climatiques locales importantes.

Le fleuve Niger, qui traverse le Mali d'ouest en est sur plus de 1 500 km, est l'artère vitale et historique du pays, sur laquelle s'édifièrent jadis les empires africains du Mali, du Macina et des Songhaï. L'immense delta intérieur tempère les extrêmes du climat, mais surtout il constitue une réserve halieutique. Le poisson séché et fumé est exporté, à partir de Mopti, dans toute l'Afrique de l'Ouest. Les travaux hydrauliques de l'Office du Niger, largement sous-exploités, autorisent un développement considérable de l'irrigation et notamment de la riziculture (*Figure 20*).

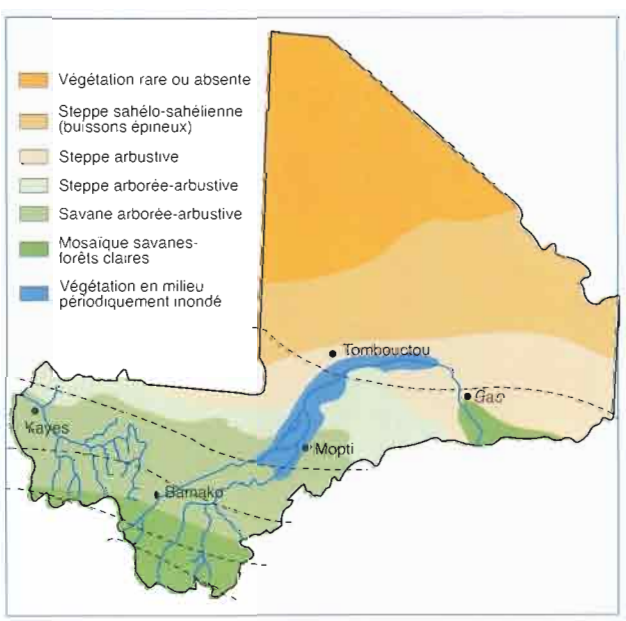


Figure 20. *Carte écoclimatique du Mali (d'après Bissan, 1982).*

La sécheresse qui sévit depuis 1970 a beaucoup touché le Mali, tant par la diminution du stock halieutique que par la dégradation des pâturages des zones sahélo-sahariennes et nord-sahélienne. Elle a entraîné une migration vers le sud de populations qui, jusque-là, étaient peu soumises au risque palustre.

• *Épidémiologie du paludisme*

Au Mali dans la zone soudanienne (de 1 500 à 700 mm de pluies), le paludisme est hyper- ou holo-endémique. Malgré une baisse de la transmission en saison sèche, le parasite circule toute l'année (Chabasse *et al.*, 1980). La zone sahélienne est très hétérogène, fragmentée par les masses d'eau du delta intérieur du Niger. Dans les zones irriguées du sud du delta, dans la région de Ségou, on avait relevé des IP de 55 % en saison sèche et 58 % en saison des pluies chez des enfants scolarisés de 8 à 14 ans (Maiga *et al.*, 1989a). Mais les densités parasitaires étaient très basses et 78 % des sujets prélevés positifs avaient moins de 100 parasites par mm^3. La situation était totalement différente dans le nord du delta. Dans le cercle de Diré, au sud de Tombouctou, Doumbo *et al.*, (1989) observaient des IP de 5 % au bord du fleuve, de 14 % au bord des mares et de 10 % loin des masses d'eau. Ce paludisme hypo-endémique contrastait fortement avec la situation hyperendémique observée dans le sud du delta et avec celles, méso- ou hyperendémiques observées hors des zones inondables. Dans le cercle de Diré, on notait la rareté relative d'*An. funestus* (< 5 %) et d'*An. arabiensis* (restreint aux campements Peuhl) et la quasi-ubiquité d'*An. gambiae s.s.* forme « Mopti ».

À la même latitude, hors de la zone d'inondation, les IP étaient beaucoup plus élevés, hyperendémiques, de 66 % à Kolokani et 72 % à Nara, près de la frontière de Mauritanie (Doumbo *et al.*, 1989).

Dans la région du Gourma, à l'extrême nord de la zone sahélienne, dans la boucle du Niger, le paludisme semblait méso-endémique avec des IP variant de 40 % chez les nourrissons à 20 % chez les adultes, que ce soit dans les villages ou dans les campements nomades (Maiga *et al.*, 1989b ; Doumbo *et al.*, 1989).

Le Sahara malien a été relativement bien étudié comparativement aux autres régions désertiques, soit à l'occasion d'une prospection sur le futur tracé de la route transsaharienne en 1988, soit lors d'une épidémie survenue à Kidal en 1999. Le long du transect de la Transsaharienne jusqu'à Tessalit, Doumbo *et al.* (1991) ainsi que Koita (1988), n'avaient relevé qu'un IP de 1,5 % sur 2 180 prélèvements (en excluant Douenza qui n'est pas saharien). Le seul parasite était *P. falciparum* et un seul cas de *P. vivax* avait été observé chez une fillette leucoderme. Et pourtant l'enquête avait été faite durant une année « pluvieuse » (165 mm à Tessalit) ! Il faut noter la quasi-absence d'immunité dans la population comme on pouvait s'y attendre. Les enquêtes entomologiques avaient révélé la présence discrète d'*An. arabiensis* et surtout d'*An. gambiae s.s.* forme « Mopti » dont la

présence n'avait jamais été signalée au nord de la boucle du Niger.

L'épidémie de l'Adrar des Iforas, qui a surtout touché les cercles de Kidal et de Tessalit, ainsi que les campements de Peulhs et de Touareg, s'est déroulée de juillet à septembre 1999, pendant la saison des pluies. On a recensé 92 cas en juillet, 112 cas en août, 2 938 cas en septembre à l'acmé de l'épidémie et 313 cas du 1er au 10 octobre. Seulement 24 décès furent observés (Doumbo *et al.*, 1999). Dans les campements, on a comptabilisé 265 cas. La population anophélienne, comme en 1988, se composait de 15 % d'*An. arabiensis* et 85% *An. gambiae s.s.* parmi lesquels 28/30 (93%) appartenaient à la forme « Mopti » et 2/30 (7%) à la forme « Savane ». Il semble bien s'agir d'une véritable épidémie comme il s'en était produit en 1988, plutôt que d'une recrudescence saisonnière dans des régions où les pluies peuvent faire totalement défaut pendant une année entière.

• *Vecteurs*

Trois anophèles avaient été considérés comme des vecteurs au Mali dès 1950 : *An. gambiae s.l.*, *An. funestus* et *An. nili* (Marneffe et Sautet, 1944 ; Sautet, 1942 ; Hamon *et al.*, 1961). *An. pharaoensis* était cité comme vecteur secondaire.

À la suite de la sécheresse du Sahel, à partir de 1970, *An. funestus* a beaucoup régressé au Sénégal, en Mauritanie et au Niger (Mouchet *et al.*, 1996). Mais on n'a que peu d'information sur son statut au Mali, si ce n'est qu'il représentait 5 % des captures à Diré, dans le nord du delta (Doumbo *et al.*, 1989). Les études sur le complexe *An. gambiae*, menées par l'École de médecine de Bamako et l'Institut supérieur de la santé de Rome, ont contribué à clarifier la taxonomie de ce complexe (*Figures 21 et 22*)

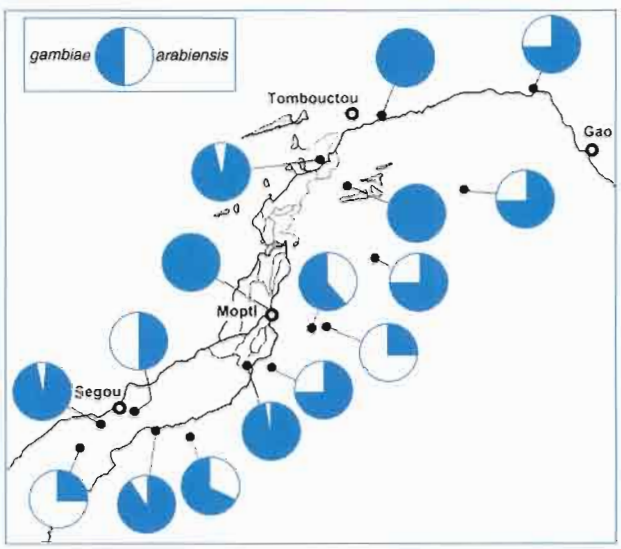


Figure 21. *Fréquence relative d'*An. arabiensis *et d'*An. gambiae *dans le delta intérieur du Niger (d'après Touré* et al., *1998).*

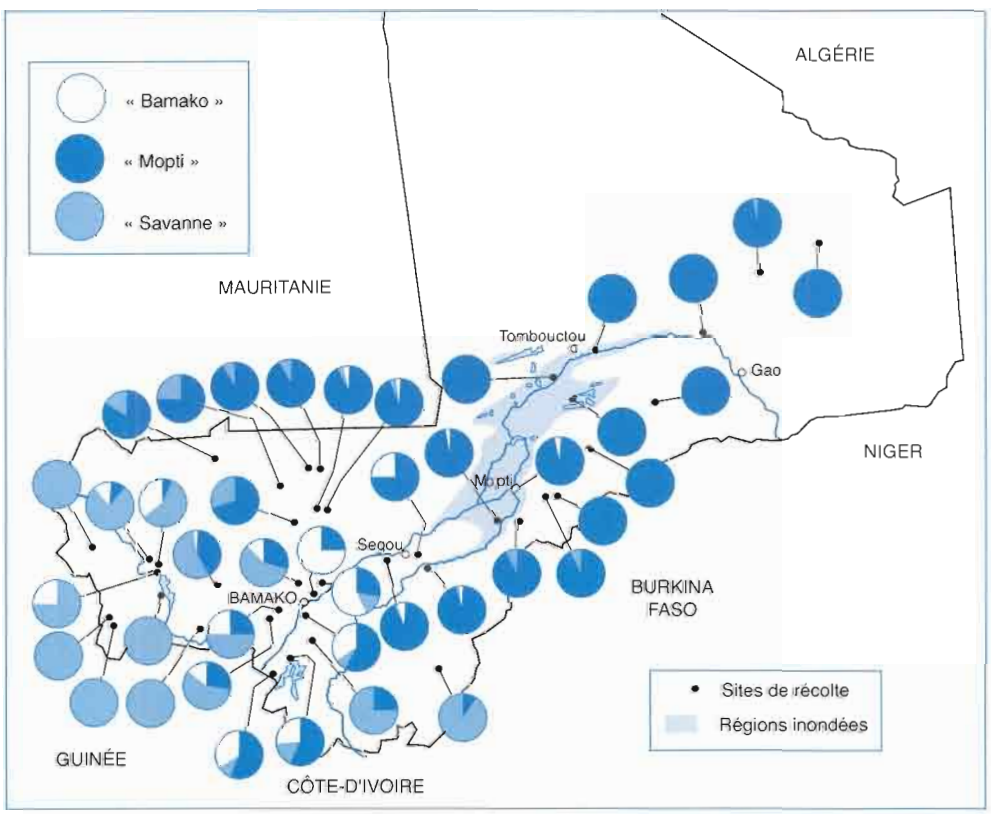


Figure 22. *Fréquences relatives des formes chromosomiques « Bamako », « Savane » et « Mopti » d'*An. gambiae s.s. *(d'après Touré* et al., *1998).*

(*voir plus haut*). On a ainsi décrit deux formes chromosomiques de *An. gambiae s.s.*, « Mopti » et « Bamako », en sus de la forme « Savane » (*Figure 22*) déjà décrite du pays (Touré *et al.*, 1998b) et des cytotypes « Forêt » et « Bissau ». La forme « Mopti » semble remarquablement adaptée aux zones d'irrigation et d'inondation et son pic de reproduction est différent de celui des autres espèces du complexe, davantage liées aux pluies. Cet anophèle remonte très haut, jusqu'à Tessalit, dans les régions sahariennes, ce qui reste jusqu'ici inexpliqué. *An. arabiensis* sympatrique d'*An. gambiae s.s.* est surtout abondant dans les zones sèches hors des zones d'inondation du delta (*Figure 21*).

Les Is relevés (Touré *et al.*, 1986) sont :
- *An. arabiensis* = 4,82 % ;
- *An. gambiae s.s.* forme « Mopti » = 4,04 % ;
- *An. gambiae s.s.* forme « Savane » = 2,68 % ;
- *An. gambiae s.s.* forme « Bamako » = 0,65 %.

Ces résultats obtenus en laboratoire ne reflètent pas toujours les IP de la population ; à Diré, où la **forme « Mopti »** est pratiquement la seule impliquée, le paludisme est hypo-endémique. Au contraire, dans la région de Koulikoro, loin du fleuve où se trouve la **forme « Savane »**, le paludisme est hyperendémique. Au Burkina Faso dans les rizières de la vallée de Kou, où la forme « Mopti » était la seule présente, les Is étaient seulement de 0,28 % (*voir plus haut*). Le rôle vecteur de cette forme (dans les conditions naturelles) demande donc une réévaluation.

Les études de Taylor *et al.* (1993) ont montré que, au Sahel, *An. gambiae* continuait à se maintenir sur place pendant la saison sèche, avec des populations à faible densité, ce qui avait été observé par Choumara *et al.* (1959) au Burkina Faso et Cavalié et Mouchet (1962) au nord du Cameroun. Taylor *et al.* (2001) ont également montré qu'il y avait un flux génique très fort à l'intérieur de chaque forme. En revanche, dans les régions désertiques où certaines années il ne pleut pas, il est peu vraisemblable que les anophèles puissent survivre à deux ans sans pluies et on ne peut éviter de se poser la question de migration semi-anémochore, lors de la remontée du front de mousson.

• *Hémoglobinopathies*

L'hémoglobine C est présente à l'état hétéro- ou homozygote dans plusieurs populations du Mali et notamment l'ethnie Dogon. HbC était présente chez 68 des 391 sujets atteints de paludisme non compliqué, alors qu'elle n'a été observée que chez 3 des 67 patients atteints de paludisme grave, ce qui avait amené Argawal *et al.* (2000) à considérer que HbC avait un effet protecteur vis-à-vis du paludisme grave, qui reste à prouver. Au contraire, Guinet *et al.* (1997), à l'hôpital de Bamako, avaient considéré que cette hémoglobine ne conférait pas de protection, ce qui avait déjà été observé au Nigeria.

Burkina Faso

C'est le seul pays sahélien qui n'atteigne pas le Sahara. Ses 274 000 km^2 sont peuplés de 11,3 millions d'habitants (*Tableau I*). Le Burkina Faso (ex-Haute Volta) est un pays plat, composé de deux pénéplaines, le plateau de Bobo au sud et le plateau Mossi au centre, séparés par les vallées des Volta. Du sud au nord se succèdent savanes soudaniennes et sahéliennes. Le nord du pays a été très marqué par la sécheresse qui sévit depuis 1970 mais, depuis 1995, la pluviométrie a été normale.

Grâce à l'activité du Centre Muraz de Bobo-Dioulasso, les problèmes épidémiologiques ont été particulièrement bien étudiés, surtout de 1957 à 1962, pendant les activités de la zone pilote d'éradication, puis de 1981-1987 dans un programme soutenu par le Ministère français de la Coopération et, enfin, depuis 1985 avec la mise en place d'un réseau d'étude sur les résistances de *P. falciparum*. Depuis les années 1980, des recherches sur le paludisme sont développées à Ouagadougou, avec l'appui de la Coopération italienne.

• *Épidémiologie du paludisme en zone soudanienne*

Les premières informations, dans ce qui était alors la Haute-Volta, furent données par Jonchères et Pfister (1951) qui montrèrent le caractère holo-endémique du paludisme dans tout le pays, au sud de Ouagadougou (seule région alors prospectée). Les IP se situaient entre 75 % et 85 % chez les enfants de 2 à 4 ans. Lors des études préliminaires de la zone pilote de Bobo-Dioulasso, Choumara *et al.* (1959) confirmaient cette très forte endémicité. Le TIE dépassait 300 pi/h/an.

Tous les auteurs ont noté les fortes différences de l'IP chez les jeunes enfants en saison sèche (29 % à 40 %) et en saison des pluies (70 % à 85 %) (Gazin *et al.*, 1985a ; Robert *et al.*, 1988a). À Karankasso, près de Bobo-Dioulasso, des Is de 4,48 % et 4,22 % ont été relevés respectivement chez *An. gambiae s.s.* (30 % de forme « Mopti » et 70 % de forme « Savane ») et *An. funestus*. La recherche de la CSP par ELISA faisait ressortir un taux d'infection des anophèles de 25 % à 50 % plus élevé que l'Is établi par dissection et examen des glandes salivaires. Dans le village, le TIE était de 263. La prévalence de *P. falciparum* était de 35 % en saison sèche et 82,5 % en saison des pluies, celle de *P. malariae* respectivement de 3,5 et 25 %. *An. funestus*, abondant en début de saison sèche, serait un meilleur vecteur de *P. malariae* que *An. gambiae* (Boudin *et al.*, 1991) mais cette observation est loin d'être généralisable.

L'étude du **périmètre rizicole** de la vallée de Kou près de Bobo-Dioulasso a fait ressortir ce que leurs auteurs ont qualifié de paradoxe épidémiologique des zones rizicoles (Robert *et al.*, 1985 ; Robert *et al.*, 1991a ; Carnevale *et al.*, 1999). Le nombre des *An. gambiae s.s.* forme « Mopti », seul vecteur, était extrêmement élevé, six à sept fois plus que dans les villages de savane voisins, mais leur Is était très faible : 0,28 % sur 7 000 dissections. Dans les villages de culture pluviale, *An. gambiae* était représenté par la forme « Savane » qui se développait dans les collections d'eau de pluie. Il était renforcé par *An. arabiensis* et *An. funestus* plus tard en saison. Les trois espèces présentaient un Is supérieur à 3 %. Les TIE étaient de 55 pi/h/an

en savane sèche, de 133 en savane humide et seulement 50 à 60 en zone rizicole (malgré 14 000 piqûres d'*An. gambiae* par homme et par an) ; en 1991, Robert *et al.*(1991b) ne relevaient qu'un TIE de 29 pi/h/an dans le même périmètre rizicole. Dans les rizières, les habitants recevaient beaucoup plus de piqûres d'anophèles que dans les villages de cultures pluviales, mais ces anophèles (forme « Mopti ») étaient peu infectés.

Ces exemples font ressortir l'importance épidémiologique des diverses formes du complexe *An. gambiae* et le danger qu'il y a d'assimiler la densité anophélienne à l'intensité de la transmission palustre.

Dans trois villages autour de Ouagadougou, Sabatinelli *et al.* (1986a) ont relevé des situations holo-endémiques, avec des IP de 51 % à 88 % chez les jeunes enfants, comme dans le sud de la zone soudanienne.

• *Épidémiologie du paludisme en zone sahélienne*

Deux séries d'études ont été faites en zone sahélienne, dans la région de Dori en 1961 et 1962 (Hamon *et al.*, 1965) et dans la région de la mare d'Oursi en 1986-1987 (Gazin *et al.*, 1988a). Lors de la deuxième enquête, on constata, suite à la sécheresse, la disparition d'*An. funestus*.

Un Is très faible de 0,04 % à 0,15 % a été relevé chez *An. gambiae s.l.* en 1965 et un seul spécimen infecté sur 157 en 1988. La présence d'*An. arabiensis* était dominante dans le complexe *Gambiae* ; cet anophèle était peu fréquent en saison sèche, comme dans le Gourma malien (Taylor *et al.*, 1993).

Concernant les IP, il faut souligner les très grandes différences entre saison sèche et saison des pluies, ainsi qu'entre les localités suivant leur position géographique vis-à-vis des points d'eau.

Dans le village de Boulay, Gazin *et al.*, (1988a et 1988b) ont relevé, chez les enfants, un IP de 38 % en juin (avec 15 % de *P. malariae* et 3 % de *P. ovale*), de 72 % en septembre (avec des densités parasitaires supérieures à 10 000 parasites par mm^3), de 60 % en mars. Ces valeurs signaient une hyperendémie. En juin, une enquête chez des écoliers à Oursy, près d'une mare permanente, ont montré, en saison sèche, un IP de 41 % alors qu'à Deou, loin de toute mare, l'IP était de 10 %. Mais, en septembre, les IP étaient identiques, 45 % dans les deux écoles.

Cette région est typique d'une transmission saisonnière courte qui caractérise le faciès sahélien où le paludisme est à la limite de la stabilité et même instable dans certains villages. Le paludisme représentait 7 % des diagnostics au dispensaire de Deou où 75 % des cas étaient observés de juillet à novembre et 90 % concernaient des enfants de moins de 15 ans (Gazin *et al.*, 1988b).

• *Paludisme urbain*

Le paludisme urbain a été étudié dans les deux grandes villes du pays : Ouagadougou, 700 000-800 000 habitants, et Bobo-Dioulasso, 500 000 habitants.

Bobo-Dioulasso s'est développée autour d'un centre historique par expansion centrifuge. Le seul vecteur était *An. gambiae* dont la densité diminuait des faubourgs vers le centre ville. Le TIE était de 0,19 au centre ville (1 piqûre infectante par personne tous les sept ans), de 4,6 dans les faubourgs et de plus de 130 dans les villages péri-urbains (Robert *et al.*, 1986). Les IP étaient de 9 % à 14 % dans les quartiers centraux et de 21 % à 48 % à la périphérie (Gazin *et al.*, 1987). La morbidité, basée sur un seuil pyrogène de 15 000 (peu différent de 10 000 à 20 000), faisait ressortir une responsabilité de 50 % au paludisme dans les accès fébriles d'octobre à novembre et de 4 % de janvier à mai (Benasseni *et al.*, 1987 ; Baudon *et al.*, 1988).

À Ouagadougou, la prévalence moyenne dans cinq quartiers de la ville était de 16 % contre 51 % à 88 % dans trois villages péri-urbains (*Figure 23*). Mais, dans la ville, il y

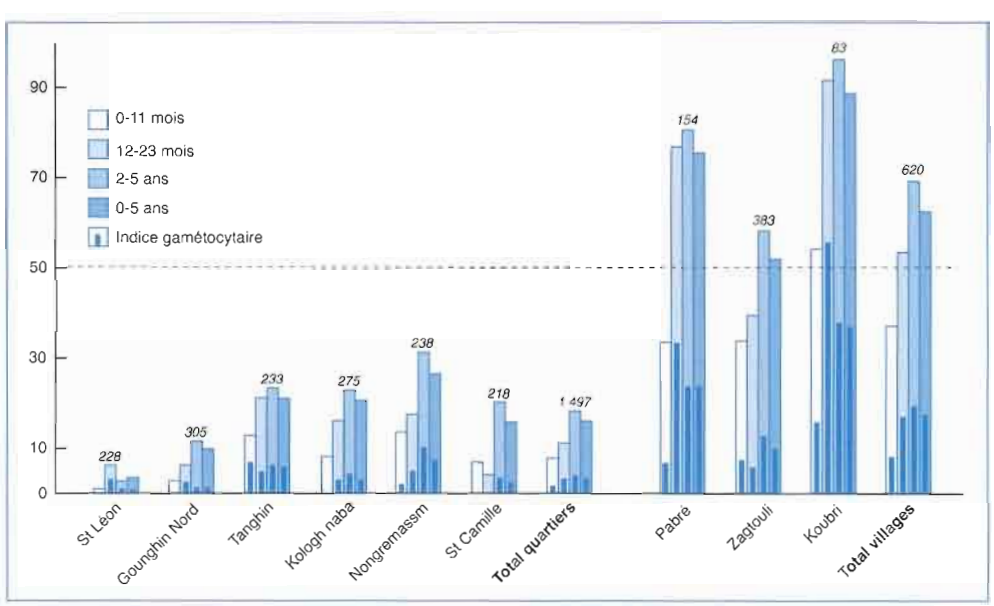


Figure 23. *Indices plasmodiques à Ouagadougou et dans les villages voisins (d'après Sabatinelli et al., 1986a).*

avait des phénomènes de focalité remarquables en fonction de la distance aux points d'eau et, en particulier, à la ligne d'étang, à l'ouest de la ville, et des fosses d'emprunt de banco. Les IP variaient de 3 % à 32 % (Sabatinelli *et al.*, 1986a et b). Les vecteurs étaient *An. gambiae s.s.* avec les cytotypes « Mopti » et « Savane », et *An. funestus* (moins de 6 %) (Rossi *et al.*, 1986). Le paludisme se retrouvait dans 50 % des cas fébriles (Coulibaly *et al.*, 1991). En ville, l'âge moyen des paludismes sévères était de 4,8 ans, alors que, en zone rurale il était de 2,2 ans ; les comas se rencontraient chez 53 % des cas sévères en ville et 29 % en zone rurale, mais l'anémie présentait des proportions inverses : 15 % et 47 %.

• *Recherches entomologiques au Burkina Faso*

Les études actuelles sur *An. funestus* n'ont pas encore fourni de conclusions très claires. Pour Costantini *et al.* (1999), il y aurait deux unités taxonomiques au Burkina Faso mais Mukabayire *et al.* (1999), d'après l'étude de l'ADN ribosomal et mitochondrial, considèrent qu'il n'y a pas de forme reproductivement isolée chez *An. funestus*. Hackett *et al.* (2000) ont estimé que, au Burkina Faso, *An. rivulorum* n'était pas la forme type mais un taxon cryptique du groupe *Funestus*.

Coz et Picq (1972) avaient montré qu'*An. gambiae s.s.* (ex-*An. gambiae* A) était un vecteur beaucoup plus compétent qu'*An. arabiensis* (*An. gambiae* B). Actuellement, au Burkina, le complexe *An. gambiae* comprendrait *An. arabiensis*, espèce panmictique et *An. gambiae s.s.* représenté par les formes « Mopti » (des eaux permanentes) et « Savane » (des eaux de pluies) (Robert *et al.*, 1989 ; Petrarca *et al.*, 1986). Coosemans *et al.* (1998) ont proposé une méthode iso-enzymatique, basée sur deux enzymes pour différencier *An. gambiae s.s.* d'*An. arabiensis*. Une méthode morphométrique permet également de séparer les deux espèces, *An. arabiensis* étant toujours plus gros quelle que soit son origine géographique (Petrarca *et al.*, 1998).

Coosemans *et al.* (1998) ont montré que, dans les populations naturelles d'*An. gambiae s.s.* au sud-ouest du Burkina Faso, il n'y avait pas de mécanisme de résistance (*refractoriness*) à la transmission de *P. falciparum*.

• *Études de génétique humaine*

Le contrôle génétique des infections palustres chez l'homme ne semblerait pas dépendre d'un gène majeur, comme l'avaient pensé Abel *et al.* (1992), mais serait multifactoriel ; les gènes le contrôlant seraient situés dans les chromosomes 5/31 – 983 (Rihet *et al.*, 1998 ; Abderrazak *et al.*, 1999).

Modiano *et al.* (1996, 1998) ont montré que, placés dans les mêmes conditions d'exposition au risque, les membres des ethnies Peuhl étaient moins sensibles au paludisme et présentaient moins d'accès que les membres des ethnies Mossi et Rimaibe ; les Peuhls possèderaient davantage d'anticorps anti-RESA et anti-Pf332. L'origine ethnique des Peuhls est controversée ; on leur place même une ascendance en partie caucasienne alors que les Mossis et les Rimaibes appartiennent au groupe soudanais.

Niger

Le Niger a une superficie de 1 216 000 km^2 dont les deux tiers sont désertiques. La population de 10 millions d'habitants est en croissance annuelle de plus de 3 % depuis trente ans (*Tableau I*). La principale source d'exportation est l'uranium, à Arlit, dans l'extrême nord.

Le fleuve Niger coule sur 500 km au sud du pays, à une altitude de 228 m à son entrée à l'ouest à Ayourou, et de 161 m à sa sortie à Gaya au centre-sud. Le reste du pays est une pénéplaine de moins de 400 m d'altitude. Le principal massif montagneux est l'Aïr, d'une altitude moyenne de 600 m culminant à 2 020 m aux monts Bagzane. Le plateau de Djado, prolongement du Tassili N'ajer d'Algérie, se situe entre 500 et 600 m.

La végétation est soudanienne dans le sud (Say, Maradi) et dans la moyenne vallée du Niger ; plus au nord, elle est sahélienne, puis sahélo-saharienne avant de devenir franchement désertique dans le Ténéré (*Figure 24*) (Julvez et Mouchet, 1998b). De nombreuses oasis parsèment l'Aïr et ses rebords, marquant les parcours des anciens tributaires du lac Tchad.

Le nord du Niger constitue une limite entre la Région paléarctique méditerranéenne et la Région afrotropicale. Dans l'Aïr, la faune des vallées est afrotropicale et celle des montagnes, méditerranéenne ; le climat aussi est intermédiaire avec des pluies d'hiver. Les anophèles vecteurs appartiennent en partie à la faune tropicale africaine : *An. gambiae s.l.* (*An. arabiensis*) jusqu'à El Meki et Teguidda Ntekum, au nord et, en partie méditerranéenne dans l'Aïr et au Djado, *An. hispaniola*, *An. multicolor*, *An. dthali* (apparemment non vecteurs) (Julvez *et al.*, 1998b ; Stafford-Smith, 1981 ; Magnaval, 1973).

Le Niger est aussi un carrefour ethnique où se rencontrent Touareg berbéroïdes, Toubus, Haoussas, Kanouris, Djermas, aux origines mélano-africaines diverses, et Peulhs.

• *Épidémiologie du paludisme*

La stratification du paludisme n'est pas différente de celle des autres pays sahéliens. La zone soudanienne à faciès tropical occupe l'extrême sud et remonte plus ou moins le long du fleuve Niger vers le nord. La zone sahélienne, avec une saison sèche de moins de trois mois, dont la durée diminue du sud au nord, se fond dans une zone sahélo-saharienne prédésertique. Ces deux dernières strates sont caractérisées par un paludisme instable, avec des poussées saisonnières prenant certaines années un aspect épidémique. Dans le désert, le paludisme est absent dans la plupart des oasis, mais des épisodes sporadiques peuvent se produire (Julvez *et al.*, 1992). Il faut noter que *P. vivax* n'a pas été signalé au Niger, malgré la présence d'une population leucoderme (Touareg) importante.

L'histoire épidémiologique du paludisme depuis quarante ans a été dominée par la sécheresse qui a sévi depuis 1973. La faune anophélienne et, donc, la prévalence du paludisme, ont été altérées au point qu'il soit nécessaire de

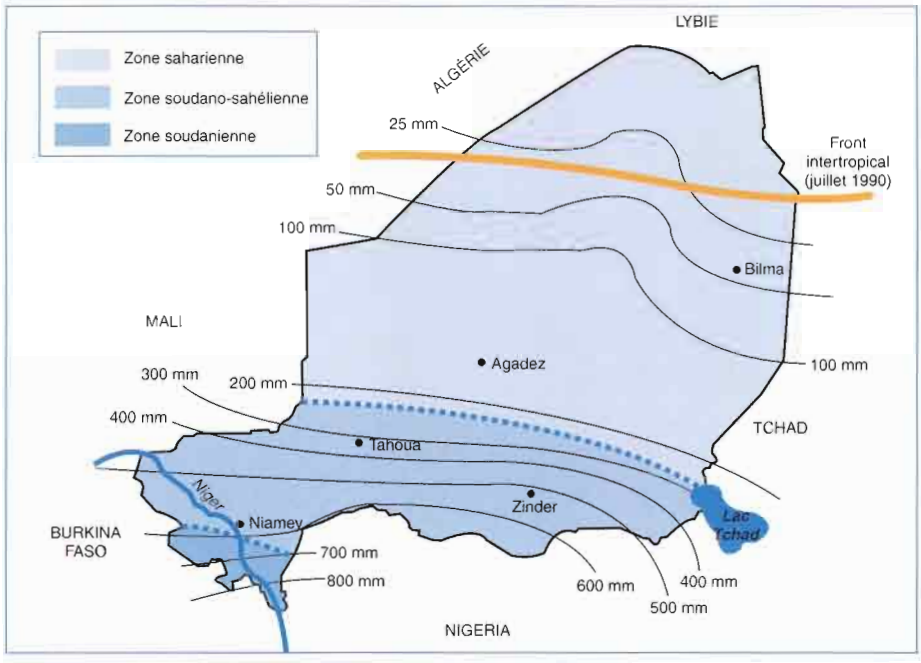


Figure 24.
Isohyètes et zones climatiques au Niger (d'après Julvez et al., *1992).*

préciser la valeur des IP avant 1970 et depuis 1975. Il faut insister sur la disparition d'*An. funestus* qui était considéré comme un des vecteurs principaux (Ochrymowicz *et al.*, 1969). Comme au Sénégal, elle est due à l'assèchement des gîtes puis à leur mise en culture, qui a éliminé les biotopes favorables (Mouchet *et al.*, 1996 ; Julvez *et al.*, 1998).

Dans la **zone soudanienne**, les IP sont relativement constants au voisinage du fleuve : autour de 50 % à Tillabery (Baudon *et al.*, 1986a) et se trouvent à la limite de l'hyper- et de la méso-endémie. Le cas de la ville de Niamey mérite une mention particulière ; la ville s'est construite en absorbant les villages voisins et a donc subi la double influence de l'urbanisation et de la sécheresse. Dans le village de Goudet, alors *extra-muros*, l'IP était de 66 % en 1924. Englobé dans Niamey, en 1994, il présentait des IP de 5 % en saison sèche et de 30 % à 50 % en saison des pluies. Une étude sérologique a montré une forte corrélation avec la distance aux gîtes, en l'occurrence le fleuve (Julvez *et al.*, 1997a). À Maradi, à la limite de la zone sahélienne, en 1985, suivant les saisons, les IP étaient de 0,7 % à 2,6 % en ville et de 22 % à 27 % en zone rurale. L'effet de l'urbanisation était encore plus marqué qu'à Niamey.

Dans la **zone sahélienne**, les IP ont considérablement diminué depuis 1973. À Zinder, des IP de 62 % à 87 % étaient relevés chez les enfants en 1922 ; au voisinage de la ville, ils étaient de 52 % à 73 % en 1968 (Dyemkouma, 1968). En 1994, l'IP était de 3 % en saison sèche et de 11 % à 30 % en saison des pluies (Julvez *et al.*, 1997a et 1997b). En octobre 1994, à Diffa, le long de la rivière, l'IP n'était que de 7 %. Le pourcentage d'adultes parasités était relativement élevé, ce qui traduit un retard dans le développement de la prémunition.

Les informations sur la zone sahélo-saharienne sont rares. On ne peut citer que N'gourti, à la verticale du lac Tchad où l'IP était de 7,6 % en 1969 (Ochrymowicz, 1969) et de 4,20 % en 1975.

Dans le **Sahara**, *An. arabiensis* dépasse légèrement en latitude Agadez, jusqu'à El Meki dans l'Aïr et Teggida N'tekoum, sur les bords des massifs (Stafford-Smith, 1981). La présence d'autres espèces du complexe demande confirmation. Dans les oasis du Djado, on a signalé seulement les espèces paléarctiques : *An. multicolor*, *An. hispaniola* et *An. dthali*, non vecteurs (Magnaval, 1973). *An. sergenti*, le vecteur des oasis n'a pas été observé au Niger. Les informations reçues des postes de santé sont peu fiables, en l'absence de matériel microscopique et souvent même de médecin dans le nord. À Bilma (latitude 18,4° nord) en 1958, une épidémie de paludisme avait été signalée par le médecin du peloton méhariste qui possédait un équipement de laboratoire. Aucun médecin ne fut en poste dans cette oasis jusqu'en 1991. Avec l'arrivée d'un nouveau praticien, en 1991, on a rapporté 2 310 cas présumés pour 10 500 habitants, soit un cas pour cinq habitants. D'après les examens sérologiques, il semble que la transmission ait cessé en 1992 (Develoux *et al.*, 1994). En 1995, sur 600 prélèvements, on ne retrouvait plus de cas positif mais une cicatrice sérologique (au 1/320) persistait chez 24 sujets. Aucun vecteur n'était trouvé dans les habitations après pyréthrage. Seul *An. rufipes* était abondant mais il n'est pas vecteur.

On a beaucoup de mal à imaginer le processus épidémique à Bilma qui est à près de 1 000 km du point d'eau de surface le plus proche, d'autant que les cas ont été localisés dans l'oasis, à l'exclusion de la localité de Dirkou,

70 km au nord. Une hypothèse possible est une migration semi-assistée d'anophèles venant du sud lors de la remontée de la convergence tropicale qui a dépassé Bilma en 1990 et 1991 (*Figure 24*), selon un processus décrit plus haut. Les anophèles, après leur arrivée, pourraient se reproduire pendant quelques cycles puis disparaîtraient, les eaux permanentes étant peu propices aux espèces du complexe *Gambiae*. Il ne s'agit certes là que d'une hypothèse, mais l'apparition de ce paludisme à éclipse ne peut s'expliquer que par l'installation temporaire d'un vecteur.

Il reste encore de larges zones d'ombre sur la transmission du paludisme à la limite nord de la Région afrotropicale. Une des difficultés de toute étude est le manque de fiabilité des diagnostics présomptifs et même des diagnostics microscopiques en l'absence de matériel et de personnel compétent. C'est vrai pour la plupart des pays africains mais ces carences ont été bien étudiées au Niger (Olivar *et al.*, 1991) ; en saison sèche, plus de 80 % des diagnostics étaient erronés.

Tchad

Le Tchad s'étend sur 1 284 000 km^2, entre le 8^e et le 24^e parallèle nord. Sa population de 7,3 millions d'âmes est concentrée dans le sud (*Tableau I*). La cuvette du lac Tchad, vestige du Méga Tchad du début du quaternaire, a une altitude inférieure à 300 m. Le lac reçoit les eaux du Chari et de son tributaire le Logone après que celles-ci aient traversé des vastes zones d'inondation, les « yaéré », au Tchad et au Cameroun. La pénéplaine de basse altitude qui constitue le bassin du Tchad est bordée au nord par les massifs montagneux du Tibesti (plus de 3 000 m), à l'est par ceux de l'Ennedi (1 450 m) et au sud-est par l'Ouaddai (1 430 m).

Comme dans les trois autres pays sahéliens, le sud appartient au domaine soudanien jusqu'au 11^e parallèle nord. La pluviométrie est ou était de 1 000 à 1 500 mm. Plus au nord, la zone sahélienne s'étend entre le 11^e et le 14^e parallèle ; enfin, le domaine sahélo-saharien, puis franchement saharien, s'étend jusqu'au 24^e parallèle. De nombreuses oasis concentrent la vie dans et autour des massifs montagneux.

• *Épidémiologie et entomologie*

L'épidémiologie du paludisme est très mal connue dans l'ensemble de ce vaste pays. On peut cependant dresser une carte des strates épidémiologiques en fonction des zones de végétation dont la stratification est assez constante dans toute l'Afrique de l'Ouest (Mouchet *et al.*, 1993b). On a également pu observer une grande similarité des prévalences entre le nord du Cameroun et les districts de l'ouest du Tchad, Logone occidental, Mayo Kebi, Chari Baguirmi (Mouchet, obs. pers.).

Des études entomologiques avaient été faites au sud de N'Djamena avant 1960 (Lacan, 1956 ; Hamon *et al.*, 1956). La présence d'*An. gambiae s.l.* était signalée dans tous les sites prospectés. Au nord du pays, dans le Borkou, Rioux *et al.* (1961) récoltaient *An. gambiae* à Largeau ; les auteurs retraçaient l'historique du paludisme dans le Sahara tchadien. On ignore toujours les formes du complexe *Gambiae* présentes dans le pays. *An. funestus* était signalé dans tout le sud et *An. nili* était récolté dans le Logone et le Chari.

À partir de 1970, les événements politiques qui ont secoué le pays pendant trente ans ont interrompu toute recherche, à l'exception de quelques sondages ponctuels à N'Djamena, au Mayo-Kébi et à Moundou.

À N'Djamena, *An. gambiae s.l.*, en 1960, était très abondant le long du Chari, dans les mares de décrue (Mouchet, obs. pers.) et le paludisme semblait très sévère aux dires des autorités sanitaires de l'époque. Cependant, Merlin *et al.*, en 1987, ne faisaient état que d'une prévalence de 5 % chez les enfants, qui semble sous-estimée.

Dans la zone soudanienne, où les deux vecteurs étaient *An. gambiae* et *An. funestus*, Buck *et al.* (1978) ont fait une étude sur le polyparasitisme dans le Mayo-Kébi, surtout orientée sur les filarioses. Dans le même district, Brinkmann et Brinkmann (1991) ont fait des projections sur l'accroissement possible du paludisme dans la région, qui ne sont heureusement pas entièrement convaincantes, pas plus que la partie consacrée au coût économique du paludisme. À Moundou, dans un village péri-urbain, l'IP des enfants était de 63 % alors qu'il n'était que de 15 % dans une école de la ville, peut-être protégée par chimioprophylaxie (Traoré *et al.*, 1992). Dans l'hôpital de la même ville, une étude nutritionnelle a fait ressortir une anémie quasi généralisée, dont plus de 10 % des cas étaient considérés comme sévères (Renaudin et Lombart, 1994) ; la responsabilité du paludisme était considérée comme primordiale.

Aucune information récente sur la zone sahélienne n'a pu être obtenue.

À la limite nord de la zone sahélo-saharienne, le paludisme était signalé de 1945 à 1956 à Largeau, ville de garnison. L'éventualité d'importation de parasites était plus que probable, mais en 1955, quatre-vingt-quinze cas étaient décelés chez les enfants qui n'avaient pas quitté l'oasis. En 1959, Rioux *et al.* (1961) découvraient *An. gambiae* dans des gîtes larvaires et dans des maisons, en novembre. Cependant, la population autochtone n'était porteuse d'aucun *Plasmodium*. En 1960, Saugrain et Taufflieb confirmaient à la fois l'absence de sujets parasités et d'*An. gambiae*. Il pourrait s'agir, comme pour Bilma (Niger), d'un paludisme à éclipse.

Les fluctuations du paludisme et de ses vecteurs sur la limite méridionale du Sahara restent donc encore très largement inexpliquées et il faut se contenter d'hypothèses comme nous l'avons dit à propos de l'oasis de Bilma au Niger.

Les événements climatiques, et notamment la sécheresse qui a réduit la superficie du lac Tchad des deux tiers ainsi que les faits de guerre, ont profondément modifié les données du paludisme. Mais il n'est pas possible, actuellement, de les apprécier, étant donné l'absence d'informations fiables.

Afrique centrale

Limites géographiques et caractères généraux

Le terme d'Afrique centrale inclut le Cameroun, la République centrafricaine, le Gabon, la République du Congo, la Guinée équatoriale, la République de Sao Tomé-et-Principe, la République démocratique du Congo, le Rwanda et le Burundi.

Telle que définie par les francophones, l'Afrique centrale couvre 4 136 769 km^2, dont 2 345 000 km^2 pour la seule République démocratique du Congo, entre 13° de latitude nord et 12° de latitude sud, d'une part, le fond du golfe de Guinée et la faille des Grands Lacs, d'autre part. Elle est peuplée de 84 millions d'habitants dont 49 millions pour la République démocratique du Congo et 13 millions pour le Cameroun. Elle représente bien le centre géographique de l'Afrique.

Le climat équatorial, à quatre saisons dans la cuvette, devient tropical à deux saisons contrastées au nord et au sud des 5^e et 6^e parallèles. La grande forêt (*rain forest*) occupe encore la majeure partie de la cuvette congolaise et de ses abords jusqu'au 5^e parallèle nord, au Cameroun et en République centrafricaine et jusqu'au 4^e parallèle sud au Gabon, au Congo (Brazzaville) et en République démocratique du Congo. Au nord et au sud du bloc forestier, les formations ligneuses s'éclaircissent en une mosaïque forêt-savane quelquefois appelée « zone post-forestière » ; les galeries forestières s'amenuisent à mesure que l'on s'éloigne de la *rain forest*. Au nord de l'équateur, au Cameroun et en République centrafricaine leur succède une savane soudanienne arborée : au sud de l'équateur, les formations arborées sont graduellement remplacées par des formations herbacées au Katanga. En montagne, les forêts et prairies sont entrecoupées de marais à papyrus qui occupent les fonds de vallées.

La faune forestière est caractérisée par un fort endémisme : okapi, hylochère, paon congolais pour ne citer que ses plus illustres représentants. Ce sont les derniers refuges des gorilles de plaine et de montagne, des bonobos et des chimpanzés bien que ces derniers aient une répartition plus large. La faune des invertébrés, bien qu'incomplètement inventoriée, est aussi extrêmement riche ; tous les vecteurs africains de paludisme y sont représentés : *An. gambiae s.s.*, *An. melas*, *An. arabiensis*, *An. funestus*, *An. nili*, *An. moucheti*, *An. paludis*, *An. brunnipes* et *An. pharoensis* ; de nombreuses autres espèces ont été citées mais ne sont apparemment pas des vecteurs.

On a souvent prétendu, sans beaucoup de preuves, que les Pygmées étaient les premiers occupants de la forêt ; il faut savoir qu'ils appartiennent à des groupes d'origines différentes mais aucun de ceux qui ont été étudiés ne possédaient l'antigène Duffy, ce qui signerait leur origine mélano-africaine. Ils ont une tendance accrue à se métisser avec les Bantous qui occupent les mêmes régions ; dans l'est de la République démocratique du Congo, ils se mélangent aux peuples nilotiques.

L'histoire récente de l'Afrique centrale a été marquée par des conflits intérieurs sanglants depuis 1960, en République démocratique du Congo, au Rwanda, en République centrafricaine, au Congo (Brazza) et en Guinée équatoriale. Ils ont profondément déstabilisé la plupart de ces pays. Les services de santé ont beaucoup souffert de ces situations. La prise en charge des malades en a pâti sans parler des opérations de lutte qui ont disparu dans ces tourmentes. Aussi est-il difficile d'obtenir des données récentes fiables sur le paludisme dans nombre de ces pays.

Mais le caractère dominant de l'épidémiologie du paludisme en Afrique centrale est l'ubiquité d'une hyperendémicité stable. Seules échappent à la règle les régions de montagnes de l'ouest du Cameroun, de l'est de la République démocratique du Congo (Kivu), des plateaux du Rwanda et du Burundi (au-dessus de 1 500 m) ainsi que quelques grandes villes (Kinshasa, Brazzaville, Douala, Yaoundé en particulier).

Cameroun

Le Cameroun (*Tableau I*) marque la charnière entre l'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale. Sur plus de 1 500 km, il déroule du sud au nord un échantillon de tous les climats et de toutes les zones de végétation au nord de l'équateur. La cassure de la falaise de Ngaoundéré au 7^e parallèle nord divise le pays entre un sud où la grande forêt se poursuit au-delà du 6^e parallèle par des formations post-forestières puis une savane guinéenne dans l'Adamaoua et un nord où se succèdent savanes arbustives et steppe à épineux. Les montagnes de l'ouest ont un climat forestier dans le sud, tandis que les reliefs du nord (Alantikas, Mandara) restent très savanicoles.

La pluviométrie diminue des bords du golfe de Guinée (4 000 mm) en allant vers l'est (1 400 mm à Yaoundé) et vers le nord (500 mm au bord du Tchad). La sécheresse qui a sévi à partir de 1973, outre la réduction du lac Tchad, a amené le desséchement temporaire des « yaéré », les prairies submersibles de la zone d'inondation du Chari et du Logone, et la disparition de la galerie forestière du Logone, véritable relique écologique. Il y a peu d'informations sur l'incidence de ces changements écoclimatiques sur la faune des vecteurs, si ce n'est la disparition de *Glossina tachinoides*, tsé-tsé vecteur de la maladie du sommeil dans l'extrême nord (Cuisance, comm. pers.).

Le Cameroun possède un réseau hydrographique très dense avec des fleuves à fort débit, la Sanaga, le Nyong et le Ntem sur la façade atlantique alors que le Lom, la Kadei et la Ngoko rejoignent la Sanga et le Bassin congolais ; le nord est irrigué par la Benoué, tributaire du Niger ainsi que par le Logone et le Chari qui alimentent le lac Tchad.

- *Épidémiologie*

La première carte du paludisme, au Cameroun, couvrait le sud forestier (Languillon *et al.*, 1955) et comportait la distribution des vecteurs ; la seconde carte (Languillon, 1957) couvrait tout le pays mais ne mentionnait pas les vecteurs. Elles étaient basées sur des sondages, donc sur

des données ponctuelles. Le paludisme apparaissait comme hypérendémique dans la majorité du pays ; les villages forestiers très isolés marquaient une tendance à la méso-endémicité qui correspondait à l'hétérogénéité de la distribution des vecteurs et notamment d'*An. gambiae s.s.* ; dans les montagnes de l'ouest, la prévalence variait fortement en fonction de l'altitude et surtout de la situation des villages par rapport aux vallées où se trouvaient les gîtes larvaires. Les nombreuses prospections, faites depuis 1955, n'ont fait que confirmer ces caractères généraux.

Dans la **région forestière du centre-sud**, Livadas *et al.* (1958) avaient noté l'hétérogénéité des prévalences en fonction de l'enclavement des villages dans le couvert forestier ; dans les villages très isolés de la région de Mouloundou, les IP étaient inférieurs à 50 % ; dans les camps de Pygmées, ils étaient même inférieurs à 30 % (chez les enfants). Au contraire, dans les villages plus importants, entourés de cultures, les IP étaient hypérendémiques, de 60 % à 70 %. Étant donné que le vecteur principal *An. gambiae* ne se développe pas en sous-bois, les gîtes larvaires étaient en grande partie dépendants des activités humaines et, en particulier, du réseau des pistes dont les ornières étaient les grands pourvoyeurs d'anophèles. Il n'en allait pas de même pour *An. moucheti* qui était le principal vecteur le long des rivières à courant lent (Mouchet et Gariou, 1966) et *An. nili* le long des cours d'eau rapides (Livadas *et al.*, 1958 ; Carnevale *et al.*, 1992a). Lors de l'étiage, les mares résiduelles sur les bancs de sable découverts, au milieu des cours d'eau, hébergeaient des quantités de larves d'*An. gambiae* (Mouchet, 1962), créant une transmission, en pleine saison sèche, le long de la Sanaga.

Il faut rappeler qu'à la suite des campagnes de pulvérisations intradomiciliaires par DDT ou par dieldrine, les vecteurs anthropophiles, *An. gambiae s.s.*, *An. nili* et *An. moucheti*, avaient disparu de la zone pilote de Yaoundé où les IP étaient inférieurs à 2 %. Il n'y avait pas d'anophèle à Yaoundé, qui ne fut pas désinsectisé de 1955 à 1960 (Livadas *et al.*, 1958). Les opérations furent arrêtées, *de facto*, en 1962 lorsque apparût la résistance à la dieldrine. Leurs résultats permettent de comparer la situation qui prévalait en 1958 à la situation actuelle du paludisme au Cameroun.

Les enquêtes de Ripert *et al.*, (1982 à 1990) dans le centre-sud faisaient état d'IP méso-endémiques, donc beaucoup plus faibles que ceux rapportés par Languillon (1957) et Livadas *et al.* (1958), bien que la déforestation ait été censée augmenter la transmission. La généralisation des auto-traitements par la chloroquine, accentuée par la semi-urbanisation de nombreuses localités, pourrait être responsable de cette baisse des IP. Cependant, au cœur de la région forestière, aux environs de Djoum, le paludisme restait hyperendémique avec des IP supérieurs à 60 % (Josse *et al.*, 1990).

À Yaoundé, ville de 60 000 habitants, sans anophèle en 1958, dont la population a augmenté de vingt fois en l'an 2000, le paludisme urbain représentait en 1992 un risque important. Le TIE variait de 14 à 30 pi/h/an suivant les quartiers (Fondjo *et al.*, 1992).

Dans l'**Est-Cameroun**, les enquêtes de Ripert *et al.* (1991) sur le site du futur barrage de la Bini, à 1 000 m d'altitude, sur les pentes de l'Adamaoua, n'ont fait que confirmer le caractère hyperendémique du paludisme (IP : 60 %). À plus haute altitude (1 300 m), Raccurt *et al.* (1993) ne faisaient état que d'une méso-endémie avec un IP de 39 %.

Sur le **pourtour de la baie de Bony**, au fond du golfe de Guinée, dans des sites urbanisés ou semi-urbanisés, le paludisme était méso- ou hypo-endémique, sous la double influence de l'urbanisation et d'une automédication quasi généralisée. Le pourcentage de porteurs de parasitémies supérieures à 10 000 trophozoïtes par mm^3 était inférieur à 1 % (Merlin *et al.*, 1986). À Douala, les IP étaient nettement plus bas que ceux rapportés trente ans plus tôt (Voelckel et Mouchet, 1959). Cependant, dans la ville d'Edea, à 50 km de la côte, des indices proches de l'holo-endémie étaient observés dans un quartier résidentiel (Gazin *et al.*, 1989).

Dans les **montagnes Bamiléké** de l'ouest du Cameroun, la prévalence diminuait rapidement avec l'altitude et surtout la distance aux gîtes d'*An. funestus*, concentrés au fond des vallées. Certaines villes des crêtes, comme Bafoussam, étaient vierges de toute transmission. Traditionnellement, il était d'ailleurs interdit aux habitants de cette chefferie de passer la nuit dans la vallée ; on peut supposer que le risque palustre, dans les vallées, était à la base de ces interdits (Mouchet et Gariou, 1960). Dans la ville de Dschang, la présence d'un lac de retenue est à l'origine d'une transmission limitée à certains quartiers (Cot *et al.*, 1992a). Dans les régions de montagnes, les conditions d'environnement et la pente des reliefs semblent plus importantes que les altitudes elles-mêmes. À Nkongsamba, à 1 000 m d'altitude, à mi-pente du Manengouba, les IP n'étaient que de 12 % (Josse *et al.*, 1988b).

Dans le **Nord-Cameroun**, le paludisme était uniformément hyper- ou holo-endémique en 1961 (Cavalié et Mouchet, 1961). En 1982, la ville de Maroua dont la population avait quintuplé était hypo-endémique, d'après une enquête de saison sèche, donc peu significative ; la pollution des eaux de surface, corollaire de l'urbanisation, réduisait sérieusement les possibilités de reproduction de la faune anophélienne (Josse *et al.*, 1987b). Dans la région de Koza, dans une dépression des monts Mandara, une prospection de saison sèche avait conclu à une situation méso-endémique (Ripert *et al.*, 1982).

Dans le Nord-Cameroun les **périmètres rizicoles** des bords du Logone (Josse *et al.*, 1987a ; Audibert *et al.*, 1990) et de la Benoué (Robert *et al.*, 1992) hébergeaient essentiellement *An. arabiensis* (et non la forme « Mopti » d'*An. gambiae s.s.* comme au Burkina Faso). Il ne semble pas que l'irrigation ait beaucoup modifié un paludisme déjà hyperendémique.

De nombreuses enquêtes ont été faites sur les sites prévus de certains barrages, grands ou petits. Ce n'est que lorsque

ces structures fonctionneront que l'on pourra juger de leur impact sur l'environnement sanitaire et toute prévision semble prématurée.

• *Entomologie*

La dualité entre le nord et le sud du Cameroun se traduit par la présence d'une faune forestière centrafricaine au sud et d'une faune savanicole à large répartition au nord (Mouchet et Gariou, 1961).

Le complexe *Gambiae* est représenté par trois espèces : *An. melas*, dans la mangrove côtière, *An. gambiae s.s.* représenté par la forme « Forêt » dans toute la région forestière et *An. arabiensis* presque exclusif dans les rizières du nord (Robert *et al.*, 1992). On ignore la répartition exacte des deux dernières espèces dans les régions du nord où elles sont sympatriques ; l'Is de 1 % à 3 % ainsi que le large éventail de préférence trophique d'*An. gambiae s.l.* plaident en faveur du mélange des espèces (*Tableau X*).

Dans les mosaïques forêt-savane, il faut noter la faible densité d'*An. gambiae s.s.* dans les villages inclus dans des îlots boisés alors que dans les parties déboisées ces anophèles étaient très abondants dans les habitations ; les TIE dans les deux situations étaient respectivement de 17 pi/h/an contre 176 pi/h/an, soit une différence de 1 à 10 (Meunier *et al.*, 1999 ; Manga *et al.*, 1995 et 1997a).

An. funestus était peu fréquent dans la zone forestière, présent seulement dans deux localités sur plus de soixante prospectées en 1955-1956 (Mouchet et Gariou, 1961). En 1997, suite à des déboisements dans la région de Yaoundé, il était devenu très abondant dans les bas-fonds marécageux déboisés ; il y entretenait une transmission de l'ordre de 50 pi/h/an (Manga *et al.*, 1997b). Cette espèce est un vrai marqueur des changements écologiques de la région.

Dans les savanes sahélo-soudaniennes et soudaniennes du nord du Cameroun, *An. funestus* partageait avec *An. gambiae* la responsabilité de la transmission dans les régions holo- ou hyperendémiques. Il se nourrissait, indifféremment semble-t-il, sur l'homme et le bétail ; des spécimens pris sur bœuf contenaient même quelquefois des sporozoïtes. L'Is était de 3 % ou plus. À la fin de la saison des pluies, il piquait même en plein jour, à l'ombre (Cavalié et Mouchet, 1961). À titre d'information, il faut signaler qu'en 1960 *An. funestus* était deux fois moins irritable au DDT qu'*An. gambiae* (Mouchet *et al.*, 1961).

An. moucheti est le vecteur forestier par excellence ; ses formes pré-imaginales se développent dans les cours d'eau lents, lorsque leur niveau est stabilisé. Les adultes se dispersent le long des rivières jusqu'à 3 km, ce qui allonge la durée de leur cycle gonotrophique au-delà de trois jours. Son Is est généralement voisin de 1 % mais peut dépasser 3 %. Dans une station des bords du Nyong, à Ebogo, le TIE était de 302 pi/h/an (Mouchet et Gariou, 1966 ; Njan Nloga *et al.*, 1993a ; Le Goff *et al.*, 1993) (*Tableau X*).

An. nili se développe dans les anses des rivières à courant rapide dans tout le Cameroun jusqu'à la Bénoué et le Logone, au nord. Avec un Is supérieur à 1 %, c'était le vecteur principal sur les bords de la Sanaga où le TIE était de 104 pi/h/an (Carnevale *et al.*, 1992a). On avait déjà séparé d'*An. nili* l'espèce *An. somalicus*, différenciable par sa chétotaxie larvaire ; elle était abondante sur la Sanaga mais son rôle vecteur n'a jamais été mis en évidence (Mouchet et Gariou, 1961). Il apparaît qu'*An. nili* est un complexe d'espèces ; au moins quatre d'entre elles ont été identifiées au Cameroun dont *An. carnevalei* (Brunhes *et al.*, 1999) et *ovengensis* (Kéngné *et al.*, 2003).

An. pharoensis, qui pique en début de nuit, a été trouvé infecté avec un Is de 2,1 % dans la région de la Benoué (Robert *et al.*, 1992).

An. paludis, une espèce exophile qui pique le jour en sous-bois (Mouchet, obs. pers.), a été incriminé en République démocratique du Congo (Karch et Mouchet, 1992) où elle est endophile, à moins qu'il ne s'agisse de deux formes différentes.

• *Morbidité*

Comme dans la plupart des pays africains, le diagnostic du paludisme pose un problème. Au sud du Cameroun, sur vingt-huit centres visités, aucune des dix-sept formations gouvernementales n'avait l'équipement pour faire et/ou lire un frottis ou une goutte épaisse. Mais dix des onze formations de missions avaient le matériel adéquat. De plus, six des vingt-quatre microscopistes ne faisaient pas une lecture correcte des lames (Manga, 1994). Dans ces conditions, le diagnostic présomptif est la seule alternative.

Les arcanes du diagnostic ont été mises en lumière dans une étude portant sur 903 enfants vus dans des dispensaires autour de Yaoundé où la prévalence parasitaire était de 33 %. Sur 903 enfants, 556 étaient fébriles mais seulement 16 % de ces derniers étaient positifs pour *P. falciparum* et 10 % de l'ensemble des 903 consultants avaient une parasitémie positive ; 12 % de ces derniers avaient une parasitémie supérieure à 10 000 parasites par mm^3. Fièvre n'était pas synonyme de paludisme et la présence de parasites ne

Tableau X. Indices sporozoïtiques des vecteurs au Cameroun.

An. gambiae s.l	*An. gambiae s.s.*	*An. arabiensis*	*An. funestus*	*An. nili*	*An. moucheti*	*An. pharoensis*
1 % à 3 %	2 % à 4 %	>1 %	3 %	1 % à 2 %	1 % à 3 %	2,1 %

suffisait donc pas à affirmer un paludisme clinique (Loué *et al.*, 1989).

Dans le Sud-Cameroun, plus de 50 % des cas étaient soignés par autotraitement, à la chloroquine en général, mais souvent les prises étaient insuffisantes (Picot *et al.*, 1997) ce qui n'empêchait pas les malades de guérir cliniquement.

Face à la résistance à la chloroquine, l'amodiaquine continue à donner de bons résultats (Louis *et al.*, 1994 ; Brasseur *et al.*, 1999 ; Ringwald *et al.*, 1998a). Différents dérivés du Qinghaosu (Artesunate® et Artéflene®) ont été essayés avec succès sur *P. ovale* (Same-Eboko *et al.*, 1999 ; Somo-Moyou *et al.*, 1994). La pyronaridine s'est montrée efficace sur les accès simples (Ringwald *et al.*, 1998b).

Des enquêtes CAP ont estimé à 57 000 CFA (12 dollars US) par an et par ménage les dépenses pour les insecticides domestiques et les antipaludiques (Louis *et al.*, 1992).

• *Mères et enfants*

L'anémie des mères et les petits poids des nouveau-nés seraient le plus souvent liés à l'infection du placenta où sont séquestrés les érythrocytes et où se concentrent les formes de multiplication de *P. falciparum*. Les parasites des femmes enceintes différeraient de ceux des femmes non enceintes par leur plus grande cyto-adhérence (Maubert *et al.*, 2000). Les enfants nés de mères à placenta infecté présenteraient plus de risques de développer des accès palustres que ceux nés de mères non infectées (Cot *et al.*, 1995).

Dans une zone semi-rurale autour d'Ebolowa, Sud-Cameroun, les enfants d'une cohorte étaient infectés très jeunes : 7,1 % au cours du premier mois, 30,9 % dans les six premiers mois et 46 % au cours de la première année. Les premières infections étaient souvent asymptomatiques (Le Hesran *et al.*, 1995).

• *Génétique*

Abel *et al.*, (1992) avaient considéré que le niveau d'infection par *P. falciparum* était contrôlé par un gène majeur ; les enfants issus de certaines familles auraient présenté davantage d'accès palustres que les autres. Cette opinion a été rectifiée par les auteurs eux-mêmes et il semblerait que le contrôle de la parasitémie soit plurifactoriel et fasse intervenir des mécanismes beaucoup plus complexes (Garcia *et al.*, 1998).

Nagel et Fleming (1992), dans une revue de la répartition des haplotypes de HbS, rappellent que l'haplotype « Eton » est, jusqu'ici, localisé au centre du Cameroun, au nord de Yaoundé.

• *Gamétocytémie*

Dans l'optique de la recherche d'un vaccin antigamétocytes, des études de laboratoire ont montré que le pourcentage de moustiques infectés est inférieur des trois quarts au nombre des infections théoriques escomptées d'après la parasitémie des porteurs de gamétocytes (Boudin *et al.*, 1997). Lors de ces études, Robert *et al.* (1995) ont souligné le rôle infectant des très faibles gamétocytémies.

République centrafricaine

La République centrafricaine (ex-Oubangui-Chari) est un pays sous-peuplé de 3,5 millions d'habitants pour 600 000 km^2 (*Tableau I*). La forêt dense du sud, entre le 2^e et le 4^e parallèle, se prolonge par une très large bande post-forestière de mosaïque forêt-savane, puis d'une savane soudanienne arborée. Le réseau hydrographique appartient au bassin du Congo au sud (*via* l'Oubangui et la Sangha), au bassin du Tchad au nord (Chari et affluent) et au bassin du Nil dans l'extrême-est (Bar el Ghazal). La République centrafricaine est un pays « plat » où les reliefs n'excèdent pas 1 300 m à l'ouest, dans la région de Bouar.

À travers des informations locales très parcellaires et les probables similitudes avec les pays voisins situés dans les mêmes bandes climatiques, le paludisme semblerait hyperendémique stable dans la majeure partie du territoire à l'exception de la ville de Bangui et des campements des Pygmées où l'endémie est plus faible.

• *Épidémiologie*

Conséquences de l'agitation politique qui règne dans le pays depuis vingt ans et de la concentration des compétences sanitaires dans la capitale, les seules informations sur le paludisme proviennent de la ville de Bangui et en particulier du CHU qui s'est intéressé à l'aspect clinique de la maladie. Le reste du pays fait figure de *terra incognita* en terme de paludisme.

Dans la ville, les IP restaient modérés pour culminer à 28 % chez les enfants de 2 à 4 ans ; plus de 80 % de la population avaient une prévalence nulle, 9 % présentaient une densité parasitaire comprise entre 1 000 et 10 000 parasites par mm^3 et cette densité n'excédait 10 000 que chez 2,3 % des sujets (Monges *et al.*, 1987). L'automédication par la chloroquine était pratiquée par 70 % de la population.

Dans les camps de Pygmées de la Lobaye, au sud du pays, les indices paludométriques étaient très bas, inférieurs à 20 % (Carnevale, obs. pers.), ce qui était cohérent avec la rareté des vecteurs dans les huttes.

Au CHU de Bangui, en 1990, sur 8 052 admissions au service de pédiatrie, une mortalité générale de 11,6 % était à déplorer ; 60 % des décès se produisaient moins de 24 heures après leur admission ; le paludisme et les anémies étaient considérés comme très sévères (Lanckriet *et al.*, 1992). À Bangui, sur une cohorte de cinq cents femmes, les deux cent cinquante qui n'étaient pas enceintes présentaient un IP inférieur aux autres. Parmi celles qui étaient enceintes, l'IP des primigestes était supérieur à celui des multigestes, ce qui est classique (Testa *et al.*, 1987).

• *Entomologie*

Les cartes des anophèles de Hamon *et al.* (1956a) et Lacan (1958) sont déjà anciennes et les différentes espèces du complexe *An. gambiae* n'étaient pas encore séparées. La présence d'*An. gambiae s.s.* est très probable dans le sud forestier et celle d'*An. arabiensis* dans l'est et le nord.

An. funestus et *An. nili* sont signalés dans tout le pays par les auteurs précédents. *An. moucheti* a été récolté le long

de tous les cours d'eau du sud. *An. paludis* est connu comme endophile au sud du pays.

Aucun anophèle n'a été récolté dans les huttes des Pygmées de la Lobaye.

• Plasmodium *de rongeurs*

Trois espèces de *Plasmodium* ont été décrites chez le rongeur *Thamnomys surdaster* dans le sud de la République centrafricaine : *P. yoeli, P. chabaudi* et *P. vinckei*. Elles sont toutes voisines de *P. vinckei* et ont pu être utilisées dans l'étude de la biologie des plasmodies et les essais de médicaments antipaludiques. Les trois espèces ont la même chronosexualité et, en laboratoire, sont transmises en même temps par les mêmes anophèles (Gautret *et al.*, 1998).

Guinée équatoriale

La Guinée équatoriale regroupe les anciennes colonies espagnoles du golfe de Guinée, à savoir la province continentale du Rio Muni entre le Cameroun et le Gabon et les îles de Bioko (ex Fernando-Pô) et d'Annobon (*Tableau XI*). L'île de Bioko était déjà occupée lors de l'arrivée des Espagnols par des populations Babi et Annobon, originaires du Nigeria. Le Rio Muni est peuplé de Fang, ethnie Bantou qui occupe aussi le nord du Gabon.

La Rio Muni était considérée comme un territoire hyperendémique. Cependant à Nsork, la prévalence de 28 % chez les enfants ne justifiait pas cette classification (Josseran *et al.*, 1987). Un sondage exécuté en 1956 donnait des IP compris entre 45 % et 55 % chez les enfants (Mouchet, obs. pers., 1956).

Dans l'île de Bioko, les IP des enfants se situaient légèrement au-dessus de 50 % (Merlin *et al.*, 1986). Mais en 1991, ils étaient inférieurs à 30 % (Roche *et al.*, 1991), bien que ces auteurs aient considéré l'île comme hyperendémique (*Tableau XI*).

Dans la petite île d'Annobon (1 274 habitants), loin de la côte d'Afrique, le paludisme était holo-endémique avec des IP de 80 % (Roche *et al.*, 1991 et 1992).

Les principaux vecteurs étaient *An. gambiae s.l.* et *An. funestus* (Molina *et al.*, 1993). À Bioko et au Rio Muni, il s'agissait d'*An gambiae s.s.* (Simard, obs. pers., 2001) avec un Is de 12,2 % (Toto, obs. pers.). Au Rio Muni, *An. moucheti* était très abondant (Mouchet, obs. pers., 1956).

À Bioko, la présence de *P. vivax* détectée microscopiquement a été confirmée par PCR (Rubio *et al.*, 1999). Plus de 10 % des sujets parasités étaient en outre porteurs de *P. ovale*. Il faut noter la présence de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine bien que les autotraitements aient été peu fréquents.

Des rapports de services locaux qui attribuaient 30 % des décès au paludisme demandent confirmation.

Tableau XI. Indice parasitaire (enfants) dans les îles de Guinée équatoriale et de Sao Tomé.

Groupe d'âge	Population enquêtée (n)	Indice parasitaire
Bioko*		
2-4 ans	466	26 %
5-9 ans	664	27 %
Annobon*		
2-4 ans	102	80 %
5-9 ans	83	67 %
São-Tomé (Guadalupe)**		
2-9 ans	190	41 %

* d'après Roche *et al.*, 1991 ; ** d'après Ripert *et al.*, 1996

République de Sao Tomé-et-Principe

Les deux îles qui constituent la République de Sao Tomé-et-Principe, sont situées à 250 km au large du Gabon. Elles regroupent moins de 300 000 habitants (*Tableau I*). La première, au sol volcanique culmine à plus de 2 000 m ; sa population est concentrée sur les côtes. L'île du Prince est plus petite.

Dans ces îles, inhabitées lors de leur découverte par les Portugais, le paludisme s'installa dès les premiers établissements humains (Cambournac, comm. pers.).

Un programme d'éradication par les pulvérisations domiciliaires de DDT avait été exécuté par les autorités portugaises à partir de 1970 et le paludisme avait presque disparu. En 1981, la maladie réapparut sous forme épidémique car, disait-on, la population n'avait plus d'immunité. Cette « épidémie » a été très publicisée par les organisations internationales pour stigmatiser l'éradication et appuyer la politique de développement des systèmes de soins de santé primaires, mais il est très difficile d'obtenir une information objective sur son étendue et la mortalité qu'elle aurait entraînée, si tant est qu'il y en ait eu.

Les enquêtes paludométriques réalisées après l'indépendance, ont rapporté des IP de 20 % chez les enfants, en 1978 (Guadalupe Viegas de Ceita, Rap. non publié), puis de 40 % en 1991 et 1996 (Martet *et al.*, 1991 ; Ripert *et al.*, 1996). Le paludisme serait donc méso-endémique dans ces îles (*Tableau XI*).

Le seul vecteur signalé est *An. gambiae s.s.* (Ribeiro *et al.*, 1990), surtout abondant dans les régions côtières où est concentrée la population. L'Is était seulement de 0,4 % (sur 772 dissections) et le TIE était 1 pi/h/mois à São Tomé. Aucun anophèle infecté ne fut récolté dans l'île du Prince.

Des souches résistantes à la chloroquine et d'autres à sensibilité réduite à la quinine circulent dans ces îles (Martet *et al.*, 1991).

Gabon

Le Gabon est un pays sous-peuplé, qui s'étend de part et d'autre de l'équateur entre le 2e parallèle nord et le 3e sud. La forêt occupe 85 % de son territoire, les 15 % restants étant couverts de formations post-forestières et de savanes incluses au sud-ouest et au sud-est (*Tableau I*). L'Ogooué

draine la majeure partie du pays ; les reliefs le long de la côte et dans l'est n'atteignent pas 1 000 m et n'ont guère d'influence sur un climat équatorial, humide toute l'année malgré un répit des précipitations en août et septembre. La pluviométrie est supérieure à 2 000 mm.

• *Épidémiologie*

La couverture paludométrique du pays a été réalisée par Richard-Lenoble *et al.* (1987) à partir de frottis réalisés sur des écoliers de 6 à 14 ans. En zone rurale, la situation était hyperendémique dans l'estuaire, le Woleu Ntem, Doussala, avec des IP de 54 % à 64 %. Dans le Mayombe, au sud, et dans l'est, à Makoukou, le paludisme était seulement méso-endémique (*Tableau XII*).

Dans les environs de l'hôpital Albert Schweitzer, près de Lambaréné, les IP étaient très bas, de 8 % à 28 %, peut-être en raison de distributions de chloroquine. Mais en zone rurale, à 50 km de Lambaréné, la prévalence du paludisme oscillait entre 68 % et 86 % (Wildling *et al.*, 1995) ; *P. falciparum* était présent dans 96 % des infections et sa densité était constante toute l'année.

Les enquêtes de Merlin *et al.* (1990), dans le Haut Ogooué autour de Franceville, à Ngoumé dans une situation semi-rurale et dans la ville de Libreville, ne faisaient ressortir qu'une méso-endémie moyenne, peut-être en raison de l'urbanisation et de la généralisation des autotraitements à la chloroquine.

Dans un groupe de 158 adultes, 19 sur les 20 sujets parasités avaient des parasitémies inférieures à 1 000 trophozoïtes par mm^3 et ne présentaient pas de signes cliniques (Perret *et al.*, 1991) ; les études sur les adultes dans les zones hyperendémiques sont assez peu fréquentes pour mériter une citation.

Enfin, il faut noter une distorsion du *sex-ratio* observée à Lambaréné ; les femmes étaient beaucoup moins parasitées que les hommes placés dans un environnement similaire (Widling *et al.*, 1995). Aucune explication n'a été fournie de ces curieuses observations, si ce n'est que les hommes veillent plus tard que les femmes, mais cela ne s'applique pas aux jeunes enfants.

Walter *et al.* (1981), étudiant les placentas au Gabon, reliaient les petits poids de naissance à des lésions du placenta plutôt qu'à la primiparité.

Des cas de *P. vivax* ont été régulièrement signalés au Gabon chez des Mélano-Africains ; des anomalies de développement de ce parasite ont été précisément observées chez un Gabonais pour lequel on comptait jusqu'à six trophozoïtes par hématie parasitée (Poirriez *et al.*, 1991) ; les auteurs soulignaient à ce propos que quelques Mélano-Africains posséderaient l'antigène Duffy, cette proportion pouvant aller jusqu'à 30 % au Rwanda.

Dans la singerie du CIRMF à Franceville, *An. gambiae* et *An. funestus* étaient très agressifs envers les chimpanzés et les gorilles. Comme on pouvait s'y attendre, aucun anthropoïde ne fut contaminé bien que des parasites humains aient été trouvés chez des anophèles infectés. Mais les chimpanzés présentaient des anticorps antisporozoïtes à un niveau non négligeable (Ollomo *et al.*, 1997). Il faut rappeler que les vecteurs des parasites des anthropoïdes africains, *An. reichenowi* et *An. schwetzi*, sont toujours inconnus.

• *Entomologie*

Les premières listes de Grjebine (*in* Hamon *et al.*, 1956a) et de Lacan (1958) avaient déjà recensé la plupart des espèces du Gabon. *An. melas*, *An. gambiae s.l.*, *An. funestus*, *An. nili* et *An. moucheti* étaient considérés comme des vecteurs confirmés. *An. ziemanni*, *An. paludis*, *An. hancocki*, *An. hargreavesi* et *An. wellcomei* étaient soupçonnés plutôt qu'impliqués. Dans le complexe *An. gambiae*, *An. gambiae s.s.* forme « Forêt » serait le vecteur le plus important du pays (Wildling *et al.*, 1995 ; Service *et al.*, 1976). Ce dernier auteur rappelait le rôle d'*An. moucheti* déjà cité vingt ans plus tôt, avec un Is de 3,7 %. *An. nili* était abondant sur tout le territoire et formait de véritables foyers. *An. funestus* était important dans les zones déboisées ; Taufflieb (comm. pers., 1956) le considérait comme le vecteur majeur dans ce milieu. Dans les zones

Tableau XII. Répartition des porteurs d'hématozoaires selon l'âge et la région au Gabon (*in* Richard-Lenoble *et al.*, 1987).

Régions	Porteurs d'hématozoaires (en %) selon l'âge (/an)				
	0-1	> 1-4	5-9	10-14	≥ 15
Woleu N'Tem	73 %	63,0 %	64,0 %	65 %	–
Ambowe	–	–	25,0 %	34 %	–
Donguila	–	–	70,2 %	46 %	25 %
Fernan Vaz	–	14,6 %	16,7 %	–	–
Lebamba Mimongo	–	40,0 %	51,0 %	37 %	–
Doussala	–	–	61,0 %	46 %	–

(–) = non étudié

de savanes du sud-est, c'était l'espèce dominante dans les quartiers suburbains comme dans les villages (Elissa *et al.*, 1999). Les Is étaient respectivement de 3,97 %, 2,52 % et 3,54 % pour *An. funestus*, *An. gambiae s.s.* et *An. nili* dans l'agglomération de Franceville. En milieu rural, les anophèles étaient plus abondants mais leurs Is étaient plus bas, de 1 % à 2 % pour les trois espèces précitées et de 1 % pour *An. moucheti*. En zone suburbaine de Franceville, chaque sujet recevait une piqûre infectante tous les quatre jours, soit une piqûre d'*An. funestus* tous les six jours et une piqûre d'*An. gambiae* tous les dix-sept jours. En milieu rural, chaque personne recevait en moyenne une piqûre infectante par nuit, soit une piqûre d'*An. funestus* tous les deux jours, une piqûre d'*An. gambiae* tous les trois jours, une piqûre d'*An. nili* tous les six jours et une piqûre d'*An. moucheti* tous les dix-sept jours.

République du Congo

Ancien territoire du Moyen-Congo de la Fédération d'Afrique équatoriale française, la République du Congo, indépendante depuis 1960, devint la République populaire du Congo, avant d'être rebaptisée République du Congo en 1993. On la désigne souvent sous le nom de Congo-Brazzaville pour la distinguer de la République démocratique du Congo, ex-Zaïre.

Situé de part et d'autre de l'équateur, de 3,5° de latitude nord à 4,2° de latitude sud, c'est un État de 2,8 millions d'habitants dont un tiers de la population se concentre dans la capitale Brazzaville, située sur le fleuve Congo, face à Kinshasa (*Tableau I*).

Le pays est constitué par un plateau de 500 à 1 000 m d'altitude qui culmine dans le Mayombe à l'ouest et se déprime au sud et à l'est pour former la partie nord de la cuvette congolaise ; le fleuve Congo s'étale dans le Stanley Pool sur plus de 3 km de large. Sur ses rives sont situées Brazzaville et Kinshasa. Il traverse ensuite les monts de Crystal par plusieurs séries de rapides impressionnants avant de déboucher dans l'océan Atlantique ; en amont du Pool, le Congo est alimenté par ses affluents de la rive droite, la Sangha et l'Oubangui, navigables sur une partie de leur parcours qui irriguent non seulement la République du Congo mais aussi le sud du Cameroun et de la République centrafricaine.

Le climat est tétraorique avec une saison sèche relativement fraîche et brumeuse de juillet à octobre, caractéristique d'un mésoclimat brazzavillien. La grande forêt qui couvre le nord du pays ainsi que le Chaillou et le Mayombe se continue, au sud, par des formations de mosaïques forêt-savane jusqu'au fleuve Congo. Au nord-est de Brazzaville, les plateaux Batéké, arénicoles, sont recouverts d'une végétation steppique, anormale en région équatoriale, due à la nature sableuse d'un sol très perméable.

• *Épidémiologie*

Les rapports (non publiés) de l'Institut Pasteur de Brazzaville ont fait connaître il y a plus de 60 ans le caractère hyperendémique du paludisme dans la région brazzavilloise, avec des IP dépassant 80 % chez les enfants (*in* Trape, 1987a). Les enquêtes de Lacan (1957) avaient déjà noté ce caractère hyperendémique en forêt comme en savane boisée.

Sur les **plateaux Batéké**, cités plus hauts, la vie et, en particulier, les gîtes larvaires des moustiques, se concentrent au fond des vallées où affleure le socle précambrien. La transmission y est peu importante et saisonnière, due pour l'essentiel à *An. gambiae s.s.*, avec une faible participation (2 %) d'*An. funestus*. Le TIE était de 81 pi/h/an, concentrées pendant les trois mois les plus pluvieux. Les IP étaient de l'ordre de 28 % (Carnevale *et al.*, 1985).

Très différente de la situation précédente, l'étude menée dans un **village**, dans une **zone de mosaïques forêts-savanes**, entouré de bassins de pisciculture, Djoumouna, a fait ressortir une très forte transmission permanente avec un TIE de 850 à 1 000 pi/h/an. Les vecteurs était *An. gambiae s.s.* (90 %), *An. moucheti* (7,3 %) et *An. funestus* (1,7 %). Cependant, les IP d'une cohorte d'enfants restaient faibles, de 30 % à 45 % (Carnevale *et al.*, 1985). Ils avaient été établis après examen de frottis, qui écrête les faibles parasitémies et privilégie les fortes parasitémies seules susceptibles de provoquer des accès cliniques. L'objectif était de relier la dynamique de la transmission à l'incidence des fortes parasitémies et aux accès palustres recensés au dispensaire de Djoumouna.

Effectivement, dans les mêmes régions, les enfants des écoles présentaient des IP de 81 % à 94 %, tableau après examen d'au moins 200 champs de goutte épaisse (*Tableau XIII*) ; ces IP étaient caratéristiques de l'holo-endémie (Trape, 1987c) ; chez les jeunes enfants, les densités parasitaires étaient plus basses que prévues du fait de la généralisation des autotraitements à la chloroquine. *An. gambiae s.s.* était le vecteur très largement dominant ; *An. moucheti* et *An. nili* n'avaient qu'un rôle accessoire. Le TIE variait de 200 à 1 000 pi/h/an suivant la localité (Trape et Zoulani, 1987a).

Dans la **région forestière du Mayombe**, les études menées dans quatre villages autour de Dimonika ont été décrites dans trois articles de Richard *et al.* (1988 a, b, c). Le principal vecteur était *An. gambiae s.s.* dans 96 % des collectes. *An. funestus* n'était significatif qu'en saison sèche (3 %) et *An. moucheti* ne dépassait pas 1 %. Le TIE variait de 80 à 400 pi/h/an, suivant les villages, avec une quasi-absence de transmission en saison sèche et fraîche. L'indice de stabilité (ISt) était partout supérieur à 2,5. Quel que fût le TIE, le paludisme, dû à *P. falciparum* pour plus de 80 % des cas, était holo-endémique, avec des IP de 88 % chez les enfants de 2 à 10 ans. La fréquence des fortes charges parasitaires, de plus de 5 000 trophozoïtes par mm^3, seules significatives au plan clinique, diminuait de 30 % chez les bébés à 17 % chez les jeunes enfants de 2 à 5 ans et à moins de 1 % chez les sujets de plus de 15 ans, démontrant remarquablement le développement de la prémunition.

L'IP de *P. malariae* variait de 13 % à 37 % avec un maximum chez les enfants de 2 à 5 ans et en saison sèche, lorsque la diminution de *P. falciparum* supprimait la

Tableau XIII. Indices parasitaires par classes d'âge dans la région de Brazzaville (Linzolo). Proportion de gouttes épaisses positives en saison des pluies (Sp) et en fin de saison sèche (Ss) lors de l'examen de 200 champs microscopiques (environ 0,5 µl de sang) chez les habitants du village de Linzolo (d'après Trape, 1987c).

Groupe d'âge	*P. falciparum* (toutes formes)			*P. falciparum* (gamétocytes)			*P. malariae*			*P. ovale*			Toutes espèces			Effectif		
	Sp	Ss	Total (%)	Sp	Ss	Total (%)	Sp	Ss	Total (%)	Sp	Ss	Total (%)	Sp	Ss	Total (%)	Sp	Ss	Total (%)
< 1	60,7 (34)	–	60,7 (34)	23,2 (13)	–	23,2 (13)	3,6 (2)	–	3,6 (2)	8,9 (5)	–	8,9 (5)	64,3 (36)	–	64,3 (36)	56	–	56
1-4	79,4 (104)	75,0 (66)	77,6 (170)	26,0 (34)	25,0 (22)	25,6 (56)	9,2 (12)	10,2 (9)	9,6 (21)	9,2 (12)	8,0 (7)	8,7 (19)	80,9 (106)	77,3 (68)	79,5 (174)	131	88	219
5-9	76,9 (465)	83,2 (79)	77,7 (544)	23,3 (141)	28,4 (27)	24,0 (168)	16,2 (98)	16,8 (16)	16,3 (114)	5,5 (33)	7,4 (7)	5,7 (40)	78,2 (473)	84,2 (80)	79,0 (533)	605	95	700
10-14	81 (634)	87,5 (42)	81,9 (676)	19,8 (154)	31,3 (15)	20,5 (169)	20,5 (159)	22,9 (11)	20,6 (170)	3,5 (27)	4,2 (2)	3,5 (29)	82,5 (641)	87,5 (42)	82,8 (683)	777	48	825
15-19	68,2 (105)	–	68,2 (105)	19,5 (30)	–	19,5 (30)	16,2 (25)	–	16,2 (25)	0,7 (1)	–	0,7 (1)	70,1 (108)	–	70,1 (108)	154	–	154
20-39	60,9 (42)	–	60,9 (42)	18,8 (13)	–	18,8 (13)	10,1 (7)	–	10,1 (7)	0,0 (0)	–	0,0 (0)	63,8 (44)	–	63,8 (44)	69	–	69
> 40	37,0 (57)	–	37,0 (57)	7,8 (12)	–	7,8 (12)	2,6 (4)	–	2,6 (4)	1,3 (2)	–	1,3 (2)	39,0 (60)	–	39,0 (60)	154	–	154

compétition entre les deux parasites (en facilitant la lecture des lames !).

Plusieurs auteurs ont discuté la valeur de la prévalence comme critère d'évaluation du pourcentage de sujets parasités en zone holo-endémique suivant qu'elle est établie d'après les frottis ou les gouttes épaisses, beaucoup plus sensibles ; l'utilisation des techniques de biologie moléculaire (PCR par exemple) a augmenté encore la sensibilité. Richard *et al.* (1988c) rejoignent ainsi Bruce-Chwatt (1980) et pensent que tous les sujets sont parasités, y compris les adultes (*Figure 25*) et qu'il n'y a pas de point 0. D'autres éléments comme le temps de lecture des lames, la qualité des microscopistes et de leur matériel, la qualité de la goutte épaisse entrent en jeu dans l'établissement des prévalences rapportées. La prévalence reste donc une valeur à estimer en fonction du seuil de détection et de l'objectif de l'étude.

Le seuil pyrogène était de 20 000 parasites par mm^3 chez les enfants de moins de 5 ans, de 8 000 chez ceux de 5 à 10 ans et de 4 500 chez les adultes (Richard *et al.*, 1988b).

La fréquence des accès palustres était de 14 % par an chez les bébés, de 11,7 % chez les enfants de 2 à 5 ans, de 9 % dans le groupe 6-10 ans et de 1,2 % chez les adultes, toujours plus élevée en saison des pluies que pendant les périodes sèches.

Le **paludisme urbain à Brazzaville** a fait l'objet d'une série d'articles de Trape, Trape et Zoulani, Trape *et al.*, tous en 1987. La ville a connu une très forte expansion depuis 1960 et regroupe actuellement plus d'un tiers de la population du Congo, créant un kaléidoscope de situations entre « vieux quartiers » bien urbanisés et bidonvilles suburbains. Avant 1950, d'après les rapports de l'Institut Pasteur de Brazzaville alors en activité, le paludisme était holo-endémique dans la ville comme dans les zones rurales environnantes (Trape, 1987c). Entre 1950 et 1960, le développement de la lutte antipaludique avait amené une baisse considérable du niveau d'endémicité. En 1960, suite à l'indépendance, la lutte antivectorielle et la chimioprophylaxie ont été abandonnées et une nouvelle dynamique de paludisme urbain est installée.

Le seul vecteur dans la ville est *An. gambiae s.s.*, accompagné de rares *An. moucheti*. L'Is d'*An. gambiae* était de 3,4 % ; un seul *An. moucheti* a été trouvé infecté. Le TIE moyen dans la ville était de 22 pi/h/an. Mais il était très inégalement réparti ; les habitants de certains quartiers périphériques recevaient plus de 100 pi/h/an alors que les résidents du centre ville n'étaient infectés qu'une fois tous les trois ans. La construction d'un nouveau quartier, avec ses fosses d'emprunt de terre, amenait une pullulation d'*An. gambiae* ; puis le nombre d'anophèles diminuait avec l'occupation des sols et la pollution des effluents domestiques ; finalement, les vecteurs se concentraient autour des gîtes potentiels, ce qui diminuait le niveau d'exposition du reste de la population du quartier. Suivant le niveau d'urbanisation, les IP des écoliers variaient de 0 % à 80 %. Dans les quartiers du centre, certains enfants ne présentaient pas d'anticorps décelables en IFI.

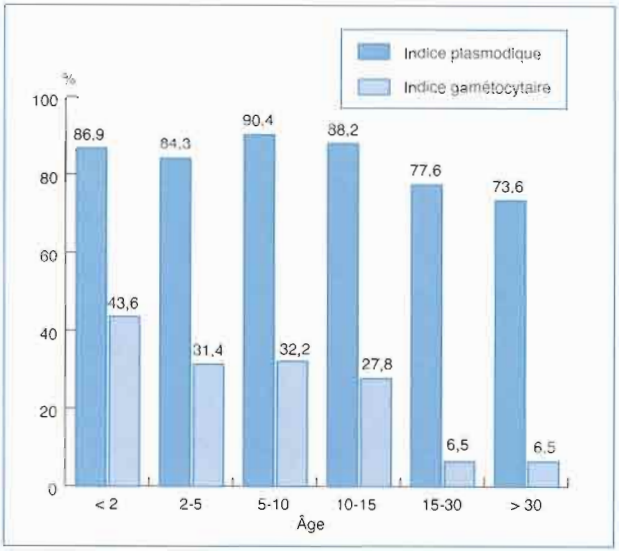


Figure 25. Évolution de l'indice plasmodique et de l'indice gamétocytaire de P. falciparum avec l'âge dans les villages du Mayombe au Congo (d'après Richard et al., 1988).

• *Morbidité et mortalité*

En milieu rural holo-endémique, dans la région du « Pool », l'incidence annuelle des accès cliniques était, respectivement de 3, 2,1, 1,8 et 1,2 par enfant de 5 à 6 ans, 7 à 8 ans, 9 à 10 ans et 11 à 13 ans (Trape *et al.*, 1987b). Une méthode de diagnostic simplifiée permettait de vérifier si la densité parasitaire était compatible avec un accès palustre ; ce diagnostic doit en effet être écarté si le rapport parasite/leucocyte est inférieur à 1,5 (Trape *et al.*, 1985).

Dans le Mayombe, les fièvres isolées étaient le deuxième motif de consultation chez les enfants de moins de 15 ans mais n'étaient que le cinquième motif chez les adultes (*Tableau XIV*).

À Brazzaville, l'**incidence annuelle des accès pernicieux** était de 1,15 ‰ entre 0 et 4 ans, 0,25 ‰ entre 5 et 9 ans et 0,05 ‰ entre 10 et 14 ans (Trape *et al.*, 1987d). Au service de pédiatrie de l'hôpital général, trente cas pernicieux seulement furent relevés en deux ans ; deux des patients étaient des hétérozytes HbAS (Vaisse *et al.*, 1981).

La mortalité par paludisme, dans la ville de Brazzaville, était de 0,43 ‰ dans le groupe de 0 à 4 ans et de 0,08 ‰ chez les 5-9ans. Ces valeurs sont **trente fois inférieures** à la **mortalité palustre généralement rapportée en Afrique tropicale** (Trape, 1987c). En milieu rural holo-endémique, dans une **cohorte de 500 enfants** de moins de 5 ans, suivie à Linzolo près de Brazzaville, **aucun décès** n'était directement **imputable au paludisme** (Guillo du Bodan, 1982 ; Carme *et al.*, 1984). Sur 100 naissances vivantes, 93 bébés avaient atteint l'âge de 1 an et 88 l'âge de 5 ans ; la rougeole avait été la principale cause de mortalité. Il faut rapprocher de ces observations celles de Richard *et al.* (1988c) qui n'avaient diagnostiqué aucun cas de palu-

Tableau XIV. Répartition des motifs de consultation (%) à la station de Dimonika au Mayombe, Congo (d'après Richard *et al.*, 1988c).

Motifs	< 2 ans	2-5 ans	6-15 ans	Adultes
Rhino-pharyngites, bronchites, états grippaux	16,2	16,1	4,2	2,4
Foyers pulmonaires	6,3	1,2	0,7	2,1
Fièvres isolées	16,2	21	16,1	3,5
Diarrhées, gastro-entérites	25,2	16,1	3,5	1,2
Parasitoses intestinales	4,5	17,9	26,6	7,4
Insuffisance cardiaque	0	0	0	3,2
HTA	0	0	0	4,1
Affections neurologiques	0	1,2	0	2,4
Affections rhumatismales	0	0	1,4	21,5
Affections gynécologiques	0	0	0,7	8,3
MST	0	0	0	3,2
Plaies brûlures	0,9	1,2	1,4	1,8
Pyodermites, mycoses cutanées	0	1,2	0,7	1,5
Abcès	3,6	1,2	1,4	0,6
Prurit	0	0,6	0	14,2
Maladies de l'appareil urinaire	0	2,5	0,7	2,4
Troubles nutritionnels majeurs	0,9	0	0	0
Ophtalmologie	1,8	2,5	2,1	3
Stomatologie	0	0,6	1,4	2,4
ORL	2,7	0,9	0	0
Asthénie, troubles subjectifs divers	0	1,2	2,8	15,9
Fièvre isolée	18	19,1	24,5	7,4
Céphalées	0	0	7,7	13,3
Autres	0,9	3,1	4,9	2,1
Nombre total de consultations	227	326	236	339

disme grave chez les 500 enfants suivis au Mayombe. Cette **faible mortalité due au paludisme**, en **zone de transmission permanente**, au Congo, est troublante quand on la compare aux données d'Afrique de l'Ouest. La généralisation des autotraitements à la chloroquine au Congo ne saurait expliquer ces différences car elle est pratiquée dans tous les pays d'Afrique centrale et d'Afrique de l'Ouest et la chloroquine pénètre dans les campagnes les plus reculées. Molineaux (1988) a constaté le phénomène mais n'en a pas donné d'explication. Dans une autre région du monde, au Vanuatu, l'absence de mortalité spécifique dans une région de paludisme hyperendémique à transmission pérenne, a été également décrite (Maitland *et al.*, 1997).

• *Entomologie*

Les cinq espèces de vecteurs du Congo étaient déjà connues en 1956 : *An. melas*, *An. gambiae s.s.*, *An. funestus*, *An. nili* et *An. moucheti* (Hamon *et al.*, 1956a ; Lacan 1958).

An. gambiae s.s. était de loin le vecteur le plus important, tant dans les zones de forêt dense (Richard *et al.*, 1988a) que dans la mosaïque forêt-savane (Carnevale *et al.*, 1985) et qu'à Brazzaville (Trape et Zoulani, 1987a). Son Is se situait entre 1 % et 4 %. Le nombre de piqûres reçues par une personne était proportionnel à sa surface cutanée ; c'est ainsi que les jeunes enfants étaient deux fois moins piqués que les grands enfants, lesquels recevaient eux-mêmes 2,5 fois moins de piqûres que les adultes (Carnevale *et al.*, 1978).

An. nili ou plutôt les espèces du complexe *Nili* étaient très abondantes dans les régions de collines mais leur Is était très bas : une infection pour plus de 1 500 dissections (Carnevale, 1974).

An. moucheti se développe dans la plupart des cours d'eau mais sa densité était faible dans tous les sites prospectés au Congo.

An. funestus ne revêt une certaine importance que dans des sites déboisés, et en saison sèche (Richard *et al.*, 1988a).

En résumé, le paludisme au Congo est hyper- ou holo-endémique, stable à transmission pérenne. Mais son caractère le plus saillant est la faible mortalité due au paludisme qui demande un complément d'étude.

République démocratique du Congo

Avec 49 millions d'habitants, la République démocratique du Congo (ex-Zaïre) occupe plus de la moitié de l'Afrique centrale, entre le 5e parallèle nord et le 13e sud, le golfe de Guinée et les Grands Lacs (*Tableau I*). La gestion économique et politique désastreuse du pays depuis l'indépendance en a fait l'un des plus pauvres d'Afrique avec un PNB de 880, alors qu'il possède des gisements minéraux parmi les plus riches du monde.

Le pays est centré sur la cuvette centrale (altitude 300 à 500 m) drainée par le Congo et ses affluents. Les reliefs se relèvent à l'ouest dans le Mayombe et les monts de Crystal (altitude de 600 à 900 m) que le Congo traverse par des rapides tumultueux avant de se terminer dans un estuaire profond. Au sud, les plateaux du Katanga* qui dépassent l'altitude de 1 500 m s'articulent avec les plateaux d'Afrique australe. Mais c'est surtout à l'est que les mouvements tectoniques du tertiaire ont fait surgir les sommets qui bordent le « graben », dépression de la branche occidentale de la vallée du Rift ; au Kivu, le Rwenzori dépasse 5 000 m et les volcans de la Virunga, 3 000 m. Le climat équatorial dans la cuvette devient tropical au nord et au sud du 5e parallèle ; l'altitude et la latitude introduisent des influences montagnardes au Kivu à l'est et au Katanga au sud. La végétation de la cuvette est la grande forêt tropicale qui se prolonge au sud par des mosaïques forêts-savanes traversées par de larges galeries forestières ; plus au sud, la végétation herbacée et arbustive couvre les plateaux. Au nord, la végétation est soudanienne comme en République centrafricaine. La faune est non moins variée avec la présence de nombreuses espèces endémiques. La richesse des collections d'invertébrés réunies au musée de Tervueren, en Belgique, reflète la diversité de la faune congolaise ; les anophèles ont été parmi les groupes les mieux étudiés (Gillies et de Meillon, 1968).

• *Historique*

Les recherches sur le paludisme en République démocratique du Congo, qui était alors l'État indépendant du Congo, propriété du roi des Belges, ont débuté au tout début du XXe siècle à Kinshasa (alors Léopoldville). D'abord orientées vers la protection des expatriés, elles s'étendirent rapidement à toutes les couches de la population autochtone. De 1920 à 1969, pas moins de trois cent trente-et-une publications ont été consacrées au paludisme dans les *Annales de la Société Belge de Médecine tropicale*. Plusieurs synthèses font le point de ces différents travaux, notamment celles de Duren (1937), Gillet (1953) et Janssens *et al.* (1992).

Le paludisme apparaît omniprésent, sauf aux altitudes supérieures à 1 800 m. On distingue :
- les régions à transmission pérenne, avec développement d'une forte prémunition de la population, où les accidents graves touchent surtout les enfants de moins de 3 ans ;
- les régions à transmission saisonnière où l'augmentation des cas cliniques suit les pics saisonniers des vecteurs ;
- les régions épidémiques, en montagne, surtout après l'aménagement des vallées.

L'évaluation de la morbidité et, surtout, de la mortalité palustre a été le souci majeur des épidémiologistes de 1930 à 1960.

Avant les années 1960, le Congo avait été bien quadrillé en ce qui concerne la prévalence du paludisme. La **plus grande partie du pays était hyperendémique** avec des IP moyens de 75 % chez les enfants de moins de 3 ans, de 68 % chez les enfants de 4 à 15 ans et de 22 % chez les adultes (Duren, 1951). Certaines parties forestières de la cuvette étaient méso-endémiques à la limite de l'hyperendémie. Dans les montagnes du Kivu à l'est et du Katanga au sud, les indices passaient, avec l'altitude, de la méso- à l'hypo-endémie, avec disparition de la maladie à 1 800 m.

Dès 1950, les principaux vecteurs étaient identifiés et leurs écologies connues ; le complexe *An. gambiae* n'a été démembré qu'après 1962.

Si *P. falciparum* était le parasite le plus fréquent, le rôle de *P. malariae* fut sérieusement pris en compte. *P. ovale* était une rareté. La polémique autour de *P. vivax* est sans fin.

La découverte des *Plasmodium* de rongeurs, *P. berghei* puis *P. vinckei* chez *Thamnomys surdaster* au Katanga a marqué une étape importante dans l'étude de la biologie des plasmodies (Vincke et Lips, 1948). Ce parasite adapté aux souris de laboratoire a permis de multiplier les recherches sur les déterminants des cycles parasitaires et de tester à peu de frais les molécules antipaludiques proposées par l'industrie.

• *Épidémiologie*

En 1942, la **limite altimétrique du paludisme** au Kivu, dans l'est du Congo, se situait aux environs de 1 800 m, entre Walung (1 750 m) et Kabare (1 850 m), et la maladie se concentrait dans les vallées ; elle disparaissait totalement à 2 000 m (Schwetz, 1942). Au-delà de cette limite, les anophèles, *An. christyi*, *An. cinereus* et *An. marshalli* n'étaient pas vecteurs. Depuis lors, on a observé la transmission palustre à des altitudes plus élevées, en Éthiopie, en Ouganda et au Kenya ; le record pour l'Afrique semble toujours être au Kenya, où *An. gambiae* était vecteur à 2 600 m (Garnham, 1945).

* La province du Katanga, au sud de la République démocratique du Congo, fut dénommée Shaba pendant le régime Mobutu. Elle est à nouveau dénommée Katanga. Les lacs Edward et Albert ont également recouvré leur nom.

Tableau XV. Indices parasitaires au Kivu. Effectifs examinés et indices paludométriques (%) par âge dans deux régions (Ra et Rb) de la Zone de Santé. Katana, République démocratique Congo, février 1985 (d'après Delacollette *et al.*, 1990a)

Âge	Effectif		Indice parasitologique	
	Ra	Rb	Ra	Rb
0-11 mois	22	18	27,3	27,8
1-4 ans	61	60	29,5	38,3
5-9 ans	28	32	50,0	25,0
10-19 ans	44	43	38,6	41,9
20-29 ans	60	45	23,3	44,4
> 29 ans	45	58	42,2	41,4

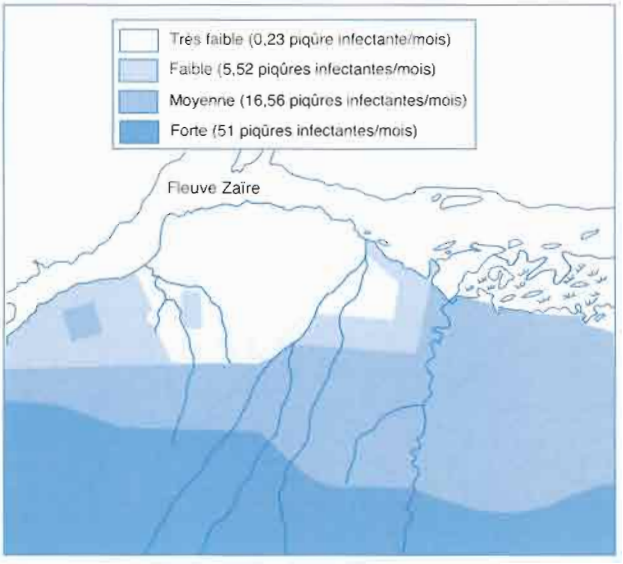


Figure 26. *Transmission du paludisme à Kinshasa (d'après Karch* et al., *1992).*

Au **Kivu** (*Tableau XV*), un suivi longitudinal de quinze villages au bord du lac Kivu, à 1 500 m, illustrait le caractère instable d'un paludisme méso-endémique (Delacollette *et al.*, 1990a). Les IP moyens variaient de 24 % à 44 % suivant les saisons et de 15 % à 55 % suivant les villages avec un minimum de 7 % à 1 750 m d'altitude.

Le groupe très particulier des **Pygmées** de l'Ituri, dans la grande forêt, présentait des IP de 32 %, 48 %, 22 % et 21 % respectivement chez les nourrissons, les enfants de 3 à 10 ans, puis ceux de 11 à 15 ans et les adultes. Les Bantous qui vivaient dans les villages voisins avaient des indices parasitaires bien supérieurs, de 96 %, 50 % et 58 % pour les mêmes groupes d'âge (Schwetz *et al.*, 1934). Les écarts de prévalence reflétaient les différences d'environnement entre les deux communautés comme au Cameroun et en République centrafricaine citées plus haut (*Tableau XVI*).

Dans l'**agglomération de Kinshasa** (*Figure 26*), plus de 3 millions d'habitants s'entassent sur 50 km le long du Congo, sur une profondeur de 20 km, entre 300 et 500 m d'altitude. D'énormes différences d'incidence et de prévalence se manifestent suivant la position géographique, le niveau d'urbanisation et le standing social des habitants des différents quartiers (Wery, 1986). La prévalence moyenne était de 50 % ; l'incidence des attaques fébriles de 500 ‰ (Mulumba *et al.*, 1990). Les bébés de moins de 1 an étaient relativement les moins parasités ; puis l'IP augmentait jusqu'à 2 ans et restait stable jusqu'à 10 ans. Au centre ville, les enfants recevaient une piqûre infectée toutes les 128 nuits alors que, dans les bidonvilles périphériques, ils pouvaient recevoir 1,7 piqûre infectée par nuit en saison des pluies (Karch *et al.*, 1992). Les mêmes écarts ont été notés par Coene (1993) qui a rapporté des TIE de 0,08 à 1,07 pi/h/nuit suivant les quartiers. *An. gambiae s.s.*, forme « Forêt », était responsable de plus de 90 % de la transmission à laquelle participaient *An. funestus*, *An. nili* et *An. brunnipes*.

• *Entomologie*

Le complexe *An. gambiae* est représenté par au moins trois espèces. *An. gambiae s.s.* forme « Forêt » occupe toute la région forestière, les mosaïques forêt-savane et les gale-

Tableau XVI. Indices parasitaires des Pygmées et de leurs voisins Bantous dans les forêts de l'Ituri, République démocratique du Congo (d'après Schwetz *et al.*, 1934).

	Pygmées			Bantous		
Classe d'âge	Nbre prélevés	Positifs	%	Nbre prélevés	Positifs	%
Nourrissons	25	8	32	*		
3 à 10 ans	62	30	48	25	24	96
10 à 15 ans	48	11	22	22	11	50
Adultes	165	35	21	39	24	61
Total	300	84	28	86	59	68

* Aucun nourrisson n'avait été prélevé chez les Bantous

ries forestières. À Kinshasa, il est le vecteur quasi unique. Son Is était de 1,8 % au centre ville et 7,8 % en périphérie (Coene *et al.*, 1993). *An. melas* n'a été signalé qu'à l'embouchure du Congo. *An. arabiensis*, vecteur de paludisme dans les rizières de la Rusizi au Burundi, traverse certainement la frontière ; il est aussi probablement le vecteur au Katanga. La présence d'*An. quadriannulatus* dans le sud et l'est demande vérification ; de toutes façons, il n'est pas vecteur.

An. funestus présentait une écologie différente dans les zones déboisées de l'ouest et dans les régions de montagne de l'est ; à Kinshasa, bien que très minoritaire, il avait un Is de 6.6 %.

An. moucheti a été décrit au Congo par Evens, en 1926. Son rôle vecteur a d'abord été démontré le long du Congo et du Kwango, avant que l'on découvre sa présence le long des cours d'eau lents de toute la zone forestière et dans les galeries qui s'en détachent. Parent et Demoulin (1943) ont corrélé les densités des adultes dans les maisons avec l'écologie larvaire et le niveau des fleuves ; les pics de cet anophèle suivent la stabilisation du niveau des cours d'eau.

An. nili est un bon vecteur localisé le long des cours d'eau rapides sur tout le territoire. Son Is atteignait 6,6 % dans les environs de Kinshasa.

An. paludis est une espèce des régions forestières, de l'Atlantique à l'océan Indien. Il est généralement anthropophile mais exophile. Au nord du Congo et dans la région de Kinshasa, il présente une forte endophilie ; il est localement un bon vecteur et son Is peut atteindre 6 % (Karch et Mouchet, 1992). De telles différences de comportement pourraient s'accompagner de caractères taxonomiques particuliers.

An. brunnipes était connu depuis longtemps comme vecteur à Kinshasa où 4 % des spécimens étaient porteurs de sporozoïtes (Wanson et Berteaux, 1944 ; Coene, 1993).

An. marshalli a été périodiquement impliqué dans la transmission dans les régions d'altitude. Dans le Kivu, on a observé des sporozoïtes chez 0,24 % des 1 200 spécimens disséqués (Bafort, 1985) ; cependant, le doute persiste toujours quant au rôle de cet anophèle.

Enfin, il faut noter le rôle d'*An. dureni* dans la transmission de *P. berghei* au rongeur *Thamnomys surdaster*, dans les galeries forestières du Katanga.

La transmission des *Plasmodium* d'anthropoïdes, *P. reichenowi*, *P. schwetzi* et *P. rodhaini* (= *P. malariae*), reste toujours inconnue malgré les recherches minutieuses de Rodhain (1941).

• *Morbidité et mortalité palustres*

La **morbidité** et la **mortalité palustres** sont des données variables dans le temps et l'espace en fonction non seulement des modalités de la transmission mais aussi suivant les possibilités d'accès aux soins, la qualité de la prise en charge des malades et le développement de la lutte antipaludique. La débâcle politico-économique actuelle s'est traduite par une détérioration de la qualité des soins et il est bien difficile de faire le point de la situation actuelle.

Dans la région holo-endémique des mines d'or de Kilo, près du lac Albert, Janssens *et al.* (1966) avaient pratiqué 1 800 autopsies chez des sujets suspectés de paludisme. La responsabilité de cette maladie avait été retenue pour 12,3 % des nourrissons, 13 % des jeunes enfants de 1 à 2 ans, 12 % des enfants de 3 à 5 ans et 11 % des grands enfants de 6 à 15 ans. Le taux d'hospitalisation pour paludisme était de 5 % à 15 % ; la morbidité palustre de 100 ‰ ; la mortalité due à cette maladie était de 40 ‰ chez les nourrissons (soit 14,7 % de la mortalité générale dans ce groupe d'âge). Après chimioprophylaxie, la mortalité infantile diminuait de 300 ‰ à 50 ‰.

Duren (1951) rapportait des mortalités palustres infantiles de 7,2 % au Kwango et de 28 % au Mayombe, écart peu vraisemblable. Dans sa synthèse, l'auteur concluait que, sur 11 millions d'habitants (la population du Congo à l'époque), 30 000 mouraient chaque année de paludisme, soit 17 % à 14 % des décès dont 47 % entre 0 et 3 ans. Mais les conclusions n'étaient pas très claires car les méthodes d'évaluation étaient différentes d'un observateur à l'autre.

Au bord du lac Kivu à 1 500 m d'altitude, la mortalité spécifique par paludisme était de 3 ‰ de la population générale par an, soit 18 ‰ par an chez les nourrissons et 8 ‰ chez les jeunes enfants de 1 à 4 ans (Delacollette *et al.*, 1989).

À Kinshasa, sur 10 036 décès d'enfants, 13,2 % seraient dus au paludisme chez les jeunes enfants de moins de 3 ans (Greenberg *et al.*, 1989). Chaque enfant de moins de 5 ans de la ville présentait en moyenne 4,6 épisodes fiévreux par an ; 75 % des fiévreux étaient porteurs de trophozoïtes mais seuls 21 % des porteurs de parasites étaient fiévreux, les autres étant asymptomatiques (Mulumba *et al.*, 1994).

Au Kivu, les fièvres bilieuses hémoglobinuriques ont été rapportées à différentes étiologies : leptospiroses, virus Haantan, déficiences en G6PD et surtout hyperparasitémies, mais la quinine a été mise hors de cause (Delacollette *et al.*, 1995), contrairement à la plupart des travaux.

Au Congo, les causes du syndrome néphrotique ne sont pas totalement élucidées mais il n'est pas sûr que *P. malariae* soit responsable de cette pathologie (Pakasa *et al.*, 1993).

Rwanda et Burundi

Le Rwanda et le Burundi, anciennes provinces de l'Afrique orientale allemande, devinrent, après la Première Guerre mondiale, le territoire du Rwanda-Urundi placé par la Société des Nations sous mandat belge. En 1962, après l'indépendance, les deux pays se séparèrent pour fonder la République du Rwanda au nord et le Royaume du Burundi au sud (*Figure 27*).

Les deux pays sont constitués par un plateau d'une altitude de 1 000 à 2 200 m dominé à plus de 3 000 m par la dorsale, Congo-Nil orientée nord-sud, qui sépare les bassins du Congo et du Nil. Les reliefs s'abaissent graduellement à l'est et au nord sur le plateau tanzanien, de façon très

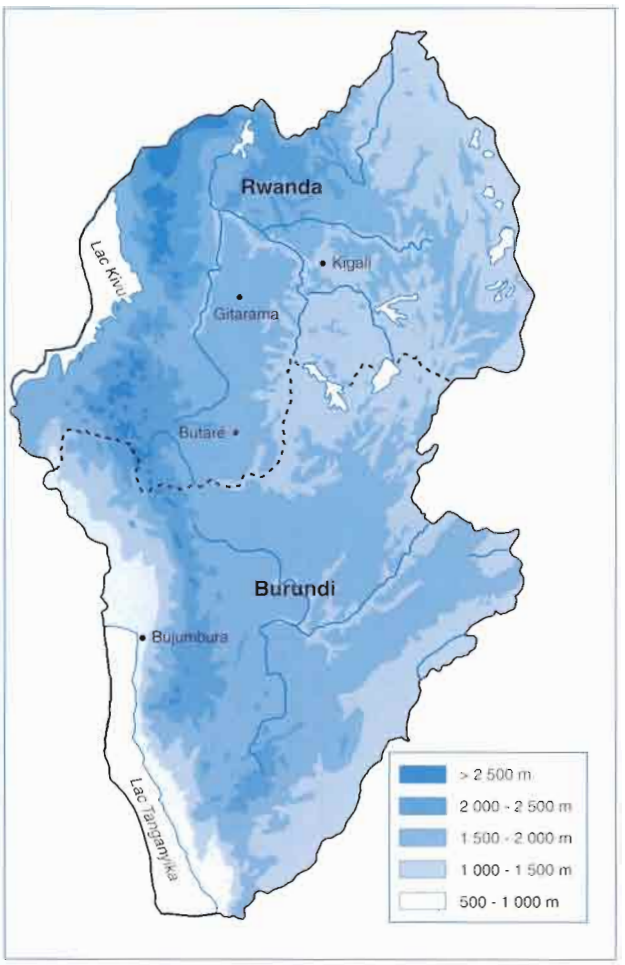


Figure 27. *Carte altimétrique du Rwanda et du Burundi.*

abrupte sur les Grands Lacs à l'ouest. La vallée de la Rusizi et le lac Tanganyika font frontière entre le Burundi et la République démocratique du Congo (entre 850 et 1 100 m), le lac Kivu à 1 500 m se situe entre ce dernier pays et le Rwanda.

Le climat est tétraorique, très fortement marqué par l'altitude (il gèle en hiver) ; les pluies se produisent de mars à juin et en octobre-novembre. La végétation primitive, la forêt d'altitude, ne subsiste que dans quelques sites reliques, plus ou moins protégés, où vivent les derniers gorilles de montagne dans le parc des Volcans de la Virunga à l'intersection de l'Ouganda, du Rwanda et la République démocratique du Congo. Les prairies d'altitude, entrecoupées de marais à papyrus dans les vallées, constituent l'essentiel des formations végétales ; les bananeraies occupent une place importante sur les flancs des collines et fournissent la nourriture de base de la population.

La population qui atteint 500 habitants au km^2 (plus de 200 h/km^2 en moyenne) est très dispersée au milieu de ses plantations. Le défrichement et la mise en culture des marais est un phénomène relativement récent, depuis les années 1940 ; plantes vivrières, étangs de pisciculture et maintenant rizières offrent des nouvelles ressources qui ont incité la population, autrefois dispersée sur les collines, à se fixer près des cours d'eau. Ces micro-migrations ont joué un rôle très important dans l'expansion du paludisme.

L'unité géographique et administrative est la « colline » divisée en communes. L'antagonisme entre les ethnies Bantous de cultivateurs, les Hutus, et les pasteurs nilotiques, Tutsi, a maintenu un état d'insécurité quasi permanent depuis l'indépendance, ponctué de massacres, véritables génocides, comme celui de 1994 au Rwanda dont le sadisme ne valorise pas l'*Homo sapiens*.

Avant 1950, le paludisme était considéré comme méso-endémique au-dessous de 1 300 m et les sommets comme salubres. La situation a beaucoup changé avec la mise en culture des marais, le peuplement des fonds de vallées et les intenses migrations saisonnières des travailleurs agricoles qui irriguent de leurs parasites l'ensemble des deux pays.

Sur un fond d'endémisme modéré dans les vallées et les terres basses, le Rwanda et le Burundi constituent des foyers de paludisme instable épidémique.

Nous avons d'abord traité des informations obtenues avant 1962, lorsque les deux pays étaient sous administration belge, puis les données récentes ont été replacées dans le cadre de chaque pays.

Un essai de stratification avait distingué :
- les régions situées au-dessous de 1 000 m : vallée de la Rusizi et Imbo sud le long du Tanganyika au Burundi, bords du lac Albert au Rwanda ; le paludisme était méso- à hyperendémique ;
- les régions entre 1 000 et 1 500 m constituaient une frange le long de la région précédente, au Burundi, et sur les rebords sud-est (Moso) et est (Kagera) du plateau ; cette zone était généralement méso- ou hypo-endémique ;
- les plateaux entre 1 500 et 2 000 m constituaient une zone épidémique ;
- la dorsale Congo-Nil entre 2 000 et 2 500 m était vierge de paludisme.

• *Épidémiologie*

Le paludisme serait apparu au Rwanda-Urundi après le passage des troupes pendant la guerre 1914-1918, d'après les récits des religieuses ; il était observé au Rwanda dès 1929 (Mattlet, 1935).

Schwetz (1942) avait admis qu'il n'y avait pas d'espèces d'anophèles aptes à la transmission au-dessus de 1 800 m. Mais des changements culturaux importants allaient modifier l'épidémiologie locale. Comme le Rwanda-Urundi était sujet à des disettes périodiques, le gouvernement demanda à chaque chef de famille de mettre en culture une parcelle des marais pour pallier des « soudures » difficiles. Ces parcelles « bonifiées » étaient favorables au développement d'*An. funestus* et d'*An. gambiae* ; de plus, de nombreux bassins de pisciculture furent destinés à procurer des protéines à la population (Jadin et Herman, 1946).

Malgré les températures relativement basses, l'accomplissement de cycles sporogoniques d'*An. funestus* et *An. gambiae* était favorisé par leur endophilie ; en effet, la température dans les maisons était de 3 °C à 5 °C supérieure à la température extérieure (Jadin et Fain, 1951 ; Meyus *et al.*, 1962) ; le cycle de *P. falciparum* semblait réalisable dans des maisons où il y avait du bétail alors que les températures extérieures étaient à peine supérieures à 14 °C. À Butaré, 1 % des *An. funestus* étaient infectés (à 1 750 m) et l'IP atteignait 65 % chez les enfants et 41 % chez les adultes. Le paludisme atteignit même 1 850 m autour de Butaré alors Astrida (Vincke et Jadin, 1946).

Aux environs de Butaré (Jadin et Fain, 1951), l'IP global variait de 36 % à 65 %. Il était en moyenne de 64 % chez les nourrissons et les enfants de 5 à 10 ans et de 41 % chez les adultes (*Tableau XVII*). Ces tableaux montrent à la fois l'aspect hyperendémique du paludisme et la faible prémunition des adultes.

Des épidémies furent signalées sur les plateaux à partir de 1929 (Mattlet, 1935 ; Schwetz, 1941) ; elles étaient considérées comme un phénomène récurrent au cours duquel la population n'acquérait guère de prémunition. Des travailleurs rwandais, expatriés au Kivu, présentaient une immunité négligeable et étaient très vulnérables aux fièvres (Schwetz et Bauman, 1941).

Il faut signaler la très forte prévalence de *P. malariae* (56 %), qui était le parasite le plus fréquent au Mutara où l'IP global était de 43 % ; c'est un cas rare en Afrique.

Dans la vallée de la Rusizi, le paludisme favorisé par l'irrigation était méso-endémique ; dans les savanes de l'est (Moso, Kagera entre 1 200 et 1 500 m) il était méso- ou hyperendémique (Meyus *et al.*, 1962).

En 1952, une opération de pulvérisation intradomiciliaire au DDT se déroula aux environs de Butaré. Les IP, qui étaient de 51 % avant le traitement, tombèrent à 7 % trois ans après. Dans la zone non traitée qui servait de témoin, les IP avaient au contraire augmenté, atteignant l'holoendémie. Un des effets marquants du traitement fut la disparition d'*An. funestus* (Jadin, 1952).

Une carte des vecteurs signalait la présence d'*An. gambiae s.l.*, *An. funestus*, *An. moucheti* et *An. nili* ; elle pointait les points de capture mais ne donnait pas d'information écologique ni épidémiologique (Vermylen, 1967).

Rwanda

En 1975, Ivora Cano (1982) a collationné les informations sur le paludisme au Rwanda. Il y signalait les Is très bas d'*An. gambiae s.l.* au Bugarama où cet anophèle était pourtant très anthropophile.

En 1989, Munyatore a établi un état des prévalences, de 7 % à 43 %, observées dans les diverses régions du pays. Il ajoutait que de nombreuses épidémies étaient signalées par la presse et/ou la radio locale mais que leur caractère palustre n'avait jamais été contrôlé.

En 1993, le nombre des « fièvres » a été en forte augmentation de 24 ‰ à 183 ‰ ; seulement 50 % auraient été d'origine palustre mais comme, par ailleurs, la moitié des cas ne passaient pas par les centres de santé, par voie de compensation les valeurs données représenteraient bien le poids de la maladie (Schapira et Ravaonjanahary, 1993). L'augmentation des déclarations serait due à une meilleure couverture du système d'information et aux modifications, pas toujours explicitées, d'un certain nombre de déterminants épidémiologiques : changement de l'environnement et de la localisation de l'habitat (dans les vallées) en fonction des pratiques culturales et de la pression démogra-

Tableau XVII. Indices parasitaires aux environs de Butaré (Jadin et Fain, 1951).

Collines	Nombre de sujets examinés	Positifs	%
Nyanza	903	406	43
Mbazi	526	269	51
Kabuga	515	279	54
Save	955	343	35
Kisanze	468	303	64
Musenga	310	119	38
Muyira	500	253	50
Chyarwa	515	295	57
Tumba	504	241	47
Runyniya	500	271	54
Tonga	428	205	47
Chyarwa	492	257	52
Sovu	500	259	51
Rukira	500	298	59
Gatoke	509	230	45
Munazi	521	256	49
Zivu	520	298	57
Shyanda	501	306	61
Musha	516	317	61
Mwulire	536	245	45
Nyakabanda	551	331	60
Rukara	624	301	48
Les mêmes indices par classes d'âges			
1 an	1 027	666	64
1 à 5 ans	1 352	846	62
5 à 10 ans	1 663	1 085	65
10 à 15 ans	1 408	832	51
Adultes	6 444	2 653	41
Total	11 894	6 082	51

phique, augmentation des températures moyennes au cours des dix dernières années, accroissement des échanges et de la circulation des personnes. Mais le déterminant majeur de la répartition du paludisme restait l'altitude, les zones élevées étant les moins parasitées (Gisenyi, Kibaye, Rubengi) et les moins élevées les plus touchées (Kigali, Butaré, Gitarama). Le pic de transmission se situait en juin-juillet, à la fin des grandes pluies avec un rebond en décembre-janvier après la petite saison pluvieuse.

Le nombre de cas, en 1992, a été de 1,5 million sur une population de 6,6 millions d'habitants avec 2 000 décès spécifiques (Schapira et Ravaonjanahary, 1993). L'incidence était semblable dans toutes les tranches d'âge, ce qui militait en faveur de l'absence d'immunité ; cependant, dans certains quartiers de Kigali, 30 % des porteurs de parasites étaient asymptomatiques. Le paludisme était la principale cause de fréquentation des centres de santé et de mortalité dans le pays.

Les rapports des services de santé, colligés par l'ambassade de France, en 1992, donnent un taux moyen d'incidence du paludisme de 182 ‰ (*Figure 28*) et un taux de létalité de 23 ‰ (*Figure 29*) ; en haute altitude (Gisenyi) l'incidence était de 50 ‰ et à 1 500 m, c'est-à-dire plus bas, de 280 ‰ (Kigali).

À Gisenyi, la létalité avait augmenté de 0,3 ‰ en 1984 à 1 ‰ en 1991. Plusieurs épidémies avaient été signalées au-dessus de 2 000 m (Pajot, 1991). Le paludisme était devenu la maladie la plus importante dans le pays.

Autour de Kigali entre 1 400 et 1 500 m, les camps de réfugiés hébergeaient de nombreuses personnes originaires des régions d'altitude supérieure à 2 000 m ; dans ces camps, il y avait une forte mortalité par paludisme, de l'ordre de 10 ‰ par semaine, chez les enfants de moins de 5 ans, et la transmission était intense avec plus de deux cents *An. gambiae s.l.* par hutte.

Les déplacements de population, de plus en plus fréquents, introduisaient le paludisme même dans des régions où il n'y avait pas de transmission. À Ngarutara, entre 1 800 et 2 650 m, 182 cas de paludisme furent admis à l'hôpital en 1982. Tous les patients sauf quatre avaient voyagé dans les deux semaines précédant leur hospitalisation. Deux mille enfants examinés à la même période, dans la même région, ne possédaient pas de splénomégalie et, sur 686 gouttes épaisses, aucune n'était positive, ce qui avait amené les auteurs à conclure à une importation (Gascon *et al.*, 1984).

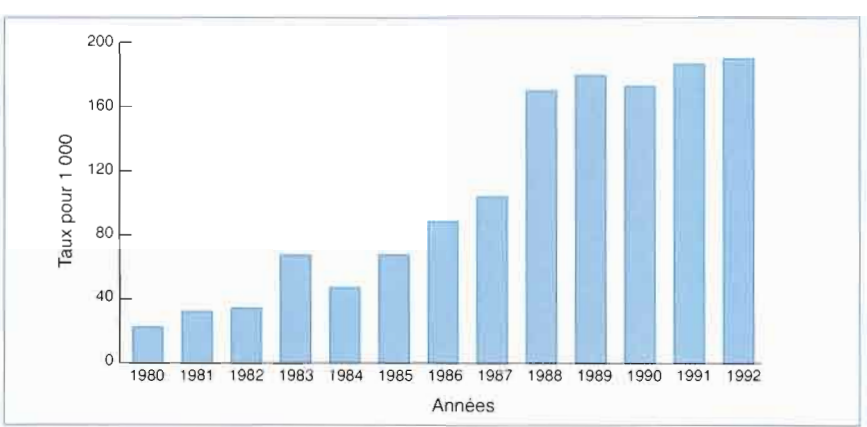


Figure 28.
Évolution du taux d'incidence du paludisme au Rwanda de 1980 à 1992 (colligé par l'ambassade de France) (source SIS).

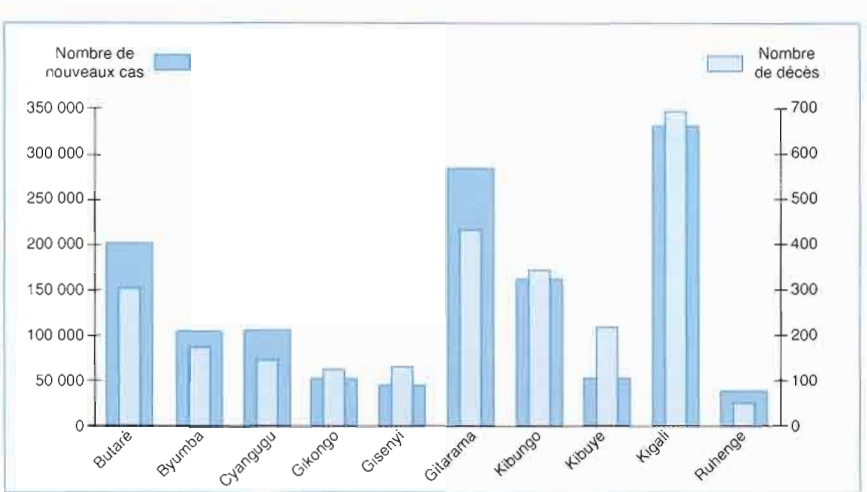


Figure 29.
Morbidité et mortalité brutes du paludisme par préfecture en 1992 au Rwanda (source SIS).

Lors de la mise en évidence du réchauffement de la planète, de nombreux scientifiques tentèrent d'impliquer ce phénomène dans l'augmentation des maladies et en particulier du paludisme. Le sujet était porteur pour les médias et les futurologues. Souvent, au vu d'une simple corrélation, ont été élaborés des scénarios d'autant plus appréciés qu'ils étaient plus catastrophistes (*voir la partie* « Dynamique spatiotemporelle du paludisme »). Loevinshon (1994) a constaté, dans le centre de santé de Muguso (préfecture de Gikongo), que le nombre de consultants atteints de paludisme était passé de 100 en 1984, à 200 en 1986 et à 600 en 1987 ; la température (moyenne des minima) était montée de 1,2 °C entre 1967 et 1987. Cette étude a été utilisée par tous ceux qui cherchaient dans le *Global Warming* une explication à l'accroissement du paludisme en montagne. Il faut tout d'abord remarquer que, dans aucun des modèles mathématiques utilisés, une augmentation de température de 1,2 °C ne peut provoquer une augmentation de 600 % de la transmission ; les précipitations, déficitaires en 1984 (–150 mm), ont été excédentaires en 1987-1988 et ce phénomène à lui seul pourrait expliquer une augmentation de la transmission. Les années précédentes (1977 à 1983) avaient déjà été plus « chaudes » qu'en 1984 et le paludisme était resté très bas. Aucune allusion n'est faite à de possibles changements d'environnement. Il est bien évident qu'une étude épidémiologique, mettant en question un phénomène aussi important que le réchauffement planétaire, ne peut négliger de prendre en compte l'ensemble des déterminants locaux de la maladie.

Enfin, une étude sur le coût du paludisme prenant en compte les médicaments, les frais sanitaires et les journées de travail perdues, avait conclu que chaque accès coûtait 2,88 US $ et que la maladie, dans son ensemble, avec 1 722 271 cas en 1985, entrait pour 2,4 % dans l'ensemble du budget national (Ettling et Shepard, 1991).

Burundi

Une enquête menée dans tout le pays établit les niveaux d'endémicité dans les diverses régions naturelles du Burundi (*Figure 30*) (Delacollette *et al.*, 1990b). Dans l'Imbo, entre 780 et 1 100 m, le paludisme était, en général, hyperendémique, avec des poches de méso-endémicité dans le centre et le sud ; le Moso et l'extrême nord étaient méso-endémiques ; les plateaux étaient hypo-endémiques ou épidémiques. La maladie avait tendance à s'endémiser dans des régions où elle n'était qu'épidémique, sans que les raisons de ces changements soient toujours claires. Comme au Rwanda, des cas de paludisme étaient importés, chaque année, par les travailleurs saisonniers. Leur incidence atteignait ainsi 16 ‰ dans une région au-dessus de 1 800 m d'altitude où il n'y avait pas de paludisme autochtone (Van der Stuyft *et al.*, 1993).

• *Endémie et épidémies*

La première épidémie signalée dans le pays est passée inaperçue pendant plusieurs mois, avant que les services de l'état civil ne s'en inquiètent. La vallée de la Rusizi était connue dès le début du siècle comme foyer de paludisme méso-endémique qui contrastait avec la salubrité des montagnes voisines. La riziculture, irriguée depuis la fin des années 1960, avait créé un environnement très favorable au développement d'*An. arabiensis* ; le paludisme était devenu hyperendémique (Coosemans *et al.*, 1984 ; Coosemans, 1985). Les IP variaient de 69 % en juin à 25 % en janvier ; dans les fermes cotonnières, plus sèches, les indices étaient restés entre 29 % en juillet et 4,5 % en janvier. Le paludisme était très instable dans tous les cas, avec un indice de stabilité (I.St.) de 0,7. L'incidence clinique était quatre fois plus élevée dans les périmètres rizicoles que dans les fermes cotonnières. Dans la ville voisine de Bujumbura, les IP n'étaient que de 5 %. Le vecteur principal y était *An. arabiensis* (98 %) saupoudré de quelques *An. gambiae s.s.* (2 %). Le rôle d'*An. funestus* était secondaire, celui d'*An. pharoensis* et d'*An. ziemanni* nul. L'Is moyen d'*An. arabiensis* était de 0,45 % avec des pointes à 2 % à certaines périodes (*Tableau XVIII*).

Depuis 1985, des épidémies de paludisme à intensité variable se succèdent sur les plateaux du Burundi (entre 1 400 et 1 750 m). La situation était particulièrement inquiétante en novembre 2000 où quelque 700 000 cas et plusieurs centaines de décès étaient rapportés. Cette dernière épidémie est difficile à expliquer par des phénomènes clima-

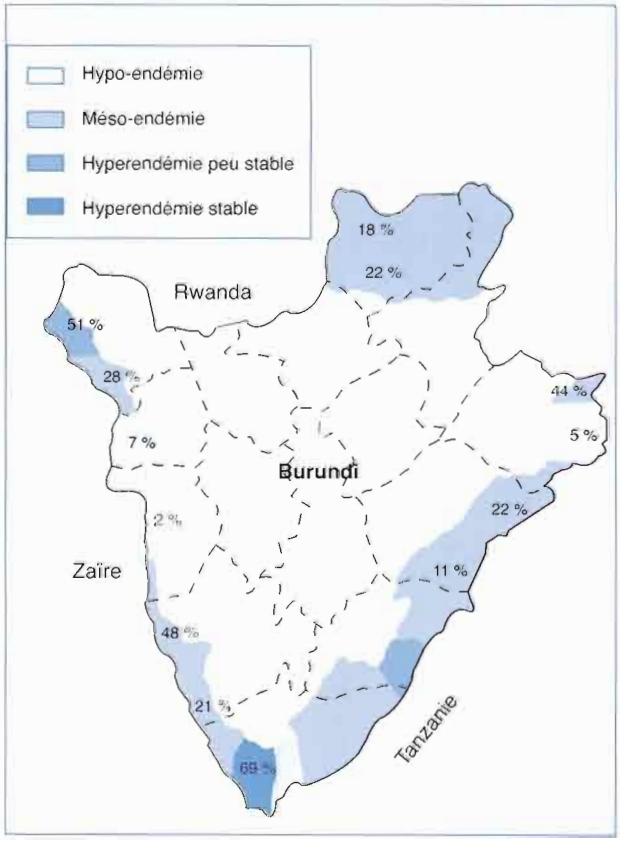


Figure 30. *Paludisme au Burundi (1989) (d'après Delacollette* et al., *1990).*

Tableau XVIII. Variations des indices parasitologiques et spléniques dans les villages de Gihanga Mulira et de Katumba (d'après Coosemans, 1985).

Dates	N	IP (%)	IG (%)	Densité		IS	
				(%)	(n)	(%)	(n)
Village de Gihanga – Riziculture							
6 janvier 1982	136	25,7	6,6	15,2	(33)	–	–
17 février 1982	160	24,4	5,6	10,5	(38)	12,0	(141)
29 mars 1982	153	28,7	14,4	25,0	(40)	–	–
11 mai 1982	138	38,4	15,2	28,8	(52)	4,6	(86)
22 juin 1982	103	60,2	15,5	40,7	(59)	10,5	(95)
3 août 1982	129	64,3	31,8	43,4	(76)	26,4	(121)
21 septembre 1982	114	60,5	23,7	26,2	(65)	20,7	(106)
2 novembre 1982	133	48,9	20,3	31,7	(60)	10,0	(130)
21 décembre 1982	171	36,8	12,9	13,8	(58)	6,4	(156)
3 février 1983	172	46,5	12,8	20,0	(75)	9,6	(156)
15 mars 1983	150	53,3	15,3	36,8	(76)	16,1	(149)
10 mai 1983	189	60,3	15,9	35,8	(109)	10,2	(187)
21 juin 1983	156	69,2	26,9	51,4	(105)	16,4	(165)
14 septembre 1983	160	66,2	22,5	21,4	(98)	16,7	(150)
3 novembre 1983	132	62,9	25,0	16,3	(80)	14,5	(131)
21 décembre 1983	161	59,6	14,9	15,4	(91)	10,2	(157)
Village de Katumba – Cultures cotonnières							
24 janvier 1982	265	4,5	1,1	8,3	(12)*	4,1	(169)
9 mars 1982	155	4,5	2,6	28,6	(7)*	4,1	(148)
19 avril 1982	143	5,6	3,5	37,5	(8)*	4,3	(138)
2 juin 1982	100	20,0	4,0	26,3	(19)*	–	–
14 juillet 1982	54	29,6	14,8	31,2	(16)*	6,8	(44)
30 août 1982	271	23,3	10,7	30,2	(63)	38,5	(13)*
13 octobre 1982	158	24,7	10,1	30,8	(39)	7,7	(130)
4 décembre 1982	189	23,8	9,5	38,7	(31)	7,2	(166)

N : effectif gouttes épaisses examinées ; IP : indice parasitaire ; IG : indice gamétocytique ; Densité : pourcentage de prélèvements ayant 100% des champs microscopiques positifs lors de la recherche de trophozoïtes, soit approximativement plus de 400 trophozoïtes/mm^3 par rapport au nombre de prélèvement positifs (n) ; IS : indice splénique ; (n) : nombre examiné
* Noter le petit nombre d'observations ayant servi à l'établissement de ces pourcentages

tiques ou environnementaux. Pendant plusieurs années, avait été constatée une augmentation du réservoir de parasites avant que n'éclate l'épidémie lorsqu'un point critique fut atteint (Coosemans, obs. pers.). Il semble en être de même dans beaucoup d'épidémies d'altitude qui éclatent après une densification du réservoir de parasite, qu'il y ait ou non une cause climatique (Ouganda) ou opérationnelle (Madagascar) (Mouchet *et al.*, 1998). Les localités situées à proximité des bas-fonds aménagés (rizières, briqueterie, etc.) sont les plus touchées. Autrefois, les marais à papyrus étaient surtout propices au développement d'*An. christyi*. Bien que certains auteurs l'aient suspecté de pouvoir transmettre le paludisme, aucune confirmation n'a pu être fournie. L'exploitation intensive des marais à des fins agricoles a permis l'installation progressive d'*An. gambiae s.s.* sur les plateaux du Burundi. Ce phénomène n'est pas nouveau et n'explique pas à lui seul les épidémies survenues ces dernières années. L'épidémie à Kirondo en mai

1977 faisait suite à des précipitations exceptionnellement abondantes survenant après une période de sécheresse (Barutwanayo, comm. pers.). Ces conditions climatologiques exceptionnelles, mais répétées durant la dernière décennie, un environnement transformé au cours des trente dernières années, des mouvements importants de populations et la densification du réservoir humain de gamétocytes ont été propices à l'augmentation brutale de la transmission. Bien que peu documentée, il est probable que la **transmission** soit à chaque fois de **courte durée** et que la **densité vectorielle soit faible**. L'absence d'immunité, le niveau de résistance élevé de *P. falciparum* à la chloroquine, une prise en charge défaillante et un climat de guerre civile sont à leur tour responsables de l'ampleur du phénomène. Un renforcement de la prise en charge des malades, l'exécution de pulvérisations intradomiciliaires ou plus récemment la distribution de moustiquaires imprégnées ont été effectués pour faire face à ces situations. Il est difficile de connaître l'impact de ces mesures pour endiguer ces épidémies. Il est probable que les mesures antivectorielles ont été appliquées au moment où la transmission s'était arrêtée spontanément (Coosemans, obs. pers.).

• *Entomologie*

Dans l'Imbo sud, *An. gambiae s.s.* était le vecteur exclusif. On a vu le rôle d'*An. arabiensis* dans les parcelles rizicoles de l'Imbo centre. Pour séparer aisément les deux espèces, une méthode basée sur l'électrophorèse des isoenzymes a été mise au point (Smits *et al.*, 1996). Les karyotypes de *An. arabiensis* étaient caractéristiques des savanes humides (Coosemans *et al.*, 1989) ; cet anophèle présentait des dissociations gonotrophiques en saison sèche.

Sur les plateaux au-dessus de 1 300 m, *An. gambiae s.s.* apparaît comme le vecteur principal et semble reléguer au second plan *An. funestus*, considéré pendant longtemps comme responsable de la transmission en montagne.

Afrique orientale

Limites géographiques et caractères généraux

L'Afrique orientale se compose de trois entités géographiques distinctes :

- le **Soudan** comporte les mêmes zonations climatiques et phytogéographiques que l'Afrique de l'Ouest, dont il est le prolongement oriental, depuis les régions tropicales du sud jusqu'aux déserts sahariens ;
- la **Corne de l'Afrique (Éthiopie, Érythrée, Djibouti, Somalie)** est un ensemble de plateaux qui atteignent 3 000 m ; les massifs du nord sont séparés de ceux du sud par la Rift Valley qui se termine à Djibouti. Ces plateaux s'abaissent brutalement sur la mer Rouge et sur la plaine soudanienne en dégradé sur l'océan Indien au sud-est ;
- les **plateaux d'Afrique de l'Est (Kenya, Ouganda, Tanzanie)** comportent les plus hauts sommets d'Afrique : mont Kilimandjaro (5 895 m), mont Kenya (5 199 m), mont Elgon (4 321 m), mont Ruwenzori (5 119 m). Ils sont entaillés par des lignes de failles, les deux branches de la Rift Valley, avec les lacs Nyasa (Malawi), Tanganyika, Kivu, Albert sur la branche occidentale et les lacs Nakuru, Baringo et Turkana sur la branche orientale, qui se poursuit en Éthiopie. Le lac Victoria (= Nyanza) occupe une cuvette surélevée à 1 200 m d'altitude entre les deux branches du Rift.

Le système hydrographique est dominé par les deux branches du Nil, le Nil Blanc, émissaire du lac Victoria, et le Nil Bleu, émissaire du lac Tsana en Éthiopie. Ils créent de véritables couloirs de végétation à travers le Soudan jusqu'à la frontière égyptienne. Les Grands Lacs constituent des masses d'eau très importantes ; la plus vaste en superficie, le lac Victoria, marque l'intersection du Kenya, de l'Ouganda et de la Tanzanie ; c'est une cuvette peu profonde, moins de 5 m, alors que les fonds du Tanganyika atteignent plus de 500 m. Chaque lac a une faune ichtyologique propre, mais la perche du Nil (*Lates niloticus*) qui dépasse les 100 kg a envahi le lac Victoria où elle est l'objet d'une aquaculture intensive.

L'étalement en latitude et altitude donne à cette sous-région d'Afrique orientale une remarquable diversité climatique, floristique et faunistique, qui tranche sur l'ordonnancement bien stratifié de l'Afrique de l'Ouest. La gestion des réserves naturelles a permis la sauvegarde de nombreuses espèces qui seraient en voie de disparition. L'attrait touristique des parcs en a fait une source majeure de revenus pour les trois pays, surtout le Kenya, qui permet l'entretien et la protection des réserves.

L'hypothèse de l'origine de l'homme dans la vallée du Rift n'a pas été démentie à ce jour ; australopithèques, puis *Homo habilis, Homo ergaster* et *Homo erectus* s'y sont succédé jusqu'à l'apparition de l'homme moderne, *Homo sapiens*, il y a 100 000 à 200 000 ans. La majorité des paléo-anthropologues pensent que celui-ci est originaire de cette partie du monde avant d'avoir essaimé sur toute la planète (Coppens et Picq, 2001).

Les populations actuelles de l'Afrique orientale sont un *melting pot* où les leucodermes (Arabes, Abyssins et plus récemment Indiens et Yéménites) côtoient les mélanodermes (Bantous, Nilotiques, Somalis). Un petit groupe de Sen, les Hamza, persiste même en Tanzanie. Les différences, voire les rivalités, entre musulmans, chrétiens de multiples obédiences et animistes ont alimenté de nombreux conflits, souvent tribalisés comme ceux qui, au Soudan, opposent chrétiens et animistes aux musulmans depuis trente ans.

La politique d'ouverture avec l'Occident a favorisé le développement de nombreux instituts de recherche, notamment à Nairobi, siège de l'UNEP (*United Nations Environmental Program*).

Le paludisme présente une diversité épidémiologique remarquable depuis l'holo-endémie des côtes du Kenya et de Tanzanie, jusqu'à l'absence de paludisme sur les sommets au-dessus de 2 000 m, en passant par une strate « épidémique » entre 1 500 et 2 000 m. La prévention de ces épidémies est une priorité de la lutte antipaludique. Elle

fait l'objet de nombreuses recherches qui jusqu'ici n'ont pas apporté de solution originale.

Une des caractéristiques de l'Afrique de l'Est, ou tout au moins de certains pays, est la présence de *P. vivax*, conséquence de la diversité des populations concernées.

L'Afrique orientale est une région très étudiée car c'est une des parties du globe où le réchauffement planétaire serait susceptible de se manifester par une modification de la limite altitudinale du paludisme.

Soudan

Situé entre le 4e et le 22e parallèle nord, la République du Soudan est le plus grand pays d'Afrique avec 2 500 000 km^2 (*Tableau I*). Sa population est de 28 millions d'habitants, soit une densité de 11,9 habitants au km^2, mais elle est très inégalement répartie entre une vallée du Nil très peuplée et des déserts à peu près vides, surtout dans le nord.

Depuis son indépendance, le Soudan est secoué par des troubles politiques entre le nord et le sud, qui font des millions de victimes. Les ONG sont pratiquement les seuls organismes à s'occuper de la santé publique dans le sud et à assurer un minimum de couverture médicale, en particulier pour lutter contre la trypanosomiase humaine et les leishmanioses viscérales.

Le pays est divisé en 28 provinces d'inégales superficies.

Le climat, tropical dans le sud, devient de plus en plus sec en allant vers le nord et, à Wadi-Halfa, à la frontière égyptienne, il ne pleut pas (< 5 mm/an). Le sud est recouvert d'une savane arborée entrecoupée de galeries et d'îlots forestiers. En allant vers le nord, se succèdent savanes arbustives, puis steppes à épineux et, enfin, le désert. En ce qui concerne les strates climatiques et végétales, le Soudan peut être considéré comme la partie orientale de l'Afrique de l'Ouest.

Le Nil Blanc, qui traverse le pays du sud au nord, est à la fois une voie en partie navigable et un couloir écologique. Dans les marais de Jonglei, il perd les trois quarts de ses eaux. Aussi, lorsqu'il est rejoint par le Nil Bleu à Khartoum, ce dernier a-t-il un débit très supérieur à lui, même après avoir été utilisé pour l'irrigation dans le Projet de Gezira ; la retenue d'eau provient du barrage de Sennar, près de l'Éthiopie.

Les géographes reconnaissent **cinq régions naturelles** (Wernsdorfer et Wernsdorfer, 1967) :

- la **plaine argileuse** qui forme un triangle depuis la frontière du sud jusqu'à Khartoum. Le Nil Blanc qui draine la région du « Sud » traverse des zones marécageuses importantes ;
- les **montagnes du sud-ouest**, latéritiques, peu élevées, marquent la ligne de partage des eaux entre Nil et Congo ;
- le **Jebel Marra**, au centre-ouest, à la frontière du Tchad, est le point culminant du Soudan avec des sommets de plus de 3 000 m ;
- le « **Qoz** », **ceinture de sable**, entre le Jebel Marra et la plaine argileuse (région d'El Obeid) ; les monts Nuba qui le dominent ne sont pas assez élevés pour avoir une incidence épidémiologique ;
- les **sables et rochers du nord et de l'est** appartiennent au Sahara. Les altitudes, le long de la mer Rouge, ne dépassent pas 1 200 m.

• *Épidémiologie*

La seule étude épidémiologique d'ensemble est due aux frères Wernsdorfer (1967) de 1961 à 1965, dans le cadre d'un programme d'éradication qui n'a d'ailleurs jamais été réalisé.

La pluviométrie qui varie de 1 300 mm à Juba au sud, à moins de 5 mm à Wadi Halfa au nord, reste la clef de la variabilité du paludisme dans le Soudan, même si les crues du Nil modifient localement les paysages épidémiologiques.

Les **prévalences** rapportées par Wernsdorfer (1967) sont les principaux éléments de comparaison entre les provinces (*Tableau XIX* et *Figure 31*).

Ces prévalences ne peuvent être considérées que comme indicatives étant donné qu'elles résultent de sondages. Mais des différences importantes d'un site à l'autre sont observées dans la même province. Dans la province de Gezira, par exemple, la prévalence était de 5,63 %, mais dans les périmètres irrigués des indices parasitaires de 20 % étaient rapportés par Wernsdorfer (1977).

La comparaison d'un millier d'enfants de 2 à 9 ans du nord de la région de Khartoum et autant d'autres originaires de Juba, dans le sud, a fait ressortir une différence de prévalence, respectivement de 1,6 % et de 62 % (Taha et Broadhead, 1986), à la fin de la saison des pluies de 1981. Les auteurs avaient observé un IS de 36 % dans le sud, alors que ce syndrome n'apparaissait pas dans le nord.

À Khartoum, la comparaison de deux quartiers, l'un sur le Nil Bleu et l'autre sur le Nil Blanc, a montré des différen-

Tableau XIX. Prévalence du paludisme (toutes espèces de parasites confondues) dans les divers régions du Soudan (enfants de 2 à 9 ans) (d'après Wernsdorfer, 1967).

Province	Nord	Khartoum	Kassala	Nil Bleu	Kordofan	Darfour	Haut Nil	Bhar el Ghazal	Equatoria
Nb de sujets examinés	3 786	3 638	5 916	4 115	4 680	2 650	2 750	2 820	3 944
% de positifs	0,16	0,03	2,53	5,63	20,6	26,5	47,5	57,41	81
Niveau d'endémie	Hypo-endémie				Méso-endémie			Hyperendémie	Holo-endémie

ces de prévalence de 13 % et 6 %, respectivement (El Sayed *et al.*, 2000). Pour ces auteurs, le nombre de cas de paludisme déclarés était de cinq fois inférieur à la réalité, très proche de 45 000 cas par an et la maladie tendait vers la stabilité dans l'agglomération.

La formule parasitaire était représentative de la Région afrotropicale avec 77 % de *P. falciparum*, 20 % de *P. malariae*, 2,8 % de *P. vivax* et 0,3 % de *P. ovale*, et évidemment de nombreuses affections mixtes *P. falciparum-P. malariae*. Il semble que *P. ovale* soit d'introduction récente dans la région de Khartoum. Le pourcentage de *P. vivax* est remarquablement bas, malgré les possibilités de développement de ce parasite chez des sujets leucodermes porteurs d'antigène Duffy.

La morbidité et la mortalité par paludisme n'ont été relevées que dans quelques provinces, d'après les diagnostics cliniques effectués dans les dispensaires (*Tableau XX*).

Les statistiques des provinces du sud, les plus impaludées, n'étaient pas disponibles. Plus récemment, à Juba, on a rapporté une mortalité par paludisme de 8 % chez des enfants de 0 à 7 mois hospitalisés, ce qui n'est évidemment pas du tout représentatif de la population générale (Woodruff *et al.*, 1983).

L'ensemble des observations de Wernsdorfer (1967) ont été reprises par Zahar (1985c) dans le *Tableau XXI*.

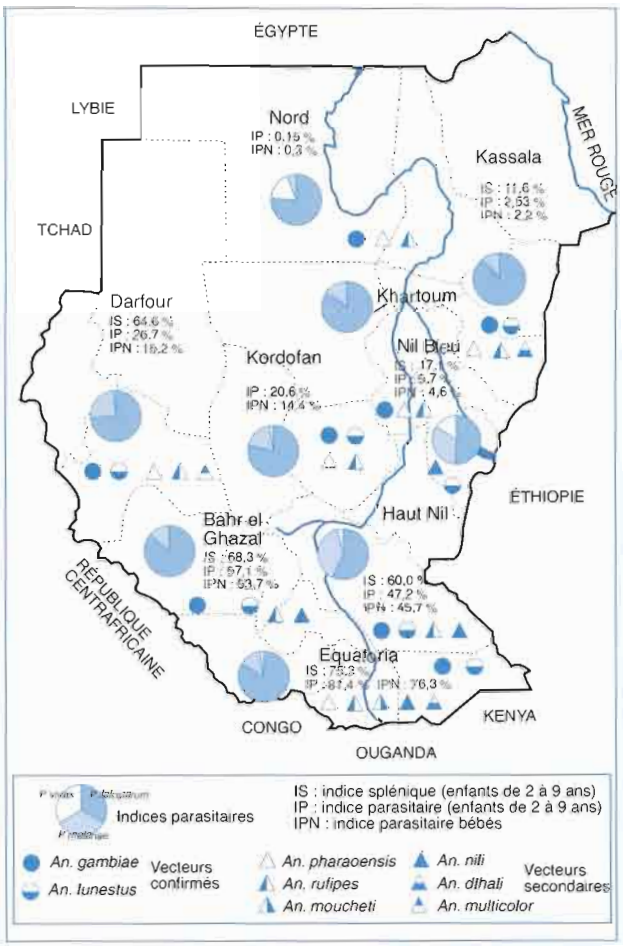


Figure 31. *Paludisme au Soudan (enquêtes 1961-1963) (d'après Wernsdorfer et Wernsdorfer, 1967).*

Tableau XX. Morbidité et mortalité (d'après Wernsdorfer, 1967).

Région	Pourcentage de cas*	Morbidité palustre p. 100 000	Mortalité palustre p. 100 000
Nord	0,6 à 4	1 200 à 2 780	0 à 1,2
Kordofan	4 à 12	4 200 à 9 000	2,6 à 6,3
Bhar el Ghazal	3 à 8,5	2 400 à 4 900	1,2 à 2,5

* Pourcentage des cas de paludisme chez les consultants des dispensaires

Tableau XXI. Épidémiologie du paludisme au Soudan (d'après Zahar, 1985).

Zone	Endémicité	Stabilité	Transmission
Plaine argileuse sud	Holo- ou hyperendémie	Stable	Pérenne
Plaine argileuse centre	Méso-endémie	Intermédiaire	Saisonnière
Plaine argileuse nord	Hypo-endémie	Instable	Saisonnière
Montagne du sud-ouest	Hyperendémie	Stable	Pérenne
Jebel Marra	Hyperendémie	Stable	Saisonnière
Qoz belt	Meso-endémie	Instable	Saisonnière
Mer Rouge	Hypo-endémie	Instable	Saisonnière

• *Entomologie*

Répartition des espèces

Lewis (1956) a publié la première monographie des anophèles du Soudan assortie de cartes où figuraient déjà tous les vecteurs : *An. gambiae*, *An. funestus*, *An. nili* et *An. moucheti*. Le rôle d'*An. pharoensis* et d'*An. dthali* était sérieusement mis en doute. *An. moucheti* était localisé au sud-ouest, *An. nili* aux provinces du sud et *An. funestus* atteignait la région de Sennar au nord ; il semble qu'il ait régressé vers le sud.

Deux espèces du complexe *Gambiae* sont présentes au Soudan (Petrarca *et al.*, 2000) : *An. gambiae s.s.* est limité aux provinces du sud où la pluviométrie est supérieure à 1 200 mm ; *An. arabiensis* occupe tout le pays et, dans le sud, il est sympatrique avec *An. gambiae s.s.* Les populations d'*An. arabiensis* du Soudan sont polymorphes et panmictiques ; elles ont plus d'affinités avec celles d'Afrique de l'Ouest qu'avec celles d'Afrique de l'Est, dont elles ne sont séparées que par la vallée du Rift (Lehmann *et al.*, 1997 ; Kamau *et al.*, 1998, 1999).

Écologie d'*Anopheles arabiensis* en zone sèche

Dans le nord du pays, désertique, *An. arabiensis* trouve sur les bords du Nil des conditions favorables à un développement pérenne. Les populations de cet anophèle sont à leur niveau le plus bas de juillet à octobre, lors de la crue du fleuve, puis elles augmentent de novembre à mi-juin, lorsque la décrue laisse des mares résiduelles qui sont des gîtes très productifs. Les femelles, très endophiles, se nourrissent régulièrement sur homme et bétail. Pendant toute l'année, il y a concordance gonotrophique, c'est-à-dire entre les prises de repas de sang et le développement ovarien (Dukeen et Omer, 1986).

À 20 km, en retrait du fleuve, les eaux de surface disparaissent durant la saison sèche, mais on trouvait cependant des femelles d'*An. arabiensis* dans les maisons, les huttes abandonnées, les puits et les crevasses du sol pendant toute la période sèche. Ces femelles ne prenaient que des repas de sang fragmentaires et leurs ovaires ne se développaient que progressivement et à la suite de la prise de plusieurs repas sanguins. En fin de saison sèche, le développement ovarien était achevé et les femelles étaient prêtes à pondre au début des pluies. Ce comportement d'estivation (ou d'hibernation ?) était basé sur une dissociation gonotrophique, c'est-à-dire que les repas de sang n'entraînaient pas le développement complet des ovocytes, ce qui permettait le maintien de l'espèce en saison sèche défavorable, malgré l'absence de gîtes de ponte (Omer et Cloudsley-Thompson, 1970). Jusqu'ici, personne n'a observé ce même phénomène de semi-diapause en d'autres régions sèches d'Afrique où la dissociation gonotrophique ne touche que moins de 5 % des anophèles (Cavalié et Mouchet, 1961), comme d'ailleurs dans les zones plus humides et pendant toute l'année.

Dans la province du Kassala, une très forte exophilie d'*An. arabiensis* avait été signalée après les traitements au DDT (Haridi, 1972). Apparemment, il s'agissait d'un exode quotidien des anophèles provoqué par l'effet irritant, bien connu, du DDT.

Limite septentrionale d'*Anopheles arabiensis*

L'invasion de l'Égypte par *An. gambiae s.l.* en 1943 avait provoqué un véritable traumatisme chez les responsables de santé publique. Après son éradication, on a mis sur pied des mesures de protection des retenues d'eau du lac de barrage d'Assouan et du nouveau barrage du lac Nasser, qui se prolonge de plus de 100 km à l'intérieur du Soudan, entraînant le déplacement de la ville de Wadi-Halfa.

An. gambiae s.l. avait déjà été signalé dans les années 1930 à Wadi-Halfa mais, plus généralement, on admettait que la limite nord d'*An. gambiae s.l.*, très fluctuante d'une année à l'autre, se situait entre Akasba et Abu Fatma, respectivement à 60 et 350 km de la frontière soudano-égyptienne (Lewis, 1949). Les différentes opérations destinées à éradiquer *An. gambiae* sur 100 à 200 km au sud de Wadi-Halfa n'ont jamais été totalement efficaces, quels que soient les moyens employés.

Shawarbi *et al.*, (1967b) fixait la limite nord d'*An. gambiae s.l.*, en fait *An. arabiensis*, à 192 km au sud de Wadi-Halfa et Farid (1984) récoltait cette espèce à Dongola. Gillies (1972) estimait prudemment que les bords du Nil constituaient, sur 200 km au Soudan, une zone très favorable à *An. arabiensis*.

Le nord du Soudan reste une zone sensible à surveiller, en particulier en cas de changements climatiques ou de modifications de l'environnement qui pourraient provoquer de nouvelles invasions d'anophèles afrotropicaux en Égypte.

Zones irriguées

Le projet de Gezira de plus d'un million d'hectares, sur le Nil Bleu, est la plus grande zone irriguée du Soudan alimentée par le barrage de Sennar. Vouée d'abord à la culture cotonnière, elle est actuellement consacrée en partie à la riziculture. Ces travaux agricoles ont entraîné la pullulation d'*An. arabiensis* dans les eaux dégagées et d'*An. pharoensis* dans les canaux à végétation abondante (El Gaddal *et al.*, 1985). Un paludisme méso-endémique s'est installé. D'abord contrôlé par les pulvérisations de DDT, il a provoqué des épidémies en 1971, après le développement d'une résistance d'*An. arabiensis* au DDT (Wernsdorfer, 1977). Le développement de résistances aux organophosphorés semble toujours poser des problèmes. Ce projet est un champ d'expérimentation pour de nouvelles techniques.

• *Épidémiologie du paludisme instable*

Dans tout le nord du Soudan, le paludisme est instable. La transmission est courte, d'octobre à novembre, à la fin de la saison des pluies, pendant laquelle se produisent 90 % des cas cliniques. Dans un village de 457 habitants, près de Gedaref, au sud-est de Khartoum, 430 épisodes dus à *P. falciparum* ont été recensés en trois ans (Giha *et al.*, 2000). Dans le même village, suivi pendant huit ans, un seul accès clinique par personne avait été observé tous les deux ou trois ans (Arnot, 1998). Certaines années, parti-

culièrement sèches, il n'y a pratiquement pas de transmission ni d'accès palustres (Theander, 1998).

Le devenir des parasites pendant la saison sèche a été étudié en utilisant la PCR pour rechercher les parasites présents à une densité inframicroscopique en s'inspirant des techniques déjà utilisées par Bottius *et al.* (1996) au Sénégal. Il a été démontré que les parasites étaient présents toute l'année dans le sang de malades asymptomatiques. La prévalence variait de 13 % à 24 % (Roper *et al.*, 1996). Beaucoup de patients, qui avaient présenté des accès cliniques, restaient infectés mais asymptomatiques pendant le reste de l'année (Arnot, 1998).

Dans le nord-est du Soudan, la période d'exposition au risque palustre est brève et le nombre de piqûres infectantes d'anophèles est inférieur à une par homme et par an (Babiker, 1998). Ce taux d'inoculation serait néanmoins surestimé par rapport au taux réel d'infections, beaucoup de sporozoïtes n'évoluant pas. Dans ces conditions, la moitié seulement des inoculations provoqueraient des formes cliniques (Theander, 1998).

Dans un village près de Gedaref (déjà cité), où la prévalence de *P. falciparum* était inférieure à 5 % chez les enfants, on a pu prélever 39 isolats sur des malades. Chaque isolat fut caractérisé par les **allèles des protéines de surface** des *Plasmodium*, *msp1* et *exp1*. Dans quinze isolats sur vingt-neuf, les infections étaient **multiclonales**, avec **un à trois clones** par sujet. La moyenne était de 1,5, 1,4 et 1,1 clone, respectivement en 1984, 1990 et 1991 (Babiker, 1998).

En 1990, aucun isolat ne présentait une combinaison d'allèles identique à celle de 1989. En 1990, deux sujets habitant la même maison étaient infectés par des parasites génétiquement différents. Le polymorphisme de *P. falciparum* était donc très important. Le coefficient d'*in-breeding* variait de 0,79 à 0,95 ; c'était le plus élevé observé dans une population de *P. falciparum* d'Afrique. Les parasites qui avait causé des accès cliniques persistaient sous forme d'infection résiduelle pendant une grande partie de la saison sèche. Les sujets qui présentaient de nouveaux accès l'année suivante étaient ceux qui avaient été parasités par de nouveaux génotypes.

Le passage du paludisme asymptomatique à l'accès clinique serait dû à l'introduction d'un nouveau génotype avec lequel le patient n'aurait pas eu de contact précédent (Arnot, 1998).

Dans les régions de paludisme instable du Soudan, les sujets ne présentaient pas d'immunité au sens vrai du terme, mais les adultes de plus de 30 ans résistaient beaucoup mieux aux accès palustres que les sujets plus jeunes (Theander, 1998).

Les études menées au Soudan ont valeur générale en ce qui concerne le paludisme instable à *P. falciparum*, au niveau de l'Afrique. Elles apportent un éclairage nouveau sur le paludisme des régions sèches.

Corne de l'Afrique

Ce vocable recouvre une entité géographique bien particulière, la partie de l'Afrique de l'Est située à l'est du Soudan et au nord de l'équateur, bordée par la mer Rouge, le golfe d'Aden et la côte nord de l'océan Indien. Elle couvre 1 880 000 km^2 et héberge environ 75 millions d'habitants (*Tableau I*). L'Éthiopie, avec 59 millions d'âmes réparties sur plus d'un million de km^2, est l'État le plus peuplé de la sous-région. L'Érythrée est devenue indépendante en 1995 après trente ans de conflits avec l'Éthiopie ; sa population est inférieure à 5 millions d'habitants répartis sur 121 000 km^2. La République de Djibouti a été une tête de pont du chemin de fer vers l'Éthiopie ; elle est submergée par un afflux de réfugiés, fuyant guerres et famines, et dépasse 500 000 habitants. La Somalie n'est plus qu'un rassemblement des tribus sans réel gouvernement central.

La Corne de l'Afrique est dominée par le plateau abyssin qui dépasse 3 000 m ; il est divisé en deux blocs, nord et sud, séparés par la vallée du Rift, sillon qui part du lac Turkana, au sud-ouest, jusqu'au golfe de Djibouti ; d'une altitude de 1 500 à 1 800 m, elle est parsemée de lacs ; dans sa partie nord-est, son altitude diminue dans la vallée d'Awash et la dépression Afar, proche du niveau de la mer, au voisinage de Djibouti.

Le plateau abyssin (ou éthiopien, suivant les auteurs) s'abaisse brutalement à l'ouest et au nord sur les plaines du Soudan et au nord-est sur la mer Rouge. À l'est et au sud, il décline vers le golfe d'Aden et l'océan Indien, par une série de dégradés. En raison de ses reliefs et de sa position vis-à-vis des vents d'ouest dominants, la Corne de l'Afrique présente une grande variété de climats et de végétation : climat tropical et savanes arborées à l'ouest sur la frontière du Soudan, climat tropical d'altitude sur les plateaux, steppes subdésertiques et climat aride sur les régions côtières protégées des pluies par les massifs montagneux.

L'évolution des températures de 1972 à 1992 a été relevée dans trois stations (information du service météorologique d'Éthiopie, 1998) situées entre 1 900 et 2 100 m (Bahir-Dar, Gondar et Goré dans le massif sud) pour observer si les effets du *global warming* avaient modifié le paludisme. À Bahir-Dar, sur les bords du lac Tsana, les minima de température avaient augmenté de 1,2 °C à 3,4 °C, alors que les maxima étaient restés stables ; à Gondar et Goré, les températures étaient stables. L'année 1992 avait été la plus chaude de la décennie. Les variations inter-annuelles entre les stations étaient importantes.

La Corne de l'Afrique comporte un mélange de populations : Nilotiques et Bantous dans le sud de l'Éthiopie, Somalis d'origine hamitique (terme imprécis), Afars et Danakils en Érythrée, et Amharas, d'origine yéménite, donc Sémites, envahisseurs des plateaux au 1er millénaire av. J.-C. Ces mélanges ethniques expliquent la présence d'une proportion non négligeable, surtout chez les Amharas, de sujets porteurs d'antigène Duffy, donc sensibles à *P. vivax*.

Le paludisme, comme tous les autres paramètres sanitaires, est éminemment variable suivant l'altitude et les climats. Nous l'envisagerons pays par pays, bien que la recherche de la documentation pose quelques problèmes. Les premières études avant 1946 avaient été faites par les Italiens ; elles incluaient l'Érythrée et la Somalie, ce qui a demandé un reclassement de l'information. De plus, de nombreux noms italiens ont été abandonnés et ne figurent pas dans les atlas actuels. Enfin, il faut noter le pourcentage très élevé (jusqu'à 100 %) de *P. vivax*, rapporté par Lega *et al.* (1937), peu compatible avec les études ultérieures, notamment celles de Mara (1950). Il ne faut donc prendre ces données anciennes qu'avec une extrême prudence.

Éthiopie

En Éthiopie, 34 à 38 millions de personnes vivent dans des zones à risque (Teklehaimanot, 1991) ; 20 à 25 millions résident dans des zones d'altitude, au-dessus de 2 000 m, considérées comme saines (*Figure 32*).

Le parasite le plus fréquemment rencontré est *P. falciparum* (60 % à 70 %), suivi de *P. vivax* (30 % à 40 %) ; *P. malariae* atteint 10 % dans le sud-ouest et *P. ovale* est anecdotique. Parmi l'impressionnante liste des anophèles, *An. arabiensis* est l'espèce dominante, souvent exclusive ; *An. funestus* a une distribution plus réduite surtout dans les zones marécageuses ; *An. nili* est une espèce des plaines au sud-ouest ; *An. pharoensis* est une des espèces les plus abondantes avec une très large distribution (Chand, 1965). Il faut rappeler qu'il n'y a pas de *An. gambiae s.s.* à l'est du Soudan.

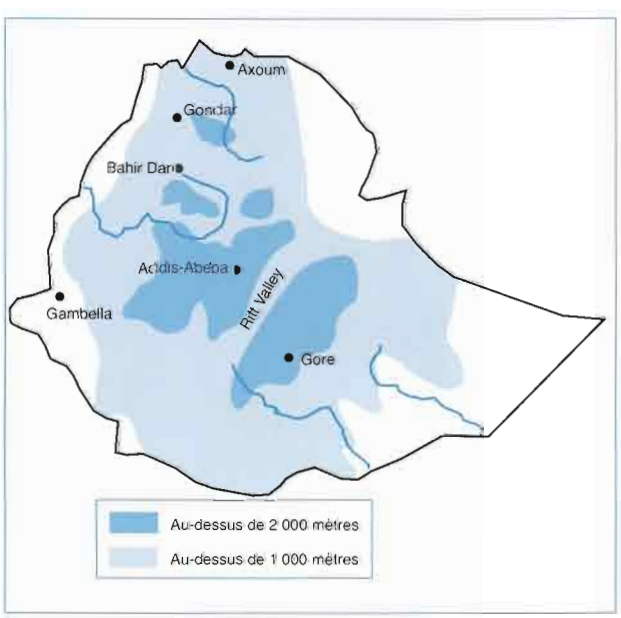


Figure 32. Altimétrie en Éthiopie.

• *Épidémiologie*

Les hautes terres d'Éthiopie étaient, et sont toujours, considérées comme des zones de paludisme instable dans lesquelles des épidémies se déclenchent durant les années pluvieuses et chaudes. Celle de 1958 toucha 3 millions de personnes et provoqua 150 000 décès (Fontaine *et al.*, 1961). À la suite des traitements insecticides intradomiciliaires au DDT, la plupart des épidémies disparurent pendant une vingtaine d'années. Mais elles semblent, à nouveau, être en recrudescence, avec les problèmes que rencontrent aujourd'hui les services de lutte. Les épidémies de 1993 à Zwai, dans la Rift Valley, du Tigré (143 200 cas avec 349 morts) en 1987, de Bahir Dar et de Gondar avec 315 000 cas sur les plateaux (Teklehaimanot, 1991) semblent s'inscrire dans une réémergence consécutive au moins en partie à des défaillances opérationnelles.

On assiste actuellement à une **forte recrudescence du paludisme dans tout le pays**. De 1986 à 1991, l'incidence des cas cliniques a été de 343 ‰ par an. Dans les centres de santé, 30 % à 40 % des fièvres étaient d'origine palustre.

Dans les zones d'immigration intérieure dans les basses terres, où le paludisme était hyper- ou holo-endémique (Gambella, Pani, Wellega, Metena, etc.), en 1990-1991, 30 % des arrivants devaient être traités en clinique, pour paludisme, chaque mois. Sur 564 000 lames prélevées de juillet 1990 à juin 1991, 181 000 étaient positives. L'incidence de 320 ‰ prenait des allures épidémiques (Teklehaimanot, 1991). Dans onze hôpitaux, on avait recensé 170 décès par paludisme sur 2 609 consultants (létalité de 6,5 %).

Dans une localité, à 2 000 m d'altitude à 50 km à l'est d'Addis-Abeba, le nombre annuel de cas vus aux dispensaires avait beaucoup augmenté entre 1980 et 1990. L'incidence de *P. falciparum* était passée de 90 ‰ à 127 ‰, tandis que celle de *P. vivax* diminuait de 251 ‰ à 187 ‰. Cette augmentation du paludisme aurait été concomitante d'une augmentation de température de 1 °C à 3 °C (Tula, 1993). Il n'a pas été possible d'obtenir plus d'information sur ce cas, peu clair, soupçonné par son auteur d'être une conséquence du *global warming*.

Dans le Tigré, entre 1 800 et 2 250 m, la proximité des petits barrages a été corrélée au nombre de cas de paludisme chez les enfants : 14 épisodes pour 1 000 enfants résidant à moins de 3 km d'un barrage contre 1,9 épisode chez ceux résidant à plus de 8 km d'un barrage (Ghebreyesus *et al.*, 1999).

Une étude d'environnement, entre 1 885 et 2 225 m d'altitude, portant sur six facteurs de risque (irrigation, toits de terre, animaux dans les maisons, fenêtres, auvents, chambres à coucher séparées) a montré par analyse multivariée que les enfants, exposés à zéro ou un facteur de risque, présentaient 2,1 % d'atteinte palustre par an, alors que ceux exposés à cinq facteurs présentaient 24,9 % d'accès par an (Ghebreyesus *et al.*, 2000).

Dans la vallée du Rift, dans la ville de Nazareth (1 600 m d'altitude, 90 km au sud d'Addis-Abeba), l'indice parasitaire était de 4 % à la périphérie contre 1,1 % en centre ville. *P. falciparum* parasitait 1,6 % des résidents et *P. vivax* 1,2 % d'entre eux. La prévalence était minimale chez les grands enfants de 10 à 14 ans et maximale chez les adultes de 31 à 40 ans, ce qui prouvait à la fois l'absence d'immunité et la sensibilité de la région aux épidémies (Mekonnen et Beyene, 1996).

Dans la région voisine de Zwai, à 1 800 m d'altitude, toujours dans la vallée du Rift, jusque-là bien contrôlée par des aspersions intradomiciliaires de DDT, une épidémie a été observée en 1992 et a persisté. Dans un village, il y eut 700 morts sur 10 000 habitants en quelques mois. Les services officiels ont attribué l'épidémie aux changements de niveau de deux lacs qui, naguère saisonniers, étaient devenus pérennes, mais les problèmes opérationnels, à savoir la diminution des traitements intradomiciliaires, ne pouvaient être oblitérés. En plus d'*An. arabiensis* on constatait une abondance, jamais encore observée, d'*An. pharoensis*, le suspect de toujours.

Dans le sud de la vallée du Rift, à Arbaminch (1 600-1 800 m), l'IP était de 18 % (avec 62 % de *P. falciparum*). Les prévalences les plus élevées et les plus fortes charges parasitaires étaient observées chez les bébés de moins de 2 ans. Le taux de mortalité par paludisme le plus élevé était de 56 ‰ chez les sujets de moins de 2 ans et de 28 ‰ chez ceux de moins de 5 ans. Le risque le plus élevé concernait les enfants qui habitaient près des canaux d'irrigation (Tulu *et al.*, 1993).

Dans les basses terres de la région de Gambella, l'incidence parasitaire chez les enfants était le double de celle des adultes, mais chez ces derniers le taux de guérison était trois fois plus rapide (Krafsur et Armstrong, 1978). En 1990, la prévalence variait de 3,9 % à 39 % ; les indices sporozoïtiques d'*An. gambiae s.l.*, probablement *An. arabiensis* et d'*An. pharoensis*, étaient respectivement de 0,78% et de 0,46 % ; c'était la première fois qu'un tel Is avait été relevé chez *An. pharoensis* (Nigatu *et al.*, 1992). Seuls quatre groupes ethniques étaient parasités par *P. vivax* dont les Amharas et les Anuaks (18 % de *P. vivax*) ; les autres n'étaient parasités que par *P. falciparum* qui restait très largement dominant dans la région (88 %). Ces auteurs n'avaient observé aucun *P. malariae*, alors que ce parasite apparaissait dans plus de 10 % des parasitémies en 1982 ; son TIE était de 0,4 par homme et par an, et il comptait pour 4 % dans l'ensemble des infections des glandes salivaires d'anophèles (Krasfur et Armstrong, 1982).

Dans les basses terres semi-arides du nord, aux confins du Soudan, de l'Éthiopie et de l'Érythrée, à Humera, 12 % seulement des enfants étaient impaludés (avec 5 % de cas de *P. vivax*). La région était considérée comme hypo-endémique ; la plupart des cas étaient dûs à *P. falciparum*, en août-septembre, pendant les pluies ; les infections à *P. vivax* étaient stables toute l'année (Seboxa et Snow, 1997).

• *Entomologie*

La faune entomologique de la Corne de l'Afrique a été bien connue à partir des années 1940 (Giaquinto-Mira, 1950 ; Chand, 1965 ; O'Connor, 1967). L'ensemble des informations a été repris par Gillies et de Meillon (1968) et complété par Gillies et Coetzee (1987). Les principaux vecteurs étaient *An. gambiae*, *An. funestus*, *An. nili* et *An. pharoensis* dont le rôle vectoriel est hors de doute (Nigatu *et al.*, 1992) ; le rôle d'*An. dthali* reste toujours très incertain.

Après le démembrement du complexe *An. gambiae*, deux espèces furent décrites d'Éthiopie : *An. gambiae* B (= *An. arabiensis*) et *An. gambiae* C. L'ex-*An. gambiae* C d'Éthiopie très proche de *An. quadriannulatus* d'Afrique du Sud est désigné sous le nom d'*An. quadriannulatus* B (Hunt *et al.*, 1998) ; presque exclusivement zoophile, il ne joue aucun rôle dans la transmission (White *et al.*, 1980). *An. arabiensis*, en revanche, est le principal vecteur en Éthiopie, dans les zones d'altitude, où il est presque exclusif, comme dans les régions basses où il participe à la transmission avec *An. funestus* et *An. nili* (*Figures 33 et 34*).

La répartition altitudinale d'*An. arabiensis* et du paludisme est un sujet de discussion qui reste d'actualité. À Addis-Abeba, cet anophèle ne se rencontrait que dans les quartiers bas de la ville vers 2 300 m où il était peut-être importé par le train ou les camions, à la gare routière. En revanche, à Akaki, à 25 km d'Addis-Abeba, il était bien implanté et prospérait entre 2 200 et 2 300 m d'altitude (Ovazza et Neri, 1955). Il est sûr que la limite des 2 000 m est franchie par *An. arabiensis* sur les hautes terres et la barre des

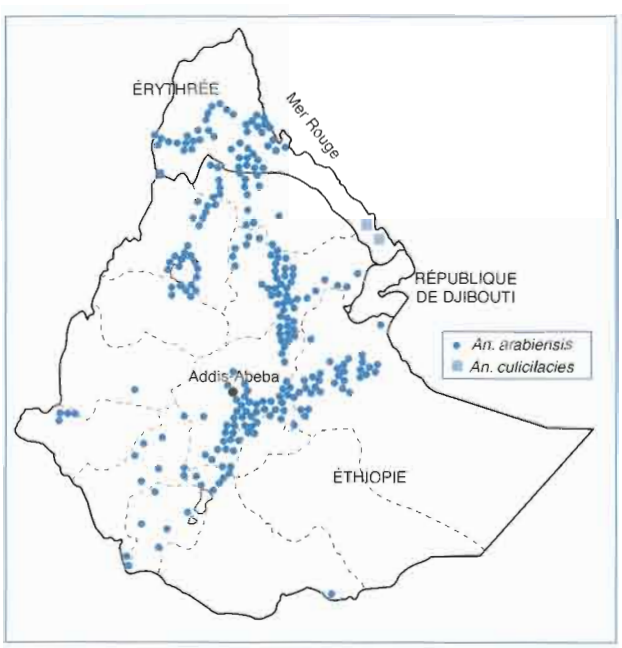


Figure 33. *Éthiopie et Érythrée : distribution d'*An. culicifacies *et d'*An. arabiensis *(d'après Cornos, 1967).*

2 400 m a été évoquée (Tula, 1993). C'était *An. arabiensis* qui avait été impliqué dans la grande épidémie de 1958 (Fontaine *et al.*, 1961) et dans la plupart des flambées sur les plateaux.

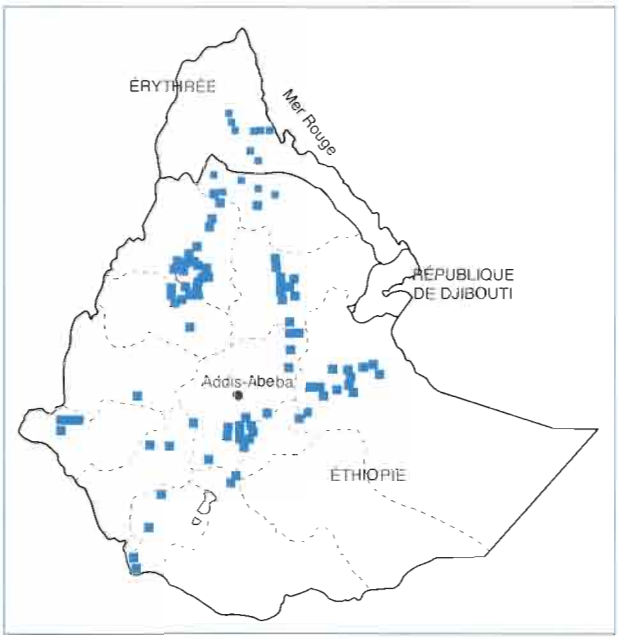


Figure 34. *Éthiopie et Érythrée : distribution de* An. funestus *(d'après Cornos, 1967).*

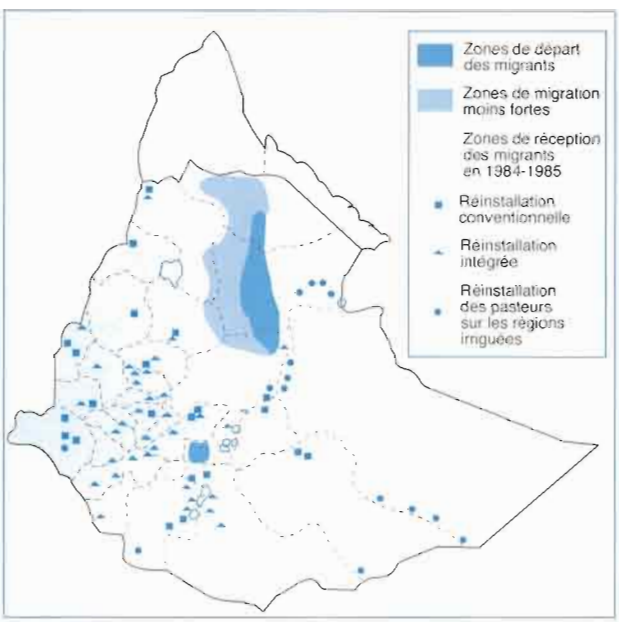


Figure 35. *Régions envoyant ou recevant des migrants pendant le programme de réinstallation en Éthiopie (1984/1985) (d'après Kloos, 1990).*

Les informations sur *An. funestus* sont assez limitées et peu précises. Cet anophèle monterait moins haut en altitude que l'espèce précédente et aurait une répartition en foyers (Chand, 1965). Il n'a été étudié qu'à Gambella, en plaine.

An. nili reste, apparemment, une espèce des basses terres (Krafsur, 1977).

An. pharoensis, très abondant et répandu dans tout le pays, a été cité par tous les auteurs pour son agressivité envers l'homme. Il avait été trouvé infecté par Ovazza et Neri (1955) et son rôle a été confirmé à Zwai, dans la vallée du Rift (SNLP d'Éthiopie, comm. pers.) avec un Is de 0,46 % et à Gambella (Nigatu *et al.*, 1992) avec un Is de 0,49 %. Dans cette région du globe, c'est bien un vecteur dont l'abondance compense la faible compétence vectorielle.

À Zwai, le niveau d'anthropophilie d'*An. arabiensis* était de 88 % chez les spécimens capturés dans les maisons et de 45 % chez ceux récoltés dans les étables ; pour *An. pharoensis* il était respectivement de 84 % et 9 % ; *An. funestus*, peu abondant (Adugna et Petros, 1996), se nourrissaient sur hommes pour plus de 80 %.

À Gambella, à la frontière du Soudan, la faune était peu différente de celle d'Afrique de l'Ouest : *An. wellcomei*, *An. pharoensis*, *An. nili* et *An. ziemanni* étaient tous exophiles, *An. arabiensis* et *An. funestus*, endophiles. Les Is étaient respectivement de 1,87 %, 1,23 % et 1,25 % pour *An. arabiensis*, *An. funestus* et *An. nili*. Le TIE était voisin de 10 par an dans la ville de Gambella, et de 100 dans les villages le long de la rivière (65 pi/h/an dues à *An. funestus*, 20,6 dues à *An. nili* et 10,9 dues à *An. arabiensis*). Dans la ville, 9,4 pi/h/an sur les 10 relevées étaient dues à *An. arabiensis*. La période de risque maximum était la fin de la saison des pluies, de septembre à novembre (Krafsur, 1977).

- *Problème des personnes déplacées*

En 1984-1985, plus de 600 000 personnes ont été victimes de la famine due à la sécheresse (*Figure 35*). Le gouvernement a établi un programme de réinstallation (*ressettlement*) dans les terres basses peu peuplées et en partie inoccupées. La plupart des migrants venaient des plateaux et furent alors confrontés à des pathologies nouvelles pour eux : paludisme, trypanosomiase, onchocercose, leishmaniose, etc. La mise en place de moyens de protection fut laborieuse et son efficacité laisse encore à désirer.

Les régions irriguées de la Rift Valley et en particulier des parties basses de l'Awash ont beaucoup souffert de l'expansion du paludisme suite à l'irrigation. Les pasteurs Afars de l'Awash Valley avaient depuis longtemps l'habitude d'estiver dans la montagne l'été pour fuir les moustiques et le paludisme (Kloos, 1990). Mais les nouveaux migrants étaient sérieusement touchés.

Depuis la décentralisation du pays en 1995, l'OMS a lancé un grand programme de moustiquaires imprégnées au Tigré et d'amélioration de la prise en charge des malades.

Érythrée

Colonie italienne au début du siècle, puis intégrée dans l'Afrique orientale italienne de 1936 à 1943, avant d'être une province de l'Éthiopie, l'Érythrée ne fut définitivement indépendante qu'en 1995. Aussi faut-il rechercher l'information épidémiologique sur ce pays, soit dans des articles italiens d'avant 1945, soit dans des travaux sur l'Éthiopie.

Les régions côtières et de basse altitude (< 400 m) du nord, autour de Massaoua étaient considérées comme méso-endémiques avec des IP de 30 % à 45 %, suivant les localités. De 400 à 900 m, le paludisme était hyperendémique (51 %) avec des indices spléniques très élevés (86 %). La région montagneuse au-dessus de 1 900 m et en particulier les environs de la capitale, Asmara (2 370 m), était considérée comme saine. Les remarques faites plus haut sur la forte dominance de *P. vivax* sont valables pour l'Érythrée, bien que Mara (1950) ait démontré que *P. falciparum* était largement dominant (> 70 %) dans les zones de développement économique où les IP variaient de 3 % à 22 %.

La côte de la mer Rouge, entre Massaoua et la République de Djibouti (côte Danakil) est semi-désertique et peu impaludée. Dans le port d'Assab, où l'approvisionnement en eau dépend de citernes, le paludisme semble être autochtone mais très rare (Vyslouzil, 1971).

Les cartes des anophèles de Giaquinto-Mira (1950), Chand (1965), O'Connor (1967) ainsi que de Burca et Shah (1943) font état de la présence d'*An. gambiae* (= *An. arabiensis*), d'*An. pharoensis* et d'*An. dthali* ; *An. funestus* n'est cité que sur une douzaine de larves capturées à 2 500 m et cette information demande à être confirmée. L'originalité de la faune érythréenne consiste en la présence d'*An. culicifacies* sur les côtes de la mer Rouge (Mara, 1950) ; cet anophèle avait été considéré comme une sous-espèce, *An. culicifacies adenensis*, puis comme une espèce, avant d'être à nouveau réintégré comme *An. culicifacies sp. A* (Gillies et Coetzee, 1987). C'est la seule partie du continent africain où se rencontre cette espèce asiatique qui se développe dans des réserves d'eau où son contrôle par le poisson larvivore *Aphanus dispar* avait été très encouragé par le Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale.

Le principal vecteur semble *An. arabiensis* avec un Is de 3 % (Mara, 1950). L'irrigation, dans les terres basses du nord-est, avait augmenté la transmission, soit sur place, soit avec l'importation de travailleurs.

République de Djibouti

Successivement dénommée Côte française des Somalis au début du XX^{e} siècle, puis Territoire français des Afars et des Issas à partir de 1960, la République de Djibouti acquit un statut d'indépendance à partir de 1975. Ce petit État de 23 000 km^2 (*Tableau I*), au débouché de la vallée du Rift et à l'intersection de la mer Rouge et du golfe d'Aden, est une plaine alluviale hérissée de massifs montagneux au nord (Moussa Ali 2 200 m, Dai 1 400 m). Des mares et lacs salés tapissent le fond de la dépression (lac Assab sursalé). Le pays qui comptait 15 000 habitants, pour moitié Somaliens (Issas) et Afars en 1901, atteint actuellement 600 000 âmes, avec un gros apport de réfugiés éthiopiens et somaliens fuyant les conflits armés et les disettes depuis 1965.

Les fièvres palustres furent signalées à Djibouti en 1901 (*Tableau XXII*), en particulier à Ambouli, dans la banlieue de la ville, sur le bord du « wadi ». En 1905, tout le territoire semblait impaludé (Bouffard, 1905). Vers 1910, il semble que le paludisme ait disparu et, jusqu'en 1973, c'était le seul pays de l'Afrique intertropicale considéré comme libre de la maladie. Tous les cas observés dans les centres de santé étaient alors importés, en particulier le long de la ligne de chemin de fer Djibouti - Diré-Daoua. Aucun vecteur n'était capturé sur le territoire par Courtois et Mouchet (1970) ; les seuls anophèles étaient *An. dthali*, très abondants dans les eaux légèrement minéralisées et *An. turkudi*.

En 1975, le retour du paludisme et de son vecteur *An. arabiensis* était confirmé dans les faubourgs de Djibouti, à Ambouli, où avait déjà été observée l'épidémie de 1901 (Carteron *et al.*, 1978). De 1973 à 1976, 191 cas autochtones furent signalés. En 1988 et 1989 se déclara une véritable épidémie de 3 000 cas, alors que le pays comptait 235 000 habitants ; plus de 50 % des cas apparaissaient chez des réfugiés (Louis et Albert, 1988). En 1991, le nombre de cas était passé à 7 500 (Rodier *et al.*, 1995). En 1999, la République de Djibouti semblait connaître la plus grosse épidémie de paludisme de son histoire. À l'hôpital

Tableau XXII. Cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* enregistrés à Djibouti (Rapport Service de Santé des Armées).

Année	Population estimée	Nombre de cas de paludisme recensés	Incidence %
1901	15 000	13	0,086
1963	> 30 000	14	0,046
1964		35	
1965		9	
1973	106 000	16	0,015
1974		28	
1975		96	
1976		51*	
1985	156 000	301	0,192
1986		425	
1988-1989	235 000	3 000	1,276
1991		7 338	
1993	300 000	4 770	1,590
1999	500 000	990 en 1 mois du 1 au 25 avril 1999	

* Données incomplètes

de la ville, du 1er au 25 avril 1999, 990 cas étaient confirmés ; des chiffres très voisins avaient été obtenus au cours du premier trimestre (Louis, 1999). Il ne s'agissait que des cas vus à l'hôpital, beaucoup de malades pratiquant une automédication sans aller dans les centres de santé.

Jusqu'à maintenant, le seul vecteur identifié reste *An. arabiensis* qui pullule dans toutes les collections d'eau et notamment les puits d'arrosage, les bassins, les citernes et les abreuvoirs de la région d'Ambouli, qui est fortement touchée (Carnevale, obs. pers. 1998).

Le paludisme, instable, semble très variable d'une année à l'autre. Les précipitations abondantes et inondatrices certaines années, au moins pendant quelques semaines, sont le plus souvent médiocres, quelquefois presque nulles la plupart des autres années. La question qui ne manque pas de se poser est de connaître les événements qui ont permis la réinstallation d'*An. arabiensis* après plus de cinquante ans d'absence. Personne ne semble s'être réellement posé la question, la plupart des experts se contentant de constater la présence de vecteurs et de compter le nombre de cas. Deux hypothèses méritent examen, à savoir :

- après 1970, de très nombreux forages ont été exécutés, à partir des nappes profondes, amenant de l'eau douce en surface, alors que, auparavant, la plupart des eaux de surface étaient légèrement minéralisées et hébergeaient seulement *An. dthali* ;
- y a-t-il eu une remontée de la nappe phréatique dans une région très mouvante au plan tectonique, amenant des eaux douces en surface ?

Il ne s'agit que de suggestions de travail car actuellement la question reste entière mais, au-delà de la République de Djibouti, se pose un problème bien particulier en ce qui concerne les facteurs de réémergence du paludisme.

Somalie

La République de Somalie est née en 1960 de l'union de l'ex-British Somaliland sous protectorat britannique depuis 1880 et de la colonie italienne de Somalia (depuis 1905). C'est un pays culturellement homogène, avec l'emploi généralisé de la langue somali, un Islam strict et une structure tribale. Ethniquement, les Somaliens, qui débordent de leur pays en Éthiopie, au Kenya et en République de Djibouti, ont été longtemps classés comme peuple hamitique avec toute l'imprécision qui s'attache à ce terme.

Tableau XXIII. Paludisme dans le nord de la Somalie (d'après Choumara, 1961).

Groupes d'âge	Examens de routine	
	Indice splénique	Indice parasitaire
0 à 11 mois	–	10,6 (47)
1 à 9 ans	14,7 (634)	9,3 (605)
Plus de 10 ans	4,8 (352)	6,1 (684)
Non classés	–	9,6 (728)
Moyennes et écarts-types	11,3 + 1	8,4 + 0,6

Dans le nord, une côte basse borde le golfe d'Aden, puis parallèlement à la côte, une série de collines sèches, le « Haud », de 500 à 2 000 m d'altitude, constitue l'ossature du pays ; elles s'abaissent ensuite au sud-ouest en rejoignant l'Ogaden éthiopien. Dans l'est et le sud, le plateau éthiopien se termine par des steppes arides, de moins de 200 m d'altitude, jusqu'à l'océan Indien. La plaine est drainée par la Juba, au sud et l'Uebe Shebelli, au centre, qui se perd dans des marais avant d'atteindre la côte.

La pluviométrie, très inégale suivant les années, se répartit en quatre saisons avec un maximum en septembre-novembre ; de 50 mm par an sur la côte nord semi-désertique, elle dépasse les 500 mm au sud sur la Juba.

Dans la partie nord (ex-Somaliland), le paludisme était absent ou très rare sur la côte, localisé jusqu'à une altitude de 500 m. Sur le piémont nord, entre 500 et 1 000 m, la maladie était endémique, avec des IP de 18 % chez les enfants ; c'est une région sillonnée de cours d'eau temporaires, qui forment des mares résiduelles en s'asséchant et sont très propices au développement d'*An. arabiensis* (Wilson, 1949). Le plateau du « Haud » qui atteint 2 000 m est sec ; depuis la fin de la guerre, des citernes – les « tanks » – approvisionnées par des camions ont été distribuées dans le Haud ; elles servent de gîtes à *An. arabiensis* ; des essais de lutte biologique par le poisson *Oreochromus spilurus* auraient été couronnés d'un certain succès et aurait éliminé le paludisme dans ce milieu bien particulier (Alio *et al.*, 1985). Le Haud est une région hypo-endémique (IP de 6 % à 10 %), sujette à des flambées épidémiques ; en 1951, l'une d'elles a provoqué 7 500 cas avec 1 % à 2 % de décès (Choumara, 1961) (*Tableau XXIII*). Dans les pâturages, au sud du Haud, entre 150 et 1 000 m (*grazing land*) le paludisme était rare (Wilson, 1949).

Dans le nord-est de la Somalie, en 1960, dans les régions de Mudugh et Migiurtinia, le système de « tanks à eau » n'avait pas été mis en place et l'épidémiologie, parmi les nomades, n'avait, semble-t-il, guère changé. Le paludisme était hypo-endémique ; à partir des points d'eau qui se formaient en saison des pluies, se produisaient des micro-épidémies saisonnières (Maffi, 1960). Les anophèles se reposaient dans les tentes des nomades.

Il n'y a guère d'information récente sur l'impact épidémiologique qu'ont pu avoir les nombreux forages dans des régions où la pluviométrie est inférieure à 200 mm (essentiellement en septembre-octobre).

Dans le sud du pays, le paludisme se concentrait en foyers hyperendémiques le long des rivières Uebi Shebelli et Juba, et éventuellement de leurs tributaires. En retrait des cours d'eau, dans les régions semi-arides, sévissait un paludisme saisonnier, instable hypo- ou méso-endémique. Dans le reste du pays, régnait une faible hypo-endémie (Anonyme, 1990). À titre d'information, dans l'ensemble des labora-

toires des centres de santé, sur 50 000 lames prélevées, 28 % à 30 % étaient positives.

Des épidémies se sont produites dans les camps de réfugiés de l'Ogaden, en 1988 et 1989 (Anonyme, 1990). Dans le camp d'Awdal près de Zeila (extrême nord), la prévalence était de 34 % à 74 %. À Berbera en 1986, on a signalé 600 morts sans préjuger des causes de mortalité.

An. arabiensis était le principal et souvent l'unique vecteur dans l'ensemble du pays. La présence d'*An. merus* à Mogadishio n'a pas été confirmée. *An. funestus* et *An. nili* ont été signalés dans le sud (Maffi, 1958).

Plateaux d'Afrique de l'Est

Caractères géographiques, climatiques et ethniques

Les plateaux d'Afrique de l'Est (Kenya, Ouganda, Tanzanie) constituent une entité géographique relativement bien délimitée, un quadrilatère qui s'étend des Grands Lacs à l'ouest, à l'océan Indien à l'est, du Soudan au nord au Mozambique au sud. On aurait pu y inclure le Rwanda et le Burundi, mais ils ont été traités avec l'Afrique centrale.

Alors que l'Afrique de l'Ouest peut être stratifiée, au plan climatique, en bandes longitudinales ouest-est parallèles à l'équateur, en Afrique de l'Est, les strates sont orientées nord-sud et sont parallèles à la côte de l'océan Indien :

- sur la côte est, une bande de végétation tropicale s'étend sur une profondeur de moins de 100 km ;
- en arrière de cette bande, entre 50 et 500 m d'altitude, s'étend une zone sèche de steppe arbustive, de 100 à 300 km, où les précipitations sont irrégulières. Les terribles sécheresses des années 1970 dans le Tsavo National Park du Kenya ont été marquées par une destruction massive de la végétation, notamment des baobabs, par les éléphants affamés. La même végétation se rencontre sur toutes les basses terres de Tanzanie ;
- les plateaux de 1 000 à 1 400 m, où la pluviométrie dépasse 1 000 mm, sont le domaine de la savane dans laquelle la grande faune abondait, il y a moins d'un siècle. Elle ne se rencontre plus que dans les parcs nationaux et les réserves. Ces plateaux viennent buter contre les massifs montagneux du sud-ouest de l'Ouganda (région de Kigezi), puis plus au sud contre la dorsale qui borde le lac Tanganyika, en Tanzanie ;
- les hautes terres, de 1 500 à 2 800 m, étaient couvertes de forêts et de prairies souvent marécageuses ; une grande partie a été défrichée pour faire place à la culture de la banane, du thé et autres plantes vivrières et industrielles ;
- les flancs des hautes montagnes, au-dessus de 2 800 m, portent une végétation montagnarde spécifique de la Région afrotropicale.

Ces successions d'étages climatiques et phytogéographiques se traduisent par une variété de faciès épidémiologiques où les vecteurs sont, pour l'essentiel, *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis* et *An. funestus*. Les autres espèces sont très localisées : *An. nili*, *An. moucheti*, *An. merus* ou d'importance secondaire : *An. pharoensis*, *An. rivulorum*.

Kenya

• *Épidémiologie*

Les grandes lignes de l'épidémiologie du paludisme au Kenya étaient déjà dessinées avant la Seconde Guerre mondiale. La côte de l'océan Indien et les plateaux du nord-ouest entre 1 100 et 1 300 m étaient considérés comme des foyers de forte endémicité. Dans les montagnes entre 1 500 et 2 400 m, des épidémies marquaient les années chaudes et pluvieuses (Garnham, 1945). Dans les steppes semi-arides du nord, les bouffées de paludisme suivaient les périodes de pluies excédentaires (Heisch, 1947). Ces schémas simples ont été graduellement affinés en fonction des caractéristiques géographiques des diverses régions du pays.

• *Régions hyperendémiques des plateaux*

Les plateaux, d'une altitude voisine de 1 200 m, sur lesquels repose le lac Victoria, sont une région de paludisme hyperendémique stable, non seulement au Kenya, mais en Ouganda et en Tanzanie. De 1976 à 1978, l'OMS implanta, dans les environs de Kisumu, un projet de lutte antipaludique basé sur des traitements intradomiciliaires avec un insecticide organophosphoré, le fénitrothion. Les résultats montrèrent que, en plus du coût prohibitif des traitements, il n'était pas possible d'interrompre totalement la transmission bien que les populations de vecteurs aient été drastiquement réduites (Fontaine *et al.*,1978). La mise en route du projet fut précédée d'une étude entomologique et épidémiologique qui faisait ressortir le caractère hyperendémique de la maladie (Rickmann *et al.*, 1972). Pendant la période de *pre-spraying*, le taux journalier d'inoculation parasitologique était de 0,00958 chez les jeunes enfants ; après traitement, il tomba à 0,00037, soit trente fois moins (Fontaine *et al.*, 1978).

Une étude plus récente confirma les résultats d'avant 1978. Les IP des enfants variaient de 85 % chez les jeunes de 1 à 4 ans à 60 % chez ceux de 10 à 14 ans. La prévalence des fortes parasitémies décroissait de 37 % à 1 % dans les deux groupes précités. Les manifestations cliniques qui atteignaient 20 % chez les bébés de 12 à 23 mois n'étaient plus que de 0,3 % chez les enfants de 10 à 14 ans. Le pourcentage des anémies, de 55 % chez les nourrissons de moins de 1 an, diminuait graduellement jusqu'à 10 ans. Les enfants de moins de 5 ans et surtout de moins de 2 ans constituaient le principal groupe à risque (Bloland *et al.*, 1999) (*Figures 36 et 37*).

Dans la même région, les enfants de moins de 10 ans étaient à l'origine de 72 % des infections des anophèles contre 12 % pour ceux de 10 à 21 ans et 16 % pour les adultes. Les enfants de 1 à 10 ans constituaient donc le principal réservoir d'infections. Aucun bébé de moins de 1 an ne fut infectieux (Githeko *et al.*, 1992).

• *Régions côtières*

Dans la région de Kilifi (60 km au nord de Mombasa), la prévalence parasitaire chez les enfants de 0 à 9 ans était de 34 % : la transmission était saisonnière et le TIE inférieur

à 10 pi/h/an. Les pics d'incidence des cas graves se présentaient comme de mini-épidémies discrètes concentrées dans certains sites mais la prévalence dans l'ensemble de la communauté ne variait pas (Snow *et al.*, 1993, 1998a). Le nombre de cas graves semblait corrélé à la pluviométrie, donc à la transmission, mais il n'y avait pas de différence statistique entre la répartition des cas graves et des cas simples. La présence d'une forte densité de population dans les 250 mètres autour d'une maison semblait diminuer le risque de cas grave (dilution des piqûres ?). Le risque était aussi diminué par l'emploi des « fumigants » et des aérosols insecticides. Au plan épidémiologique, la rationalité de la prise en compte séparée des cas graves et des cas simples n'est pas évidente puisque la transmission reste identique dans les deux cas.

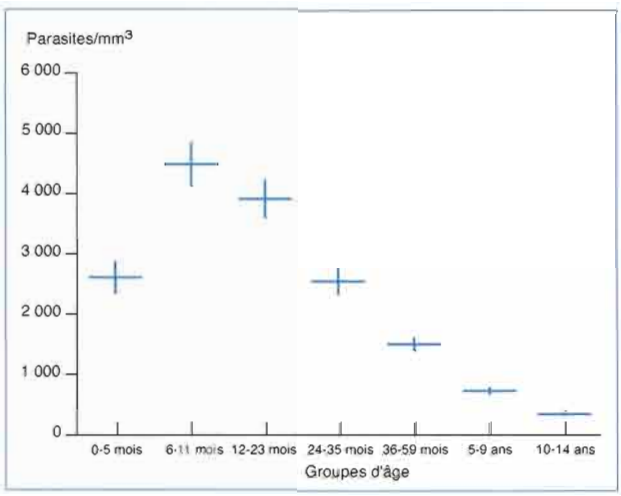


Figure 36. Moyenne géométrique des densités parasitaires par groupes d'âge sur les pateaux de l'Ouest-Kenya (d'après Bloland et al., *1999).*

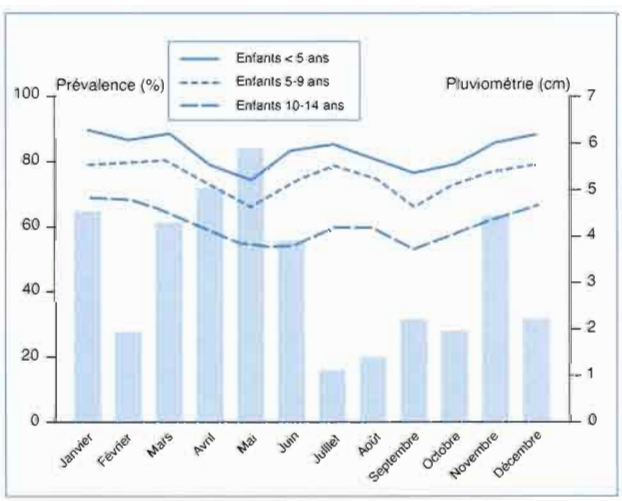


Figure 37. Prévalence parasitaire sur les plateaux de l'Ouest-Kenya (d'après Bloland et al., *1999).*

La côte kényane au sud de Malindi était considérée comme méso- ou hyperendémique (Subra, comm. pers., 1975).

• *Épidémies de montagne*

À **Nairobi**, le paludisme s'était manifesté dès la création de la ville en 1907. En 1908, 787 cas avec 28 décès étaient rapportés ; sur 700 Européens, 10 % étaient touchés. En 1913, une sérieuse poussée épidémique faisait 14 000 victimes avec 60 décès. Pendant la guerre de 1914-1918, *P. vivax* fut importé par les troupes indiennes puis disparut spontanément. En 1938, la prévalence de *P. falciparum* chez les enfants africains atteignait 30 %. Après 1940, suite à l'extension de la ville et aux travaux d'urbanisation, le paludisme disparut de Nairobi (Symes, 1940). L'Is du vecteur, probablement *An. arabiensis*, était très faible, 0,5 %, malgré une prévalence élevée du parasite (Roberts, 1949).

Dans les **montagnes du sud-ouest du Kenya**, considérées comme libres de paludisme, une épidémie fut observée à Londiani, près d'un camp militaire, entre 2 500 et 2 600 m d'altitude, et dura trois ans ; la plupart des cas se manifestaient de mai à juillet et disparaissaient en août, ce qui correspondait à la fois au pic, puis à la disparition d'*An. gambiae s.l.* pendant l'hiver austral. Il s'agissait d'épisodes localisés dans le temps et l'espace, du fait de la répartition du vecteur et de sa courte période d'activité. L'abri que fournissaient les habitations, où la température était de 3 °C à 5 °C supérieure à la température extérieure, permettait à *An. gambiae* d'assurer le cycle sporogonique de *P. falciparum* dans des régions où il n'aurait pu se réaliser à l'extérieur (Garnham, 1945, 1948).

Sur le **plateau Nandi**, à Kericho, *An. funestus* apparaissait comme le principal vecteur (avec un Is de 1,7 %) alors qu'*An. gambiae* n'était pas infecté. La prévalence plasmodiale globale était de 7 % en mai contre 38 % en septembre (Heisch et Harper, 1949).

Au début du siècle, le plateau Nandi était considéré comme particulièrement sain. Le paludisme y aurait été introduit par des soldats de retour de la guerre en 1918-1919. Si personne ne conteste les faits, il ne faut pas oublier que les vecteurs devaient être présents au moins une partie de l'année pour assurer une transmission autochtone. Depuis lors, le paysage a changé avec la déforestation. Les vecteurs se seraient graduellement adaptés à l'environnement du plateau Nandi (Matson, 1957) (*Tableau XXIV*).

Au début des années 1960, dans une zone de 120 000 habitants, située entre 1 800 et 2 300 m d'altitude, autour de Kericho, sur le plateau Nandi, le principal vecteur était *An. gambiae s.s.*, dont le pic se situait en mai-juin ; *An. funestus* était peu abondant. D'après l'enquête de pré-traitement, le paludisme chez les enfants de 1 à 10 ans était devenu méso-endémique, voire hyperendémique (IP de 78 %), dans certains sites exposés. Il n'y avait pas de réduction de la prévalence chez les adultes, ce qui signait la faible immunité de la population. L'opération de lutte basée sur les pulvérisations intradomiciliaires de DDT, en 1960, fut effi-

cace car le paludisme resta silencieux jusqu'en 1980 (Malakooti *et al.*, 1998).

À partir de 1990 et jusqu'en 1997, 704 décès (dont 30 % dus au paludisme) furent notifiés à l'hôpital de Kericho. Pendant la même période, le nombre des ouvriers des plantations de thé, victimes de paludisme clinique, atteignait 50 %.

La réémergence du paludisme ne serait pas due à une augmentation de température mais à un changement d'environnement, en particulier à la déforestation, ainsi qu'à la dégradation des systèmes de soins, amplifiée par la résistance de *P. falciparum* aux médicaments et aussi à l'abandon des traitements intradomiciliaires au DDT (Malakooti *et al.*, 1998).

Dans le district d'Uasin Gishu, une épidémie se manifesta en mai-juin 1993, entre 1 500 et 2 100 m d'altitude ; elle s'étendit plus ou moins aux régions montagneuses du sud-ouest du Kenya. À l'hôpital d'Eldoret, au cours des neuf premiers mois de l'année, 2 195 malades furent admis pour paludisme et 146 en moururent (taux de létalité de 6,6 %). Plus que d'une épidémie, il semble s'agir d'un pic saisonnier (Some, 1994) (*Tableau XXV*).

Une revue récente d'Oloo *et al.* (1996) résume la situation du paludisme dans le sud-ouest du Kenya :
- de 1 100 à 1 300 m, paludisme stable hyper- ou holo-endémique ;
- de 1 300 à 1 700 m, paludisme saisonnier, de stabilité intermédiaire, méso-endémique avec des prévalences de 30 % à 50 % ;

Tableau XXIV. Prévalence plasmodiale sur le plateau Nandi, Kenya, avant la campagne des pulvérisations intradomiciliaires (Roberts, 1964).

Localités enquêtées	Enquêtes 1951				Enquêtes 1952			
	Mois	Prévalence par groupe d'âge			Mois	Prévalence par âge		
		0-10	11-20	> 21		0-10	10-20	> 21
Arwos	Février	5	4	6				
	Août	58	–	45				
Kapkangani	Février	12	8	6				
	Septembre	–	56	45				
Serem	Mars	41	24	6	Novembre	31	–	–
	Juin	50	43	54				
Chepterit	Octobre	3	–	6	Avril	10	–	–
Kibwareng	Octobre	47	36	13	Avril	77	33	18
Kaptumo	Septembre	33	–	–	Mai	14	–	–
Kaibo	Septembre	10	14	14				
Chepterwa	Septembre	76		46				
Kesengei					Novembre	34		
Kaptkolei					Novembre	15	10	6

Tableau XXV. Admission et décès, avant et après l'épidémie de paludisme de 1993 d'Eldoret, Kenya (d'après Some, 1994).

	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Total 9 mois
Toutes admissions	1 251	1 888	1 500	1 314	1 585	2 200	1 599	1 606	1 580	14 523
Admissions pour paludisme	76	119	152	110	153	922	364	184	115	2 195
Total décès	21	39	33	50	48	85	43	46	38	403
Décès par paludisme	5	6	10	6	10	64	20	16	9	146
Proportion de mortalité par paludisme	23,8	15,4	30,3	12,0	20,8	75,3	46,3	43,8	23,7	36,2
Taux létalité (%)	6,6	5	6,6	5,5	6,5	6,9	5,5	8,7	7,8	6,6

- de 1 700 à 2 300 m, paludisme instable et épidémique après les fortes pluies et durant les années « chaudes ».

P. falciparum était à l'origine de 90 % des infections, *P. malariae* de moins de 10 %, *P. ovale* était rare et *P. vivax* exceptionnel.

Sur le plateau, le TIE atteignait 300 pi/h/an au-dessous de 1 300 m. Seuls 30 % des cas cliniques furent confirmés microscopiquement. La résistance à la chloroquine (RII et RIII) atteignait 75 %. Plus de 30 % de décès se produisaient chez des sujets traités à la chloroquine contre 10 % chez des sujets traités au SP. L'artémisinine, l'halofantrine et la méfloquine gardaient toute leur valeur. Les **résistances aux médicaments** ont une grande responsabilité dans la **gravité** du paludisme sur les **hautes terres du Kenya** (Shanks *et al.*, 2000).

• *Épidémies des zones semi-arides et influence d'El Niño*

Dans les régions semi-arides du nord-est du Kenya, peuplées surtout de nomades Somalis, les pluies peu abondantes (306 mm en moyenne) et irrégulières d'une année à l'autre, tombent de mars à mai et d'octobre à décembre. En 1930, après de fortes pluies, toutes les populations des campements souffraient de paludisme. En 1947, après un épisode pluvieux, plus de 25 % de la population de plusieurs campements étaient infectés. À Buna, la prévalence globale de 6 % caractérisait une situation hypo-endémique (Heisch, 1947). Les Somalis ne présentaient pas d'immunité. En 1961-1962, après les inondations de la Tana River, l'hôpital de Wajir avait vu le nombre de ses consultants augmenter de 70 %.

En 1996 et au début de 1997, la sécheresse avait détruit toutes les récoltes. À partir d'octobre 1997, le déclenchement de l'épisode El Niño (*voir la partie* « Dynamique spatiotemporelle du paludisme ») se traduisit par des pluies torrentielles d'octobre 1997 à janvier 1998 ; le pic fut atteint en novembre avec 489 mm. Ces pluies et les inondations détruisirent le réseau routier, noyèrent 80 % des chèvres et 50 % des chameaux ; la population migra vers les zones exondées. L'épidémie se déclencha à la fin de décembre pendant les vacances de Noël alors que les personnels des services de santé étaient absents. Ce n'est qu'en février 1998 que le paludisme fut identifié comme agent de l'épidémie (Brown *et al.*, 1998). L'hôpital de Wajir traita 20 000 des 60 000 cas estimés. L'incidence du paludisme, en trois mois, avait été de 33 ‰. La mortalité totale aurait été de 7,2 ‰ par jour, au pic de l'épidémie (Allan *et al.*, 1998). Le seul vecteur identifié fut *An. arabiensis* (*Figure 38*).

L'effet de l'épisode de l'ENSO (*El Niño southern oscillation*) se fit sentir sur la presque totalité du Kenya, de l'Ouganda et du sud de la Somalie et de l'Éthiopie en 1997-1998.

• *Entomologie, taxonomie et écologie*

Au Kenya, la quasi-totalité de la transmission du paludisme est assurée par *An. funestus* et par trois espèces du complexe *An. gambiae* : *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis* et *An. merus*. *An. pharoensis* n'a qu'un rôle localisé.

An. merus, espèce halophile, était localisée en quelques points de la côte kenyane dont elle ne s'éloignait guère (Mosha et Subra, 1982). À Jumbo, elle représentait 96 % des espèces du complexe avec *An. arabiensis* (2,5 %) et *An. gambiae s.s.* (0,8 %). C'était un vecteur de paludisme et de filariose de Bancroft apparemment peu performant (Mosha et Petrarca, 1983).

An. gambiae s.s. et *An. arabiensis* étaient sympatriques, en proportion très variable sur la plupart du territoire, à l'exception des hautes terres, au-dessus de 1 600 m, où *An. gambiae s.s.* était seul présent, et des régions semi-arides du nord et du nord-est où c'est *An. arabiensis* qui était seul représenté. Dans le sud-ouest du Kenya, on a pu établir la distribution de chaque espèce du complexe et d'*An. funes-*

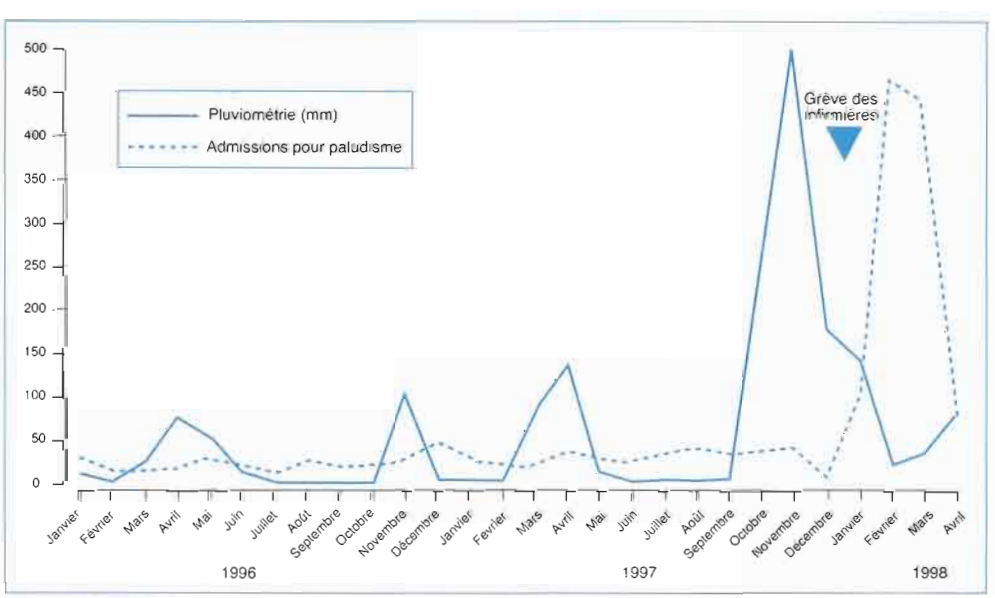


Figure 38. *El Niño et l'épidémie de janvier 1998 dans le nord-est du Kenya (d'après Brown et al., 1998).*

tus en fonction de l'altitude et des caractéristiques écologiques de la région (White, 1972 ; Joshi *et al.*, 1975) (*Tableau XXVI*).

L'étude des gîtes larvaires à *An. arabiensis* a permis d'établir des tables de vie ; la mortalité, de l'éclosion de l'œuf à l'émergence de l'adulte, était de 98 %. Cette mortalité était constante à tous les stades dans les rizières alors qu'elle était augmentée, au cours des derniers stades larvaires, dans les collections d'eau de pluie du fait d'un intense parasitisme des larves par une microsporidie du genre *Coelomomyces* (Service, 1977).

An. funestus est, dans le sud-ouest du Kenya, l'espèce dominante dans les roselières du bord du lac Victoria, ainsi que dans les zones marécageuses du plateau entre 1 200 et 1 300 m. En montagne, il avait été considéré comme le principal vecteur avant que cette place ne revienne à *An. gambiae s.s.* Dans les régions sèches, il se raréfie considérablement, au point d'être absent au nord-est du Kenya.

La pisciculture, introduite dans le district de Nyanga, en 1958, mal gérée, a abouti à une prolifération d'*An. gambiae s.l.* puis d'*An. funestus* à mesure que la végétation se développait dans les bassins d'élevage ; *An. funestus* constituait 83 % des culicidés autour des bassins ; contrairement à ce qui a pu être écrit, les Tilapia ne sont pas prédateurs des larves d'anophèles (Lockhart *et al.*, 1969).

Le rôle des rizières dans le développement d'*An. arabiensis* (45 %), puis d'*An. funestus* (6 %) et d'*An. pharoensis* a fait l'objet de nombreuses études (Surtees, 1970 ; Chandler et Highton, 1975 ; Chandler *et al.*, 1975b, 1976 ; Mukiama et Mwengi, 1989), peu conclusives au plan épidémiologique.

Au Kenya central, où les pluies succèdent à l'irrigation, le rôle, si souvent contesté, d'*An. pharoensis* est attesté par un Is de 1,3 %, par recherche de l'antigène circumsporozoïtique et de 0,68 % par dissection, alors que les *An. funestus* issus des mêmes biotopes ont un Is, respectivement, de 1,7 % et 1,2 % (Mukiama et Mwangi, 1989).

Le rôle des maisons comme lieux de repos privilégiés et protégés a été signalé plus haut. Il faut rajouter l'importance des greniers à mil dans lesquels *An. arabiensis* est plus fréquent que dans les maisons, à l'inverse d'*An. gambiae s.s.* (Clarke *et al.*, 1980).

• *Transmission*

Dans les montagnes du sud-ouest du Kenya, les TIE étaient de 29 pi/h/an pour *An. gambiae s.s.* et 17 pi/h/an pour *An. funestus* dus à des Is de 6,3 % et de 9,5 % respectivement. La transmission restait pourtant limitée à proximité des gîtes larvaires (fonds de vallées). La présence de 55 % de cas asymptomatiques parmi les porteurs de parasites montrait une tendance vers la stabilité (Shililu *et al.*, 1998).

Dans la région de Kisumu, après l'arrêt de la campagne de lutte, en 1980 les Is étaient respectivement de 9,6 %, 0,4 % et 6,1 % pour *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis* et *An. funestus* (Taylor *et al.*, 1990). Cette très grande différence des Is des deux espèces du complexe *An. gambiae* confirme la compétence vectorielle plus faible d'*An. arabiensis* (Lemasson *et al.*, 1997).

Dans la région sèche du lac Baringo (pluviométrie de 500 à 600 mm), dans la vallée du Rift, le TIE était de 14 à 16 pi/h/an pour *An. gambiae s.l.* (probablement *An. arabiensis*) et de 3,5 pi/h/an pour *An. funestus*. Dans un groupe d'enfants de 5 à 9 ans, chaque sujet recevait une piqûre infectée d'*An. gambiae* tous les 5,3 jours et une piqûre infectée due à *An. funestus*, tous les 47 jours en octobre (Aniedu, 1997).

• *Cartographie du paludisme et prédiction des épidémies*

Le nombre des épidémies (ou des poussées saisonnières) de paludisme a augmenté considérablement au Kenya au cours des douze dernières années pendant lesquelles quinze épisodes épidémiques ont été relevés. La prévalence du paludisme est alors passé de 20 % à 60 % et le nombre de décès des sujets atteints de cette maladie a atteint 7,5 % dans les centres médicaux. Le problème posé aux services médicaux est de savoir où et quand les épidémies vont se produire.

Dans les zones arides du nord-est, les poussées de paludisme se produisent habituellement de juillet à août après les pluies. Mais lors des événements d'El Niño de 1997-1998, de fortes pluies se sont produites d'octobre à janvier, provoquant l'épidémie de décembre 1997 à mars 1998, soit un à deux mois après l'acmé des précipitations. Ce phénomène déplaçait donc la saison épidémique de six mois. Il semble que, dès mai 1997, on aurait pu prédire avec six

Tableau XXVI. Répartition du complexe *An. gambiae* et d'*An. funestus* dans le sud-ouest du Kenya (région de Kisumu et plateau Nandi).

Biotopes	*An. gambiae s.s.*	*An. arabiensis*	*An. funestus*
Bords du lac Victoria, 1 200 m	Très rare	Peu abondant	Très abondant
Plateau non irrigué, 1 200 m	Rare	Très abondant	Très abondant – dominant
Plateau irrigué, 1 200 m	Absent	Très abondant	Très abondant
Piémont, 1 300-1 600 m	Dominant mais peu abondant	Très minoritaire	Pas mentionné
Montagne > 1 600 m	Abondant	Absent	Présent par places

mois d'avance, les événements de l'ENSO, mais on en avait mésestimé l'ampleur, considérant que l'année s'annonçait bonne pour les récoltes.

Dans les montagnes du sud-ouest du Kenya, des épidémies seraient à redouter lorsque la température (≥ à 18 °C) augmenterait de 3 °C et que la pluviométrie mensuelle serait supérieure à 150 mm, à 1 500 m d'altitude (Githeko et Ndegwa, 2001). On obtient un signal simple mais qui n'est prévisionnel qu'à très court terme lorsque les éléments déclenchant la montée de la transmission sont en place. Le temps nécessaire pour mettre en place les mesures de prévention est alors souvent trop court. Il faut remarquer que, à l'opposé des périodes épidémiques, se produisent, certaines années sèches, de véritables déficits de transmission pendant lesquels l'immunité, même limitée, a tendance à s'estomper, augmentant peut-être les risques d'épidémies ultérieures.

L'humidité du sol est considérée comme un meilleur « prédicteur » de la densité des moustiques que la pluviométrie elle-même (Patz *et al.*, 1998). On pourrait prédire le nombre théorique de piqûres d'*An. gambiae* que recevrait un individu en un lieu donné et à une période donnée, à partir de l'humidité du sol. La variabilité de la densité de piqûres dépendrait pour 45 % de l'humidité et pour 8 % des précipitations. La corrélation avec la température est moins sûre. Ces modèles ne sont prédictifs qu'a très court terme.

Au Kenya, on a pu, du fait de la variabilité de la température et/ou de la pluviométrie, identifier des **régions de paludisme instable** qui hébergent huit millions de personnes, et des **régions de paludisme stable**. Ces dernières ont été classées en trois catégories suivant la prévalence plasmodiale des enfants de moins de 9 ans : faible endémicité avec des IP inférieurs à 20 %, intermédiaire avec des IP de 20 % à 70 %, forte avec des IP supérieurs à 70 %. Le modèle a été appliqué aux données de télédétection en utilisant un Système d'information géographique (SIG). Les données sur la mortalité et la morbidité ont été obtenues par toutes les sources disponibles (Snow *et al.*, 1998b). C'est ainsi que ces auteurs ont calculé que soixante-douze enfants de moins de 5 ans mouraient chaque jour de paludisme au Kenya et que quatre cents développaient des formes cliniques. Le taux de létalité des cas de paludisme, obtenu d'après les statistiques des centres de santé, est un des plus élevés jamais rapportés.

Les énormes possibilités de la télédétection, couplées avec les SIG, ont incité plusieurs auteurs à produire des **cartes épidémiologiques à grande échelle**, ajustées en fonction des saisons. La détermination des zones à risque suivant les saisons ne fait souvent que conforter des informations disponibles depuis longtemps (Hay *et al.*, 1998). Une carte de la transmission au Kenya reprend la classification de Snow *et al.* (1998b) des zones d'endémicité (Omumbo *et al.*, 1998) dans le cadre du projet ARMA (*Atlas of the Risks of Malaria in Africa*). Ces cartes donnent une photographie instantanée mais ne sont pas des outils prédictifs (*voir la Figure 1, page 50*).

Une carte à grande échelle de la région de Kisumu fait figurer, côte à côte, les maisons et les édifices publics avec les gîtes larvaires importants des anophèles, positionnés par GPS (Hightower *et al.*, 1998). Il est apparu que, dans une aire réduite d'une zone stable, la distance de la maison au gîte n'influait pas sur le nombre d'anophèles dans les maisons ; mais sur les cartes ne figurent pas les gîtes pluviaux à *An. gambiae*, de petite taille et très nombreux en saison des pluies, qui sont les meilleurs pourvoyeurs d'anophèles.

Actuellement, un gros effort de recherches sur le paludisme est effectué au Kenya pour adapter les techniques de pointe aux réalités du terrain et les intégrer avec les techniques conventionnelles.

Ouganda

- *Régions naturelles et endémicité*

L'Ouganda, pays enclavé, présente une grande variété épidémiologique qui reflète celle des paysages (McCrae, 1975). Dans les savanes arborées et les mosaïques forêts-savanes au nord et à l'ouest du lac Victoria, le paludisme est hyper- ou méso-endémique (1 100-1 300 m d'altitude) ; toutes les savanes du nord du pays sont hyperendémiques. À l'ouest, au bord des grands acs (lac Edouard, lac George, lac Albert) sur la branche occidentale de la Rift Valley, entre 900 et 1 300 m, le paludisme est hyperendémique, mais devient rapidement méso-endémique entre 1 300 et 1 500 m. On a longtemps considéré qu'il n'y avait plus de paludisme endémique au-dessus de 1 500 m, dans le sud-ouest, à l'exception de quelques foyers au bord des lacs (lac Bunyoni). Cette opinion est en train de changer car les cas de paludisme sont de plus en plus nombreux dans les centres de santé des montagnes du sud-ouest à 1 800 m d'altitude et plus particulièrement sur les pentes du Ruwenzori et de l'Elgon. Cette tendance correspond à la forte poussée démographique et en corollaire à la mise en culture de nouvelles terres.

La carte de McCrae (1975), bien que demandant quelques réajustements, constitue une bonne base d'appréciation de l'endémicité dans les diverses régions du pays (*Figure 39*).

- *Vecteurs*

Une des premières études des vecteurs en Ouganda est due à Gibbins (1932). *An. gambiae*, alors *An. costalis*, était le principal vecteur avec des Is très élevés, de 14 % à 25 % à Kampala, alors que cette espèce n'était pas infectée à Fort Portal (altitude 1 500 m). Les Is d'*An. funestus* étaient de 13 % à 17 % à Kampala et de 1,4 % à Fort Portal. L'Is d'*An. moucheti* variait de 1,6 % à 4,3 % ; celui d'*An. pharoensis* était de 0,7 % et celui d'*An. hancocki* de 0,2 % dans le centre-sud du pays.

Suite au démembrement du complexe *An. gambiae*, trois espèces ont été identifiées en Ouganda : *An. gambiae s.s.* dans les régions humides au bord du lac Victoria (Onori et Benthein, 1969) et seule espèce du complexe dans les régions

d'altitude du sud-ouest (Mouchet *et al.*, 1998) ; *An. arabiensis* dans toutes les zones de savanes plus ou moins sèches du nord (Onori, 1969 ; McCrae, 1975) ; *An. bwambae*, espèce endémique de l'Ouganda décrite par White (1985) dont les larves se développent dans des sources minéralisées du Semliki National Park (Harbach *et al.*, 1997) ; bien que très abondante dans le district de Bwamba et partiellement anthropophile, cette espèce ne semble pas jouer de rôle dans la transmission ; cependant sur 278 dissections, deux spécimens hébergeaient des sporozoïtes.

Goma (1960a et b) avait montré qu'*An. gambiae* ne se développait pas dans les marais à papyrus qui tapissaient les fonds de vallées d'altitude. Il semble qu'*An. funestus* fasse de même, alors qu'il est très abondant dans les roselières, comme près du lac Bunyoni. McCrae (1975) a montré que les papyrus sécrètent une huile essentielle qui forme un film iridescent à la surface des marais, empêchant la respiration des larves de moustiques.

• *Épidémiologie régionale*

Dans l'optique de l'éradication du paludisme, des études épidémiologiques régionales avaient été lancées par l'OMS à la fin des années 1960. Cet ambitieux programme ne fut pas réalisé mais les travaux qui furent menés jusqu'en 1967 apportèrent de précieuses informations sur le paludisme dans les diverses régions d'Ouganda.

Dans le district de Karamoja, région de savanes, d'une altitude de 1 000 à 1 400 m, dans le nord-est, à la frontière avec le Kenya, le paludisme était méso-, hyper- ou holo-endémique, suivant la proximité des sources de vecteurs (Onori, 1969). Chez les écoliers de 5 à 15 ans, l'IP variait de 10 % à 94 % . Bien que la transmission soit perceptible pendant toute l'année, les fluctuations saisonnières étaient très marquées. Le seul vecteur cité était *An. arabiensis* avec un Is de 3 % pendant les pluies et de 1 % en période sèche (*Tableau XXVII*).

P. malariae avait été soupçonné d'être responsable d'idiopathies graves par Jeliffe (*in* Onori, 1969) qui lui attribuait 75 % des cas de paludisme. Cette estimation a été très fortement revue à la baisse par Onori (1967a). Mais *P. malariae* était tout de même présent dans 30 % des lames positives. Le pourcentage de *P. ovale* était stable entre 1 % et 2 % (Onori, 1967b).

Dans le district de Busoga, au centre sud, limité par le lac Victoria, le Nil et le lac Kyoga, d'une altitude moyenne de 1 100 à 1 200 m, couvert d'une mosaïque forêts-savanes, de savanes arborées et de cultures, le paludisme était hyper- ou holo-endémique le long des lacs et méso-endémique entre les lacs. Cette différence d'endémicité ne s'expliquait ni par le climat, ni par la végétation homogène. Les IP moyens étaient de 52 % chez les enfants de 2 à 4 ans, de 47 % chez les 10-14 ans et de 17 % chez les adultes. Les vecteurs étaient *An. gambiae s.s.* avec un Is de 0,15 % à 1,4 % et *An. funestus* avec un Is de 1 % (Onori et Benthein, 1969). Le district de Busoga fut victime, à partir des années 1975, d'une épidémie très sérieuse de maladie du sommeil due à *Trypanosoma rhodesiense*, bien contrôlée par le piégeage des mouches tsé-tsé (Lancien, 1991).

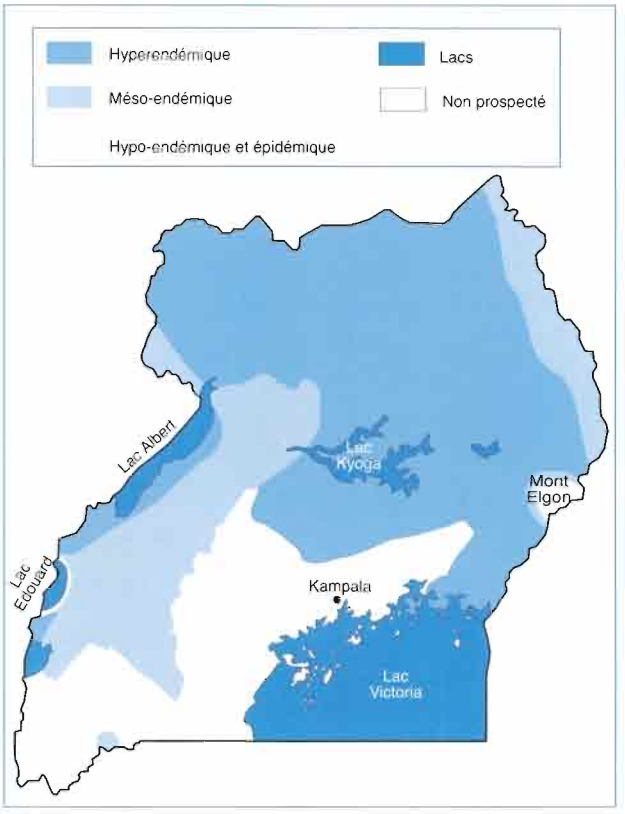


Figure 39. *Ouganda. Niveaux d'endémicité (d'après McCrae, 1975).*

Dans le district de Masaka à l'ouest du lac Victoria, à la frontière de Tanzanie (altitude 1 100 à 1 450 m), le paludisme a été suivi en 1960 et 1961 dans deux *counties**. À Rakai, région de savane où l'habitat est très dispersé, l'endémie oscillait entre hyper- et méso-endémie. À Buddu, région très cultivée, à forte densité de population, la situation était méso-endémique (*Tableau XXVIII*) (Zulueta *et al.*, 1963). La succession de deux années, 1960 et 1961, à fort déficit pluviométrique, avait probablement contribué à maintenir les indices paludométriques au-dessous de leur niveau habituel. Dans ce district situé sous l'équateur, l'intérêt de l'étude a été de montrer que les indices paludométriques pouvaient varier de façon importante de l'hyper- à la méso-endémie en fonction de la densité de l'habitat et des surfaces cultivées. C'est dans une partie de ce district que fut développé un projet d'étude de traitement domiciliaire par un insecticide organophosphoré, le malathion (trois cycles par an) ; dans la partie centrale de la zone d'es-

* Le comté (*county*) est la division administrative de l'Ouganda, entre la paroisse (*parish*) et le district.

Tableau XXVII. Résultats des enquêtes paludométriques chez les écoliers de 5 à 15 ans, district de Karamoja, Ouganda, mai-juillet 1965 (Onori, 1969).

Localité	Nbre examinés	Indice splénique	Indice plasmodique	Indice gamétocytaire
Moruita	78	57,7	38,5	9,0
Loro	90	32,2	10,0	1,1
Namalu	102	68,6	71,6	18,6
Lolachat	70	73,0	50,0	1,4
Lorengedwat	78	79,5	53,0	41,1
Moroto	160	45,0	20,6	5,0
Nyakwei	85	85,0	94,1	34,1
Atunga	72	62,5	70,8	27,8
Alerek	52	90,4	94,2	48,1
Panyangara	90	70,0	50,2	21,1
Kapelimoro	66	66,7	72,7	25,8
Kacheri	35	94,3	74,3	28,6
Karenga	200	76,0	60,0	19,5
Nalakas	58	62,1	44,8	12,1
Loyoro	64	21,9	15,6	3,1
Total	1 300	64,0	51,5	16,5

Tableau XXVIII. Prévalence du paludisme dans la région de Masaka, Ouganda (d'après Zulueta *et al.*, 1963).

	Région de Rakai (1959)							Région de Kyanamakuka (1959)						
Classe d'âge	**Effectif n**	*P. falciparum*	*P. malariae*	Gamétocytes	Mélange	Total parasites	IP	**Effectif n**	*P. falciparum*	*P. malariae*	Gamétocytes	Mélange	Total parasites	IP
0-11 mois	37	10	2	5	1	11	29,6	42	4	2	2	1	5	11,9
12-23 mois	21	9	6	8	2	13	61,9	31	5	5	6	1	9	29,0
2-4 ans	9	4	1	1	1	4	44,5	41	12	9	10	4	17	41,
5-9 ans	64	31	5	10	1	35	54,7	143	40	6	13	3	43	30,1
10-14 ans	134	49	8	15	1	56	41,8	186	28	4	7	–	32	17,2
15-19 ans	31	8	1	5	–	9	29,0	8	1	–	–	–	1	12,7
> 20 ans	49	4	–	–	–	4	8,2	1	1					
Total	345	115	23	44	6	132	38,5	452	90	26	38	9	107	23,7

sai, l'arrêt de la transmission du paludisme fut obtenu temporairement au moins (Najera *et al.* 1967).

La **région de Kigezi**, souvent citée dans la littérature sur le paludisme, comprenait tout le sud-ouest de l'Ouganda, depuis le lac Edouard jusqu'à la frontière du Rwanda. Elle a été divisée en quatre districts : Kabale, Kisoro, Rukungiri et Bushenyi. Dans le nord de l'ex-Kigezi (Rukungiri), sur les bords du lac Edouard, du lac George et du lac Albert, le paludisme était hyperendémique entre 950 et 1 250 m ; les IP étaient respectivement de 40 %, 53 % et 8 % chez les enfants de 1 à 2 ans, de 5 à 9 ans et les adultes. Entre 1 250 et 1 500 m, la parasitose n'était plus que méso-endémique (Zulueta *et al.*, 1961). Une campagne de lutte fut mise sur pied en 1959 pour protéger, à Bachiga, l'instal-

lation de colons venus du Sud surpeuplé. *An. gambiae s.l.* était le vecteur en mai-juin, remplacé par *An. funestus* de février à juillet. Après seulement un cycle de traitements intradomiciliaires au DDT, le paludisme était en voie de disparition dans ce projet de superficie très limitée (OMS, 1961).

Dans les **montagnes de Kigezi**, on considérait qu'au-dessus de 1 500 m il n'y avait pas de paludisme endémique, mais cette règle semble avoir souffert de plus d'exceptions que de confirmations. Autour des **lacs** de montagne, en particulier du lac Bunyoni (altitude 2 000 m), des foyers de forte endémicité, entrenus par *An. funestus* qui vivait dans les roselières au bord du lac, avaient été décrits par Garnham *et al.*, (1948). L'IS était de 80 % et le **paludisme** considéré comme stable. Pendant une enquête de pré-éradication, l'IP était de 30 % à 35% chez les enfants de 2 à 9 ans (Zulueta *et al.*, 1964). D'autres foyers furent signalés autour des lacs Mutanda et Kibungo. Dans les vallées, les marais à papyrus étaient peu propices aux vecteurs ; cependant, *An. gambiae* se développait dans les parties défrichées et autour des bassins de pisciculture. Il semble ainsi avoir été à l'origine de l'épidémie de la vallée de Kabale (Garnham *et al.*, 1948). En 1959, les traitements au DDT qui avaient assaini les bords des lacs étaient appliqués à la **vallée de Kisizi**, entre autres, ce qui prouve *a posteriori* la présence de paludisme. Dans cette vallée, située entre 1 650 et 1 800 m d'altitude, on a observé une augmentation constante du nombre de cas de paludisme à l'hôpital de Kisizi depuis 1968 jusqu'à 1994 (ramené au nombre de consultants). De 1968 à 1975, cette augmentation a été de sept fois et, de 1975 à 1993, de treize fois (*Figure 40*). Cette augmentation constante du nombre de cas dans cette vallée semble liée aux modifications de l'environnement, en particulier aux défrichements et à la pisciculture et à la migration de la population vers les bas-fonds, plus aisés à cultiver. En mai et juin, le principal vecteur est *An. gambiae s.s.*, avec un Is de plus de 10 % ; en novembre puis en février, les captures furent négatives, ce qui ne permet nullement d'affirmer qu'*An. gambiae* disparaît de la vallée à une quelconque période de l'année (Mouchet *et al.*, 1998). Une augmentation récente du paludisme a été montrée dans toutes les vallées des districts de Kabale et de Rukunguri (rapports des centres de santé des districts), ainsi que du Rwanda voisin.

Les changements locaux d'environnement, ainsi que la densification démographique, ont certainement une part de responsabilité dans ce changement épidémiologique. Il est plus aléatoire d'impliquer une augmentation de la température ; d'après les relevés météorologiques de la station de Kabale (1 980 m d'altitude), il n'y a que 1,2 °C d'écart entre l'année la plus « froide » (1965 avec 16,6 °C) et l'année la plus « chaude » (1994 avec 17,8 °C), avec un correctif de 1,8 °C pour tenir compte de l'altitude de Kisizi.

En revanche, les causes de l'**épidémie** qui a déferlé sur la région de Kabale et de Kisizi en **1994**, de juillet à octobre, paraissent très claires (Mouchet *et al.*, 1998). Elles résultaient d'une **pluviométrie excédentaire** (de deux fois environ) au cours du premier semestre de 1994. En juillet 1994, 1 684 patients furent admis à l'hôpital de Kisizi avec un diagnostic (microscopique) de paludisme, contre 200 en juillet 1993 et 225 en 1995. Pour l'ensemble de l'année, le nombre des cas relevés dans cette structure fut de 3 800 contre 2 500 en 1993 et moins de 2 000 en 1995. Mais cette épidémie s'est produite après un enrichissement du réservoir de parasites à partir de 1982 (au moins) qui s'observe dans les statistiques de l'hôpital de Kisizi. Cela confirmerait l'hypothèse développée par Coosemans *et al.* (sous presse) à propos de l'épidémie du Burundi, à savoir que les épidémies suivent les augmentations du réservoir de parasites.

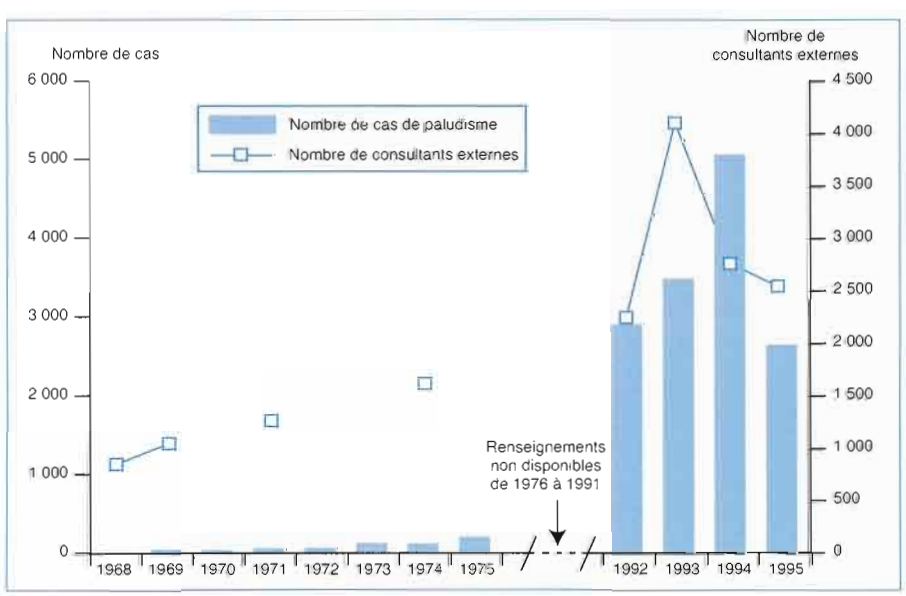


Figure 40.
Augmentation du nombre de cas de paludisme à l'hôpital de Kisizi de 1968 à 1995. Par suite de modifications dans le système des rapports, les informations de 1976 à 1992 ne sont pas disponibles (d'après Mouchet et al., *1998).*

Autour de Kabale, l'épisode de l'ENSO de 1997-1998 se traduisit par une épidémie de paludisme de février à avril 1998. Elle faisait suite aux fortes pluies du quatrième trimestre de 1997 qui avaient provoqué une prolifération d'*An. gambiae s.s.* en janvier et février 1998 (Lindblade *et al.*, 1999). Au cours d'El Niño, la « phase humide » de l'ENSO, la température a été de 1 à 2,5 °C supérieure à la moyenne en Afrique orientale (Ropelewski et Halpert, 1987). Étant donné le nombre très limité des vecteurs, le TIE n'a pu être calculé qu'en janvier et février 1998. Il était de 0,48 pi/h/mois en janvier et de 2,4 pi/h pendant les deux premières semaines de février, ce qui reste très faible. En février, se seraient produites 41 % des infections et en avril-mai, le pic des cas cliniques.

À l'hôpital de Kabarole, toujours dans le sud-ouest de l'Ouganda, l'ENSO se traduisit, en février 1998, par un doublement du nombre de cas cliniques par rapport à 1997 (Kilian *et al.*, 1999) ; les auteurs ont considéré les pluies qui marquent la phase humide d'El Niño comme un indicateur tardif des épidémies de paludisme liées à ce phénomène.

Dans les vallées du sud-ouest de l'Ouganda, *An. gambiae s.s.* est très localisé dans les fonds de vallées d'où les imagos ne semblent guère s'éloigner. La pérennité de cet anophèle pendant les périodes froides est une question encore sans réponse.

• *Paludisme occupationnel*

Dans le district de Rukungiri, à Kanungu et Kiziba notamment, des épidémies se sont produites à plus de 2 000 m d'altitude, parmi les chercheurs d'or qui travaillaient illégalement de nuit, alors que le reste de la population des villages n'était pas touché. Les terrassements des mineurs entraînaient la multiplication des gîtes à *An. gambiae* et les ouvriers étaient directement contaminés sur leurs lieux de travail. Étant donné la température nocturne dans ces régions d'altitude, la transmission reste encore une énigme.

• *Camps de réfugiés*

Dans les camps de réfugiés soudanais en Ouganda, les principales causes de morbidité sont les diarrhées (21 %) devant les maladies respiratoires (11 %) et le paludisme (10 %). Mais cette dernière affection ne figure pas dans les causes de mortalité étant donné les facilités de traitement dans les camps (Orach, 1999).

Tanzanie

La République unie de Tanzanie (*Tableau I*) est née en 1964 de l'union de la République du Tanganyika et de la République de Zanzibar, elles-mêmes indépendantes depuis 1961. Avant cette date, les recherches et opérations antipaludiques dans les deux pays avaient été conduites par des organismes indépendants.

• *Épidémiologie*

Les premières informations sur le paludisme au Tanganyika furent recueillies par des médecins allemands de 1894 à 1919. Les travaux de Koch (1898), Wiedemann (1894), Panse (1902) et Taute (1919) en particulier ont été rapportés par Clyde (1965, 1967) qui les a abondamment utilisés pour dresser son inventaire épidémiologique du pays.

Après la création du Malaria Institute à Amani dans les monts Usambara, Wilson et Wilson procédèrent à un suivi épidémiologique du nord-est du pays à partir de 1934. Après la fin de la Seconde Guerre mondiale, ils constatèrent une baisse générale de la prévalence parasitaire, due à l'amélioration du niveau de vie, qui permettait aux populations d'acheter des médicaments et notamment de la chloroquine (Wilson et Wilson, 1962).

À partir de 1962, Clyde entreprit, avec divers collaborateurs, de dresser un état du paludisme dans les diverses régions du territoire du Tanganyika (Clyde, 1962 ; Clyde et Msangi, 1963 ; Clyde et Mzoo, 1964 ; Clyde et Mluba, 1964 ; Clyde et Elibariki, 1965 ; Clyde, 1965). C'est un des tableaux les plus complets dressés sur l'ensemble d'un pays ; une grande partie des données ont été reprises dans l'ouvrage d'ensemble de Clyde, *Malaria in Tanzania* (1967). L'identification des zones d'endémie était basée sur les indices parasitaires des enfants de moins de 10 ans et, en particulier, de 1 à 2 ans. La distinction entre holo- et hyperendémie était, à juste titre, souvent gommée.

Ces auteurs ont distingué :

- les **zones de très forte endémicité** (IP des enfants supérieurs à 50 %) qui comprennent les plaines côtières et subcôtières, jusqu'au pied des Usamba, au nord, des montagnes de Tanzanie centrale et méridionale au sud, les bords des lacs Nyasa, Tanganyika et Victoria, les plateaux de Tabora, Npala, Siginda et la plaine du Serengeti, c'est-à-dire plus de 50 % de la surface du territoire tanzanien ;
- les **zones de méso-endémie** qui incluent les steppes Masaï dans la vallée du Rift, la région sèche qui borde le plateau tanzanien à l'ouest (Dodoma), les piémonts des principaux massifs montagneux entre 850 et 1 250 m (Kilimandjaro) ;
- des **aires hypo-endémiques** qui couronnent les régions montagneuses des Usambara, d'Arusha et du Kilimandjaro (de 1 250 à 1 500 m) au nord, des monts Subawamga au nord-ouest et Njombe, au sud-ouest.

Étaient considérées comme **libres de paludisme**, les hautes terres du Kilimandjaro (au-dessus de 1 500 m), les Gera Highlands à l'ouest du lac Victoria, les Njombe Highlands parallèles au lac Tanganyika, les régions de Meia au sud et d'Iringa au centre. Des épidémies étaient observées dans les deux dernières zones ainsi qu'à Derema, près d'Amani dans les Usambara.

Cette liste est loin d'être exhaustive et la délimitation précise des zones d'endémie nécessite la consultation des travaux originaux cités plus haut et des cartes, très précises, des sites de prélèvement. Mais près de quarante ans après son établissement, cet état du paludisme reflète toujours l'essentiel de sa distribution en Tanzanie continentale.

Les changements récents importants concernent l'environnement rural et urbain, ainsi que le développement de la

résistance des plasmodies aux médicaments et des anophèles aux insecticides. À Dar-ès-Salaam, l'urbanisation a transformé une situation holo-endémique stable en une méso-endémie faible à la limite de l'hypo-endémie (Clyde, 1967) ; de plus, les gîtes côtiers d'eau saumâtre dans lesquels vivait *An. merus* ont été absorbés par la ville. À l'inverse, la déforestation des Usambara a créé un paludisme méso-endémique à Amani, station naguère saine (Matola *et al.*, 1987). Les auteurs n'ont pas mis en cause le réchauffement mais ils ont considéré que le développement du paludisme était une conséquence des changements d'environnement. La tendance à la baisse de la prévalence, notée par Wilson et Wilson (1962) et Pringle (1969), risque de se renverser avec le développement de la résistance aux antipaludiques, notamment à la chloroquine et au proguanil.

Les deux îles de Zanzibar (maintenant Unguya) et Pemba présentaient un paludisme oscillant entre la méso- et l'hyperendémicité en 1958 ; les IP étaient de 47 % et 52 % respectivement à Zanzibar et à Pemba (*in* Zahar, 1985b). En 1961, débuta un programme d'éradication classique dans les deux îles qui, apparemment, amena le paludisme a un très bas niveau ; il fut interrompu en 1970. Puis, en 1973, les aspersions reprirent lorsqu'une mortalité palustre importante fut observée dans les centres de santé. Jusqu'à 1982, de nombreux experts du Bureau régional de l'OMS/AFRO firent bénéficier le programme de leurs conseils mais nous n'avons pas pu avoir connaissance de leurs conclusions. En 1984, un rapport sérieux de Giri *et al.* (1984) constatait que les IP étaient presque revenus à leur niveau initial, soit 42 % et 57 % respectivement pour Unguya et Pemba ; les auteurs suggéraient que l'immunité de la population avait diminué car les cas sévères, voire mortels, étaient nombreux, plus de 300 en un an, dans les hôpitaux des deux îles.

- *Recherches sur la transmission*

À Amani, la durée du cycle sporogonique avait été estimée à 13 jours, à 25,8 °C, pour *An. gambiae* ; le taux maximum de sporozoïtes apparaissait entre 11 et 13 jours (Davidson et Draper, 1953). De plus, ces auteurs ont comparé, dans les vallées des Usambara, les taux d'infections parasitologiquement décelables (une infection nouvelle tous les cent jours) et entomologique (une piqûre infectante tous les dix jours) ; ils concluaient que la plupart des sporozoïtes (90 %) étaient détruits avant le développement de la parasitémie chez les bébés. Le même type d'études a été repris par Pringle et Avery-Jones (1966) ; chez les très jeunes enfants, les taux d'infections parasitologiquement décelables et les taux d'inoculation entomologique étaient très voisins et suivaient des courbes parallèles. Avec l'âge et le développement de l'immunité, les deux courbes divergeaient, le taux d'infections parasitologiques restait stable alors que le taux d'inoculations entomologiques augmentait.

Dans la région hyperendémique de Tanga, Pringle (1966a) a estimé le nombre de sporozoïtes dans les glandes salivaires chez *An. gambiae* (probablement *An. gambiae s.s.*) et *An. funestus*. Le nombre moyen par glande se situait entre 2 000 et 4 000 avec un maximum de 250 000 (avec 350 oocystes) pour *An. gambiae* et de 77 000 avec 280 oocystes pour *An. funestus*. Le même auteur a constaté que, entre 1934 et 1965, les ls avaient baissé suite à la généralisation des traitements à la chloroquine (Pringle, 1966b).

- *Entomologie*

Quatre espèces du complexe *An. gambiae* ont été signalées de Tanzanie : *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis*, *An. merus* et *An. quadriannulatus*. Cette dernière espèce (ou une espèce voisine), citée de Zanzibar, Pemba (Odetoyimbo et Davidson, 1968) et d'autres points de Tanzanie, n'a aucun rôle dans la transmission. *An. merus*, très localisé sur la côte, avait un ls de 0,8 % (Muirhead-Thompson, 1951) ; il se développait à la limite extrême des marées, dans les prairies de Paspalum inondées où la salinité ne dépassait pas 15 g/l. À Pemba, *An. merus*, très zoophile, était l'espèce dominante ; des larves avaient été récoltées dans les trous de crabe (Odotoyimbo et Davidson, 1968). *An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis* étaient sympatriques sur la plus grande partie du territoire tanzanien, mais la proportion réciproque des deux espèces était très variable suivant la topographie, le climat, la saison, la végétation et l'anthropisation du milieu.

Dans la région côtière, *An. gambiae s.s.* était l'espèce dominante devant *An. funestus*, *An. arabiensis* et *An. merus* (*Tableau XXIX*) ; les taux d'infection de *An. gambiae s.s.* et *An. merus* étaient identiques (d'après la CSP) et le nombre de sporozoïtes par spécimen infecté, était inférieur à 2 000 (Temu *et al.*, 1998). Dans la région de Tanga, à 60 km de la côte, en 1970, la densité d'*An. arabiensis* était supérieure à celle d'*An. gambiae s.s.* en saison sèche, mais cette dernière espèce était largement prédominante pendant les pluies, une alternance qui se retrouve dans la plus grande partie du continent africain. L'ls d'*An. gambiae s.s.* (4,23 %) était plus de dix fois supérieur à celui d'*An. arabiensis* (0,32 %) (White *et al.*, 1972).

L'étude de la structure génétique d'*An. arabiensis* a fait ressortir une hétérozygosité plus importante en Tanzanie

Tableau XXIX. Taux d'anthropophilie et indices sporozoïtiques d'*An. funestus*, *An. gambiae* et *An. arabiensis* dans la région de Tanga, Tanzanie (d'après White *et al.*, 1972).

	An. funestus	*An. gambiae s.s.*	*An. arabiensis*
Pourcentage de spécimens gorgés de sang humain	97 % (n = 508)	91 % (n = 1 121)	60 % (n = 1 277)
Indices sporozoïtiques	1,6 % (n = 2 094)	4,2 % (n = 3 169)	0,32 % (n = 1 578)

qu'au Mozambique, qui refléterait une séparation des populations plutôt qu'une migration actuelle de grande ampleur (Donnelly *et al.*, 1999).

An. funestus disparut à la suite des pulvérisations domiciliaires à la dieldrine à Zanzibar, Pemba (Odetoyimbo et Davidson, 1968) tout comme dans le Pare Taveta Scheme (Smith et Draper, 1959b). C'est alors que furent observées diverses espèces, peu ou pas anthropophiles, du groupe *An. funestus* : *An. parensis n.sp.*, *An. confusus*, *An. rivulorum* au Pare (Gillies et Smith A, 1960) ; *An. aruni*, *An. rivulorum*, *An. leesoni* à Zanzibar (Odotoyimbo et Davidson, 1968). *An. rivulorum* est la seule espèce du complexe *An. funestus*, hormis *An. funestus* lui-même, qui ait été trouvée infectée dans le centre-est de la Tanzanie (Wilkes *et al.*, 1996).

La recolonisation du Pare Taveta Scheme (qui avait bénéficié de traitements à la dieldrine pendant moins de deux ans) par les anophèles, après l'arrêt des pulvérisations en 1959, a été suivie jusqu'en 1967. Avant les traitements, dans la plaine du Pare, *An. funestus* était le principal vecteur, par son abondance et son anthropophilie, alors qu'*An. gambiae s.l.* était largement zoophile. Les Is des deux espèces étaient cependant très bas, respectivement 0,7 % et 0,6 % (Smith et Draper, 1959a). En 1959, sept mois après le début des aspersions, *An. funestus* disparaissait et la densité d'*An. gambiae* était réduite de 80 % (Smith et Draper, 1959b). En 1962, trois ans après l'arrêt des traitements, *An. gambiae* était revenu à sa densité initiale, mais *An. funestus* n'était toujours pas présent ; en revanche, *An. confusus*, du même groupe, était abondant (Smith, 1962). En 1966, on assistait au retour d'*An. funestus* à la même densité et avec les mêmes comportements qu'avant les traitements (Smith, 1966). Le projet du Pare Taveta a été l'un des seuls dans lequel a pu être suivie la reconstruction de la faune après son élimination par les insecticides. Il a aussi permis de nombreuses observations sur l'écologie et le comportement des vecteurs. La présence d'*An. gambiae* au repos dans les crevasses du sol est une des rares observations qui confirme ce type de comportement, rapporté seulement au Soudan ; dans la même région, *An. pharoensis* se reposait sur les herbes de la savane (Smith, 1961).

Dans la vallée du Rift, au sud du lac Manyara, dans la steppe Masaï, *An. gambiae s.l.* était très saisonnier, lié aux pluies et fort peu anthropophile dans cette région de grand élevage. Son exophilie était très marquée et plus de 50 % des spécimens quittaient les maisons alors qu'ils étaient encore gorgés de sang frais. Son Is était néanmoins très élevé. *An. funestus* était rare. Le paludisme représentait 58 % des admissions dans les centres de santé en saison sèche et 78 % pendant les pluies (Smith, 1964).

La densité par acre (= 0,4 Ha) des anophèles, *An. gambiae* et *An. funestus*, a été mesurée par la méthode des lâchers-recaptures, à Tanga, dans une région holo-endémique (Gillies, 1955 et 1961) ; elle était respectivement de 5 à 48 femelles et de 0,5 à 78 femelles à l'acre. Ces observations ont montré qu'un très haut niveau de transmission pouvait être atteint avec un nombre relativement peu important de vecteurs dans une région où il n'y avait pas de bétail.

Une étude sur les différents aspects de l'exophilie d'*An. gambiae* mettait déjà en cause des facteurs génétiques (Gillies, 1956) ; cette hypothèse fut largement démontrée après le démembrement du complexe *An. gambiae*.

• *Lutte antipaludique*

La lutte antipaludique sera traitée dans la partie « Lutte contre le paludisme ». Il faut cependant remarquer que les programmes de lutte à Zanzibar, comme au Pare Taveta Scheme, avaient été réalisés avec de la dieldrine (organochloré). L'efficacité de cet insecticide s'est traduite par la disparition d'*An. funestus*, dans l'un et l'autre programme, et par une baisse drastique de la densité d'*An. gambiae*.

Malgré des résultats encourageants au plan entomologique, la transmission persistait cependant à bas bruit (Draper et Smith, 1960), comme le montrait la présence d'infections chez les nourrissons. Cette transmission était due à la présence de maisons neuves et non traitées, au comportement de la population qui couchait dehors et à la persistance, pendant plus de deux ans, de *P. falciparum* chez les sujets contaminés. Onze ans après l'arrêt des aspersions en 1970, le TIE était revenu au niveau pré-opérationnel (Draper *et al.*, 1972). Le programme avait été bénéfique à la population, avec une amélioration marquée des taux vitaux (morbidité, mortalité, fécondité) (Pringle, 1969).

À Zanzibar, la transmission ne fut jamais totalement interrompue dans les cases de culture des rizières ; à Pemba, les IP tombèrent à 1,7 % et il n'est pas sûr que les cas recensés aient été autochtones.

• *Biologie des* Plasmodium

Une comparaison entre la région de Kilifi sur la côte kenyane où la transmission est faible et saisonnière, et la région d'Ifakara, en Tanzanie, où la transmission est très forte et pérenne, a montré une faible différence du nombre des accès palustres graves, respectivement 46 ‰ et 51 ‰. Le pourcentage de paludismes cérébraux était quatre fois plus élevé dans le premier cas que dans le second. Si l'on réduisait la transmission de 95 % à Ifakara (par l'utilisation de moustiquaires imprégnées, par exemple), elle deviendrait comparable dans les deux cas, avec le risque de voir le paludisme se développer plus tard dans la vie des enfants ; la mortalité dans les deux cas serait alors identique et il n'y aurait pas de gain de survie. Cette hypothèse, avancée par Snow *et al.* (1994), n'engage que leurs auteurs et ne fait pas l'unanimité, bien au contraire.

Dans la région d'Ifakara, où le TIE excède 1 pi/h/nuit, chaque augmentation de 10 fois du TIE correspond à une augmentation de 1,6 fois de l'incidence (fièvre + parasites). Cette incidence a peu de relation avec le nombre d'inoculations cumulées depuis la naissance, mais elle baisse avec la durée de la présence des trophozoïtes dans le sang. Cela suggérerait que l'immunité clinique dépendrait du niveau de contact avec les stades sanguins du parasite et non de la densité des inoculums reçus. Donc, une réduc-

tion temporaire du contact homme-vecteur ne saurait se traduire par une augmentation de la morbidité lors de la cessation du contact. Les moustiquaires resteraient un bon moyen de prévention (Smith *et al.*, 1998). Ces conclusions, en opposition avec les précédentes, recueillent la faveur de très nombreux paludologues.

Les études sur la biologie de *P. falciparum* faites à Ifakara (Babiker *et al.*, 1997) ont été rapportées dans le chapitre « Cycle des *Plasmodium* chez l'homme et les anophèles vecteurs ».

À Ifakara, une étude transversale sur *P. falciparum* chez des bébés au cours de leur première année de vie (portant sur 1 356 lames dont 51 % étaient positives pour *P. falciparum*) a montré l'absence d'une période initiale de protection chez le nouveau-né. Le taux quotidien d'inoculation parasitaire était de 0,029 et la durée de l'infection de 64 jours. L'effet majeur de l'immunité materno-transmise était le contrôle des stades asexués (Kitua *et al.*, 1996). Dans les premiers mois de la vie, avant le développement de l'immunité par les enfants eux-mêmes, les jeunes sujets seraient protégés de la pathologie palustre par la fièvre et les cytokines.

Afrique australe

Limites et caractéristiques de l'Afrique australe

Au sud de l'équateur, entre le 6e et le 35e degré de latitude sud, l'Afrique australe forme un bloc compact de 13 millions de km^2, peuplé d'environ 110 millions de personnes, soit une densité de 8,2 habitants au km^2. Dix États se partagent le sud du continent africain ; ce sont , par ordre de superficie : l'Angola, l'Afrique du Sud, la Namibie, le Mozambique, la Zambie, le Botswana, le Zimbabwe, le Malawi, le Lesotho et le Swaziland (*Tableau I*).

L'Afrique australe est un immense plateau de 800 à 2 000 m d'altitude qui culmine à plus de 3 000 m dans les Drakensberg, au Lesotho et en Afrique du Sud. La partie centrale est occupée, au Botswana, par une cuvette dans laquelle viennent se perdre les eaux de l'Okawango, venu d'Angola. Le plateau est entaillé des vallées du Zambèze, du Limpopo et de la Save, qui coulent vers l'océan Indien, de l'Orange vers l'Atlantique. Les plaines côtières qui bordent l'océan Indien au Mozambique, au Swaziland et en Afrique du Sud dépassent 300 km de large ; celles qui bordent l'Atlantique en Angola, en Namibie et en Afrique du Sud sont beaucoup plus étroites.

Le climat, équatorial au nord de l'Angola et du Mozambique, est tropical dans le reste de l'Afrique australe mais il est très fortement modifié par l'altitude. Au-dessus de 1 300 m, en Afrique du Sud et au Zimbabwe, il gèle et même il neige. Dans le sud de l'Afrique du Sud où il n'y a d'ailleurs pas de paludisme, règne un climat « méditerranéen ». Les précipitations diminuent du nord au sud et de l'est à l'ouest ; elles sont très faibles le long de l'Atlantique où le courant froid de Benguella empêche la pénétration des masses d'air océaniques. La végétation suit le régime des précipitations ; aux savanes arborées de la ceinture sud équatoriale, succèdent, au sud, des savanes arbustives puis des steppes à épineux qui couvrent le Kalahari, au Botswana. Les déserts de Namibie et d'Afrique du Sud sont particulièrement arides.

La limite sud du paludisme s'établit, ou plus exactement s'établissait, entre le 20e et le 21e parallèle sud, en Namibie et au Botswana ; en Afrique du Sud, elle s'infléchissait vers le sud et incluait le nord du Mulamanga* et la plus grande partie du Kwazulu-Natal ; suite aux campagnes de lutte antipaludique par pulvérisations intradomiciliaires menées à partir de 1950 en Afrique du Sud, l'aire impaludée a été sérieusement réduite dans le Middleveld** ; mais ces limites n'ont qu'une valeur ponctuelle et peuvent être modifiées à tout moment.

Angola

Les informations sur le paludisme en Angola ne sont ni nombreuses ni récentes puisque le pays est plongé dans la guerre civile depuis vingt-cinq ans. Seuls quelques articles récents sont consacrés à la sensibilité des parasites à la chloroquine.

Les seuls travaux d'épidémiologie intéressant l'ensemble de l'Angola sont ceux de Mesquita (1942, 1952) qui avait colligé les résultats obtenus dans tout le pays. Il avait proposé une division du pays en trois zones :

- la zone équatoriale, englobant le Cabinda et le Bacongo, très arrosée toute l'année, à l'exception d'une baisse de précipitations d'août à septembre pendant l'hiver austral ;
- la zone tropicale, de l'embouchure du Congo jusqu'au sud du district de Benguella, avec deux saisons pluvieuses, de novembre à décembre et d'avril à mai ; la saison sèche de mai à octobre est brumeuse car la brise marine, liée au courant de Benguella, diminue les températures et les précipitations sur la côte ;
- la zone subtropicale, au sud du pays, où le climat, voisin de celui de Namibie et du Kalahari, est subaride.

Le nombre de cas de paludisme, établi d'après les statistiques officielles du pays, était de 60 000 cas avec 600 décès par an. Les enfants de moins de 2 ans étaient la classe d'âge la plus touchée. Il est évident que les statistiques officielles, comme dans toute l'Afrique, minoraient de plus de dix fois le nombre des cas (*Figure 41*).

Cambournac *et al.* (1955), après avoir compulsé les informations des différents districts, faisaient ressortir les différences de prévalence entre les localités, allant de 80 % à 5%, à l'intérieur de la même province de Bié (*Figure 42*). Il était donc difficile de stratifier l'endémie palustre en

* Nouvelle dénomination du Transvaal.

** Middleveld : en Afrique du Sud et dans les États voisins, on a stratifié les pays en Lowveld (basses terres de moins de 600 m d'altitude), Middleveld (entre 600 m et 1 100 ou 1 200 m) et Highveld (au-dessus de 1 000 m ou 1 200 m suivant la latitude).

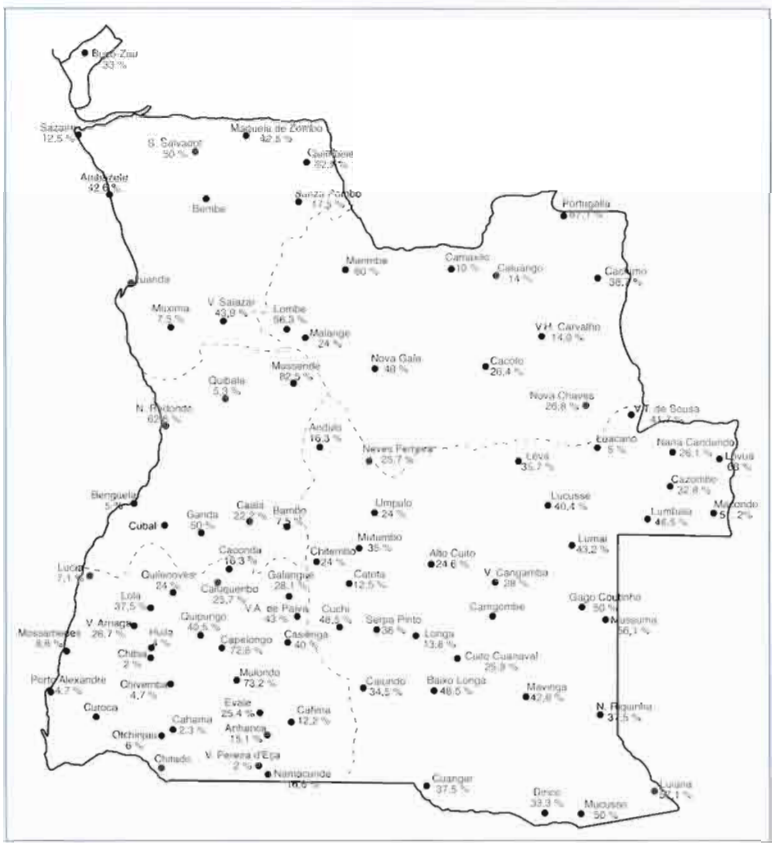


Figure 41. *Distribution du paludisme en Angola (d'après Cambournac et al., 1955). Les pourcentages placés sous toutes les localités sont les IP.*



Figure 42. *Variation de l'IP dans différentes localités de la province de Bié, Angola (d'après Cambournac et al., 1955).*

Angola. Elle oscillait entre la méso- et l'hyperendémicité avec quelques foyers hypo-endémiques le long de la côte, mais la maladie était présente partout. C'était la seule étude d'ensemble disponible (*Figure 41*).

Des enquêtes faites sur la côte, à Lobito et Luanda, où, du fait de la présence du courant froid de Benguella, la pluviométrie n'est que de 237 et 362 mm, avaient conclu à un paludisme sporadique dans la première localité avec un IP de 0,64 % et à une situation hypo-endémique dans la seconde, avec des IP de 2,11 % et 4,22 % (Ribeiro *et al.*, 1964 ; Ribeiro et Carvalho, 1964). À Lobito, l'espèce du complexe *Gambiae* impliquée était *An. melas*. Il semble que les deux localités aient bénéficié antérieurement de traitements insecticides.

Le parasite dominant à plus de 80 % dans l'ensemble de l'Angola était *P. falciparum*. Des cas de *P. vivax* furent détectés récemment chez des expatriés, Russes et Cubains ; leur contamination pose quelques problèmes dans la mesure où ce parasite est absent chez les Mélano-Africains qui ne sauraient être à l'origine de ces cas.

La faune entomologique de l'Angola a été revue par Ribeiro et Ramos (1975). Dans le complexe *An. gambiae*,

l'espèce *An. gambiae s.s.* a été signalée dans toute la partie septentrionale ; dans le sud, elle était sympatrique avec *An. arabiensis*.

An. melas atteignait, à Lobito, la limite sud de son aire de répartition (Ribeiro *et al.*, 1964) ; il se développait dans les prairies de Paspalum où la salinité variait de 21 à 34 g par litre. Cet anophèle était également l'espèce dominante à Luanda (Ribeiro et Carvalho, 1964). *An. funestus* et *An. nili* étaient aussi des vecteurs confirmés en Angola ; *An. pharoensis* était considéré comme un vecteur secondaire.

Des Is de 0,6 % à 0,8 % ont été rapportés chez *An. gambiae s.l.* à Calai et Cubal (district de Benguela). Les *An. melas* de Lobito n'étaient pas infectés. Les Is d'*An. funestus* étaient respectivement de 2,4 % et 3,4 %.

Zambie

Après une période très active dans les années 1970, la lutte antipaludique s'est dégradée au cours des années 1980. En 1988, un rapport anonyme de l'OMS constatait que l'incidence des cas était passée de 138 ‰ en 1978 à 288 ‰ en 1988 ; elle atteignait même 584 ‰ dans la Western Province. La létalité spécifique des patients hospitalisés était passée de 14 ‰ à 25 ‰.

• *Épidémiologie*

D'après des prospections menées de 1969 à 1972 sur l'ensemble du pays (*Tableau XXX* et *Figure 43*), Wenlock (1978, 1979) avait distingué en milieu rural :

- les **zones hyperendémiques**, avec un IP supérieur à 50 % chez les enfants de moins de 10 ans, dans la Northern Province (entre les lacs Tanganyika et Bangweulu) et dans l'Eastern Province ;
- les **zones méso-endémiques** dans les plateaux du sud de la Northern Province, la North Western Province, la Copperbelt et la Southern Province. Les IP étaient peu différents chez les enfants et les adultes ;
- les **zones hypo-endémiques** dans les parties élevées de la Central Province et de la Western Province ; l'immunité était peu ou pas développée et toutes les classes d'âge étaient également touchées par la maladie.

Une enquête menée en 1972 chez les enfants des écoles et dans quelques villages avait déjà montré la distribution très hétérogène du paludisme avec de grandes disparités, d'une école à l'autre, dans la même province. La distinction entre zones ne concordait pas avec l'altitude, au moins au-dessous de 1 000 m. Mais tous les auteurs s'accordaient à reconnaître l'omniprésence du paludisme en Zambie (Wolfe, 1968).

Cette hétérogénéité spatiale fut observée dans la central Province et dans l'Eastern Province (Bransby-Williams, 1979) où les prévalences variaient respectivement de 23 % à 92 % et de 6 % à 66 % suivant la position géographique des localités ; la prévalence, faible sur les plateaux, était beaucoup plus élevée le long des cours d'eau. Un autre facteur de variation était la fréquence des autotraitements à la chloroquine, particulièrement élevée autour des villes.

Dans la ville de Lusaka, la capitale, la majorité des cas étaient contractés dans les campagnes voisines (Ngandu *et al.*, 1989). Au centre ville, les enfants présentaient un IP de 2,4 % ; en milieu périurbain, les IP étaient de 10 % à 27 % suivant les quartiers et les saisons (Watts *et al.*, 1990).

Dans l'ensemble de la Zambie, *P. falciparum* était responsable de 90 % des infections et *P. malariae* de 10 %. *P. ovale* comptait pour près de 10 % des infections chez les enfants de moins de 5 ans, avant de se raréfier avec l'âge, au-dessous de 2 %. *P. vivax* était très rare (Wolfe, 1968 ; Hira et Koularas, 1974).

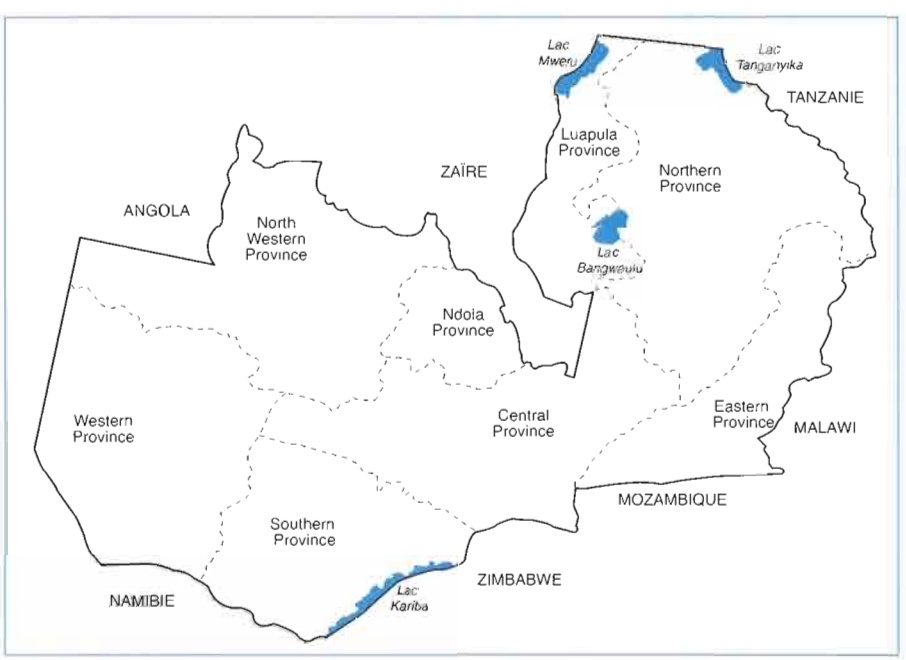


Figure 43.
Prospections sur le paludisme en Zambie (d'après Wenlock, 1979).

Tableau XXX. Les infections palustres par classes d'âge en Zambie (d'après Wenlock, 1979).

Âge	Lake Tanganyika Basin		Lake Bangweulu Basin		Chambeshi River Valley		Highland Plateau Area		Eastern Province		Central Province West		Central Province East		Ndola Rural Area		North Western Province		Western Province		Southern Province	
	n	% pos	n	% pos	n	% pos	n	% pos	n	% pos	n	% pos	n	% pos	n	% pos	n	% pos	n	% pos	n	% pos
0-5	153	54	182	85	111	64	461	26	175	71	294	13	262	12	305	35	97	25	45	4	125	26
6-10	153	59	79	80	71	48	264	28	37	78	58	19	57	9	209	31	197	19	175	5	85	47
11-15	91	60	70	64	47	38	208	26	21	81	22	5	32	16	177	32	115	17	175	8	33	39
16-20	21	38	33	58	27	30	54	22	14	50	22	5	28	11	40	15	28	11	13	8	25	24
21-25	24	25	39	62	27	11	43	21	12	42	23	4	25	12	33	12	29	7	17	12	26	23
26-30	20	25	22	50	17	18	29	21	6		14	21	26	4	25	12	37	3	11	0	25	8
31-35	24	21	28	43	19	26	50	10	11	18	13	0	20	5	33	6	31	10	13	31	26	19
36-40	18	11	22	41	17	12	55	22	6		23	9	20	5	44	9	37	24	9	0	29	21
41-50	24	25	40	35	27	4	72	14	1		37	8	32	13	52	10	91	3	29	17	39	15
> 50	28	4	38	26	25	20	95	14	6		49	12	19	21	44	2	131	5	36	8	53	25
Total	556	47	553	65	388	39	1 331	24	289	66	555	12	521	11	962	27	793	14	524	7	466	28

n = effectifs ; % pos = pourcentage de sujets positifs. Les effectifs très faibles de l'Eastern Province n'autorisent pas l'établissement de pourcentages

Dans les hôpitaux, le paludisme était responsable de 9 % des entrées et de 4 % des décès (Chayabejara *et al.*, 1974a). La morbidité était plus élevée dans les Northern et Western Provinces que dans la Copperbelt et la central Province. À l'hôpital de Kabwe, la morbidité palustre était de 9,9 % chez les nourrissons (< 1 an), 6,3 % chez les enfants (1 à 14 ans) et de 2,3 % chez les adultes. Les cas de paludisme cérébral étaient fréquents chez les adultes ; 90 % guérissaient après traitement à la chloroquine (Olweny *et al.*, 1986). Chez les enfants, les anémies sévères provoquaient autant de décès que les cas cérébraux ; la malnutrition aurait pu contribuer au développement de leurs complications (Biemba *et al.*, 2000).

• *Entomologie*

Avant les traitements domiciliaires à la dieldrine puis au DDT, *An. gambiae s.s.* était présent dans la vallée du Zambèze, d'où il semble avoir disparu, ou tout au moins s'être considérablement raréfié (Shelley, 1973). Il y a été retrouvé en 1993 (Coetzee *et al.*, 1993).

An. arabiensis, reste, de loin, le vecteur le plus abondant dans l'ensemble du pays. Son pic se produit au début des pluies et il se maintient à un niveau élevé pendant tout l'été austral (Shelley, 1973). Son Is était faible, voire très faible avec les valeurs de 0 à Lusaka, et de 0,18 % dans l'ensemble de la Southern Province (Bransby-Williams, 1979) ; même dans les sites où il était très anthropophile (98 % de repas sur homme), des valeurs de cet ordre ont été relevées dans plusieurs régions d'Afrique, sans que des explications claires aient été fournies. *An. quadriannulatus* avait déjà été observé par Paterson *et al.*, (1964b) ; sa zoophilie quasi exclusive et son exophilie ont été étudiées par Shelley (1973) au bord du Zambèze. *An. merus* a été signalé dans des eaux douces en Zambie (*in* Zahar, 1985b ; Kloke, 1997).

Bien que rarement cité, *An. funestus* fait bien partie de la faune de Zambie (Gillies et de Meillon, 1968), mais il avait été éliminé de nombreuses localités, notamment dans la vallée du Zambèze suite à des pulvérisations intradomiciliaires.

Malawi

Le Malawi (*Tableau I*) est un petit État enclavé qui s'étire sur près de 1 000 km sur les bords du lac Malawi (= lac Nyasa) et le long de la vallée de la Shire, son déversoir, qui rejoint le Zambèze. L'altitude du pays varie de 1 300 m dans les montagnes de l'ouest à 200 m au sud, près du Mozambique. Le climat est de type tropical, avec des pluies de novembre à avril pendant l'été austral.

Les enquêtes paludométriques réalisées, ou colligées, par Chayabejara *et al.* (1974b) faisaient ressortir une situation hyperendémique, voire holo-endémique, au-dessous de 1 000 m d'altitude et méso-endémique au-dessus. Mais aucun document sur le paludisme en altitude au Malawi n'est disponible à notre connaissance. En effet, la plupart des études furent exécutées autour des projets de développement le long du lac Malawi ou dans la vallée de la Shire. Les IP des enfants de 2 à 9 ans s'étalaient de 65 % à 85 %. Dans la ville de Lilongwe, en 1971, ils étaient de 18 %.

Au cours des années 1971-1973, le nombre annuel des cas de paludisme, d'après le service de santé, était de 151 600 sur 980 000 consultants dans la province nord, 427 000 sur 2 466 000 consultants dans le centre et 619 000 sur 4 280 000 consultants dans le sud, soit environ 1 200 000 cas pour l'ensemble du pays (Chayabejara *et al.*, 1974b). Environ 50 % des cas étaient détectés chez des enfants de moins de 10 ans. Sur 60 000 lames examinées par les services de surveillance, 28 000 (47 %) étaient positives en 1971, contre 20 000 (25 %) en 1972 sur 79 000 lames. Chez les malades hospitalisés, la mortalité par paludisme était de 11,9 % en 1971 et de 7,6 % en 1972. Ces chiffres tendraient à prouver une amélioration de la prise en charge des patients entre 1971 et 1972, à moins qu'il ne s'agisse d'une détérioration du diagnostic.

Différentes études ont été consacrées à la néomortalité et à la mortalité des jeunes enfants. Sur 3 274 naissances vivantes, la néomortalité a été de 180, la mortalité postnéonatale de 397 et la mortalité au cours de la deuxième année de 152. Le paludisme était inclus dans les fièvres responsables, respectivement, de 18 % et 23 % des décès (Slutsker *et al.*, 1996b).

À l'âge de 3 mois, 23 % des bébés étaient porteurs de *P. falciparum* ; à 10 mois, 60 % à 90 % étaient positifs. La densité parasitaire moyenne augmentait chaque mois, jusqu'à 7 mois où elle atteignait un plateau. La première infection se situait en moyenne à 199 jours (Slutsker *et al.*, 1996a et b). Dans une cohorte de 703 nouveau-nés, on a observé 0,7 épisode palustre par enfant au cours de la première année (Vaathera *et al.*, 2000). Une enquête dans deux hôpitaux, l'un en zone de transmission continue, l'autre en région de transmission saisonnière, n'a pas fait ressortir de différence de prévalence des paludismes cérébraux (Nkhoma *et al.*, 1999).

Enfin, au Malawi, on a pu rattacher le syndrome néphrotique, attribué à tort à l'action de *P. malariae*, à une intoxication par des crèmes à base de mercure destinées à éclaircir la peau (Brown *et al.*, 1977).

Les informations entomologiques sont très « maigres » et se bornent à la citation d'*An. gambiae s.l.* et d'*An. funestus* sur le territoire du Malawi.

Mozambique

Le Mozambique (*Tableau I*) s'étend le long de la côte de l'océan Indien sur 1 650 km du nord au sud, entre le 10e et le 26,5e parallèle sud. Sa largeur varie de 500 km à la hauteur du lac Nyasa (= lac Malawi) et 50 km au niveau de l'embouchure du Zambèze. La plaine côtière, d'une altitude inférieure à 200 m occupe 44 % du pays ; les collines, de 200 à 600 m, en occupent 17 % ; le plateau intérieur, de 600 à 1 000 m, s'étend sur 26 % et les montagnes, entre 1 000 et 1 500 m, sur 13 % (Soeiro, 1956). Le rivage mesure 2 700 km. Un réseau de fleuves tributaires de l'océan Indien irrigue le pays : le Zambèze, la Rovuma, le

Lurio, la Save, le Limpopo pour ne citer que les principaux. Le nord du pays atteint la rive orientale du lac Nyasa.

Le climat, de type tropical, est marqué par une diminution des températures moyennes du nord au sud et avec l'altitude. Les précipitations les plus élevées sont enregistrées au centre du pays où il tombe plus de 1 300 mm d'eau pendant l'été austral ; les mois de juillet à octobre sont secs, frais et brumeux. La végétation est la savane arborée, coupée de galeries forestières ; en altitude, elle prend un aspect steppique.

• *Épidémiologie*

Le panorama du paludisme au Mozambique avait été esquissé par Soeiro (1956) ainsi que Soeiro et Morais (1959b) (*Figure 44*) ; une attention plus particulière avait été accordée à la région du Niassa au nord, et de Maputo au sud. Onori (1982) avait repris l'ensemble de la littérature disponible et dressé une série de cartes et un tableau (*Tableau XXXI*), district par district. En se basant sur les IP des enfants de 2 à 9 ans, il concluait que **tous les districts étaient hyperendémiques** à l'exception de Manica, méso-endémique, et de Maputo, hypo-endémique. À Maputo, les opérations de lutte antipaludique avaient considérablement réduit les prévalences qui étaient de l'ordre de 6 % en 1956. L'urbanisation avait également contribué à l'abaissement des indices paludométriques (Soeiro, 1956). Les montagnes, qui ne dépassent pas 1 400 m, n'avaient pas une influence déterminante sur la répartition du paludisme.

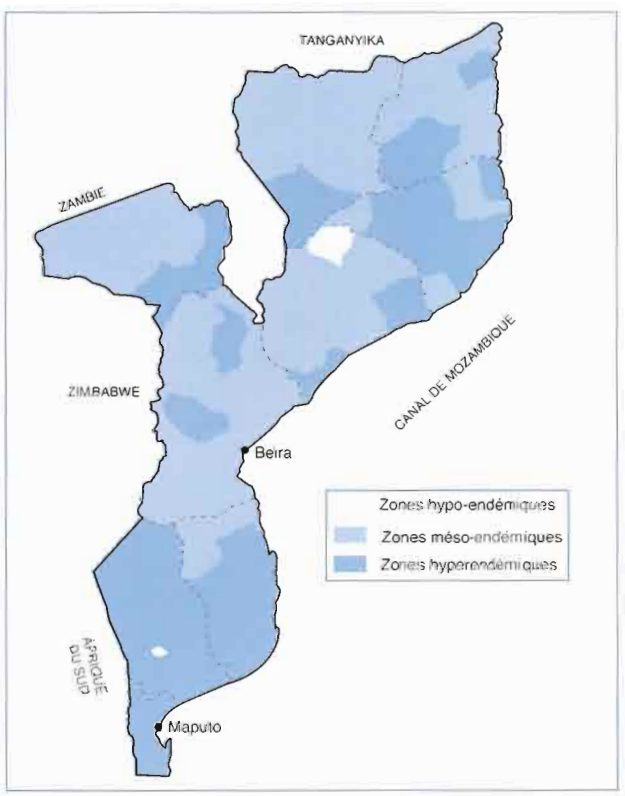


Figure 44. *Carte épidémiologique du paludisme au Mozambique (d'après Soeiro et Morais, 1956).*

Au cours des trente dernières années, les informations sur le Mozambique se sont limitées à la région de Maputo et de la Limpopo, siège de projets de développement. L'urbanisation avait un très fort impact épidémiologique à Maputo ; la prévalence plasmodiale avait cependant augmenté par rapport à 1956, jusqu'à 12 %, avec un maximum de 42 % dans des quartiers bordant les gîtes à *An. arabiensis*, le seul vecteur (Thompson *et al.*, 1997 ; Thompson et Hogh, 1994). L'incidence était en moyenne de 200 ‰, soit 506 ‰ chez les nourrissons, 410 ‰ chez les enfants de 1 à 5 ans et 54 ‰ chez les adultes (Martinenko *et al.*, 1994). Le diagnostic présomptif laissait 50 % d'incertitude comme dans tous les pays africains ; sur 432 fiévreux, 43 % seulement étaient porteurs de *Plasmodium* et 38 % des sujets cliniquement négatifs étaient porteurs de parasites (Fernandès *et al.*, 1994) (*Tableau XXXI*).

Dans les zones rurales autour de Maputo, la prévalence de *P. falciparum* était de 15 % d'après le diagnostic microscopique et de 36 % d'après la recherche par PCR (Fogg *et al.*, 2000). Les sujets porteurs de fortes charges parasitaires hébergeaient, en général, plusieurs clones de parasites.

Dans la ville, 20 ‰ à 30 ‰ des expatriés vivant parmi la population locale étaient porteurs de parasites (Martinenko *et al.*, 1994).

Hors de la capitale, les informations sur la situation du paludisme étaient rares, compte tenu des problèmes de sécurité ; par exemple, on manque toujours de données sur l'impact des inondations de 1999.

En 1997, la mortalité maternelle atteignait, à Maputo, 3,2 ‰ et 15 % de ces décès auraient été dus au paludisme. Parmi les femmes qui décédèrent, 19,7 % étaient parasitées par *P. falciparum*. Plus de 35 % de ces décès se produisaient chez les adolescentes primigestes et beaucoup étaient associés à des anémies sévères (Granja *et al.*, 1998).

• *Entomologie*

Quatre membres du complexe *Gambiae* ont été observés au Mozambique : *An. gambiae s.s.*, surtout au nord de la Save, de la côte au plateau, *An. arabiensis* présent dans tout le pays, souvent sympatrique de l'espèce précédente ; il est le vecteur le plus abondant dans le sud ; *An. merus*, bien que halophile, n'est pas limité à la côte et se trouve dans de nombreuses localités de l'intérieur, jusqu'à 50 km du bord de mer. *An. quadriannulatus*, zoophile, n'est pas vecteur (Petrarca *et al.*, 1984 ; Paterson *et al.*, 1964).

An. funestus, signalé dans tout le pays, a subi une éclipse lors des traitements intradomiciliaires au DDT et, dans quelques localités, aux pyréthrinoïdes. Devenu résistant aux pyréthrinoïdes, il est, maintenant, un vecteur très efficace qui s'est répandu aussi en Afrique du Sud (Hargreaves *et al.*, 2000).

An. nili n'est signalé que du district du Niassa, au nord.

Tableau XXXI. Prévalence du paludisme au Mozambique par groupes d'âge (1975-1976 et 1981) (Onori, Rapport OMS, 1982).

Province	0-23 mois			2-4 ans			5-9 ans			10-14 ans			> 15 ans			Total		
	n	n (+)	% (+)	n	n (+)	% (+)	n	n (+)	% (+)	n	n (+)	% (+)	n	n (+)	% (+)	n	n (+)	% (+)
Maputo (ville)	3 926	200	6,1	5 474	284	5,2	5 783	414	7,2	2 938	238	13,5	13, 642	933	6,8	31 133	2 238	7
Maputo	5 237	817	15,3	7 228	1 152	15,9	11 993	2 161	18,0	7 924	1 510	19,1	22 109	3 703	16,7	54 581	9 343	17
Gaza	608	248	40,8	659	357	54,2	1 461	697	47,7	1 331	607	45,6	1 580	545	34,5	5 639	2 454	43
Inhambane	576	272	47,2	718	463	64,5	2 723	1 647	60,5	2 690	1 359	50,5	2 960	1 085	36,7	9 667	4 826	49
Sofala	1 507	1 130	75,0	1 195	951	79,6	3 999	3 167	79,2	4 254	3 213	75,5	9 936	5 669	57,1	20 881	14 130	67
Manica	737	312	42,3	1 152	518	45,0	2 616	1 316	50,3	2 552	1 121	43,9	647	287	44,4	7 704	3 554	46
Tete	1 631	1 136	69,7	2 226	1 598	71,8	4 781	3 418	71,5	4 683	3 027	64,6	7 977	4 702	58,9	21 298	13 881	65
Zambezia	2 676	1 828	68,3	1 571	1 167	74,3	5 283	3 560	67,4	8 770	5 431	61,9	13 034	6 828	52,4	31 334	18 814	60
Nampula	3 674	2 330	63,4	2 583	1 631	63,1	8 000	5 019	62,7	8 593	4 854	56,5	31 570	13 456	42,6	54 220	27 290	50
Niassa	2 204	1 519	68,9	2 237	1 616	72,2	5 632	4 032	71,6	3 760	2 444	65,0	9 651	4 614	47,8	23 484	14 225	60
Cabo Delgado	1 699	1 092	64,3	1 118	722	64,6	3 518	2 361	67,1	6 099	3 758	61,6	13 597	6 450	47,4	26 031	14 383	55

n : nombre de lames examinées ; n(+) : nombre de lames positives.

An. pharoensis est un vecteur très discret ; depuis qu'il a été scindé en deux espèces, on ignore la ou les formes actuellement présentes au Mozambique.

Zimbabwe

Le Zimbabwe, ex-Rhodésie du Sud, est constitué d'un plateau central de 1 200 à 1 600 m d'altitude qui s'abaisse graduellement, au nord, jusqu'à la vallée du Zambèze (alt. 400 à 600 m), au sud jusqu'aux vallées de la Save et du Limpopo, tous tributaires de l'océan Indien. Les géographes ont stratifié le pays en basses terres, ou *lowveld*, d'une altitude de 400 à 600 m, à climat tropical, en régions de moyenne altitude ou *middleveld* de 600 à 1 200 m et en hautes terres ou *highveld* au-dessus de 1 200 m où l'hiver est marqué par des gelées fréquentes (Taylor et Mutambu, 1986), l'altitude modulant les températures (*Figure 45*).

Trois saisons se partagent l'année, sèche et froide d'avril à août pendant l'hiver austral, sèche et chaude d'août à octobre, humide et chaude de novembre à mars. Les pluies ne dépassent pas 400 mm au sud-ouest, au voisinage du Kalahari ; elles atteignent 1 200 mm au nord-est à la frontière du Mozambique.

Les mines d'or, dont beaucoup sont fermées, avaient fait la richesse des compagnies minières ; actuellement, l'élevage bovin est la principale ressource.

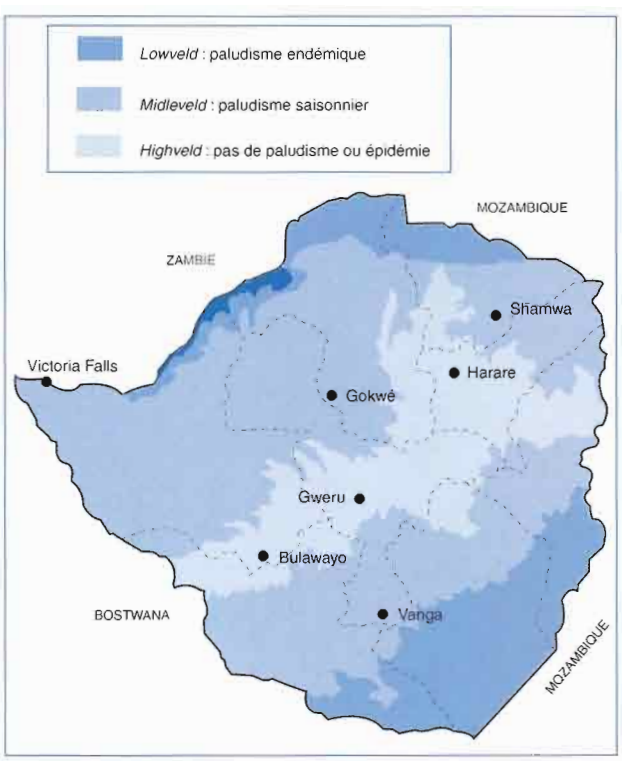


Figure 45. Stratification altitudinale du paludisme au Zimbabwe (d'après Taylor et Mutambu, 1986).

• *Épidémiologie*

Depuis les premières études de Leeson (1931) et Ross (1932), la lutte contre le paludisme a été une priorité des services sanitaires, au moins jusqu'à une date récente.

Les premiers travaux de Ross (1932) notaient l'absence de paludisme sur les hautes terres. Leeson (1931) pensait qu'*An. gambiae s.l.* ne se reproduisait pendant toute l'année qu'au-dessous de 600 m ; à partir des gîtes permanents du *lowveld*, il envahissait graduellement les plateaux et atteignait 1 100 m à la mi-janvier. Ce concept a été à la base des opérations de lutte antipaludique jusqu'en 1970 ; sa mise en application s'est traduite par le développement de la « stratégie de barrière » à partir de 1953-1954 (Alves, 1958 ; Alves et Blair, 1955). Pourtant, de Meillon (1934) n'acceptait pas l'idée de migrations annuelles et de réoccupation du terrain ; cette opinion était confortée par Muirhead-Thomson (1960) qui montrait la présence de larves d'*An. gambiae* à plus de 1 000 m, pendant l'hiver, sur les plateaux.

La lutte antipaludique débuta dès 1949 par des essais de pulvérisations intradomiciliaires de HCH (héxachorocyclohexane), dans la Mazoe Valley, au nord-est. Les résultats furent excellents mais la résistance des mouches domestiques sapa la confiance de la population. En 1953, la stratégie de barrière fut basée sur le traitement des localités autour de 1 000 m d'altitude pour éviter l'invasion des hautes terres ; les pulvérisations de HCH avaient lieu tous les trois mois d'octobre à avril. Ces traitements, discutables au point de vue stratégique, réduisirent considérablement le nombre des cas et les IP étaient voisins de zéro dans les zones d'altitude où vivait la majorité de la population. *An. funestus* disparaissait et *An. gambiae* devenait exophile ; ce dernier phénomène fut expliqué plus tard par la découverte d'*An. quadriannulatus*, exophile et zoophile (Paterson *et al.*, 1963), après la disparition d'*An. arabiensis* et d'*An. gambiae s.s.*, victimes des traitements domiciliaires.

Bien que la transmission persistât à bas bruit, les premières opérations de lutte furent un succès (*Tableau XXXII*). De 1942 à 1962, le nombre de patients hospitalisés pour paludisme était tombé de 1 250 à 96 par an ; la prévalence globale du paludisme dans la population autochtone était passée de 10,6 % à 0,3 %.

Avant les traitements, la prévalence était liée à l'altitude : 30 % sur les bords du Zambèze, 1,2 % sur les plateaux et 7,2 % dans les basses terres du sud. Dans les travaux les plus récents (Taylor et Mutambu, 1986), la prévalence au-dessous de 600 m n'était plus que de 8,2 % chez les nourrissons et 29 % chez les enfants de 5 à 9 ans puis elle baissait au-dessous de 10 %. On était loin des 88 % relevés à Buba par Alves (1958). Au cours des cinq dernières années, des remaniements importants des organismes de lutte contre le paludisme ont marqué leur intégration dans les SSP, où l'application des traitements domiciliaires semble rencontrer de plus en plus de difficultés organisationnelles et budgétaires.

Tableau XXXII. Diminution du nombre de cas de paludisme au Zimbabwe de 1942 à 1962 suite aux opérations de lutte (statistiques centre de santé) (d'après Taylor et Mutambu, 1986).

Année	Nbre des admissions pour paludisme	Total admissions	Pourcentage de paludisme dans les admissions
1942	1256	11 771	10,6 %
1952	916	18 321	5,0 %
1962	96	29 099	0,3 %

Les parasites étaient pour 97 % *P. falciparum*, pour 2 % *P. malariae* et pour 0,6 % *P. ovale* (Taylor, 1985). Depuis la disparition d'*An. funestus*, *An. arabiensis* est le principal vecteur, sympatrique d'*An. gambiae s.s.*, beaucoup moins fréquent. Le paludisme est donc lié aux fluctuations de la pluviométrie. Dans le district de Shamva, Mpofu (1985) a relié le nombre de piqûres d'anophèles à l'incidence des cas au cours de l'année (*Figure 46*).

La transmission était permanente le long du Zambèze, à 400 et 600 m d'altitude puis saisonnière au-dessus. Dans le sud, étant donné la latitude, la zone entre 600 et 900 m est homologue de celle entre 900 et 1 200 m dans le nord ; à altitude égale, la prévalence est moins élevée dans le sud que dans le nord.

Dans le *highveld*, à Gowké et Umtali, une transmission importante se produisit en avril 1972 lors de la récolte du coton. Elle aurait été liée à l'apport de gamétocytes par des ouvriers saisonniers, mais la transmission aurait été autochtone (Harwin et Goldsmith, 1972).

Dans le sud, près de Bulawayo, Wolfe (1964) avait observé de petites épidémies familiales au cours desquelles plusieurs personnes avaient été contaminées sous le même toit, suggérant une transmission par repas interrompu.

Entre 1969 et 1981, la prévalence inférieure à 2 % sur les *highveld*, atteignait 10 % dans les basses terres du sud et 30 % dans la vallée du Zambèze ; l'incidence, de 1 ‰ à 2 ‰ sur les hautes terres, était supérieure à 500 ‰ dans les basses terres du sud et à 300 ‰ dans les basses terres du Nord (Taylor, 1985) (*Figure 47*).

En 1995, dans le sud (Vanga, région de Mberengua), une épidémie éclata dans une communauté de 30 000 habitants qui n'avait pas connu de cas depuis trente ans. Les victimes étaient des sujets de 15 à 30 ans des deux sexes, à l'exclusion des enfants et des vieillards. Il est vraisemblable qu'il s'agissait d'une contamination hors des habitations, chez des braconniers qui pêchaient la nuit dans le lac de retenue d'un barrage où la pêche était interdite. Les parasites auraient pu être introduits par des braconniers à partir de Gowke, seule localité où le parasite était résistant à la chloroquine comme à Vanga (Mouchet, obs. pers.).

Même dans les régions où la transmission était relativement importante, comme dans la vallée du Zambèze, le paludisme était et est encore très instable et la population est mal prémunie, voire pas du tout. Ce caractère instable avait été gommé par les opérations de lutte antivectorielle,

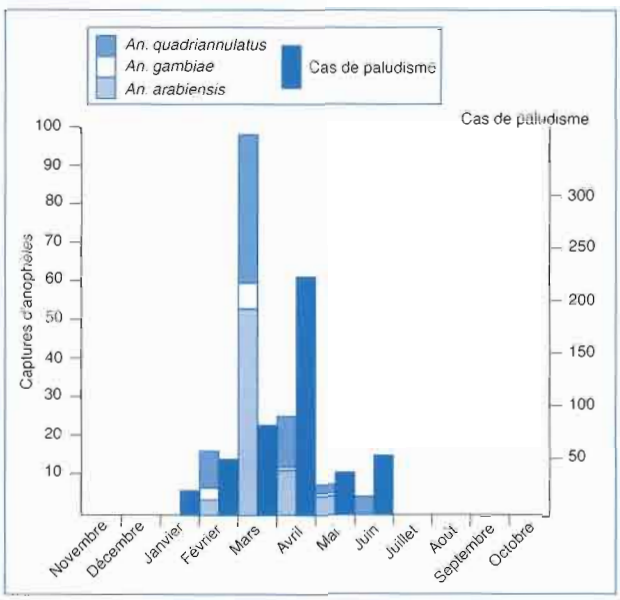


*Figure 46. Comparaison des notifications du paludisme dans les centres ruraux autour de Shamva avec les captures d'*An. gambiae s.l. *dans les pièges à à appât humain à Chitengu (d'après Mpofu, 1985).*

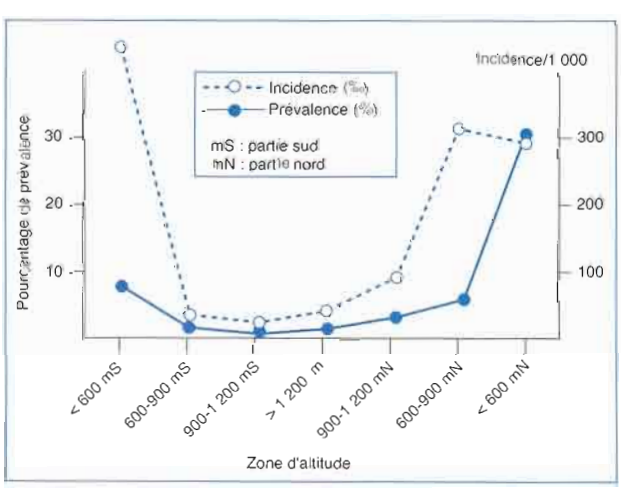


Figure 47. Incidence (pour 1 000) et prévalence (pour 100) en fonction de l'altitude, de 1969 à 1981 (d'après Taylor, 1985).

mais toute défaillance de la couverture pouvait se traduire par des épidémies locales qui se produisaient pratiquement chaque année (Mouchet *et al.*, 1998).

Au-dessus de 900 m, l'acquisition du paludisme n'est pas fréquente comme en témoignent les enquêtes sérologiques, et les habitants des plateaux ne sont pas à l'abri du risque épidémique (Siziya *et al.*, 1997).

Un essai de prédiction des poussées épidémiques, ou tout au moins des années à risque majoré, a été proposé par Freeman et Bradley (1996). Des températures supérieures à la moyenne en septembre, c'est-à-dire au printemps, seraient prédictives d'une incidence élevée. Les pluies seraient peu impliquées sauf lors des années qui suivent une période de sécheresse. Mais en septembre, il semble déjà tard pour prendre des mesures contre des épidémies de janvier à mars.

Il y a peu de moyens d'améliorer le diagnostic clinique de terrain qui ne fait apparaître que 28 % de lames positives chez les sujets considérés comme cliniquement atteints. La prise en compte de « l'histoire de la maladie » a été proposée pour améliorer le diagnostic (Bassett *et al.*, 1991).

• *Entomologie*

La découverte du complexe *An. gambiae* a été d'un intérêt capital pour expliquer les modalités de la transmission au Zimbabwé. Le changement de comportement, invoqué pour expliquer l'exophilie d'*An. gambiae*, n'a été en fait que le remplacement d'*An. gambiae*, éliminé par les insecticides, par *An. quadriannulatus*, zoophile et exophile (Paterson, 1964b). En 1985, la proportion des différentes espèces du complexe s'établissait comme suit : *An. gambiae s.s.* : 2,5 %, *An. arabiensis* : 14,8 % et *An. quadriannulatus* : 83 % (Mpofu, 1985) ; il faut y ajouter des foyers d'*An. merus*. Toutes les espèces du complexe *An. gambiae* présentent un pic au début de la saison des pluies qui entraîne, deux mois plus tard, des poussées de la maladie. Les captures sur homme fournissaient 99,4 % d'*An. arabiensis* et 0,6 % d'*An. quadriannulatus*, alors que les captures de larves donnaient 5 % de la première espèce et 95 % de la seconde. La transmission se produisait toute l'année, le long des cours d'eau, mais diminuait en s'en écartant (Crees, 1996).

Swaziland

Le petit royaume du Swaziland est le plus petit des trois États enclavés dans l'Afrique du Sud (avec le Botswana et le Lesotho). Géographiquement, il se compose de trois étages phytogéographiques (*Tableau I*) :

- le *bushveld* ou *lowveld*, entre 150 et 500 m, zone de savanes à épineux autrefois très insalubre, maintenant région riche du pays grâce à la culture de la canne à sucre (à l'est) ;
- le *middleveld* d'une altitude de 600 à 1 000 m ;
- *le highveld*, rebord oriental des Drakensberg entre 1 000 et 1 600 m (à l'ouest).

Les pluies, de l'ordre de 500 à 700 mm dans le *lowveld*, tombent de décembre à mars. Le *highveld*, plus arrosé, donne naissance à de nombreux cours d'eau en direction de l'océan Indien, largement utilisés pour l'arrosage de la canne à sucre. Le régime des cours d'eau, très irrégulier, provoque alternativement des inondations ou des assèchements, dans les deux cas facteurs de prolifération des anophèles du complexe *An. gambiae*. Le climat subtropical se caractérise par de très fortes différences inter-annuelles de température et de pluviométrie.

• *Épidémiologie*

Le *bushveld* était considéré, en 1949, comme une région de paludisme hyperendémique (*voir plus loin la Figure 49*) dans laquelle l'IP des enfants de 1 à 10 ans atteignait 78 % en saison de transmission, de novembre à mars, et 55 % en saison sèche. Dans le *middleveld*, les IP n'étaient respectivement que de 40 % et 20 %. Le paludisme était considéré comme instable et des épidémies fréquentes touchaient le *middleveld* et même le *highveld*. Ces épidémies se produisaient, soit à la suite de précipitations excédentaires, soit à la suite de sécheresses pendant lesquelles les mares résiduelles laissées par les cours d'eau en cessation d'écoulement étaient à l'origine de très fortes populations d'*An. gambiae*. L'autre vecteur, *An. funestus*, était abondant dans les régions marécageuses à la fin des pluies et en début de saison sèche (Mastbaum, 1954, 1957).

En 1949, débutèrent les pulvérisations intradomiciliaires, avec le HCH d'abord puis ensuite le DDT. Très rapidement, les indices paludométriques s'écroulèrent. Le nombre de cas tomba au-dessous de 100, à 26 et 10 respectivement en 1969 et 1970, pour 302 000 personnes protégées (Delfini, 1972).

En 1986 et 1987, suite à des négligences, voire à la cessation des traitements, le paludisme fit un retour spectaculaire sur un mode épidémique (Fontaine *et al.*, 1987). Les statistiques officielles firent état de 3 000 cas ; il serait plus juste de multiplier les chiffres par 10 après consultation des fichiers des dispensaires (Mouchet, 1987a). La situation revint à la normale lorsque l'Afrique du Sud prit les traitements à son compte (Hansford, comm. pers., 1991).

En 1993, une épidémie fut rapportée de la frontière du Mozambique lorsque des pluies normales succédèrent à trois années de sécheresse (Coutinho, 1994). Les migrations de travailleurs du Mozambique ou d'Afrique du Sud dans les plantations de canne à sucre du Swaziland avaient été considérées comme des facteurs de reprise du paludisme dans le pays (Packard, 1986). Il est peu probable qu'elles aient eu un rôle très important étant donné que le pays, dans son ensemble, était protégé par les traitements de DDT.

• *Entomologie*

An. funestus avait disparu du pays en 1950 ; il semble qu'il ait réapparu en petit nombre en 1991 ; il est actuellement résistant aux pyréthrinoïdes mais pas au DDT, produit toujours employé au Swaziland.

An. gambiae s.s., ainsi que *An. arabiensis*, *An. merus* et *An. quadriannulatus* ont été signalés dans tout le pays

(Coetzee *et al.*, 1993) ; les trois dernières espèces cohabitaient dans les mêmes gîtes larvaires.

Botswana

Le Botswana, ex-Bechuanaland (*Tableau I*), est un plateau enclavé de 500 000 km^2 et d'une altitude de 1 000 m creusé en son centre par la dépression du Ngamiland où viennent se perdre les eaux de l'Okawango, venues d'Angola. Le climat est subaride et la végétation une steppe à épineux qui constitue le désert du Kalahari. Les pluies diminuent du nord au sud et de l'est à l'ouest et sont très irrégulières d'une année à l'autre.

Le Botswana se trouve sur la limite sud du paludisme en Afrique, aux environs du 21^e parallèle sud, autour de Francistown. Bien que considéré comme endémique, le paludisme est **très instable** et prend des allures **épidémiques** les années où une pluviométrie excédentaire succède à des périodes de sécheresse (Chayabejara *et al.*, 1975). À l'hôpital de Kasane, dans le nord du pays, il y eut 150 cas en février 1986 contre 15 à la même période de 1987 et plus de 500 en février 1988, avec 70 décès (Mouchet, obs. pers.,1988).

Le paludisme était méso- ou hypo-endémique mais pouvait atteindre un niveau hyperendémique dans certains villages du Chobe (extrême nord). Le nombre annuel des cas déclarés se situait entre 1 000 et 1 500 en 1986, ce qui était manifestement sous-estimé. Les IP variaient de 33 % à Francistown à 7,2 % à Maun dans le Ngamiland. Plus de 50 % des cas étaient observés chez des adultes. Le statut immunitaire posait un problème car 85 % des sujets parasités étaient asymptomatiques bien que la prévalence restât basse.

Pendant l'hiver sec et froid, il y a peu ou pas de transmission.

Le vecteur est essentiellement *An. arabiensis*. *An. gambiae s.s.* (Ali, comm. pers.) est rarement récolté. *An. funestus* était considéré comme fréquent au Ngamiland mais absent à Francistown. L'Is était de 0,5 % chez *An. gambiae s.l.* (sur 800 dissections), nul chez *An. funestus* (80 dissections) et nul également chez *An. pharoensis* (30 dissections) (Chayabejara *et al.*, 1975) (le nombre de dissections est insuffisant pour être significatif).

À titre anecdotique, il faut signaler que, dans les villages du Chobe à l'extrême nord du pays, bâtis sur le sable, les tiques *Ornithodoros moubata* étaient présentes dans toutes les huttes et les cas de fièvres récurrentes étaient très nombreux (Mouchet, 1987b). Le personnel des dispensaires, dénué de moyens de diagnostic et peu familier avec cette pathologie devenue rare, les classait comme « paludisme résistant » et les soignait avec les médicaments à sa portée, c'est-à-dire la pénicilline qui amenait effectivement une guérison rapide.

Namibie

La Namibie (*Figure 48*) est un vaste plateau d'une altitude moyenne de 1 000 à 1 300 m, désertique ou subdésertique, où vivent moins de 2 millions de personnes ; la population est en majorité Bantou et les aborigènes, Bushmen, sont moins de 50 000 dans le nord-est (Bushmanland). La côte est longée par le courant froid de Benguela qui écarte les précipitations des zones côtières. Dans l'intérieur, le gradient pluviométrique s'étale de 600 mm au nord à la frontière d'Angola et au Caprivi, à 400 mm à hauteur du 20^e parallèle sud, puis à 200 mm au 24^e parallèle. Le seul cours d'eau est l'Okawango, né en Angola, qui traverse le nord-est de la Namibie avant de se perdre dans les sables du Botswana. L'Orange, tributaire de l'Atlantique, fait frontière avec l'Afrique du Sud.

Le paludisme n'est endémique qu'au nord du 20^e parallèle sud dans les provinces de l'Ovamboland, de l'Okawango, du Caprivi et du Bushmanland. Entre le 20^e et le 23^e parallèle, des épidémies peuvent se manifester durant les années de pluviométrie excédentaire (de Meillon, 1951 ; Kassatsky, 1994). Plus au sud, l'aridité élimine le risque palustre (*Figure 48*).

En Namibie, le paludisme est très instable et irrégulièrement réparti en fonction de la proximité des points d'eau, rivières et lacs, et de la durée de leur mise en eau. Les IP rapportés par de Meillon (1951) et Kuschke (1968) témoignaient d'une situation méso- ou hypo-endémique. Sur 14 000 lames examinées par Kuschke, soit un tiers de la population enquêtée, les IP étaient de 27 % dans l'Okawango, 32 % dans le Western Caprivi et 13 % dans le Bushmanland (où il y eut deux cas de *P. vivax*). La classe d'âge la plus touchée était les enfants de 4 à 9 ans. Dans l'Ovamboland au nord-ouest, les IP n'étaient que de 12 %.

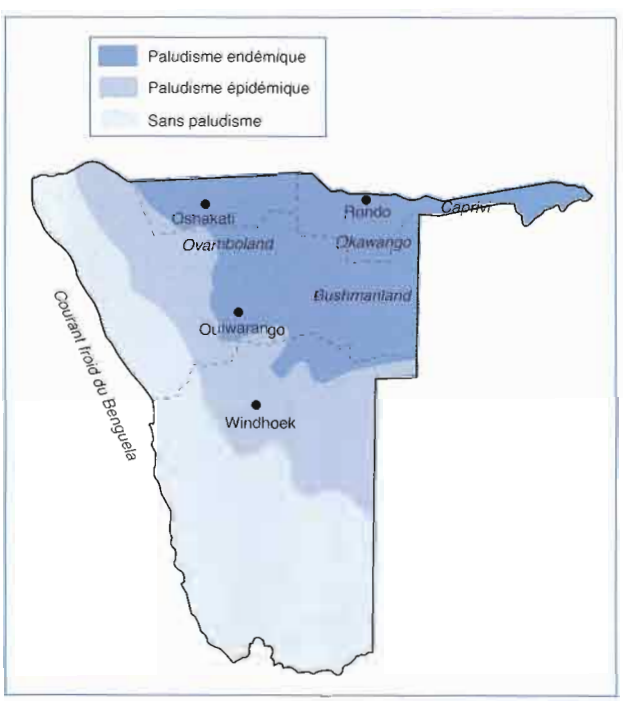


Figure 48. *Paludisme en Namibie (d'après Kassatsky, 1994).*

Toutes les classes d'âge étaient à risque du fait de la faible immunité de la population (Kassatsky, Report OMS/AFRO, 1994). Soixante pour cent de la population de Namibie est concentrée dans les provinces du Nord et donc exposée au risque palustre.

Les deux vecteurs étaient *An. gambiae s.l.*, lié aux pluies, et *An. funestus* dans les régions marécageuses à la fin des pluies (Kushke, 1968). Il semble que cette dernière espèce ait pratiquement disparu après les traitements intradomiciliaires à la dieldrine. Parmi les espèces du complexe *An. gambiae*, sur la frontière avec l'Angola, on a identifié 4,7 % d'*An. gambiae s.s.* contre 95 % d'*An. arabiensis* en Namibie et 36 % d'*An. gambiae s.s.* contre 64 % d'*An. arabiensis* en territoire angolais (Kassatsky, 1994).

République d'Afrique du Sud

Sur les 1,2 million de km^2 de l'Afrique du Sud (*Tableau I*), seules deux provinces, Kwazulu Natal et Mpulamanga (ex-Transvaal), sont actuellement exposées à un risque palustre très limité dans le nord et le nord-est du pays.

• *Historique du paludisme et de la lutte antipaludique*

Les « fièvres » étaient mentionnées dès la fin du XVIII^e siècle au Transvaal et au Natal par les Boers qui évitaient les zones à risque. Ils avaient même identifié un marqueur de ces zones, le *fever tree* (*Acacia xantolacca*) qui, effectivement, pousse dans les parties humides du *lowveld*.

En 1905, le paludisme était nommément signalé du Natal (Hill et Haydon, 1905). À partir de 1927 et jusqu'à 1947, les rapports annuels du Département de la santé de l'Union sud-africaine (qui devint ensuite la République d'Afrique du Sud) fournirent un état, année par année, de l'évolution du paludisme dans les différentes parties de l'Union. En 1928, le Transvaal connut la plus sévère épidémie depuis le début du siècle. Le *middleveld* fut touché, comme le *lowveld*, et de nombreux cas furent signalés à Pretoria, mais Johannesburg ne semble pas avoir été atteint. En 1929, l'épidémie reprit et se termina en mai, après avoir provoqué 2 000 décès. De 1932 à 1934, des épidémies paralysèrent l'économie, notamment dans les plantations de canne à sucre du Kwazulu-Natal où l'absentéisme atteignit 85 %. Une mission de Swellengrebel *et al.* (1931) constata que le lieu de contamination était la maison. Pour interrompre le contact homme-vecteur, ces auteurs proposèrent des pulvérisations domiciliaires spatiales hebdomadaires de pyréthrines ; à ces mesures s'ajoutait la lutte antilarvaire par le vert de Paris ou par les huiles de vidange, une prophylaxie par la quinine et le traitement des cas par ce même produit. Ces mesures se montrèrent efficaces dans les plantations où elles furent appliquées mais leur coût et leur complexité limitaient leur emploi. Dans les régions endémiques sur les pentes des Drakensberg, les traitements domiciliaires aux pyréthrines donnèrent des résultats très significatifs dans les zones où le vecteur était *An. funestus*. En dehors des deux provinces précitées, des épidémies, dont l'importance n'était pas précisée, furent signalées (Rapport Service santé République Afrique du Sud) le long du fleuve Orange, sur la frontière de Namibie dans la province du Cap, et le long de la Molopo River sur la frontière du Botswana dans la province d'Orange.

En 1945, les premiers essais de DDT, en pulvérisations intradomiciliaires, se montrèrent concluants, tout comme ceux avec le HCH. Très rapidement, le paludisme se réduisit à quelques cas.

Les rapports du *Malaria Control Programme*, dont les statistiques sont parmi les plus fiables d'Afrique, montrent une remontée du paludisme au cours des trente dernières années. Le nombre minimum de cas (230) avait été enregistré en 1971 et 1973 ; en 1993, il était remonté à 11 600 cas. Le nombre des décès dus au paludisme a varié de 40 à 48 de 1988 à 1993. Sony et Sharp (1997) ont estimé la moyenne annuelle du nombre de cas à 644 de 1976 à 1983, 3 846 cas de 1988 à 1992 et à 30 000 cas en 1996. Cette augmentation récente du nombre de cas fut notée par tous les malariologistes ; au Kwazulu-Natal, une petite épidémie avait suivi l'arrêt des traitements intradomiciliaires dans certaines régions où le point 0 avait été précédemment atteint (Nethercott, 1974). Hansford (1974), après avoir observé une remontée du paludisme dans la vallée de la Limpopo, demanda la reprise de la phase d'attaque dans la région de Venda. Kustner (1979) avait noté une augmentation du risque de 16 cas en 1970 à 746 cas en 1978 pour 100 000 habitants mais les causes étaient mal définies.

Dans une revue de la situation du paludisme de 1987 à 1999, Govere *et al.* (2001) ont insisté sur la sérieuse augmentation du nombre des cas depuis 1993. Dans ces populations sans immunité, elle suit la pyramide des âges. La mortalité aurait été de 0,5 % des cas notifiés par an.

Dans le Kruger's Park, utilisé comme observatoire, on a noté 4,5 accès pour 10 000 visiteurs en avril (Durrheim *et al.*, 1998).

Le changement de stratégie de traitement et le remplacement du DDT par les pyréthrinoïdes sous la pression des environnementalistes a probablement une part de responsabilité dans l'augmentation du paludisme dans le nord du Kwazulu-Natal qui a été réenvahi, à partir du Mozambique, par des *An. funestus* résistants aux pyréthrinoïdes (Hargreaves *et al.*, 2000).

Plusieurs épidémiologistes s'inquiètent du transfert des activités de lutte antipaludique d'un service spécialisé aux districts ; le pessimisme semble régner.

• *Épidémiologie*

Les facteurs orographiques et climatiques limitent les aires de transmission du paludisme (*Figure 49*). Les altitudes élevées du plateau du Transvaal et des Drakensberg, qui s'accompagnent d'hivers rigoureux, ne permettent guère le développement des vecteurs. Dans les parties basses du Mpulamanga et du Kwazulu-Natal, la latitude détermine la limite méridionale du paludisme ; même lors des épidémies de 1928 et 1930, la maladie n'a jamais dépassé Durban. On avait donc décrit trois zones de transmission :

- les foyers endémiques du piémont des Drackensberg au Transvaal où le vecteur était *An. funestus* qui se développait dans les ruisseaux descendant des montagnes ;
- les plaines du *lowveld* et du Kwazulu-Natal où le vecteur était *An. gambiae s.l.*, très contingent des pluies et donc saisonnier, susceptible de grosses variations inter-annuelles suivant le régime des pluies ;
- les zones épidémiques où *An. gambiae* pouvait envahir le *middleveld* les années de pluviométrie excédentaire (de Meillon, 1934 ; Swellengrebel *et al.*, 1931 ; Olivier et Grobler, 1992 ; Hooey, 1974).

Ce paysage épidémiologique a été profondément modifié avec l'utilisation des pulvérisations intradomiciliaires de DDT et/ou d'autres insecticides rémanents ; après le minimum de 1971, le nombre de cas est remonté en 1985-1989 puis à partir de 1993 (*Figure 50*) .

Le foyer endémique du piémont s'est éteint avec la disparition d'*An. funestus* et les épidémies ne se sont plus manifestées que sous forme de quelques cas résiduels bien qu'*An. arabiensis* soit toujours présent en nombre ; il faut garder en mémoire que le paludisme n'a jamais été éradiqué en Afrique du Sud.

Dans l'extrême nord du pays, le long de la Limpopo River, une persistance de la transmission avait nécessité une reprise de la phase d'attaque (Hansford, 1974). En l'absence de vecteurs dans les maisons, Smith *et al.* (1977) soupçonnèrent *An. aruni* (du groupe *Funestus*) et une espèce voisine d'*An. flavicosta* d'être responsables d'une transmission extérieure mais rien ne fut prouvé.

On assiste, depuis 1999, à l'arrivée en Afrique du Sud, dans le Kwazulu-Natal, d'une souche d'*An. funestus* résistante aux pyréthrinoïdes (Hargreaves *et al.*, 2000).

Malgré le manque d'optimisme affiché par les paludologues, le nombre des décès par paludisme reste très faible avec 0,5 % à 0,7 % de décès chez les sujets cliniquement atteints (Durrheim *et al.*, 1999).

Les publications de Snow *et al.* (1995a), sur l'éventuelle augmentation des risques de paludisme sévère à la suite d'une diminution modérée de la transmission, ont fait l'objet de prises de position négatives à l'égard de ces théories de la part des auteurs sud-africains (Moorthy et Wilkinson, 1997 ; Sony et Sharp, 1997).

En Afrique du Sud, pays multi-ethnique, Swellengrebel *et al.* (1931) avaient attiré l'attention sur la sensibilité des différentes ethnies à *P. falciparum*. Les Indiens, qui vivaient dans les mêmes conditions que les Bantous, présentaient trois fois plus d'accès palustres que ceux-ci. Cette moindre sensibilité des Bantous était attribuée à leur immunité. Le même phénomène fut observé aux Comores (Gevrey, 1870).

• *Entomologie*

Les vecteurs principaux du paludisme en Afrique du Sud appartiennent au complexe *An. gambiae* et au groupe *Funestus*.

Le groupe *Funestus* est représenté par quatre espèces : *An. funestus s.s.*, *An. leesoni*, *An. vaneedeni* et *An. aruni* (Gillies et Coetzee, 1987), et d'un sous-groupe composé lui-même de quatre autres espèces : *An. brucei*, *An. confusus*, *An. fuscivenosus* et *An. rivulorum* (Harbach, 1994). *An. funestus* est la seule espèce du groupe dont le rôle vecteur ait été prouvé en Afrique du Sud avec un Is de 4 % à 5 % dans les Drakensberg (de Meillon, 1934). Il a été éliminé

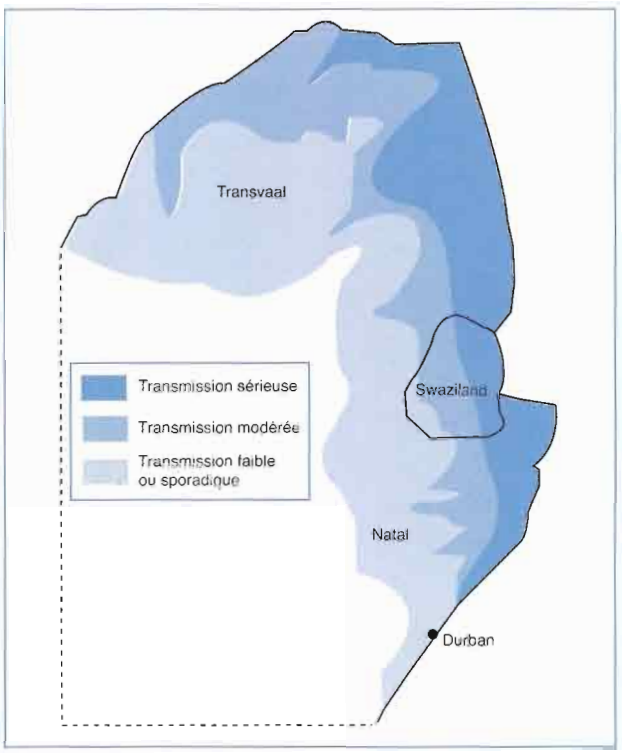


Figure 49. *Le paludisme dans l'Union sud-africaine et le Swaziland en 1928 (d'après LeSueur* et al., *1993).*

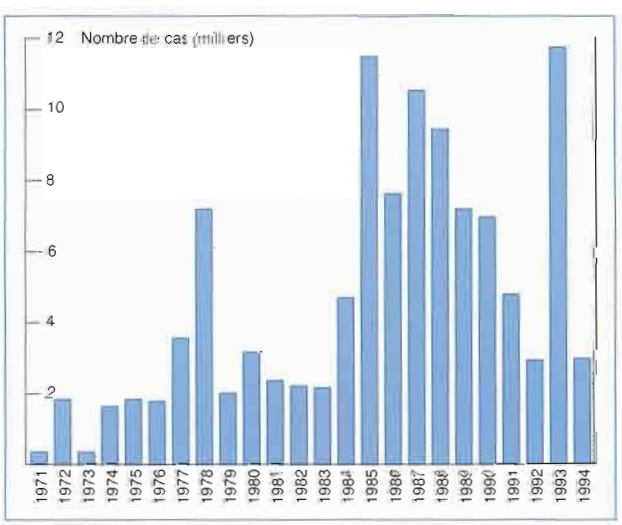


Figure 50. *Incidence du paludisme en Afrique du Sud (1971-1994) (d'après LeSueur* et al., *1993).*

d'Afrique du Sud en 1951 grâce aux traitements intradomiciliaires. En 1999, les populations qui réapparurent au Kwazulu-Natal (Hargreaves *et al.*, 2000) présentaient une écologie analogue à celle de toutes les populations de savane d'Afrique, se développant dans les marais à végétation dressée abondante qui se forment en fin de saison des pluies. Leur mode de vie était donc différent de celui des *An. funestus* indigènes du piémont des Drakensberg qui vivaient dans des ruisseaux à eau calme mais constamment renouvelée. Un polyspécifisme d'*An. funestus* ne peut pas ne pas être évoqué. *An. aruni* qui, éventuellement, pique l'homme a été soupçonné de participer à une transmission exophile sur la Limpopo River. *An. rivulorum* a été trouvé infecté en Tanzanie mais pas en Afrique du Sud (Wilkes *et al.*, 1996).

Le complexe *An. gambiae* est représenté par quatre espèces (Coetzee *et al.*, 1993). *An. gambiae s.s.*, le meilleur vecteur du complexe, est rare en Afrique du Sud. D'après Hansford (1974), étant très endophile, il aurait pu être victime des premières pulvérisations intradomiciliaires, hypothèse déjà émise à Maurice. Actuellement *An. arabiensis* est le vecteur le plus important du pays. *An. merus*, espèce halophile, n'est pas limité au bord de mer et se rencontre dans de nombreux points de l'intérieur (Paterson *et al.*, 1964) souvent en nombre ; son rôle est mal cerné. *An. quadriannulatus* (ex-*gambiae* C) est zoophile et exophile (Paterson, 1964b). Il a pu être infecté en laboratoire (Takken *et al.*, 1999) mais son rôle dans les conditions naturelles est plus que douteux.

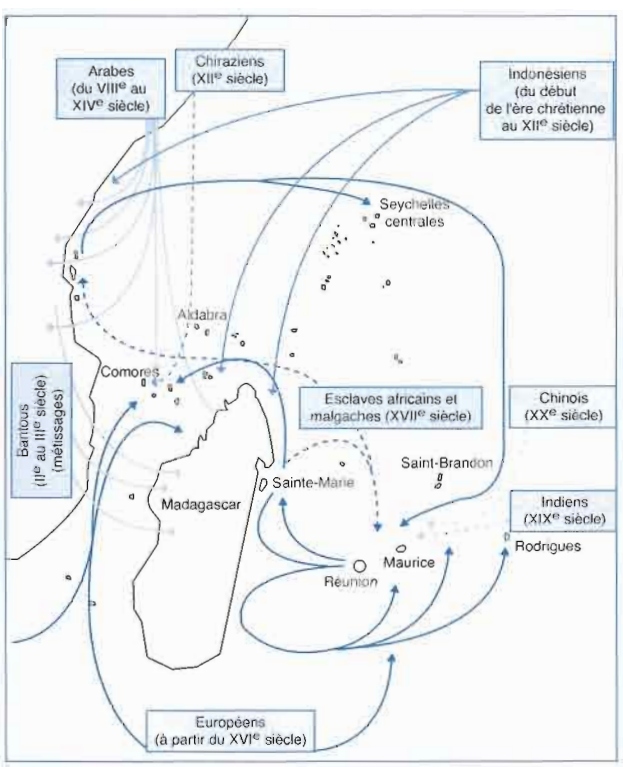


Figure 51. *Peuplement des îles de la zone sud-ouest de l'océan Indien (d'après Julvez* et al., *1995).*

An. marshalli est un complexe de trois espèces dont seule la forme A pique l'homme et a été soupçonnée d'avoir un rôle vecteur.

Îles du sud-ouest de l'océan Indien

Aperçu géographique et historique

Les îles du sud-ouest de l'océan Indien ont trois origines :
- **continentale** : c'est le cas de **Madagascar**, qui est constitué par un bloc du continent de Gondwana qui s'est détaché de l'Afrique à l'ère secondaire, il y a entre 65 et 100 millions d'années. Il a évolué pour son propre compte entraînant la ségrégation d'une flore et d'une faune endémiques pour plus de 90 % des espèces ;
- **volcanique** : cas des **Mascareignes** et des **Comores** qui ont émergé au tertiaire, voire au quaternaire. Les îles les plus anciennes qui se sont enfoncées dans la mer gardent les marques de leur ancien périmètre sous forme de massifs coralliens entourant des lagons (à Mayotte, aux Comores et à Rodrigues dans les Mascareignes). Les îles les plus jeunes sont le théâtre d'un volcanisme actif (Le Khartala à la Grande Comore, la Fournaise à La Réunion). Le peuplement floristique et faunistique de ces îles s'est fait à partir de l'Afrique et de Madagascar, avec des introductions récentes importantes ;
- **affleurements du plateau continental et récifs coralliens** dans les Seychelles qui nous intéressent, surtout du fait de l'absence de vecteurs autochtones.

Le peuplement humain de ces îles est d'origine hétérogène : africaine, asiatique et européenne, et s'est échelonné sur les deux derniers millénaires (*Figure 51*). Le statut politique des îles est très panaché : Madagascar est une république indépendante depuis 1960, Maurice et les Seychelles depuis 1965 ; la République Islamique Fédérale des Comores depuis 1975 se compose des trois îles : la Grande Comore, Moheli et Anjouan ; cette dernière est plus ou moins en état de sécession. Lors de l'indépendance, Mayotte a opté pour rester une Communauté territoriale française et La Réunion est un département français d'outre-mer (DOM).

Le paludisme semble avoir existé à Madagascar dès le début de son peuplement d'après les légendes locales. Aux Comores, l'insalubrité de Mayotte et de Moheli contrastait avec la relative salubrité des mouillages du nord d'Anjouan et l'absence de fièvres à la Grande Comore jusqu'en 1920. L'île Maurice et La Réunion ne furent touchées par les fièvres respectivement qu'en 1865 et 1867 ; l'île Rodrigues n'est toujours pas impaludée ; les Seychelles sont hors zone de paludisme.

Madagascar

• *Géographie*

L'île de Madagascar, entre le 12e et le 27e degré de latitude sud et le 43e et le 50e de longitude est, mesure 1 580 km du nord au sud et 550 km d'ouest en est. Elle

est placée sur un socle précambrien de 400 000 km^2 recouvert de 10 à 80 m de latérite, d'où son nom d'« île rouge ». Elle a une altitude moyenne de 800 à 2 400 m. Sur la côte orientale, le plateau tombe sur l'océan Indien par un escarpement abrupt ; à l'ouest, il s'abaisse graduellement jusqu'au canal de Mozambique par une série de dégradés. Une activité volcanique, au tertiaire, s'est manifestée par des massifs basaltiques, en même temps que se créaient des bassins d'effondrements (lac Itasy, lac Alaotra, cuvette de Tananarive, etc.) mal drainés, qui sont autant de régions rizicoles. Des sédiments permiens et crétacés ont recouvert le sud de l'île (Isalo) (*Figure 52*).

Comme il est dit plus haut, Madagascar est un fragment de l'Afrique qui s'est détaché du continent, plus précisément à hauteur de la Tanzanie, et a ensuite dérivé vers l'est puis vers le sud. D'après les géophysiciens, il semblerait que la séparation n'ait pas été totale d'emblée et que la grande île ait eu des connexions avec le continent, mais celles-ci seraient très anciennes étant donné le niveau d'endémisme.

Un certain nombre de domaines biogéographiques ont été décrits (Preston-Mafbam, 1982) :
- le domaine de l'est, très arrosé toute l'année (1 500 à 3 000 mm) situé tout le long de la côte orientale ;
- le domaine de l'ouest (au nord de Morombé), avec une saison sèche bien marquée où la pluviométrie diminue du nord au sud, de 1 500 à 600 mm ;
- les Plateaux du centre, quelquefois divisés en zone occidentale et orientale, qui jouissent, entre 800 et 2 600 m d'altitude, d'un climat d'altitude à hivers frais ;
- le domaine subtropical du sud où les précipitations varient de 600 à 250 mm, avec de très grandes différences interannuelles.

• *Histoire*

Un peuplement de Madagascar par des Boschimans venus d'Afrique, inspiré par diverses légendes sur les Vazimbés, hommes de petite taille, reste du domaine du mythe. La première migration indonésienne, venue de l'île de Nias près de Sumatra, remonterait au début de l'ère chrétienne, peut-être un peu avant. Les Bantous, qui avaient atteint la côte africaine vers les IIe et IIIe siècles, se sont métissés avec les Indonésiens et, jusqu'au VIIIe siècle, seraient les seuls à avoir peuplé Madagascar. Puis, de nouvelles migrations indonésiennes seraient arrivées à partir du VIIIe siècle.

D'après certains historiens malgaches (Montagne, 1989), une grande partie de ces derniers, et en particulier les Merina, auraient migré sur les Plateaux pour fuir le paludisme. En l'absence de documents écrits, l'histoire de toute cette période est floue. Les invasions des Arabes d'Oman, à partir du XIIe siècle, n'ont guère dépassé la côte.

Ce préliminaire historique nous intéresse dans la mesure où il se rattache à la distribution actuelle de la maladie. En effet, le développement de la riziculture sur les plateaux est l'exemple même de la propagation d'une maladie par les activités humaines.

La population de Madagascar, bien que d'origines très diverses, parle la même langue où plusieurs dialectes se sont individualisés. De ses 15 millions d'habitants (densité de 25 h/km^2), 80 % sont des ruraux. Les grandes villes sont Antananarivo (plus de 1 million d'âmes), Mahajanga, Fianarantsoa et Tamatave.

Il y a moins d'un siècle, les forêts recouvraient de grandes parties de l'île ; elles ont été sérieusement réduites par les cultures et la fabrication du charbon de bois, le seul combustible disponible. Actuellement, la faune si originale et exceptionnelle (lémuriens, caméléons) est menacée par la destruction de ses biotopes naturels (Chown, 1990). Les arguments des conservateurs de la nature ne pèsent pas lourd pour une population qui vit au-dessous du seuil de pauvreté.

• *Histoire des épidémies et de la lutte antipaludique*

Lorsque Diego Diaz débarqua à Madagascar en 1500, son équipage fut décimé par les fièvres. Tous les voyageurs qui se succédèrent sur l'île jusqu'au milieu du XXe siècle décrivirent l'insalubrité des côtes malgaches. En revanche, les mêmes chroniqueurs vantaient la salubrité des hautes terres, tout en soulignant que leurs habitants devenaient rapidement malades s'ils descendaient sur les côtes (Julvez, 1993).

La première épidémie sur les Plateaux se déclencha en 1878 ; elle coïncidait avec l'arrivée d'une main-d'œuvre venue de la côte pour construire des édifices religieux et notamment le temple et le séminaire de la London Mission. L'épidémie atteignit son acmé en mai puis s'éteignit en hiver ; l'année suivante, le paludisme se réveilla à nouveau et marqua son net regain d'activité en fin de saison des pluies. L'arrivée de la main d'œuvre côtière et les travaux de terrassement, qui avaient multiplié les gîtes à *An. gambiae s.l.*, furent longtemps considérés comme les facteurs déclenchants de l'épidémie. Mais un examen plus attentif montre que la majorité des cas se produisaient en mai-juin et suivaient la période de pullulation d'*An. funestus* dans les rizières six semaines plus tôt. Au cours du

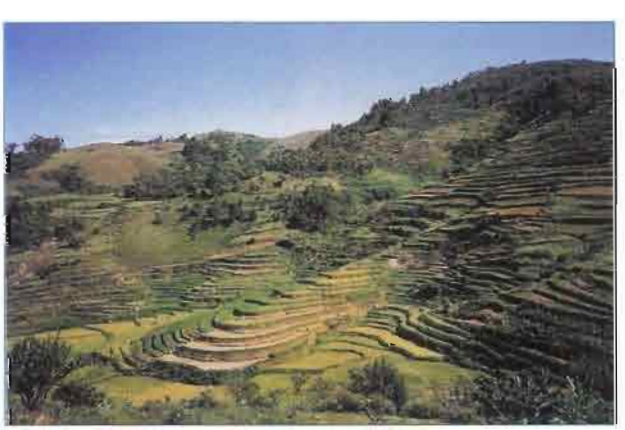


Figure 52. *Andina, district d'Ambositra : les terrasses inférieures sont des rizières, celles du haut servent aux cultures maraîchères (cliché Laventure* in *Mouchet* et al., *1996).*

XIX^{e} siècle, la riziculture avait en effet connu un essor remarquable demandant, comme tous les grands travaux, l'apport d'une main-d'œuvre côtière susceptible d'introduire le parasite. Au vu de la progression de l'épidémie, l'implication de la riziculture dans l'épidémie de 1878 est évidente (Laventure *et al.*, 1996).

Une deuxième épidémie, qui n'était probablement qu'une suite ou une réactivation de la première, décima, en 1895, à la fois le corps expéditionnaire français et les troupes Hovas qui lui étaient opposées. Elle présentait le même caractère saisonnier que la première. Les années suivantes, le paludisme s'endémisa sur un mode saisonnier, avec un déclin hivernal. Toutes les hautes terres jusqu'à 1 500 m furent infectées (Blanchy *et al.*, 1993 ; Laventure *et al.*, 1996). La lutte antilarvaire et l'empoissonnement des points d'eau par des Gambusia n'eurent guère qu'un effet psychologique et les distributions de quinine bénéficièrent surtout aux Européens et aux classes privilégiées.

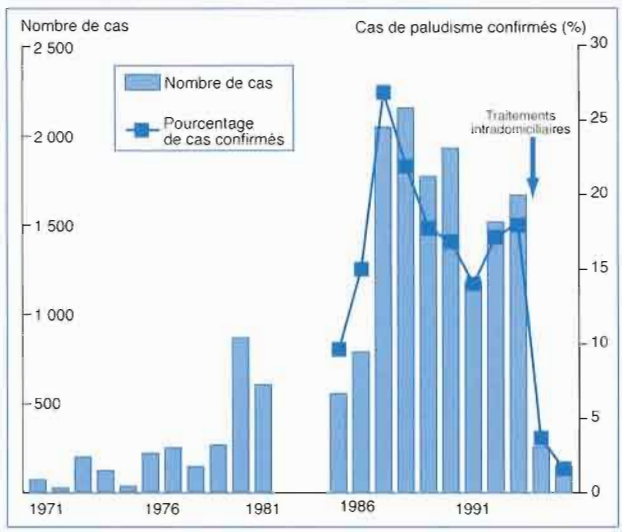


Figure 53. *Montée du paludisme d'après le suivi du nombre de cas au dispensaire d'Analaroa, sur les plateaux de Madagascar de 1971 à 1995. Le nombre de consultants entre 1971 et 1981 peut être estimé entre 5 000 et 10 000 par an. Les statistiques de 1982 à 1984, période de réorganisation du centre, n'étaient pas fiables (d'après Mouchet, 1998).*



Figure 54. *Dispensaire d'Analaroa dans lequel ont été recueillies les informations épidémiologiques (cliché Mouchet).*

En 1949, débutèrent des opérations de lutte antipaludique qui devaient se transformer en programme d'éradication. Elles étaient basées sur des pulvérisations intradomiciliaires de DDT (ou de dieldrine) et une chimioprophylaxie hebdomadaire des enfants par la chloroquine. Dans les zones de paludisme stable des côtes orientale et occidentale, l'incidence du paludisme diminua certes mais persista à un niveau appréciable. Sur les Plateaux, l'un des principaux vecteurs, *An. funestus*, disparut et les indices paludométriques s'écroulèrent ; ils passèrent de 40 % à 50 % en 1949, à moins de 2 % en 1956 ; en 1961, les rares cas de paludisme étaient cantonnés dans quelques foyers à risque, à Ankazobé, au lac Itasy et à Anjozolobé (Bernard, 1954 ; Joncour, 1956 ; Lumaret, 1962). À partir de 1962, après la disparition d'*An. funestus*, les autorités locales, encouragées par l'OMS, passèrent de la phase d'attaque à la phase de surveillance sur les Plateaux (provinces d'Imerina et du Betsileo). Les trois foyers à risque, cités plus haut, faisaient l'objet d'une attention spéciale et continuaient à être traités par pulvérisations domiciliaires lorsque les contrôles épidémiologiques en montraient la nécessité.

Progressivement, les mesures de surveillance se relâchèrent dans les foyers à risque, les distributions de chimioprophylaxie ne furent plus régulièrement assurées. En même temps, une crise économique sans précédent ne permettait plus aux populations d'avoir accès aux médicaments. C'est dans ce contexte que l'épidémie de 1985 fut portée à la connaissance des autorités et du grand public (Lepers *et al.*, 1990a et b ; Lepers *et al.*, 1991 ; Mouchet et Baudon, 1986). La mortalité fut d'emblée très élevée du fait de l'absence de prémunition de la population, des difficultés d'accès aux soins et de la misère économique. Différents phénomènes écologiques furent évoqués, comme la répétition des cyclones au cours des deux années précédentes, et même un hypothétique réchauffement. L'explication la plus plausible est l'augmentation graduelle de l'incidence à partir de 1980. À mesure que les dernières mesures de lutte antipaludique s'estompaient, le paludisme réoccupait les terres dont il avait été chassé par les opérations de lutte antipaludique à partir de 1950 (Mouchet *et al.*, 1997). On a pu suivre cette augmentation du paludisme de 1971 à 1995 à travers les relevés du dispensaire catholique d'Analoara, un des seuls qui pratiquait des diagnostics microscopiques (*Figures 53 et 54*) ; ils montrent clairement la reconstitution du réservoir humain de parasites (*Tableaux XXXIII et XXXIV*) de 1971 à 1981 puis l'explosion épidémique de 1985 à 1988. En 1988, la chloroquine fut démédicalisée et circula librement et à bas prix ; l'épidémie continuait mais la population pouvait se soigner,

en passant outre les centres de santé qui avaient été incapables de traiter les gens. En 1993, les pulvérisations de DDT ont repris sur les plateaux ; en un an, l'incidence du paludisme baissa de 80 % et en deux ans de 95 % (Mouchet *et al.*, 1997 ; Lantoarilala *et al.*, 1998). La situation du paludisme était de nouveau maîtrisée à la fin du siècle (Jambou *et al.*, 2001), mais elle peut se détériorer si les mesures de lutte sont négligées.

A posteriori, le réchauffement de la planète ne peut être tenu pour responsable de l'épidémie de 1985 car aucun changement significatif de température ne s'est produit sur les Plateaux depuis trente ans. En revanche, la paupérisation de la population et l'inefficacité des services de santé ont fait de cette épidémie une catastrophe qui a provoqué entre 30 000 à 100 000 morts par an, pendant près de trois ans (suivant les sources et modes de calcul différents) (Mouchet et Baudon, 1986).

• *Couverture épidémiologique et stratification*

Avant 1950, sur les Plateaux, les proportions de *P. falciparum* et de *P. vivax* étaient identiques, autour de 50 % (Joncour, 1956 ; Lumaret, 1962). En 1993, dans ces mêmes régions, les proportions étaient de 80 % de *P. falciparum*, face à 20 % de *P. vivax* (Blanchy *et al.*, 1993). Sur les côtes, *P. falciparum* était déjà l'espèce dominante avant 1950 et cette proportion n'a guère changé actuellement.

La prévalence et l'incidence du paludisme, jusqu'à une période récente, n'étaient connues que par des sondages. Autour d'Antsiranana sur la côte nord (Diego Suarez), Wilson (1947) rapportait une prévalence de 93 % chez les jeunes enfants et une incidence de 230 ‰ parmi les troupes britanniques. Sur les Plateaux, autour de Tananarive, en 1948, l'indice splénique était supérieur à 50 % et l'IP proche de 50 % (Bernard, 1954). En utilisant l'ensemble des données disponibles, Mouchet *et al.* (1993) ont proposé une stratification éco-épidémiologique du paludisme dans la Grande Île, prenant en compte les divers « domaines » biogéographiques. Il est remarquable de constater que la majeure partie des faciès épidémiologiques du continent africain se retrouvent dans l'Île (Mouchet *et al.*, 1993a) :

- le **faciès équatorial**, sur la côte orientale et l'extrême nord ;
- le **faciès tropical**, sur la côte occidentale, au nord de Morondava ;
- le **faciès des Plateaux**, similaire au faciès austral africain ;

Tableau XXXIII. Suivi du paludisme au dispensaire d'Amalaroa de 1971 à 1981 : reconstitution du réservoir de parasite (Mouchet *et al.*, 1997).

	1971		1972		1973		1974		1975		1976		1977		1978		1979		Fin des nivaquinisations	1980		1981		Totaux	
Mois	CS	CC	CS	CC	CS	CC	CS	CC	CS	CC	CS	CC	CS	CC	CS	CC	CS	CC		CS	CC	CS	CC	CS	CC
Janvier	6	0	18	0	30	14	44	28	33	8	29	6	19	3	16	5	52	17		74	39	117	28	438	148
Février	10	1			70	24	35	21	18	6	34	10	21	5	17	5	71	25		121	55	137	85	534	237
Mars	38	16	30	6	74	43	47	23			28	10	15	3	15	7	72	47		183	111	336	179	838	445
Avril	42	14	13	13	70	39	56	22	27	7	77	44	81	57	71	21	53	34		299	199	160	89	899	539
Mai	75	42	5	1	54	39	51	18	11	4	62	84	123	80	130	54	91	57		306	159	176	91	1 084	629
Juin	29	6	8	2	42	21	42	10	12	8	76	50	97	49	90	36	54	30		284	131	212	106	946	451
Juillet	40	4	9	3	39	14	48	4	7	0	36	14	161	38						249	78	77	18	666	213
Août			5	1	11	3	47	0	6	1			66	7	36	8	19	8						176	28
Septembre	18	0	14	1	26	4					18	2	20	0	18	2	71	16		102	32	52	11	339	68
Octobre	13	0	3	0	8	1			8	0	6	0	35	7	18	3	34	7		69	25			194	43
Novembre	10	0	11	0					4	1	28	7	13	5	17	4	28	7		120	30	35	3	266	57
Décembre	8	0	20	6					18	4			32	4	17	5	5	11		87	21			197	51
Totaux	289	83	136	33	424	202	370	126	144	39	394	227	683	258	445	150	550	259		1 894	880	1 302	610	6 667	2 909
% positifs	29		19		50		33		25		66		45		43		46			44		55			

CS : cas cliniquement suspects de paludisme ; CC : cas confirmés parasitologiquement

Tableau XXXIV. Suivi du paludisme au dispensaire d'Analaroa de 1985 à 1996 : l'épidémie et son contrôle (Mouchet *et al.*, 1997).

	1985		1986		1987		1988		1989		1990		1991		1992		1993		Traitement DDT	1994		1995		1996	
Mois	NP	PCP	NP	PCP	NP	PCP	NP	PCP	NP	PCP	NP	PCP	NP	PCP	NP	PCP	NP	PCP		NP	PCP	NP	PCP	NP	PCP
Janvier	71	15,1	20	6,0	120	26,6	122	20,4	92	12,5	123	15,1	74	9,4	130	27,0	81	11,4		33	6,4	21	2,7	9	1,3
Février	62	11,5	47	14,4	227	33,1	274	27,7	173	24,5	174	19,7	100	15,0	185	13,8	131	20,0		25	5,4	19	2,2	12	1,6
Mars	72	14,2	90	23,0	203	20,0	389	34,4	146	23,2	399	28,2	142	15,6	301	28,0	279	28,6		27	4,7	27	2,6		
Avril	134	20,0	143	23,2	375	38,5	395	37,0	330	27,1	379	30,0	266	22,9	238	25,5	270	27,5		62	7,2	11	0,9		
Mai	99	11,9	217	26,9	306	35,2	455	33,0	379	23,8	479	30,3	221	18,4	318	28,8	382	31,4		13	1,3	22	1,7		
Juin	43	7,7	113	20,6	273	31,3	199	22,4	232	21,7	182	18,3	137	16,7	143	15,9	241	23,0		37	3,6	17	1,5		
Juillet	36	5,2	45	8,9	198	22,6	114	13,5	220	18,4	84	7,5	50	5,6	32	5,2	116	13,7		30	3,1	25	3,1		
Août	Dispensaire fermé																			Dispensaire fermé					
Septembre	25	4,7	26	4,5	101	20,0	70	9,7	40	4,5	16	2,4	33	5,4	26	3,7	22	3,4		8	0,9	8	1,0		
Octobre	24	4,5	40	8,5	88	13,2	48	7,8	69	7,9	23	2,8	66	8,6	43	7,2	19	2,2		17	1,8	2	0,2		
Novembre	5	1,3	23	5,0	84	12,1	60	8,9	54	6,5	44	5,9	65	10,0	42	7,5	69	8,4		10	1,0	0	0		
Décembre	4	1,5	34	12,2	77	14,3	32	7,6	41	7,4	36	10,0	46	12,7	59	11,3	70	9,5		5	0,9	0	0		
Totaux	575	9,7	798	15	2 052	27	2 158	22	1 776	17,8	1 939	17	1 200	14,0	1 517	17	1 680	18		267	3,6	152	1,6		

NP : nombre de cas ; PCP : pourcentage de malades atteints de paludisme confirmé parmi les consultants

- le **faciès du sud**, semi-aride, assez voisin du faciès sahélien.

Il est nécessaire de revenir sur l'étendue et les caractéristiques des différents faciès car ils définissent les modalités du paludisme dans les différentes régions de l'île (*Figure 55*).

Faciès équatorial

Il occupe toute la côte orientale et le Sambirano au nord jusqu'à une altitude de 700 m environ. Les précipitations de l'ordre de 1 500 à 3 000 mm sont réparties sur un grand nombre de jours, assurant une permanence des vecteurs et de la transmission. Les vecteurs sont *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis*, *An. funestus* et *An. mascarensis*. *An. gambiae s.s.* est l'espèce dominante ; *An. arabiensis* serait beaucoup moins fréquent (Chauvet, 1969, sous réserve de la validation des méthodes d'identification). En effet, Chauvet avait déterminé les espèces A et B du complexe *An. gambiae* d'après la chétotaxie des larves, méthode qui n'est plus guère utilisée. *An. funestus* est beaucoup moins fréquent qu'*An. gambiae s.s.* *An. mascarensis*, très répandu partout, n'est un vecteur qu'à l'île de Sainte-Marie et dans le sud près de Tolanaro (Fort-Dauphin) (Fontenille et Campbell, 1992 ; Marrama *et al.*, 1999) ; il semble probable, d'après les différences de comportement de cette espèce dans les diverses régions de l'île, que ce vocable recouvre un complexe d'espèces.

À Antanakoro (près de Tamatave), en bord de mer, le TIE était de 16 pi/h/an, dont 95 % dues à *An. gambiae* ; l'indice de stabilité (ISt) était supérieur à 2,5. À Vodivohitra, à moins de 100 m d'altitude, le TIE était de 240 pi/h/an dont 85 % dues à *An. gambiae s.s.* et 15 % à *An. funestus* ; l'ISt était de 3,5.

À Sainte-Marie, le TIE était de 100 pi/h/an et l'ISt supérieur à 10 ; 92 % des inoculats contenaient *P. falciparum* et 8 % *P. vivax* (Laventure *et al.*, 1995).

À Essana dans l'extrême sud, *An. mascarensis* était l'espèce dominante (727 captures contre 63 *An. funestus* et 225 *An. gambiae s.s.*). Il présentait un Is de 0,89 %. Le TIE était de 35 pi/h/an, 23 dues à *An. mascarensis*, 3 à *An. funestus* et 9 à *An. gambiae s.s.* (Marrama *et al.*, 1999). Les IP variaient de 20 % à 50 % chez les enfants du village (Jambou *et al.*, comm. pers.).

Faciès tropical

Il occupe la côte occidentale, de 900 m jusqu'à la mer, au nord de Morombé. La transmission diminuait avec l'altitude et du nord au sud en fonction de la pluviométrie, de 1 500 à 600 mm. À 600 m d'altitude à Andriva, le TIE était de

6 pi/h/an et l'ISt de 3. À 200 m d'altitude à Andranofositoa, le TIE était de 54 pi/h/an ; à Miandrivazo, à 100 m, le TIE était de 32 pi/h/an avec un ISt supérieur à 2,5. Dans les trois cas, *An. funestus* était le vecteur le plus efficace (Laventure *et al.*, 1995).

Dans la zone rizicole côtière de Marovoay, le nombre de piqûres infectées était de trois par homme et par an à l'intérieur des maisons et de six à l'extérieur (Rabarison *et al.*, 1999). *An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis* étaient sympatriques dans le nord de la côte occidentale, mais cette dernière espèce était pratiquement seule dans le centre (Chauvet, 1969). À Morombé à la limite de la zone sèche, *An. arabiensis*, bien que très anthropophile, présentait un Is très faible (0,09 %) (Coz, 1961).

Faciès des Plateaux (*Figure 56*)

Comme dans le faciès austral, le climat tropical d'altitude se traduit par une « fraîcheur » des hivers qui arrête la transmission du paludisme. Cependant, les vecteurs *An. arabiensis* et *An. funestus* restent présents toute l'année, comme à Ankazobé par exemple (Laventure *et al.*, 1995). Une réinvasion annuelle des hautes terres, à partir des régions plus basses, ne semble pas un phénomène écologique obligatoire. La transmission s'arrête entre 1 500 et 1 600 m. Les Plateaux sont caractérisés par de grandes différences de la prévalence et de l'incidence du paludisme d'un village à l'autre, suivant l'environnement, l'altitude, les opérations de lutte antivectorielle et, à un degré moindre, l'importance et le mode de stabulation du bétail, ainsi que le statut économique des populations qui influe sur l'accès aux soins.

À Manarintsoa, le village près de Tananarive où fut détectée l'épidémie de 1985, le TIE était très faible, de 0,9 pi/h/an dû exclusivement à *An. arabiensis*, considéré comme anthropophile peut-être suite à la stabulation du bétail dans les maisons pour éviter les vols ; le paludisme était très instable, avec un ISt inférieur à 0,25 (Fontenille *et al.*, 1990). Le cas de ce village semble hors normes car, dans la plupart des localités, le principal vecteur était *An. funestus* qui se développe dans les phases ultimes de la culture du riz (Marrama *et al.*, 1995) et provoque les poussées de paludisme de mai à juin ; *An. arabiensis*, qui se développe pendant toute la période de culture du riz et pendant l'été austral, très zoophile, souvent exophile, jouait un rôle beaucoup moins important. À Ankazobé, à 1 200 m d'altitude, le TIE était de 12 pi/h/an, dues pour la plupart à *An. funestus*, de février à juin ; l'ISt était de 2,5 (Fontenille, 1992). Dans la cuvette du lac Alaotra, à 780-800 m d'altitude, le TIE était de 0,8 pi/h/an dont 0,5 dus à *An. arabiensis* et 0,3 à *An. funestus*, en 1996 ; en 1997 la transmission était presque nulle (Rabarison *et al.*, 1999). Dans la ville de Tananarive, qui n'avait pas bénéficié de traitement insecticide depuis 1955, les IP continuaient à rester très bas lors de l'épidémie de 1985, si bien que la ville ne fut pas traitée. L'IP de 2,5 % malgré la présence de rizières *intra muros*, était dû à des importations de la campagne (Jambou *et al.*, 1998).

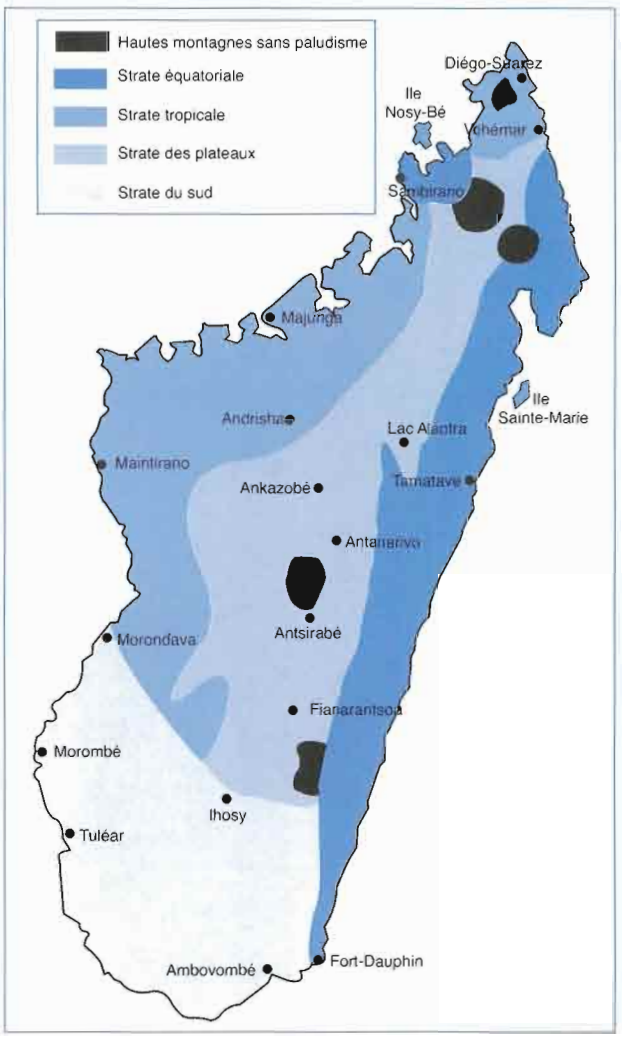


Figure 55. *Stratification épidémiologique du paludisme à Madagascar (d'après Mouchet* et al.*).*

Sur les Plateaux, il n'a pas été possible de calculer le seuil pyrogène (Boisier et Spiegel, 1999) ; cependant, chaque inoculation ne génère pas un cas parasitologique. À Ankazobé, il semble qu'il y ait un cas clinique pour cinq inoculations (Mouchet, obs. pers.).

Faciès du sud

Le sud de Madagascar, à l'ouest de la chaîne de Beampingaratra, est caractérisé par un climat subtropical où alternent années sèches, avec 200 mm de pluie et même moins, et années normales avec 500 mm, voire plus. La présence de plantes xérophyles endémiques, comme les Didieriacées, les villages entourés d'Opuntia et les minuscules maisons en bois d'Alluaudia, donnent au paysage un aspect tout à fait particulier.

Les rivières permanentes sont rares ; à Beara, un barrage alimente le périmètre irrigué le plus important de l'extrême sud. Cette zone rizicole représente une exception dans la



Figure 56. *Plateaux de Madagascar.*
A. *Rizières à différentes étapes d'évolution, 60 km au sud d'Antananarivo (cliché Laventure).*
B. *Maison rurale. Le bétail stabule au rez-de-chaussée pour éviter les voleurs (cliché Mouchet).*
C. *Repiquage du riz (gîtes à* An. arabiensis*) (cliché Mouchet).* **D.** *Labourage (cliché Mouchet).*

région de par les transformations écologiques qu'elle a subies et il convient de la traiter séparément des autres sites arides du sud. Le principal vecteur, *An. funestus*, est à l'origine de 0,24 pi/h/nuit, en mai. Son Is était de 1 % environ et le nombre des infections par *P. vivax* et *P. falciparum* était équivalent bien que le deuxième parasite ait été vingt fois plus fréquent que le premier dans les villages où les IP des enfants de 2 à 4 ans dépassaient 60 %. Le complexe *An. gambiae* (96 % *An. arabiensis*, 2 % *An. gambiae s.s.*, 2 % *An. merus*) était numériquement aussi bien représenté qu'*An. funestus* mais aucun spécimen n'était infecté (Marrama *et al.*, 1999).

Dans l'Androy, ancien golfe marin asséché, les IP variaient de 2 % à 20 %. L'incidence des accès, de 10 % en 1996, était inférieur à 5 % en 1997 (Jambou, comm. pers.). Dans les six villages prospectés, *An. funestus* représentait 3 % des collectes et le complexe *Gambiae* 97 % (70 % *An. merus*, 28 % *An. arabiensis* et 2 % *An. gambiae s.s.*). Les variations considérables de pluviométrie, entre 1995 et 1996 par exemple, n'ont pas été marquées par des poussées épidémiques (Marrama *et al.*, 1999).

Cette revue de l'information épidémiologique sur le paludisme à Madagascar met en relief la très grande variété des situations qui se reflète lors de l'examen des résultats des campagnes de lutte par pulvérisations intradomiciliaires. Dans les régions de paludisme stable, la transmission a persisté. Dans les régions de paludisme instable, au contraire, les indices ont fortement diminué et le parasite a même été éliminé dans de vastes étendues des Plateaux.

• *Entomologie*

Trois points dominent l'entomologie du paludisme à Madagascar : l'écologie d'*An. funestus* dans les terroirs rizicoles, la répartition et le comportement des espèces du complexe *An. gambiae*, et le rôle et la taxonomie des anophèles endémiques.

Sur les Plateaux, 90 % des gîtes larvaires à *An. funestus* sont constitués par des rizières aux stades avancés de la culture du riz (épiaison, maturation, moisson) et en jachère (Marrama *et al.*, 1995). Cet anophèle est le principal vecteur, responsable notamment de la réinvasion des hautes terres et la relation rizières-paludisme est très forte (Laventure *et al.*, 1996). La même liaison apparaît dans le sud (Marrama, 1999) mais elle est beaucoup moins nette dans les basses terres côtières (Laventure *et al.*, 1995).

Dans beaucoup de localités, les travaux de Chauvet (1969) sont les seules sources d'information sur la distribution des

deux espèces du complexe *Gambiae*. Depuis 1980, les méthodes cytogénétiques, et de biologie moléculaire par PCR, simplifient les identifications. Sur les plateaux, *An. arabiensis* a été la seule espèce du complexe observée par Ralisoa et Coluzzi (1987). Chauvet (1969) avait émis l'hypothèse que la disparition d'*An. gambiae s.s.* des hautes terres était la conséquence des traitements domiciliaires au DDT ; il avait même observé quelques spécimens d'*An. gambiae s.s.*, déterminés par chétotaxie, dans les environs d'Antananarivo. Lors de l'épidémie de 1985, seul *An. arabiensis* a été retrouvé. En revanche, il semble bien que les deux espèces dulcaquicoles du complexe *An. gambiae* soient sympatriques dans toutes les régions côtières et dans le sud de Madagascar, mais le pourcentage de chacune d'entre elles est rarement précisé si ce n'est pour constater qu'*An. gambiae s.s.* est dominant dans le nord et l'est et que *An. arabiensis* est le plus abondant dans l'ouest et le sud. *An. merus* est l'anophèle le plus abondant dans l'Androy, ce qui est cohérent avec la salinité du sol ; aucun spécimen infecté n'a été observé à Madagascar.

Une seule espèce endémique, *An. mascarensis*, a une distribution qui dépasse Madagascar et concerne les Comores. La preuve de son rôle vecteur a été faite sur la côte orientale, à Sainte-Marie (Fontenille et Campbell, 1992) et près de Tolanaro (Fort-Dauphin) (Marrama *et al.*, 1999). Dans cette dernière localité, les femelles qui piquaient toute la nuit étaient très anthropophiles et endophages mais quittaient les maisons au cours de la nuit ou à l'aube. Dans la plupart des localités de Madagascar, *An. mascarensis* est très zoophile et exophile.

Si l'anthropophilie et l'endophilie d'*An. funestus* ne souffrent pas de contestation, il n'en est pas de même du comportement des diverses espèces du complexe *An. gambiae* pour lesquelles l'absence de différences morphologiques entre les espèces entraîne de fortes difficultés à interpréter les textes des auteurs qui travaillaient à l'époque de l'éradication. Sur la côte orientale, dans les régions forestières, *An. gambiae s.s.* était considéré comme endophage et relativement exophile, la plupart des femelles quittant les maisons où elles avaient piqué avant l'aube ; la faune résiduelle des habitations était alors peu abondante (Chauvet, 1969). Sur les plateaux, *An. arabiensis* était zoophile et exophile (Fontenille, 1992) ; sur la côte occidentale, à Morombé, il était anthropophile (en l'absence de bétail) et exophile mais présentait un Is très bas inférieur à 0,1 % (Coz, 1960).

An. arabiensis a été considéré comme génétiquement très proche des formes d'Afrique orientale. Une analyse plus poussée du polymorphisme a montré des différences entre les spécimens du Sénégal, de Madagascar et des Mascareignes ; elles seraient dues à une dérive à l'époque historique, provoquée par la séparation géographique des populations plutôt qu'à des mutations. La taille du « *pool* génique » aurait été drastiquement réduite lors des migrations du continent aux îles, mécanisme bien connu du goulet d'étranglement « *bottleneck* » (Simard *et al.*, 1999).

Comores

L'archipel des Comores, entre 11° et 13° de latitude sud et entre 42° et 45° de longitude est, se compose de quatre îles, Grande Comore, Mohéli, Anjouan, Mayotte, et d'une série de récifs inhabités, les îles Glorieuses. L'ensemble des terres émergées est de 2 300 km^2 et la population est de 600 000 âmes.

Toutes ces îles sont d'origine volcanique et leur émergence s'est échelonnée dans le temps suivant un processus décrit plus haut. Les Glorieuses ne sont que des récifs à fleur d'eau. Mayotte, l'île la plus ancienne, ne dépasse guère l'altitude de 500 m et son relief est érodé ; elle est entourée d'un grand lagon. Moheli a le même relief que l'île précédente et Anjouan, île beaucoup plus jeune, culmine au mont Ntingui à plus de 1 500 m ; elle a la forme d'une étoile à trois branches dont les crêtes délimitent trois bassins. La Grande Comore, la plus récente des îles, émergée au quaternaire, comporte encore un volcan actif, le Khartala, à 2 600 m. Elle est recouverte de laves récentes très perméables et il n'y a donc pas d'eaux de surface sur l'île, si ce n'est les citernes et les bassins d'ablution, bien que la pluviométrie soit supérieure à 1 500 mm, voire à 3 000 mm sur certains versants.

• *Historique du paludisme*

Les premières traces du peuplement des Comores remontent à leur occupation par des Arabes du golfe Persique, venus peut-être *via* Zanzibar. Ils amenèrent avec eux des Africains du Continent que l'on appelle localement des Mozambicains. Au XVIII^e siècle, des « pirates malgaches » s'installèrent à Mayotte et à Moheli où ils gardèrent leur langue alors que le reste de la population parlait le shwahili. La date de l'introduction du paludisme aux Comores est hypothétique, voire fantaisiste, sauf en ce qui concerne la Grande Comore. Au XVIII^e siècle, on vantait la qualité des mouillages d'Anjouan, mais en même temps on considérait les Comores comme des îles particulièrement insalubres dans lesquelles la moitié des Européens et des Créoles décédaient dans les six premiers mois après leur installation (Gevrey, 1870 ; Julvez, 1993, 1995). En fait, il est impossible avec les informations actuellement disponibles de dater l'époque où la transmission du paludisme s'est établie dans l'Archipel.

En revanche, la Grande Comore était considérée comme une terre salubre d'où les anophèles étaient absents du fait du manque d'eaux de surface. En 1920, y apparurent les premiers cas de paludisme, puis la maladie prit une allure épidémique de 1922 à 1924, dans les régions au-dessous de 500 m ; la mortalité fut très élevée dans cette population « neuve » au plan immunologique ; un quart de la population pourrait avoir été victime de ce fléau (Raynal, 1928). L'origine de l'épidémie fut attribuée à la construction de citernes d'eau douce particulièrement favorables à la multiplication d'*An. gambiae s.s.* ; cet aménagement des citernes avait été rendu possible par le « boum » sur la vanille qui apporta une certaine aisance à une population qui,

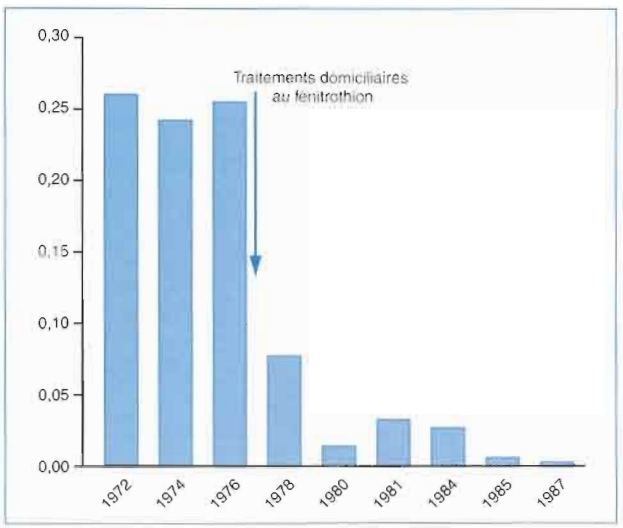


Figure 57. Évolution de l'indice plasmodique à Mayotte après les traitements intradomiciliaires au fénitrothion (d'après Julvez et al., 1987).

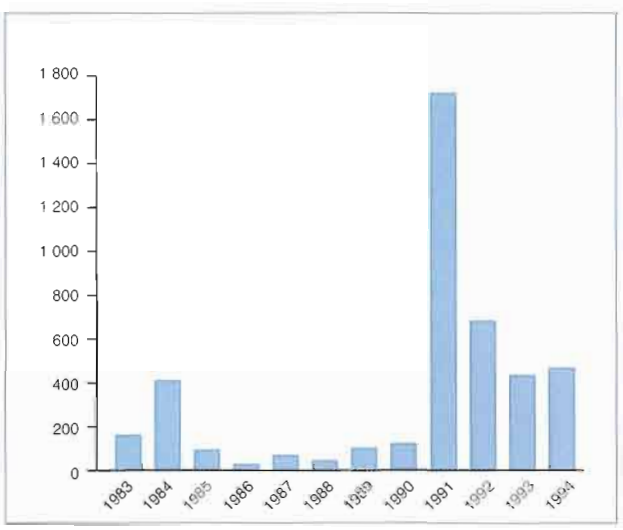


Figure 58. Nombre de cas de paludisme de 1983 à 1994 à Mayotte : reprise épidémique en 1991 (d'après Ali Halidi, 1995).

jusque-là, ne disposait que d'eau saumâtre des puits. Le paludisme devint rapidement hyperendémique dans l'île.

• *Stratification et diversité du paludisme dans les quatre îles*

Les îles de l'archipel ne sont distantes que de quelques centaines de kilomètres et cependant elles sont très différentes au point de vue géologique, géographique, historique et épidémiologique. Au sein même de chaque île, l'exposition aux vents et la pluviométrie créent des différences dans la flore, la faune et l'hydrographie. Il est donc nécessaire de considérer chaque île comme une entité particulière (Blanchy *et al.*, 1987 ; Julvez *et al.*, 1986 ; Blanchy *et al.*, 1999).

Mayotte

C'est la plus « vieille » de ces îles, dont les croupes arrondies ne dépassent pas 500 m d'altitude ; elle est entourée d'un lagon très poissonneux, limité par des récifs coralliens. La pluviométrie, de 1 200 à 1 800 mm par an, entraîne la formation de nombreux cours d'eau (28 bassins versants) qui atteignent la mer par des estuaires obstrués en saison sèche. Ces estuaires constituaient les principaux gîtes à *An. gambiae* (Subra et Hebrard, 1974 ; Brunhes, 1977) mais le développement des villages et le rejet des produits de consommation ont entraîné leur pollution et, le plus souvent, ils ne sont plus que des égouts à ciel ouvert dans lesquels pullule *Culex quinquefasciatus*. En revanche, l'essor de la construction et des travaux de génie civil a multiplié les gîtes anthropiques à *An. gambiae s.s.* (fosses d'emprunt de terre, ornières). Le paludisme était considéré, avant 1976, comme stable et hyperendémique. Les IP étaient supérieurs à 50 % chez les enfants et seulement de 6 % chez les adultes. La transmission pérenne était assurée par *An. gambiae s.s.* et *An. funestus* (Julvez *et al.*, 1987) (*Figure 57*).

À partir de 1976, des campagnes de lutte basées sur des pulvérisations intradomiciliaires de fenitrothion diminuèrent considérablement la prévalence du paludisme, à un point proche de l'élimination. Mais des résurgences, en 1984 et 1991, marquèrent les défaillances des traitements (*Figure 58*). En 1997, une enquête séro-épidémiologique avait objectivé cette baisse considérable du paludisme et ses résurgences (Julvez et Mouchet, 1998a ; Ali Halidi, 1995). Pour être complet, il faut signaler la disparition d'*An. funestus* de l'île à partir de 1980 (*Tableau XXXV*).

Tableau XXXV. Indices plasmodiques par espèces et indices gamétocytaires dans les trois îles de la RFI Comores.

Ile	NE	IPf	IPm	IPv	IPo	Mixte	IP	IG
Grande Comore	3 370	40,9	4,07	1,6	0,03	0,02	46,6	2,14
Anjouan	1 788	20,5	3,58	0,11	0	0	24,2	2,18
Mohéli	1 294	43,2	2,09	0,46	0	0,01	45,7	1,62

NE : nombre de sujets examinés ; IPf : indice parasitaire de *Plasmodium falciparum* ; IPm : indice de *P. malariae* ; IPv : indice de *P. vivax* ; IPo : indice de *P. ovale* ; IP : indice parasitaire ; IG : indice gamétocytaire

Mohéli

C'est également une île apparue au tertiaire, au relief érodé, qui n'atteint pas 700 m d'altitude. La pluviométrie de 800 à 1 200 mm entretient un réseau hydrographique très dense, dont la plupart des cours d'eau se terminent par des estuaires obstrués en saison sèche. À la différence de ce qui se passait à Mayotte, les estuaires ne sont pas pollués et entretiennent encore une transmission très forte, due à *An. gambiae s.s.*, en saison sèche. Mais *An. funestus* reste le vecteur le plus abondant dans l'île. La présence d'*An. merus* dans les trous de crabe ne semble pas avoir de signification épidémiologique. Les IP globaux étaient de 46 % en saison sèche et de 23 % pendant les pluies mais, chez les enfants de moins de 10 ans, ils dépassaient largement 50 % et signalaient un état d'hyperendémie ou de méso-endémie suivant les villages (Blanchy *et al.*, 1987 ; Blanchy *et al.*, 1999) (*Tableau XXXVI*).

Anjouan

C'est une île beaucoup plus « jeune » où le relief escarpé atteint 1 500 m au mont N'tingui ; les trois chaînons montagneux qui s'en détachent compartimentent l'île en trois entités géographiques : la côte nord, la côte sud-ouest et la côte est. La pluviométrie est de 1 000 à 2 000 mm sur les côtes, 2 000 à 2 500 mm sur les Hauts et 600 mm sur la presqu'île nord. La moitié de la population vit sur les pentes dont 13 % dans les Hauts, au-dessus de 600 m, 13 % occupent les plaines.

La côte nord fut longtemps considérée comme saine ; la transmission, assurée par le seul *An. gambiae s.s.*, est faible (*Tableau XXXVI*). La côte sud-ouest, très arrosée, est marécageuse et le paludisme, transmis par *An. gambiae* et *An. funestus*, est hypérendémique. La côte orientale a un statut intermédiaire (Blanchy *et al.*, 1999).

Grande Comore (*Figure 59*)

Cette île n'a émergé qu'au quaternaire et l'activité volcanique se manifeste par les éruptions du Khartala (altitude 2 600 m) dont les laves ont recouvert tous les substrats. Cette couverture très perméable absorbe toutes les eaux de surface ; la conséquence en a été la construction de citernes de stockage des eaux de pluie, pratique naguère généralisée, mais qui tend à se limiter avec les adductions d'eau, surtout autour de Moroni, la capitale. Les citernes abandonnées sont d'excellents gîtes à *An. gambiae s.s.* lorsque l'eau reste propre mais, avec la pollution péridomestique, elles se transforment en « fabriques » de *Culex quinquefasciatus*. Les bassins d'ablution des mosquées où l'eau est très claire constituent l'autre source d'anophèles dans toute l'île (Blanchy *et al.*, 1999). Le paludisme est stable et hyperendémique avec des IP de 55 % chez les enfants de 1 à 2 ans (Blanchy *et al.*, 1990). Sur la côte occidentale, la plus arrosée, où les adductions d'eau ont tendance à remplacer les citernes, les IP variaient de 43 % à 80 % suivant les villages (Sabatinelli *et al.*, 1988). Le seuil pyrogène s'établissait à 3 200 parasites par mm^3 chez les nourrissons et à 6 400 chez les enfants (Blanchy *et al.*, 1990). Le TIE était de 0,055 pi/h/nuit, soit une inoculation tous les 18 jours (Sabatinelli *et al.*, 1991). Le paludisme était la deuxième cause de morbidité et concernait 18 % des consultants ; 38 % des porteurs de parasites étaient fébriles. Dix décès par paludisme étaient déclarés chaque année en Grande Comore (Blanchy *et al.*, 1990).

- *Vecteurs de paludisme aux Comores*

Six espèces d'anophèles ont été décrites des Comores (Subra et Hébrard, 1974 ; Brunhes, 1977). Une espèce, *An. mascarensis*, est d'origine malgache, les cinq autres sont communes à l'ensemble du continent africain. Le complexe *Gambiae* est représenté par *An. gambiae s.s.*, forme « Forêt », proche des spécimens d'Afrique centrale (Petrarca *et al.*, 1990 ; Coetzee *et al.*, 2000), et *An. merus* dans les trous de crabe à Moheli (Sabatinelli *et al.*, 1988b). *An.*

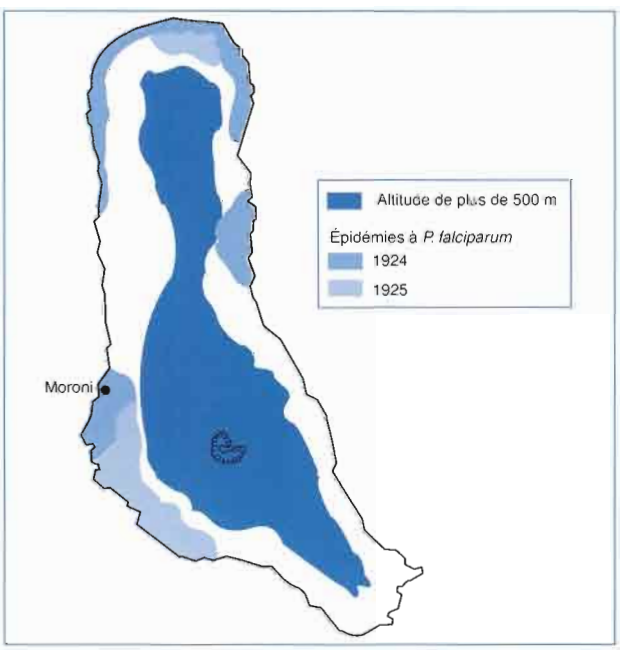


Figure 59. *Progression épidémique du paludisme à la Grande Comore (d'après Blanchy* et al., *1999).*

Tableau XXXVI. Indices parasitaires à Anjouan.

Secteur géographique	Côte nord	Côte sud-ouest	Côte est	Hauts
Indices parasitaires	9,8 %	55 %	23 %	13 %

gambiae s.s. et *An. pretoriensis* ont été observés dans les quatre îles ; les quatre autres espèces *An. funestus*, *An. coustani*, *An. maculipalpis* et *An. mascarensis* sont connues des trois autres îles. Les deux seuls vecteurs sont *An. gambiae s.s.* et *An. funestus*.

Les changements récents ont été la disparition d'*An. funestus* à Mayotte, suite aux traitements domiciliaires de fénitrothion, le développement des adductions d'eau et la désaffection des citernes à la Grande Comore, la pollution des estuaires et, en contrepartie, le développement de gîtes anthropiques (fosses d'emprunts, ornières des pistes, modification des méthodes culturales). L'impact de ces modifications de l'environnement dans un futur proche demande un suivi sérieux car ils peuvent être de précieux indicateurs des tendances du paludisme en Afrique.

Mascareignes

L'archipel des Mascareignes se situe entre 20° et 30° de latitude sud et entre 55° et 63° de longitude est. Il se compose de trois îles : La Réunion, département français d'outre-mer, de 2 500 km^2 avec une population de 650 000 habitants, les îles Maurice et Rodrigues associées dans la République mauricienne qui a souveraineté sur les petites îles de Saint-Brandon et des Chagos, d'une superficie de 2 045 km^2 avec une population de 1 140 000 âmes.

Ces îles sont d'origine volcanique. La plus récente, La Réunion, qui culmine à plus de 3 000 m, possède un volcan très actif, la Fournaise ; Maurice ne dépasse guère les 800 m et a un relief érodé ; Rodrigues, île plate, est entourée d'un lagon.

Lorsque les Européens abordèrent dans ces îles, elles étaient inhabitées ; la faune autochtone a été décimée, notamment le « dodo » de Maurice, oiseau endémique, et les tortues de La Réunion. En revanche, de nombreuses espèces furent importées. Les moustiques connus sous le nom de « pigailles » n'arrivèrent qu'au XVIII^e siècle et les anophèles aux environs de 1865. Jusque-là, la salubrité de ces îles était réputée dans toute la région et elles constituaient des stations de convalescence ; le paludisme était donc connu mais les malades guérissaient spontanément. Des cultures semi-industrielles de canne à sucre, utilisant une main-d'œuvre importée, se développèrent rapidement au détriment des forêts. C'est dans ce contexte, rapporté comme idyllique, que le paludisme arriva et s'installa à Maurice en 1865 et à La Réunion, deux ans plus tard ; l'île de Rodrigues est toujours vierge, si l'on peut utiliser cette expression, d'anophèles et de paludisme.

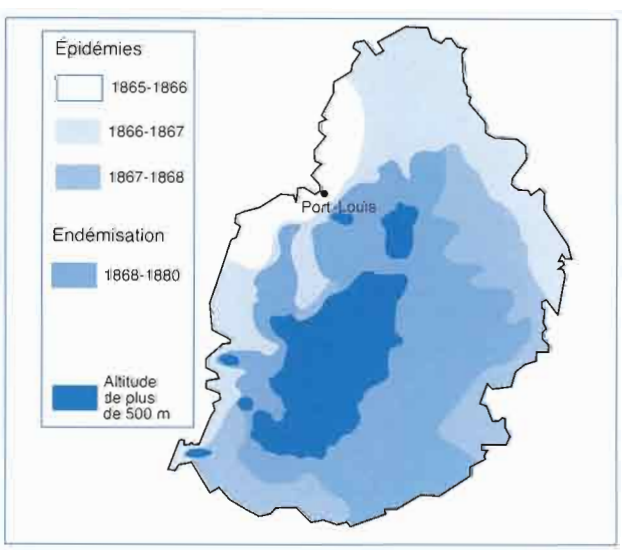


Figure 60. *Progression épidémique du paludisme à Maurice (d'après Blanchy et al., 1999).*

Épidémies et endémisation du paludisme à l'île Maurice

L'épidémie de paludisme débuta dans la plantation Albion, au sud de Port-Louis, en 1865. Elle se propagea de proche en proche, et atteignit toutes les terres au-dessous de 300 m d'altitude en moins de trois ans (*Figure 60*). Les régions plus élevées comme Curepipe, à 550 m, ne furent atteintes qu'en 1868, et la maladie n'y toucha qu'une faible partie de la population (Regnaud *et al.*, 1868). La mortalité atteignit 18 ‰ à Port-Louis, 10 ‰ à Moka et 7,8 ‰ à Rivière-Rempart. Puis la maladie s'endémisa et la mortalité, de 15,8 ‰ de 1905 à 1909, tomba à 5,1 ‰ en 1925-1929 et à 6,4 ‰, en 1940-1944 (Lavoipierre et Viader, 1948). Cette baisse de la mortalité fut due à l'utilisation massive de la quinine, curative et préventive.

En 1947, le paludisme était encore hyperendémique au-dessous de 300 m d'altitude ; les IP variaient de 67 % à Fernay à 54 % à Pamplemousse. Mais, à Curepipe, il était hypo-endémique avec un IP de 6 % (Dowling, 1949). La formule parasitaire, avant 1949, a fortement varié dans le temps, de 68 % de *P. falciparum* face à 28 % de *P. vivax* en 1906, à 23 % et 74 % respectivement en 1931 et enfin 38 % et 44 % en 1948 ; la fréquence de *P. vivax* est cohérente avec la forte proportion de population indienne et caucasienne. On considérait qu'il y avait le même pourcentage de *P. falciparum* transmis par *An. gambiae*, en été, pendant les pluies que de *P. vivax* transmis par *An. funestus* en automne et en hiver (Dowling, 1949).

Daruty de Grandpré et d'Emmerey de Charmoy (1900) identifiaient la présence d'*An. gambiae* (alors *An. costalis*), d'*An. coustani* et d'*An. maculipalpis*. *An. funestus*, pourtant très abondant, n'a été signalé qu'en 1932, après avoir été confondu avec *An. mascarensis* (McGregor *in* Dowling, 1953). *An. funestus* a disparu en 1950 dès le début de l'éradication. *An. arabiensis* est actuellement le seul vecteur (Gopaul et Konfortion, 1988 ; Coetzee *et al.*, 2000). *An. merus* reste un vecteur potentiel ; *An. gambiae s.s.*, soupçonné d'avoir été à l'origine de l'épidémie en 1865, n'a toujours pas été retrouvé ; cette hypothèse émise par Paterson (1964a) attend toujours d'être confirmée.

Éradication et réintroduction

De 1948 à 1952, les opérations d'éradication, basées sur des pulvérisations intradomiciliaires de DDT, amenèrent

pratiquement l'élimination du parasite. En 1948, les IP ont été, en moyenne, de 9,5 %, en 1950 de 2,4 %, en 1951 de 0,1 % et en 1952 de 0,05 %. En 1973, les seuls cas détectés étaient importés et le paludisme autochtone était officiellement considéré comme éradiqué (Bruce-Chwatt *et al.*, 1973) ; la preuve de l'absence de contaminations récentes avait été apportée par la séro-épidémiologie (Ambroise-Thomas, 1981). Maurice est le premier pays de la Région afrotropicale d'où le paludisme a été éliminé et l'île devint un modèle pour l'éradication, en oblitérant le caractère importé du paludisme dans un milieu insulaire, ce qui dévalue beaucoup son rôle de modèle pour le continent africain.

En 1975, se produisit une reprise de la transmission qui atteignit 600 cas en 1982 (Ragawoodoo, 1984), tous dus à *P. vivax*, ce qui évoqua une introduction à partir du sous-continent indien. Une nouvelle campagne d'éradication par pulvérisations intradomiciliaires accompagnée de mesures de surveillance fut mise en place en 1990 ; à nouveau il n'y a plus de paludisme à Maurice (Ragawoodoo, 1995).

• *Causes de l'établissement du paludisme à Maurice*

En 1865, lors de l'épidémie de Maurice, l'agent responsable était inconnu, de même que sa transmission vectorielle, mais la maladie était bien connue sous le nom de fièvres intermittentes ou fièvres épidémiques comme les décrivit Regnaud *et al.* en 1868. L'agent causal, non identifié, quelquefois rapporté sous le nom vague de « miasmes » pouvait avoir été introduit aussi bien d'Afrique que d'Inde, d'où les travailleurs arrivaient par milliers. Il est de toute façon certain que des parasites étaient importés des deux continents bien avant 1865 et ce, sans provoquer de phénomènes épidémiques. Jusqu'en 1864, le voyage de Madagascar à Maurice, qui se faisait contre le vent, était très long. À cette date, la mise en service de *steamers* de Tamatave à Port-Louis réduisit la durée du trajet à 4-5 jours. Cette durée devenait compatible avec la survie des anophèles, qui ne se reproduisent pas sur les bateaux. C'est à cette période que la transmission locale du paludisme fut observée à la plantation Albion près de Port-Louis. C'est aussi ce port qui semble avoir été l'épicentre de l'épidémie (Julvez *et al.*, 1990). La présence des anophèles était confirmée peu après. *A posteriori*, le transport des vecteurs par *steamers* apparaît comme la seule origine probable de l'épidémie de 1865 ; l'installation des vecteurs, et en particulier d'*An. gambiae*, a probablement été favorisée par le déboisement qui a précédé la culture de la canne à sucre.

La deuxième épidémie de 1975 n'a pas du tout la même origine puisque *An. arabiensis* était déjà présent. Parmi les responsables, ont été inévitablement invoqués les cyclones qui provoquent une prolifération des gîtes larvaires ainsi que des modifications de l'habitat ; la construction de toits en terrasse, sur lesquels l'eau s'évacue mal, aurait amené une multiplication des gîtes à *An. arabiensis* (Gopaul et Konfortion, 1988).

Épidémie et endémisation du paludisme à La Réunion

Les premiers cas de paludisme autochtones, à La Réunion, furent observés à Sainte-Suzanne en février 1869, au nord-est de l'île. La maladie était bien connue dans l'île et le diagnostic de fièvre intermittente fut d'autant plus aisément porté que l'épidémie de Maurice avait traumatisé l'opinion publique. Bassignot (1869) (*in* Julvez, 1993) conclut à l'origine autochtone de la maladie mais Barat (1869) (*in* Julvez, 1993) soupçonna le cyclone du 11 au 13 mars 1868 d'avoir été à l'origine de l'introduction d'un germe dont on ignorait alors l'identité. En effet, la zone contaminée était au vent de Maurice, d'où venait le cyclone, et n'avait aucun contact avec les mouillages habituels situés à l'opposé de l'île. Cette hypothèse d'un transport anémochore d'anophèles infectés reste encore la plus plausible. Après chaque saison fraîche, la maladie présentait de nouvelles phases d'extension, éventuellement discontinues. L'essaimage des anophèles, d'un foyer à l'autre, par des transports routiers avait même été envisagée. En 1872, la plupart des régions au-dessous de 500 m d'altitude étaient plus ou moins touchées (*Figure 61*).

L'impact sanitaire fut d'emblée modéré par la disponibilité de la quinine. La mortalité par paludisme parut moins importante que celle liée au typhus récurrent, quelques mois plus tôt. Cependant, à Saint-Denis, entre 1876 et 1880, la mortalité générale atteignait 4,02 % alors qu'elle n'était

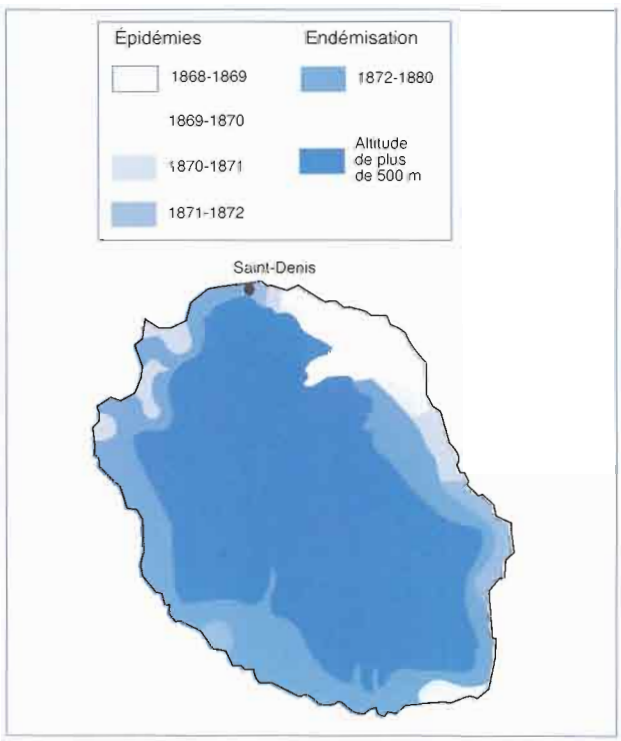


Figure 61. *Progression épidémique du paludisme à La Réunion (d'après Blanchy et al., 1999).*

que de 3,15 % avant l'épidémie, soit une augmentation très importante (Delteil, 1881).

Alors que, avant 1868, la mortalité était étalée sur tous les mois de l'année, après 1870, elle prit un aspect saisonnier avec un maximum en mars-avril. Ce changement dans la répartition saisonnière de la mortalité amena Merveilleux (*in* Julvez, 1993) à y voir une preuve, *a posteriori*, de l'absence de paludisme à La Réunion avant 1868. Les mêmes conclusions furent tirées à Maurice. En 1926 (Julvez, 1993) d'après les indices spléniques, l'île pouvait être divisée en cinq zones d'endémie : holo-endémique (> 75 % de splénomégalies) à Saint-Paul et Saint-Philippe, hyperendémique (IS de 50 % à 79 %) à Saint-Denis sur la côte ouest et la côte sud, méso-endémique (IS de 10 % à 50 % sur les côtes nord et est et hypo-endémique (IS < 10 %) en bordure des Hauts. Les Hauts, au-dessus de 500 m et même souvent de 300 m, étaient indemnes de paludisme. Dans les mêmes régions, les IP étaient beaucoup moins élevés que les IS et les foyers holo-endémiques devenaient plus modestement méso-endémiques. En 1952, Hamon (comm. pers.) pensait que les indices, et encore plus la mortalité palustre, avaient été surestimés.

L'éradication du paludisme débuta en 1949 (Hamon et Dufour, 1954) et le dernier cas autochtone fut découvert en 1966 dans un village très isolé du cirque de Mafate. Depuis 1964, la maladie est considérée comme éradiquée. L'état d'éradication est maintenu au prix d'une surveillance très onéreuse (Girod *et al.*, 1995) ; il est périodiquement vérifié par des enquêtes séro-épidémiologiques de la population (Michault *et al.*, 1985).

Le seul vecteur de l'île, *An. arabiensis* (Julvez *et al.*, 1982 ; Coetzee *et al.*, 2000 ; Girod *et al.*, 1995), a persisté sur l'ensemble de l'île mais les spécimens actuels sont très exophiles et fortement zoophiles ; cette exophilie pourrait être une conséquence de l'amélioration de l'habitat qui a suivi la départementalisation ; les nouvelles demeures, aérées, ne constituent pas des lieux de repos propices pour les anophèles qui recherchent les recoins obscurs. L'exophilie est un facteur qui favorise la diminution du taux de survie quotidien des anophèles et elle est donc favorable au maintien de l'éradication (Girod, 2001) ; c'est tout au moins l'hypothèse la plus plausible. En 1953, Hamon ne confirmait pas la présence d'*An. funestus* dont une seule larve avait été récoltée en 1949 par Dowling dans la plaine des Palmistes. De même, la présence d'*An. gambiae s.s.* avant l'éradication est spéculative. Tous les spécimens rapportés par Hamon en 1953 se sont révélés être des *An. arabiensis* après analyse par PCR des spécimens de collection.

Seychelles

Les Seychelles sont considérées par l'OMS comme libres de paludisme et elles étaient des escales de récupération pour les navigateurs ; il en est toujours de même. Mais dans les îles d'Aldabra et d'Assumption, les plus proches des Comores, la présence d'*An. gambiae* et quelques cas de paludisme furent signalés en 1932, après le passage d'un bateau (Mathew et Bradley, 1932). Le vecteur ne s'est pas maintenu sur ces îles, les seules de l'archipel à avoir été infestées. Le risque d'invasion aux Seychelles est très faible puisque les anophèles introduits précédemment dans ces îles n'ont pas fait souche (Bruce-Chwatt, 1976).

Région australasienne

Limites de la région et du risque palustre

La Région australasienne (ou australienne suivant les auteurs) est une entité biogéographique bien distincte au point de vue floristique et faunistique de la Région orientale à laquelle appartiennent les îles occidentales de l'Indonésie et des Philippines (*Figure 1*).

Depuis Wallace (1864) jusqu'à Belyshew (1971), divers auteurs ont proposé des lignes de partage qui passent, soit à l'est, soit à l'ouest de Sulawesi, suivant les familles d'animaux et de plantes prises comme marqueurs (Nguyen Thi Hong, 1987).

La Région australasienne couvre tout le Pacifique ; elle a été divisée en quatre ou cinq sous-régions (suivant les auteurs) mais les vecteurs de paludisme sont cantonnés dans la Sous-Région occidentale qui comprend les provinces orientales de l'Indonésie (Moluques et Irian Jaya), la Papouasie-Nouvelle-Guinée, l'Australie (au nord du 19e parallèle sud), les îles Salomon et le Vanuatu (*Figure 1*).

L'île de Nouvelle-Guinée a été reliée à l'Australie jusqu'à une date récente (– 10 000 ans) dans ce qui était la plateforme ou continent du Sahul qui a aussi englobé à certaines périodes les Moluques et les îles Salomon. Ces connexions expliquent la similarité des faunes anophéliennes des trois systèmes insulaires, dominées par la présence des espèces du groupe *Anopheles punctulatus*. Les îles volcaniques du Vanuatu, d'origine récente (< 2 millions d'années), n'ont hérité que d'une seule espèce, *An. farauti* n°1. De même, seulement deux ou trois espèces de ce complexe ont atteint le nord de l'Australie.

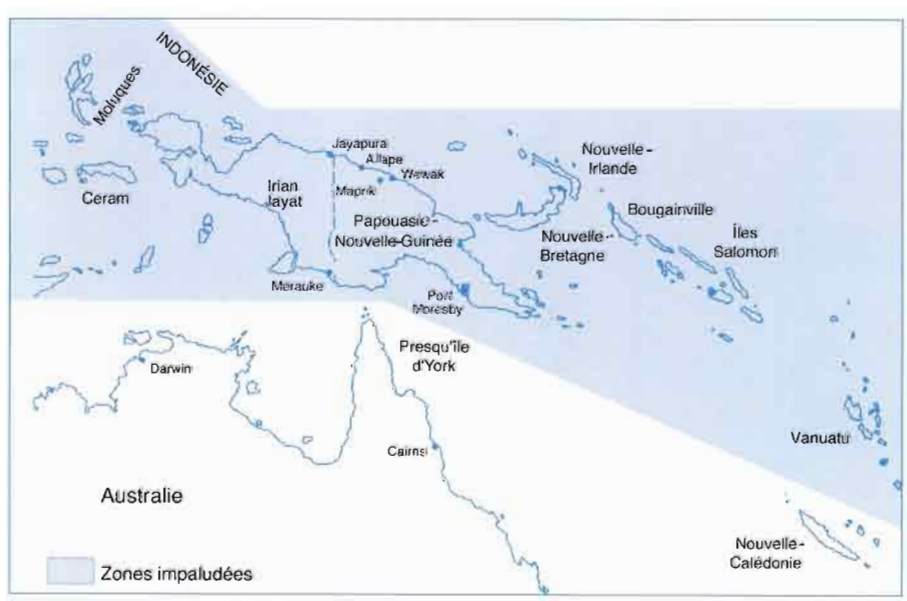


Figure 1.
La Région australasienne.

Deux caractères dominent le paludisme dans cette région du monde :
- la superposition du paludisme à un groupe d'anophèle, le groupe *Punctulatus*, géographiquement bien délimité ;
- le relatif isolement de cet ensemble de foyers insulaires vis-à-vis de l'Asie, de l'Australie et de la Micronésie et l'existence d'un pôle de paludisme de haute endémicité à plus de 3 000 km de l'autre pôle, la Région afrotropicale.

En effet, en Indonésie, les espèces du groupe *Punctulatus* n'ont pas essaimé à l'ouest ni à Timor (Azevedo, 1958b), ni à Flores, ni à Sulawesi (Kirnowardoyo, 1987) ; en Australie, elles sont cantonnées dans le nord de la presqu'île d'York (et ce ne sont pas des vecteurs). Dans l'archipel des Mariannes, à l'aéroport de Guam, plusieurs espèces d'anophèles ont été introduites, mais jamais les espèces du groupe *Punctulatus* (Ward et Jordan, 1979 ; Ward *et al.*, 1976). Aucune mention n'a été faite de leur introduction en Nouvelle-Calédonie ni aux îles Fidji, malgré la fréquence des transports aériens et maritimes.

Les régions impaludées de l'Australasie couvrent un peu plus d'un million de km^2 et hébergent 7 millions d'habitants. Leur superficie est donc très modeste mais elles présentent une très grande originalité épidémiologique qui justifie leur classement dans une région particulière (*Tableau I*).

Anophèles vecteurs

Taxonomie et répartition (Tableau II)

Le plus ancien travail exhaustif sur les anophèles de la région est celui de Bone-Wepster et Swellengrebel (1953) qui recouvre également l'ensemble de l'Indonésie. En 1966, Steffan a produit une liste des Culicidés de la région papouasienne. Ces travaux faisaient déjà ressortir la prédominance du groupe *Anopheles punctulatus* dans la transmission du paludisme. Il se composait de trois espèces : *An. punctulatus*, *An. koliensis* et *An. farauti*. En utilisant des critères morphologiques puis des électrophorèses isoenzymatiques, *An. farauti* a été démembré en neuf espèces dont sept ne sont pas nommées et portent simplement un numéro (Bryan, 1973 ; Foley *et al*, 1993 ; Foley *et al.*, 1994 ; Mahon et Miethke, 1982). De plus, une espèce « *near punctulatus* » a été décrite en Papouasie (Foley *et al.*, 1995). La répartition de ces différentes espèces ou formes est donnée dans le *Tableau II*. Malgré la complexité taxonomique créée par ces recherches, il semble bien que seuls soient des vecteurs importants *An. punctulatus s.s.*, *An. koliensis* et *An. farauti* n°1. Sweeney (1980) a suggéré qu'*An. farauti* n°2 ait pu être vecteur en Australie avant 1944. *An. farauti* n°1 est probablement la forme sur laquelle a été décrite *An. farauti* par Laveran en 1902. En effet, c'est la seule forme présente aux environs de Port-Vila, dans l'île d'Efate, Vanuatu, où ont été récoltés les spécimens utilisés pour les descriptions.

D'autres espèces avaient été signalées comme vecteurs, notamment en Irian Jaya et aux Moluques : *An. karwari*, *An. subpictus* et *An. barbumbrosus*. Elles n'ont jamais eu qu'un rôle secondaire et leur présence, très localisée, a été quelquefois contestée ; elles ont disparu de nombre de localités où elles avaient été signalées.

Écologie larvaire

An. farauti est une espèce qui a une remarquable plasticité écologique, se développant aussi bien en eau saumâtre, jusqu'à 80 % d'eau de mer (Spencer *et al*, 1974), qu'en eau douce. Cette résistance au sel paraît limitée à *An. farauti* n°1. C'est un critère qui permet de la séparer d'*An. farauti* n°2 et n°3 (Sweeney, 1987). Aussi, *An. farauti* n°1 colonise-t-il aussi bien les marais côtiers saumâtres que les fonds des vallées et les gîtes créés par l'homme :

Tableau I. Zones d'endémie palustre de l'Australasie (d'après Antheaume et Bonnemaison, 1990).

État	Superficie	Population
Indonésie		
Moluques	75 000 km^2	1 600 000 habitants
Irian Jaya	422 000 km^2	1 700 000 habitants (1990)
Papouasie-Nouvelle-Guinée	462 000 km^2	3 000 000 habitants
Iles Salomon	28 000 km^2	200 000 habitants.
Vanuatu	14 760/12 336 km^2	170 000 habitants (1990)
TOTAL	1 001 760 km^2	6 585 000 habitants
Australie	Le paludisme a été éradiqué d'Australie à la fin de la Seconde Guerre mondiale. Il n'a jamais concerné que le nord du pays et, en particulier, la presqu'île d'York, très peu peuplée ; au-dessus de 19° sud, le pays est réceptif	
	L'accroissement démographique (3,4 % par an aux îles Salomon) demande une mise à jour des populations	

Tableau II. Les anophèles d'Australasie.

Espèces	Indonésie		Papouasie-Nouvelle-Guinée	Îles Salomon	Vanuatu	Australie	Pouvoir vecteur	Description et observation
	Moluques	Irian Jaya						
An. koliensis		+	+	+			+	Owen, 1945
An. punctulatus	+	+	+	+			+	Doenitz, 1901
An. var. punctulatus			+					Foley *et al.*, 1995
An. farauti	+	+	+	+	+	+	+	Laveran, 1902 ; décrit d'Efate au Vanuatu
An. farauti n°1	+	+	+	+	+	+	+	Bryan, 1973 ; type probable de Laveran
An. farauti n°2				+		+	–	Bryan, 1973 ; pas anthropophile, Sweeney, 1977
An. farauti n°3						+	–	Mahon et Miethke, 1982
An. farauti n°4			+				–	Foley *et al.*, 1943
An. farauti n°5			+				–	Foley *et al.*, 1943
An. farauti n°6			+				–	Foley *et al.*, 1943
An. farauti n°7				+			–	Foley, Meck, Bryan, 1994 ; pas anthropophile
An. clowi		+					–	Rozeboom et Knight, 1946
An. rennelensis				+			–	
An. bancrofti		+	+			+		Giles, 1902 ; considéré à tort comme vecteur
An. annulipes		+	+			+	–	Walker, 1856 ; vecteur de myxomatose en Australie
An. barbumbrosus	+	+					–	Strickland et Chowdhry ; non vecteur en Australie
An. subpictus	+	+					?	Grassi, 1899 ; très localisé, éventuellement vecteur de *P. vivax*
An. karwari		+					–	James, 1902 ; disparu ou très rare en Irian Jaya

ornières, fosses d'emprunt de terre, tarodières... (Rageau et Vervent, 1959).

An. punctulatus s.s. ne tolère pas l'eau saumâtre. Ses gîtes sont des collections d'eau claire, ensoleillés pendant plus de la moitié de la journée, ce qui exclut leur présence des sous-bois. Ces gîtes peuvent être naturels : accumulations d'eaux de pluie dans les dépressions et mares résiduelles de décrue, ou créés par l'homme : ornières, fosses d'emprunts, etc. Aussi, les défrichements de la forêt favorisent-ils son installation et sa multiplication. Ce fut notamment le cas lors des transmigrations en Irian Jaya (Church *et al.*, 1996), mais le développement de tout village est susceptible d'entraîner le développement de cette espèce.

An. koliensis se trouve surtout dans des collections d'eau temporaires à végétation abondante en bordure de jungle, mais jamais en sous-bois (Church *et al.*, 1996). Il a une distribution discontinue mais peut être, localement, très abondant.

L'écologie larvaire est un déterminant majeur de la distribution des espèces au sein de leur aire de répartition ; Spencer *et al.* (1974) ont proposé une stratification écologique des vecteurs en Papouasie et en Irian Jaya.

Dans les îles coralliennes, *An. farauti* n°1 colonise les marais, souvent saumâtres. Sur les côtes, il est l'espèce très largement dominante, en particulier dans et autour des villages où il trouve des sources de nourriture. *An. punctulatus* ne représente que 1 % à 2 % des vecteurs. Il forme de petites populations qui peuvent devenir explosives à la fin de la saison des pluies ou lors de défrichements. Dans la mangrove, il peut s'établir sur des parties exondées, dessalées par les pluies. Dans les vallées basses, *An. farauti* est toujours dominant mais *An. punctulatus* est fréquent au bas des pentes. Dans les hautes vallées, *An. farauti* occupe le fond et *An. punctulatus* le bas des pentes, dans la mesure où la déclinaison permet l'accumulation de collections d'eau.

Dans les montagnes, *An. farauti* occupe des gîtes permanents de fond des vallées et *An. punctulatus* les collections d'eau semi-permanentes.

An. koliensis, la moins répandue des trois espèces, est localisée.

La limite altitudinale des vecteurs varie de 1 300 à 1 800 m selon l'exposition, le relief et les activités humaines.

Aux îles Salomon, on considère qu'*An. farauti* est le vecteur sur les côtes et *An. punctulatus*, accompagné quelquefois d'*An. koliensis*, transmet à l'intérieur des îles (Samarawickrema, comm. pers., 1995).

Au Vanuatu, *An. farauti* n°1 occupe les régions basses. Il diminue rapidement en altitude et ne dépasse guère 600 m (Rageau et Vervent, 1959 ; Ratard, 1975).

Écologie imaginale et modifications du comportement

Les trois espèces, *An. farauti, An. koliensis* et *An. punctulatus*, n'ont pas de spécialisation trophique et piquent l'hôte qui est à leur disposition : homme, porc et chien, éventuellement bœuf, dans les villages. Mais elles peuvent se trouver en nombre important dans les régions inhabitées, ce qui suppose une grande variété d'hôtes, autres que les mammifères qui sont rares (Charlwood *et al.*, 1986 ; Sloof, 1961).

An. farauti pique très près du sol. Aussi, Charlwood *et al.* (1984) ont-ils recommandé de surélever les dormeurs pour diminuer le nombre de piqûres. D'ailleurs, dans la région, beaucoup de maisons sont construites sur pilotis et les porcs, qui s'abritent dessous, pourraient constituer une zooprophylaxie. Toutefois, nous n'irons pas jusqu'à dire que ce type de construction est destiné à éviter les piqûres de moustiques.

Les premières études montraient qu'*An. farauti* présentait deux pics d'activité, vers 20-21 h et entre 23 h et 3 h. En 1964, Sloof a observé, en Irian Jaya, qu'à la suite des traitements intradomiciliaires au DDT, le deuxième pic d'activité avait disparu et que cet anophèle piquait surtout en début de nuit. Les mêmes observations ont été faites en Papouasie (Charlwood et Graves, 1987) et dans les îles Salomon où elles ont pu être étendues à *An. koliensis* (Taylor, 1975). Pour White (1974), étant donné le polymorphisme de ces espèces, il est possible que les génotypes qui piquaient en milieu de nuit aient été éliminés.

En revanche, aux îles Salomon, il ne semble pas que le comportement d'*An. punctulatus* ait été modifié par les aspersions de DDT (Samarawickrema *et al.*, 1992). D'ailleurs, Bockarie *et al.* (1996) ont observé que, sur 76 femelles de cette espèce infectées par *P. vivax*, une seule avait piqué avant 21 h.

Ce point est important en ce qui concerne l'utilisation de moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes dans la lutte antipaludique. En effet, la plupart des gens ne se couchent qu'après 21 h et ne sont pas protégés en début de nuit où la transmission était ou est considérée comme très faible. Un changement de comportement des vecteurs risquerait de compromettre l'efficacité d'un des rares outils de lutte antivectorielle. À l'encontre de ce pronostic pessimiste, il faut toutefois rappeler qu'au Vanuatu, où *An. farauti* est le seul vecteur, la mise en place de moustiquaires imprégnées aurait diminué de 80 % l'incidence des accès palustres (Ministère Santé, Vanuatu, 1996).

Avant les traitements au DDT, les trois espèces étaient considérées comme très endophiles, mais ce caractère était moins marqué chez *An. farauti*. L'effet irritant du DDT et/ou des pyréthrinoïdes modifie le comportement de repos des anophèles qui dépend actuellement de l'utilisation présente ou passée des insecticides.

Capacité vectorielle et longévité des vecteurs

Les trois espèces précitées sont d'excellents vecteurs avec des indices sporozoïtiques (Is) allant de 0,3 % à 5 % suivant les localités et les saisons (Church *et al.*, 1996 ; Burkot *et al.*, 1989). En Papouasie, Bockarie *et al.* (1996) ont rapporté des indices plus élevés pour *P. falciparum* (1,89 %) que pour *P. vivax* (1,4 %) chez *An. punctulatus* ; cela reflète peut-être simplement le pourcentage de porteurs des deux parasites dans la population. Dans la même étude, le nombre de sporozoïtes de *P. falciparum* avait été estimé à 6 300 par spécimen infecté dans les trois espèces de vecteurs. Mais le nombre de sporozoïtes de *P. vivax* était de 1 100 chez *An. punctulatus*, 330 chez *An. farauti* et 250 chez *An. koliensis*.

Cet Is élevé résulte d'un réservoir de gamétocytes important et d'une forte longévité des vecteurs. En Papouasie, Charlwood et Bryan (1987) ont estimé, par la méthode de marquage-capture-recapture, l'espérance quotidienne de survie d'*An. punctulatus* entre 0,75 et 0,77. C'est-à-dire que, théoriquement, 2 % des femelles vivraient assez longtemps pour transmettre *P. falciparum* et 6 % pour transmettre *P. vivax*. Mais, comme le font remarquer les auteurs, ces valeurs sont surestimées car seule une minorité de femelles prennent leur premier repas de sang sur des sujets porteurs de gamétocytes.

Au Vanuatu, l'espérance quotidienne de survie d'*An. farauti*, calculée d'après le taux de parturité, variait de 0,88 en mai à la saison des pluies à 0,76 en novembre en saison sèche (Ratard, 1975).

Il faut remarquer qu'un certain nombre de formes du complexe *An. farauti* ne sont apparemment pas vecteurs, le plus souvent parce que non anthropophiles (*Tableau II*), et il faut en tenir compte dans l'interprétation des enquêtes entomologiques.

Parasites et immunité

Les quatre espèces de *Plasmodium* humains sont présentes dans la région. Avant 1970, *P. vivax* était l'espèce la plus fréquemment rencontrée mais, depuis, la situation s'est inversée et *P. falciparum* est devenue l'espèce dominante. En Papouasie, avant 1970, on rapportait 49 % de *P. vivax*, 47 % de *P. falciparum* et 2 % de *P. malariae*. En 1993, les proportions étaient de 22 % de *P. vivax*, 75 % de *P. falciparum* et toujours 2 % de *P. malariae* (Palmer,

1993). Aux îles Salomon, Avery (1974) fait état de 65 % de *P. falciparum*. Au Vanuatu, jusqu'en 1957, *P. vivax* était largement dominant mais, depuis les années 1960, la proportion de *P. falciparum* a commencé à augmenter (Ratard, 1975) et, actuellement, c'est l'espèce la plus fréquente (Ministère de la Santé du Vanuatu, 1997).

Ce changement dans la balance des espèces plasmodiales a également été observé dans la plupart des pays de l'Asie du Sud-Est. Pour Desowitz et Spark (1987), il serait dû à la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine. Cette explication, reprise par de nombreux auteurs, n'est pas entièrement satisfaisante. Au Vanuatu, le changement était sensible dès 1970, alors qu'il n'y avait pas de résistance marquée à la chloroquine (Ratard, 1975). En Papouasie, au Maprik, elle s'est produite dès 1976, à la suite des traitements intradomiciliaires de DDT, avant que la résistance aux médicaments ne s'étende (Palmer, 1993). Au Viêtnam, pendant la période de l'éradication, *P. vivax* a disparu avant *P. falciparum* (Nguyen Tho Vien, comm. pers.). *P. ovale* est une rareté dans la région et le pourcentage de *P. malariae* reste au-dessous de 5 %.

L'isolement géographique des îles Salomon n'a pas affecté la diversité génomique des populations de *P. falciparum*, qui reste semblable à celles de Papouasie et de Thaïlande (Prescott *et al.*, 1994).

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est générale, avec une fréquence et une intensité très variables suivant les localités. Aux îles Salomon, au Vanuatu et en Papouasie-Nouvelle-Guinée, cet antipaludique reste cependant le médicament de première intention, recommandé par les autorités sanitaires. La résistance à l'amodiaquine reste à un niveau bas en Papouasie (Schuurkamp, 1992).

La résistance de *P. vivax* aux amino-4-quinoléine est maintenant un fait bien établi dans la région dont on évalue encore mal la portée en santé publique (Palmer, 1993 ; Schuurkamp, 1992).

Les déficiences en G6PD touchent de 8 % à 40 % de la population au Vanuatu et semblent positivement corrélées à la prévalence du paludisme (Ganczakowski *et al.*, 1995). On connaît mal les implications de ces déficiences, mais elles posent problème lors de l'utilisation des animo-8-quinoléines, pour les traitements contre *P. vivax* notamment.

Le développement d'une forte prémunition contre les deux parasites (*P. falciparum* et *P. vivax*), signalée depuis longtemps (Black, 1958 ; Metselaar, 1961), est une des caractéristiques du paludisme dans la région. Elle se traduit par une diminution, avec l'âge, de la parasitémie et de la splénomégalie. C'est ce dernier critère qui avait été pris en compte, en Irian Jaya, par Metselaar et Van Thiel (1959), pour établir leur classification des zones d'endémie. La diminution de la splénomégalie est beaucoup plus rapide que la baisse de la densité parasitaire et ce phénomène est plus marqué en Australasie qu'en Afrique tropicale.

La similitude du développement de la prémunition rapproche fortement, au plan épidémiologique, l'Australasie de l'Afrique tropicale.

Chez les migrants javanais, pratiquement non-immuns à leur arrivée en Irian Jaya, Baird *et al.*, (1993) ont observé que, chez les sujets établis depuis un an ou moins, la prévalence ne décroît pas avec l'âge, qu'ils n'ont donc pas acquis de prémunition. En revanche, chez les sujets installés depuis seize mois et plus, la prévalence décroît avec l'âge dans les groupes de 6-10 et 10-14 ans. Ils concluent que, après deux ans de séjour en Irian Jaya, les migrants présentent des réactions immunitaires voisines de celles des autochtones.

Situation du paludisme dans les groupes d'îles (*Figure 1*)

Pour prendre en compte les similitudes écologiques, nous avons divisé la région en quatre groupe d'îles :
- les Moluques,
- l'Irian Jaya et la Papouasie-Nouvelle-Guinée,
- les îles Salomon,
- le Vanuatu.

Moluques

Les Moluques ont une population égale à celle de l'Irian Jaya et une superficie de 75 000 km^2. Elles comprennent trois îles principales : Ceram, Amboine et Halmahera, et de nombreuses îles de moindre importance.

Il y a un manque cruel d'informations récentes sur cette province indonésienne. On sait qu'*An. punctulatus* et *An. farauti* y sont présents (Knight et Stone, 1977), mais *An. koliensis* n'est pas mentionné dans ce catalogue ni dans ses suppléments. Dans sa révision des anophèles d'Indonésie, Kirnowardoyo (1985) ne cite aucune espèce des Moluques.

Irian Jaya et Papouasie-Nouvelle-Guinée

L'île de Nouvelle-Guinée est partagée entre l'Irian Jaya à l'ouest et la République de Papouasie-Nouvelle-Guinée. La Papouasie-Nouvelle-Guinée inclut les îles de Nouvelle-Bretagne, Nouvelle-Irlande, Manus, Bougainville, Entrecasteaux, les îles de la baie de Milne et quelques terres de moindre importance. L'ensemble Irian Jaya – Papouasie-Nouvelle-Guinée constitue une entité géographique, écologique et ethnique de plus de 800 000 km^2 qui doit être envisagée dans sa totalité.

La mousson du nord-ouest est à l'origine de pluies d'été, d'octobre à avril, plus abondantes sur les côtes septentrionales au vent (plus de 2 000 mm de pluie), que sur les côtes méridionales (moins de 1 500 mm de pluie) sous le vent. Ce phénomène, valable pour toutes les îles concernées, se traduit sur la densité des vecteurs et, par conséquent, sur la prévalence du paludisme.

Une stratification épidémiologique du paludisme a été proposée par Parkinson (1974) pour la Papouasie (*Figure 2*). Elle peut sans difficulté être extrapolée à l'Irian Jaya (Black, 1958) :

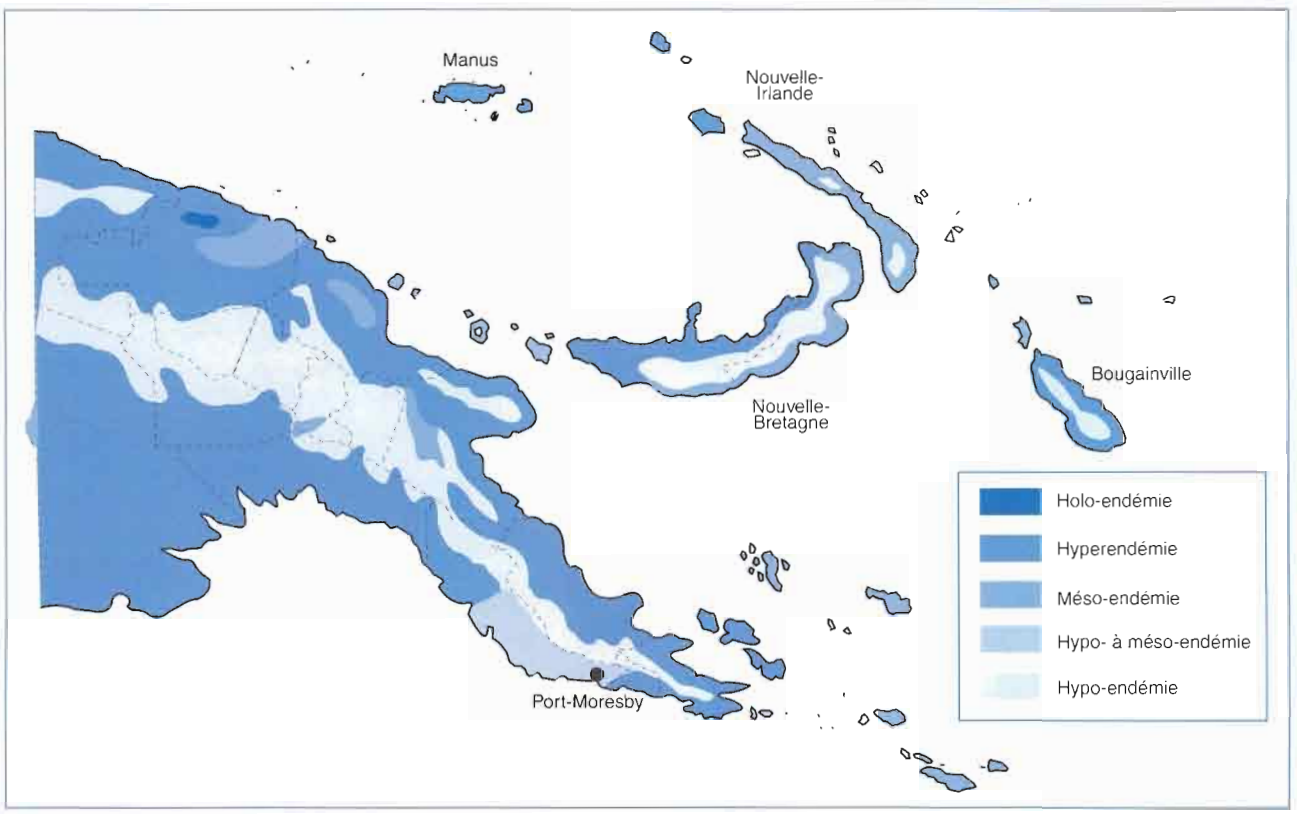


Figure 2. Endémie estimée en Papouasie-Nouvelle-Guinée (d'après Parkinson, 1974).

- le long des côtes septentrionales, le paludisme est hyperendémique, voire holo-endémique par endroit (est du Sepik). Les populations développent une forte prémunition qui se traduit par une réduction des splénomégalies avant 6 ans, puis des parasitémies à partir de 10 ans. Le paludisme est très stable. La prévalence diminue sur les pentes de l'intérieur pour devenir méso-endémique à une altitude de 600 m ;
- sur la côte sud, moins arrosée, une situation méso-endémique est observée dans la région de Port-Moresby, la capitale ;
- entre 600 et 1 300 m, le paludisme est hypo-endémique ou épidémique ; cet étage a une très faible densité de population, du fait des épidémies de paludisme prétendent certains auteurs (Parkinson, 1974) ;
- au-dessus de 1 300 m, il n'y a plus d'endémie palustre, mais éventuellement des épidémies jusqu'à 1 800 m. C'est d'ailleurs à cette altitude que Black (1958) fixe la limite supérieure du paludisme en Irian Jaya. À Goroka, en Papouasie-Nouvelle-Guinée à plus de 2 000 m, dans les *Eastern Highlands*, la plupart des cas observés concernent des sujets qui ont fait des voyages sur la côte (Bashford et Richens, 1992).

Dans les archipels, la situation est hyperendémique à d'Entracasteaux, à Manus, sur la côte nord de Nouvelle-Bretagne et les côtes de Bougainville. Elle est méso-endémique sur la côte sud de Nouvelle-Bretagne, la Nouvelle-Irlande et les îles de Milne Bay. Les sommets de certaines grandes îles, Nouvelle-Irlande, Nouvelle-Bretagne, Bougainville, sont épargnés par le paludisme.

Dans les zones holo-endémiques de l'est Sepik, le paludisme a peu changé en trente-cinq ans. La prévalence est passée de 62 % à 50 % (90 % à 78 % chez les enfants de moins de 6 ans, 38 % à 30 % chez les adultes) (Desowitz et Spark, 1987). Cette remarquable stabilité du paludisme est comparable à celle observée en Afrique occidentale et centrale (Mouchet *et al.*, 1998).

En 1994, l'incidence des cas était de 0,53 par personne, tous âges confondus mais atteignait 2 par personne et par an dans le groupe 2-4 ans (Smith *et al.*, 1994).

Les modifications de l'environnement et, en particulier, la déforestation pour la création ou l'extension des villages, entraînent la création de gîtes à *An. punctulatus* et l'accroissement de la transmission par ce vecteur (Church *et al.*, 1996). Dans les zones de transmigration d'Irian Jaya où 39 000 Javanais, non immuns, on été installés, de véritables épidémies se sont produites chez les nouveaux arrivants, à la suite des défrichements de la jungle, les parasites étant continuellement introduits par la population papoue

autochtone. Le paludisme est devenu la première cause de fréquentation des centres de santé et la deuxième cause de mortalité dans la province (Baird *et al.*, 1993). Mais il semble qu'après deux ans de séjour, les migrants aient développé de bonnes défenses (*voir plus haut*).

La recherche de nouvelles terres arables, suite à la pression démographique (3,4 % par an), peut amener les populations des montagnes vivant dans des zones saines, à s'installer dans des régions peu peuplées entre 600 et 1 300 m ; les défrichements pourraient alors augmenter la transmission et provoquer des épidémies.

Les données chiffrées sur la prévalence avant les opérations d'éradication sont rares. Metselaar (1961), en Irian Jaya, fait état d'une prévalence de 46 % à Santani Lake.

En Papouasie, d'après les déclarations officielles (sujettes à caution), le pourcentage du paludisme parmi les consultants des centres de santé est passé de 6 % en 1971 à 13,8 % en 1991. La mortalité par paludisme est passée de 1,1 % en 1971 à 1,8 % de l'ensemble des décès en 1998 (Palmer, 1993). Cette faible mortalité palustre est attribuée au bon système de distribution des médicaments et à la forte prémunition des habitants des zones de haute endémicité.

Îles Salomon

La population, qui était de 276 000 âmes sur 28 000 km^2 lors du recensement de 1986, est en très forte croissance (> à 3 % par an) depuis les vingt-cinq dernières années et a probablement dépassé 300 000 habitants. Le paludisme est présent dans toutes les îles habitées de l'archipel même les plus orientales comme Vanikoro (Maffi et McDonnell, 1971) qui étaient considérées comme plus saines.

Les opérations d'éradication basées sur des pulvérisations intradomiciliaires de DDT débutèrent en 1970 (Avery, 1974). Dès lors, le paludisme fluctua au gré des opérations de lutte.

Avant 1970, le paludisme était hyperendémique sur les côtes où *An. farauti* assurait une transmission pérenne. À l'intérieur, ce vecteur était relayé par *An. punctulatus*, et par endroits *An. koliensis*, qui imprimaient un aspect plus saisonnier à la transmission car la pullulation de ces deux dernières espèces est liée aux pluies (WHO Malariologist, comm. pers.). Ce schéma de base reste toujours valable.

Les opérations d'éradication débutèrent par un succès jusqu'en 1975. On ne notifiait plus que 3 500 cas pour l'ensemble des îles. Mais, en 1976, on procédait à une décentralisation des opérations et, en 1981, 60 000 cas étaient notifiés. En 1991, l'incidence montait à 400 ‰. Depuis 1997, l'utilisation des moustiquaires imprégnées a été généralisée et, en 1997, l'incidence était descendue à 350 ‰* avec 5 % de cas graves (Madeley, 1998). *P. falciparum* était responsable de 69 % des cas en 1990 mais, en 1993, à la suite de l'utilisation des moustiquaires, ce parasite n'était plus responsable que de 49 % des cas (Samarawickrema *et al.*, 1992).

La mortalité due au paludisme était très basse, 30 à 40 décès en 1991. Cette faible létalité serait due, d'après le WHO Malariologist, à la forte immunité, mais alors on ne comprend pas pourquoi les adultes présentent autant d'accès que les enfants et pourquoi il y a aussi peu de porteurs asymptomatiques.

Les opérations de lutte, très efficaces jusqu'en 1975, ont totalement modifié le paysage épidémiologique et il est difficile d'interpréter la situation actuelle d'autant que, depuis 1980, ce pays a été un champ d'expérimentation pour les méthodes de lutte.

Vanuatu

Le Vanuatu (ancien condominium franco-britannique des Nouvelles-Hébrides) englobe 80 îles, toutes d'origine volcanique, qui ont émergé depuis moins de deux millions d'années. Elles n'ont jamais été rattachées au continent du Sahul, ce qui explique leur pauvreté faunistique. Il n'y a d'ailleurs qu'un seul vecteur, *An. farauti* n°1. La superficie des terres émergées est de 14 760 km^2 et la population de 170 000 habitants en 1997, soit une densité de 12 au km^2.

Le paludisme est autochtone dans toutes les îles, sauf Futuna au sud-est de l'archipel où il n'y a pas d'anophèle. L'épidémiologie du paludisme (Ratard, 1975) fait ressortir quatre types de situation :

- dans les villages de la côte et des estuaires, une prévalence de 50 % à la limite de l'hyperendémie qui est atteinte en de nombreux sites ;
- dans les villages, le long des cours d'eau temporaires, le paludisme est méso-endémique ;
- dans les villages de coteaux, au-dessous de 600 mètres d'altitude, le paludisme est hypo-endémique. Mais comme les habitants de ces localités, y compris les femmes et les enfants, descendent souvent au bord de la rivière ou de la mer pour la pêche, il est difficile de dire si les cas sont autochtones ou importés. Les vecteurs y sont rares mais les prospections entomologiques ont été très succinctes. Cependant, Rageau et Vervent (1959) ont récolté des larves d'*An. farauti* dans les tarodières irriguées. Les deux hypothèses, d'ailleurs, ne s'excluent pas ;
- dans les îlots habités, le paludisme est hypo-endémique, peu important sauf là où les marais au bord des lagons permettent le développement des anophèles. Il est alors méso-endémique.

Les plus anciennes traces d'établissement humain au Vanuatu remontent à 4 000 ans, avec la civilisation Lapita

* Le calcul de l'incidence demande clarification car on faisait état de 373 000 cas par an pour 300 000 habitants, ce qui ferait une incidence supérieure à 1 000 ‰.

localisée dans des îlots. Lorsque les Européens arrivèrent dans les îles, à partir de 1595, tous les habitants, des Mélanésiens, cultivaient l'intérieur et n'avaient pas d'activités côtières. Puis, les Missions, toujours très influentes, s'installèrent près des mouillages des côtes où elles entraînèrent les populations. Les ethnologues s'interrogent pour savoir si les Mélanésiens sont des descendants de la civilisation Lapita qui aurait migré vers l'intérieur, éventuellement pour fuir le paludisme ou s'ils sont arrivés au cours d'autres vagues migratoires.

La mise en valeur des côtes par les Européens qui ont établi des cocoteraies, puis des élevages bovins sur l'emplacement de la forêt primaire, à Santo, Efate et Malikolo, a drainé le sol et fait disparaître les gîtes des anophèles. Actuellement, l'incidence du paludisme est très faible dans ces zones.

Dans l'ensemble du Vanuatu, l'incidence du paludisme qui était de 196 ‰ en 1990 serait tombée à 33 ‰ en 1996, à la suite de l'utilisation des moustiquaires imprégnées de perméthrine (statistiques du ministère de la Santé, 1997 ; Ichimori, 1997, comm. pers.). Nous employons le conditionnel car la fiabilité des statistiques n'a pas été contrôlée sur le terrain et, par ailleurs, l'usage des moustiquaires est assez inconstant.

Ratard (1975) avait relevé une forte prémunition, à partir de 6 ans, dans les zones de haute endémicité. Comme en Papouasie, les indices spléniques baissaient plus rapidement que la prévalence parasitaire.

La mortalité par paludisme était faible et même nulle dans une zone hyperendémique de Santo (Maitland *et al.*, 1997). Pourtant, à l'hôpital Port-Vila, la capitale sur l'île d'Efate, le paludisme était considéré comme la première cause de mortalité (Statistique de l'hôpital de Port-Vila, 1996). La plupart des malades y étaient arrivés dans un état comateux après avoir été traités pendant plusieurs jours par des tradipraticiens, très populaires dans le pays.

Jusqu'en 1975, la majorité des cas étaient dus à *P. vivax* (Ratard, 1975). Il semble que cette balance se soit modifiée au profit de *P. falciparum*. L'explication avancée est la résistance à la chloroquine, mais celle-ci est peu fréquente et de faible niveau ; il n'y aurait pas de R3 et la chloroquine est toujours le médicament de première intention recommandé par les autorités sanitaires, souvent d'ailleurs le seul disponible.

Australie

Le paludisme, en Australie, n'est jamais descendu au sud de 19° de latitude sud. La région la plus concernée était la presqu'île d'York, au Queensland. Il a été éliminé pendant la Seconde Guerre mondiale et la dernière épidémie a eu lieu à Cairns en 1942 (Macdonald, 1957).

Les cas, dus pour la plupart à *P. vivax*, étaient cantonnés dans la zone côtière où se rencontrent *An. farauti* n°1 et *An. farauti* n°2 que Sweeney (1980) a soupçonné d'avoir été un vecteur.

Actuellement, Sweeney (1983) considère le nord de l'Australie comme une zone réceptive au paludisme du fait de la présence de vecteurs efficaces et de l'importation de parasites par les mineurs venant de Papouasie.

Walker (1988) pense que l'Australie constitue une zone privilégiée pour vérifier l'émergence du paludisme avec le probable réchauffement de la température de 0,4 °C à 0,8 °C en 2030. On a également simulé l'extension d'*An. farauti* si la température augmentait de 1,5 °C et la pluviométrie de 10 % en 2030 ; le risque palustre s'accroîtrait alors sérieusement.

Conclusion

L'Australasie constitue la marche avancée de la pénétration vers l'est des anophèles et du paludisme dans le Pacifique du Sud-Ouest. Les vecteurs du paludisme en Australasie appartiennent tous au groupe *An. punctulatus* qui reste cantonné dans cette partie du monde, vestige de l'ancien continent du Sahul.

L'espèce la plus répandue, *An. farauti* n°1, a une remarquable plasticité écologique. Sa tolérance au sel (jusqu'à 80 % d'eau de mer) lui permet de coloniser toutes les côtes aussi bien que les vallées basses et même l'intérieur où son rôle est complété, voire repris, par *An. punctulatus* et *An. koliensis*.

Ce paludisme hyper-, voire holo-endémique, sur les côtes diminue de prévalence en s'élevant et, au-dessus de 600 m, il est plus souvent hypo-endémique ou épidémique. En Nouvelle-Guinée, la limite altitudinale des anophèles semble se situer vers 1 700-1 800 m mais, au-dessus de 1 300 m, le paludisme est épidémique.

Les faibles distances et les moyens modernes de transport facilitent les échanges de population entre la côte et l'intérieur qui est resté longtemps isolé. Il s'ensuit un apport constant de parasites qui ne permet pas toujours de différencier les zones de transmission des zones d'importation.

Les habitants des zones hyper- et holo-endémiques développent une très forte prémunition qui se traduit par une régression des splénomégalies avant 6 ans et des parasitémies avant 14 ans tout comme en Afrique tropicale.

Les populations des zones d'altitude ne semblent pas développer de défenses contre le paludisme du fait de la faible transmission. Les zones entre 600 et 1 300 m sont sous-peuplées.

Les défrichements de la forêt, suite à des transferts de population, ou simplement du fait de la poussée démographique, sont créateurs de gîtes pour les anophèles, notamment *An. punctulatus*, et aggravent la situation du paludisme. Le phénomène est particulièrement marqué chez les migrants javanais en Irian Jaya.

Le parasite qui domina jusqu'en 1960 était *P. vivax*. Depuis lors, *P. falciparum* est l'espèce la plus fréquemment rapportée, jusqu'à 80 % des cas. Les raisons invoquées pour ce changement de balance des parasites est la résistance à la chloroquine,

mais elle n'est pas totalement satisfaisante et les aspersions intradomiciliaires de DDT pourraient avoir joué un rôle.

Tous les auteurs font état d'une faible mortalité due au paludisme qu'ils attribuent à la bonne disponibilité des médicaments et à la forte prémunition. Mais il n'est pas exclu que le caractère pérenne de la transmission dans les zones de haute endémicité facilite l'acquisition de cette prémunition, comme en Afrique équatoriale.

L'analyse du paludisme en Australasie fait ressortir sa grande similitude avec l'Afrique tropicale.

Région orientale

Limites et subdivisions de la Région orientale

Pour la plupart des biogéographes, la Région orientale s'étend de l'Hindu Kush, au sud-est de l'Afghanistan, jusqu'aux Moluques, en Indonésie, qui marquent le début de la Région australasienne.

La Région orientale se divise en :

- **Sous-Région indochinoise** qui comprend l'archipel japonais des Ryukyu (Tsuda *et al.*, 1999), Taiwan, le Viêtnam, le Laos, le Cambodge, la Thaïlande, le Myanmar, la Chine au sud du 23e parallèle (provinces du Yunnan, du Guangxi, du Guangdong et d'Hainan), l'Inde (à l'est du delta du Brahmapoutre), le Bhutan et le Népal (est). Les limites faunistiques entre la faune indochinoise et la faune paléarctique chinoise entre le 20e et le 23e parallèle se chevauchent dans quatre provinces chinoises (Zhou Zu Jie, 1981) ;
- **Sous-Région malayo-indonésienne** qui comprend l'Indonésie (à l'ouest des Moluques), les Philippines, la Malaysia (y compris la Malaisie péninsulaire), Singapour, Brunei et le Timor oriental. En ce qui concerne les vecteurs, elle est bien séparée de la Région australasienne ;
- **Sous-Région indopakistanaise** qui englobe l'Inde (à l'ouest du Brahmapoutre), le Pakistan, le Sri Lanka, les Maldives, le Népal (partie ouest), l'Afghanistan (à l'est de l'Hindu Kush). La division de l'Inde est imposée par la répartition des vecteurs et notamment la présence, à l'est du Brahmapoutre, d'*Anopheles minimus* et d'*An. dirus*, les vecteurs les plus performants du Sud-Est asiatique qui appartiennent à la faune indochinoise (*Figure 1*).

La position biogéographique de l'Asie antérieure, à l'ouest de l'Hindu Kush, de l'Afghanistan, de l'Iran, de l'Iraq et de la péninsule Arabique, est sujet de contestation. Les vecteurs, dans le sud de ces pays, sont indopakistanais : *An. culicifacies*, *An. stephensi* et *An. fluviatilis* ; dans le nord, ils sont paléarctiques méditerranéens : *An. sacharovi*, *An. maculipennis*, *An. Gr. hyrcanus*, *An. superpictus*, *An. pulcherrimus* et *An. sergenti* et, dans le sud-ouest, ils sont afrotropicaux : *An. arabiensis*. Macdonald (1957) avait rattaché l'Asie antérieure à l'Inde en proposant une région indo-iranienne. Dans notre optique, plus biogéographique, nous limiterons la Région orientale à l'Hindu Kush comme le proposait Rao (1984), et nous rattacherons les pays de l'Asie antérieure à la Région paléarctique.

Dans la Région orientale, la variété des climats et l'orographie ont entraîné une extrême diversification des faciès végétaux, des déserts indopakistanais aux forêts tropicales de Bornéo, des steppes sub-himalayennes aux énormes deltas du Gange, de l'Indus et du Mékong. Cette région est probablement celle qui compte le plus d'espèces de plantes et d'animaux. On y relève, par exemple, plus de trente espèces de vecteurs (*Tableau I*) contre moins de dix dans la Région afrotropicale. C'est aussi celle qui a subi le plus d'agressions écologiques depuis la Seconde Guerre mondiale du fait d'une démographie galopante (plus d'un milliard d'habitants en Inde !) et de l'utilisation incontrôlée des ressources naturelles servie par une technologie avancée. Actuellement, un grand nombre d'espèces sont menacées d'extinction. Les orangs-outans, les gibbons, les rhinocéros, les éléphants et les tigres, pour ne citer que les plus spectaculaires, ne subsistent que dans des réserves ou des zones protégées.

Dans tout le sud-est de l'Asie, on a opposé les forêts denses à faible densité de population aux plaines surpeuplées, occupées en grande partie par des rizières. Les Chinois d'abord, puis les colonisateurs européens, ont mis l'accent sur cette dualité écologique d'autant que les régions boisées étaient considérées comme insalubres, entendez par là impaludées parce qu'hébergeant des vecteurs particulièrement performants. Chez les Han du sud de la Chine, il était interdit de passer la nuit en forêt il y a déjà deux mille ans. La liaison entre maladie et vecteur était sous-jacente dans nombre de croyances.

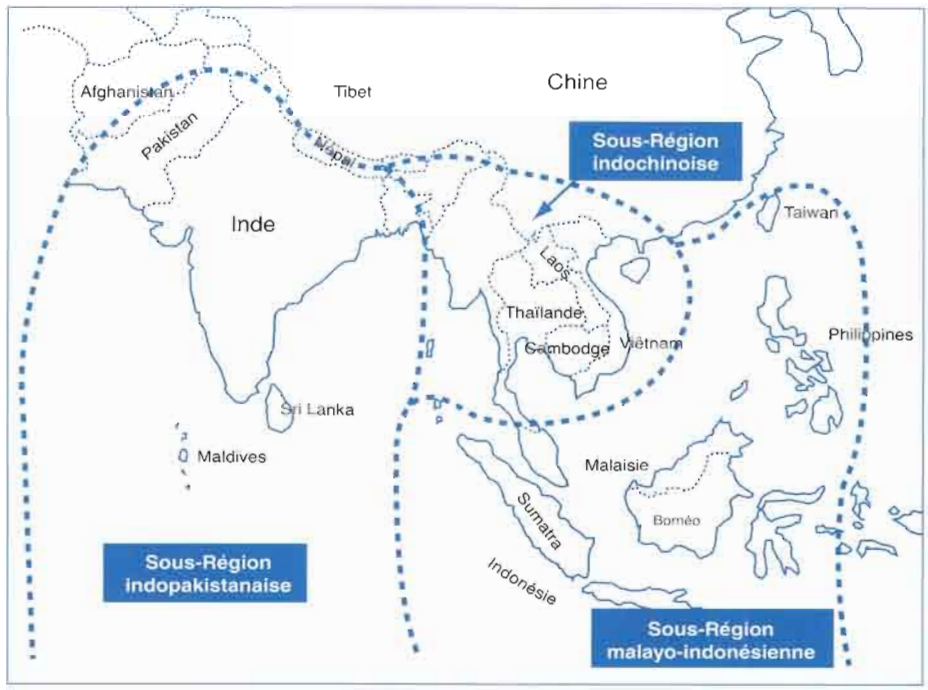


Figure 1.
La Région orientale.

La forêt a été depuis très longtemps exploitée par des chasseurs-cueilleurs et des cultivateurs itinérants utilisant les brûlis. Mais on est réduit à des hypothèses sur la végétation primitive des plaines car la forêt primaire ne subsiste que sous forme de lambeaux dans la vallée du Mékong au Laos (Vidal, 2000, comm. pers.) ou à Angkor au Cambodge, par exemple.

Depuis une trentaine d'années, la situation écologique est en train de changer pour ne pas dire de se dramatiser. Les brûlis se sont intensifiés sous la poussée démographique et surtout les forêts ont été abattues pour satisfaire les demandes des pays industrialisés, en particulier du Japon. Cette convergence des deux modes d'exploitation se traduit par un arasage complet de la végétation. Le paludisme de forêt décrit par les épidémiologistes n'est pas un phénomène nouveau mais l'exploitation anarchique de ce milieu se traduit par l'apparition d'une pathologie semi-épidémique qui touche ces nouveaux travailleurs forestiers (Verdrager, 1995).

À l'ouest du Brahmapoutre, la forêt est localisée dans des zones de montagne et un paysage de jungle, plus ou moins cultivé, a tendance à la supplanter. En allant vers l'ouest, la pluviométrie diminue et des paysages steppiques, voire désertiques, occupent la partie occidentale de l'Inde et le sud du Pakistan.

Populations et problèmes de minorités ethniques

La population de la Région orientale approche deux milliards d'habitants, soit un tiers de celle de la planète.

Tableau I. Les anophèles de la région orientale (d'après Harbach, 1994).

Sous-genre *Anopheles*		Sous-genre *Cellia*	
An. antropophagus	***	*An. aconitus*	***
An. barbirostris	*	*An. annularis*	*
An. campestris	*	*An. balabacensis*	***
An. donaldi	*	*An. culicifacies ABCDE*	***
An. kunmigensis	**	*An. dirus ABCDE*	***
An. letifer	*	*An. flavirostris*	***
An. nimpe	*	*An. fluviatilis STU*	***
An. sinensis	***	*An. jeyporiensis*	**
		An. leucosphyrus A et B	***
		An. litoralis	*
		An. maculatus	***
		An. mangyanus	*
		An. minimus A et C	***
		An. nivipes	**
		An. philippinensis	**
		An. pseudowillmori	**
		An. pulcherrimus	*
		An. sawadwongporni	**
		An. stephensi	***
		An. subpictus	**
		An. sundaicus	***
		An. superpictus	***
		An. tesselatus	*
		An. vagus	*
		An. varuna	*
		An. willmori	**

*** Vecteur majeur
** Vecteur confirmé d'importance locale
* Vecteur secondaire ou soupçonné

L'Inde seule avoisine le milliard d'habitants avec une densité moyenne supérieure à 300 habitants au km^2 sur 3 268 000 km^2. D'un pays à l'autre, il y a de fortes différences de densité de population. Au Laos par exemple, sur 237 000 km^2, la densité est de 29 habitants au km^2 ; dans le pays voisin du Viêtnam, de 335 000 km^2, elle est de 226 habitants au km^2, soit dix fois supérieure (*Tableau II*).

Dans le même État, il y a des différences considérables d'une région à l'autre. En Indonésie par exemple, la densité est voisine de 1 000 habitants par km^2 à Java, de 15 par km^2 à Kalimantan et de moins de 10 en Irian Jaya. Pour rééquilibrer l'occupation des terres, le gouvernement indonésien a développé un programme de transmigrations, apparemment volontaires, entre Java, d'une part, Kalimantan et Irian Jaya, d'autre part. L'arrivée des colons dans des régions à potentiel paludogène élevé a posé quelques problèmes épidémiologiques aux migrants, d'Irian Jaya notamment (Baird *et al.*, 1993) (*voir le chapitre* « Région australasienne ».

Au cours des dernières décennies, l'Asie du Sud-Est a fait preuve d'une croissance économique remarquable, même si quelques pays comme le Viêtnam, le Cambodge ou le Bangladesh ont encore un niveau de vie très bas. Mais, quel que soit le PNB, des différences très importantes, pour ne pas dire criantes, caractérisent certains groupes sociaux ou ethniques. Les « minorités » des pays socialistes et les tribus (*Tribes*) de l'Inde constituent des groupes fortement défavorisés face aux progrès techniques et à la tenure des sols. La constitution de ces groupes a une origine historique : ils sont les reliques des premiers occupants de l'Asie du Sud-Est, regroupés dans des entités mal définies : paléo-dravidiens, paléo-indochinois, malayo-indonésiens etc.

À partir du deuxième millénaire, des Indo-Européens, venus du plateau iranien, ont envahi la péninsule Indienne. Ils y ont introduit l'Hindouisme et se sont graduellement métissés avec les populations dravidiennes du Deccan.

Au cours du premier millénaire de notre ère et jusqu'au XV^e siècle, les Birmans des confins du Tibet et les Lao de Chine du Sud ont respectivement occupé les plaines du Myanmar et de Thaïlande ainsi que la vallée du Mékong, introduisant le Bouddhisme. À partir du X^e siècle, les Khins sont descendus jusqu'au sud du Viêtnam, repoussant les Khmers plus anciennement installés. Des peuples d'origine malaise ont occupé les archipels d'Indonésie, de Malaysia et des Philippines.

Face aux envahisseurs, les autochtones se sont métissés ou ont préservé leur identité et leur culture, en général animiste, en se repliant dans des régions de faible valeur agronomique, d'accès difficile ou d'environnement malsain. Actuellement, **les minorités aborigènes présentent de façon quasi constante une incidence du paludisme supérieure à celle des populations majoritaires**. Elles ont résisté à la maladie grâce à une **sensibilité moindre vis-à-vis des attaques du paludisme**, conséquence de l'**immunité** qu'ils développent face à leur **immersion permanente en milieu impaludé**.

Dès 1914, Perry considérait que le paludisme dans les montagnes de l'Orissa avait protégé la population de l'occupation totale par les Hindous. Depuis cette époque, on a noté la forte impaludation des minorités en Inde sans trop se poser de questions, d'autant que le sujet était politiquement sensible. Deux hypothèses sont plausibles : ou les minorités sont restées cantonnées dans des territoires économiquement peu intéressants et d'accès difficile, ou bien l'endémicité palustre élevée a découragé d'éventuels conquérants non immuns. Cela n'exclut pas l'intervention d'autres facteurs et le débat reste ouvert.

La plus grande partie des régions occupées par les aborigènes est couverte de forêts, à la fois refuges et sources de nourriture. Or, celles-ci hébergent les plus dangereux vecteurs de paludisme de la Région orientale (*An. minimus*, *An. dirus*, *An. fluviatilis*, *An. balabacensis*). Il s'est

Tableau II. Superficie et population des États de la Région orientale (d'après *L'État du Monde*, 2000).

Pays	Superficie en km^2	Population en million	Pays	Superficie en km^2	Population en million
Bangladesh	143 000	120	Maldives	300	0,2
Bhutan	47 000	1,9	Myanmar	678 000	47,7
Brunei	5 000	0,3	Népal	140 000	23,7
Cambodge	181 000	11,3	Pakistan	803 000	135
Chine (Yunnan, Guangxi, Hainan)	552 000	93	Philippines	300 000	78
Inde	3 268 000	984	Singapour	600	3,5
Indonésie (sauf Moluques et Irian Jaya)	1 400 000	210	Sri Lanka	66 000	19
Laos	237 000	7	Timor oriental	15 000	0,8
Malaysia	330 000	21	Viêtnam	335 000	76
			TOTAL	8 500 900	1 832,5

fait un amalgame entre paludisme de forêt et paludisme tribal ou des minorités.

D'une façon générale, **les ethnies minoritaires ont un niveau de vie très bas** (*Figure 2*), très en-dessous de celui des ethnies majoritaires habitant les régions voisines, voire les mêmes villages. Au Viêtnam, par exemple (Marchand, *et al.*, 1997), les aborigènes d'origine malayo-indonésienne, les Rac Lay de la région de Danang, n'ont ni bicyclettes, ni radio, ni mobilier, ni moustiquaires. Ils sont très exposés au paludisme sans avoir les moyens ni l'argent pour se protéger. Ils présentent cinq fois plus d'épisodes palustres que les Khins, représentants de l'ethnie majoritaire qui vivent dans le même village.

Cette pauvreté des aborigènes est rapportée par tous les auteurs. Dans le district de Koraput (Orissa, Inde), le salaire des Boda était de 250 roupies par mois en 1988 et leur statut social était celui de journaliers agricoles ; leur taux d'alphabétisation ne dépassait pas 2 % à 5 % (Rajagopalan *et al.*, 1990).

En Malaysia, les Orang Asli, semi-nomades de la forêt, sont plus impaludés que le reste de la population (Bolton, 1972). En contrepartie de leur exposition à la maladie, les aborigènes développent une immunité ou différentes formes de défense contre le paludisme.

Chez les Tharu du Terai, au Népal, les épisodes palustres cliniques sont sept fois moins fréquents que dans le reste de la population (Terrenato *et al.*, 1988). La morbidité palustre serait dix fois inférieure dans ce groupe ethnique du fait de la fréquence très élevée des α-thalassémies homozygotes sélectionnées par le paludisme holo-endémique (Modiano *et al.*, 1991) ; la protection que ces hémoglobinopathies apporte à la population reste toutefois à démontrer.

Au Viêtnam, où il y a plus de vingt minorités, et chez les Lao Theung du Laos, ces groupes présentent autant d'accès palustres que le reste de la population mais leurs épisodes sont beaucoup moins graves (Nguyen Tang Am, comm. pers.).

La proportion de déficiences en G6PD varie considérablement d'une ethnie à l'autre. Elle est très faible chez les Khins du Viêtnam et chez les Hmongs des sommets (< 1 %) mais elle atteint 31 % chez les Muong (Meo) des plateaux. Dans ces derniers groupes, une co-évolution entre l'homme et le parasite aurait abouti à la sélection d'un caractère génétique conférant un avantage à ses ressortissants (Verlé *et al.*, 2000) mais les preuves de cet avantage restent fragiles.

Les États ont géré différemment les minorités suivant les régimes politiques en place. En Chine, les territoires autonomes du Yunnan et Guangxi, ainsi que la préfecture autonome des Miao et des Li à Hainan, sont peuplés par les « minorités ». En Inde, les États du Nord-Est (Nagaland, Aranuchal Pradesh, Mizoram, Tripura et Manipur) sont en majorité peuplés de *Tribes*, en révolte larvée contre le gouvernement central ; les « minorités » importantes du Madhya Pradesh, de l'Orissa (Boda de Koraput), du Tamil Nadu (Nilgiris) et des îles Nicobar ne jouissent pas d'un statut particulier. Au Myanmar, les Shan et les Karen entretiennent un état de guérilla. Au Viêtnam, au Laos et au Cambodge, les aborigènes n'ont pas de statut particulier bien qu'ils soient économiquement très défavorisés au sein d'une population déjà fortement paupérisée.

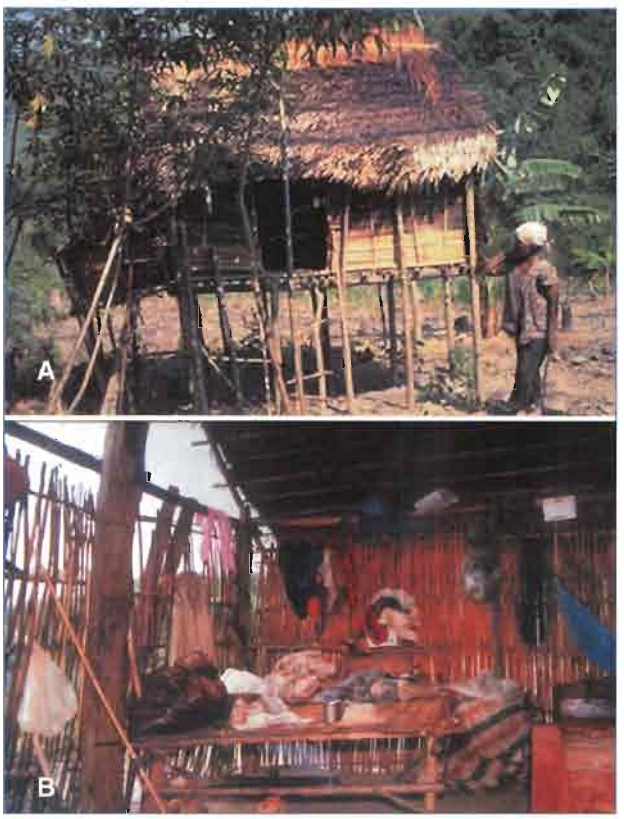


Figure 2. *Viêtnam.* **A.** *Maison isolée en forêt habitée par des minorités ethniques (cliché Coosemans).* **B.** *Habitation de minorité ethnique (ethnie Rac Lay), très perméable aux anophèles. Noter l'extrême pauvreté du mobilier (cliché Coosemans).*

Il y a eu peu d'information sur le paludisme chez les Dayaks de Bornéo ni sur les aborigènes de Sumatra et de Sulawesi en Indonésie, ni sur ceux des Philippines. Au Bangladesh et au Pakistan, le problème ethnique des minorités ne semble pas se présenter ou, tout au moins, il n'en est pas fait mention. L'Islam y est un élément intégrateur.

Asservies, souvent ignorées des puissances dominantes pendant des siècles, les minorités revendiquent leur identité politique et culturelle en s'appuyant sur leurs religions traditionnelles, voire sur les missions chrétiennes implantées à partir de la fin du siècle dernier par les puissances coloniales, et sur l'Islam. Il faut retenir du paludisme tribal **le niveau de sa prévalence, supérieure à celle des ethnies voisines** dans les mêmes localités. Mais, en contrepartie, **le développement de l'immunité se traduit par une diminution du nombre des épisodes pathologiques, en particulier des cas graves**.



Figure 3. Viêtnam, plateaux du Sud : mise en culture de la forêt (cliché Mouchet).



Figure 4. Cambodge, forêts du Sud : plantation d'hévéas (gîtes à An. dirus) (cliché Manguin).



Figure 5. Viêtnam : les coupeurs de bois, groupe à risque (cliché Coosemans).

Paludisme de forêt et déplacement de population

Jusqu'au milieu du XX^e siècle, l'Asie du Sud-Est, et notamment les Sous-Régions indochinoise et malayo-indonésienne, étaient recouvertes de forêt. En allant vers l'ouest, les forêts se raréfiaient dans la Sous-Région indopakistanaise.

La forêt avait été identifiée, il y a près d'un siècle, comme un milieu hautement paludogène par comparaison avec les plaines cultivées, avant même que l'épidémiologie du paludisme ne fut connue. Après les campagnes d'éradication, la forêt resta le seul milieu impaludé et concentra l'attention des paludologues qui créèrent le terme de « paludisme de forêt » (*forest malaria*). Concernant l'Asie du Sud-Est, ce terme est un pléonasme puisque le paludisme est concentré dans les forêts du fait de l'habitat sylvestre des vecteurs dont nous parlerons longuement plus loin.

Les rapports du paludisme avec la forêt peuvent se décliner en quatre paliers : l'exploitation traditionnelle du milieu forestier, l'exploitation industrielle des ressources forestières, les établissements pérennes en forêt et la dégradation de la forêt.

Exploitation traditionnelle de la forêt

Jusqu'à une période récente, la forêt était peuplée par des ethnies minoritaires pratiquant des cultures sur brûlis plus ou moins itinérantes (*shifting cultivation*). La faible densité des populations permettait une rotation des cultures tous les vingt ans, estime-t-on, et une reconstitution progressive du milieu naturel dans lequel les autochtones étaient bien intégrés. Le statut de ces exploitants, vis-à-vis du paludisme, a été étudié dans les pages précédentes.

Depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, la situation a changé. La population a augmenté, rendant de plus en plus aléatoire la reconstitution du milieu naturel après brûlis. En même temps, conséquence de la poussée démographique, des « colons » sont venus chercher en forêt des espaces libres pour s'établir (*Figure 3*). Les cultures sédentaires, du riz en particulier, ont remplacé les cultures itinérantes et la population des clairières a augmenté.

Les plantations d'hévéas sont en extension depuis 1930 et constituent un milieu forestier secondaire où prospèrent des *An. dirus* (*Figure 4*).

Exploitation industrielle des ressources forestières

Le forestage est devenu une activité lucrative pour faire face à la demande en bois de construction et en pâte à papier des pays industrialisés, Japon et Corée du Sud en particulier. La main-d'œuvre qui se livre à ces activités provient souvent de régions ou de villes situées hors des zones impaludées (*Figure 5*). Ne possédant aucune immunité, elle est donc soumise à un risque très élevé et les accès

graves y sont fréquents alors qu'ils sont considérés comme rares chez les habitants permanents de la forêt. Le forestage est souvent une activité semi-clandestine, en Thaïlande par exemple, où les ouvriers vivent dans des conditions très précaires, dans de simples abris, directement exposés aux vecteurs. Au Cambodge, on a encouragé l'utilisation des moustiquaires imprégnées pour protéger ces travailleurs qui sont conscients du risque puisqu'ils achètent chez l'épicier des « cures » antipalustres dont la composition n'est en général connue ni des usagers, ni des marchands.

L'autre activité à risque en forêt est la recherche des pierres précieuses, surtout saphirs et rubis, dans tous les États indochinois. Souvent illégale, elle est pratiquée dans des conditions très rustiques. Dans le sud du Viêtnam, on a relevé des cas de paludisme grave chez les ramasseurs de crabes et de coquillages dans la mangrove (Nguyen Tang Am, comm. pers., 1996).

Établissements durables en forêt

La « colonisation » de la forêt par des immigrants s'est faite, soit en suivant des schémas planifiés comme le programme de transmigration en Indonésie, soit le plus souvent par une occupation anarchique des sols.

L'étape primaire de l'installation est la construction d'habitations, en général rudimentaires, au milieu du champ. Les paysans sont au contact quasi direct des vecteurs de la forêt voisine. Le risque auquel ils sont soumis est du même ordre que celui des population autochtones (Marchand *et al.*, 1997).

La deuxième étape de l'occupation est la construction de villages, souvent complétés par des huttes de cultures, simples abris contre les intempéries, pendant les travaux des champs. En Thaïlande, les agriculteurs qui passent une partie de l'année dans les huttes de culture sont trois fois plus contaminés que les villageois sédentaires (Somboon, *et al.*, 1994). Des observations analogues ont été rapportées du Viêtnam (Marchand *et al.*, 1997) et du Bangladesh (Rosenberg et Maheswary, 1982).

Les installations programmées s'accompagnent en général de la mise en place de centres de santé dans lesquels les migrants bénéficient d'une protection médicale et éventuellement de moyens de lutte ou de prévention contre les vecteurs. Malheureusement, les « colons » sont encore souvent tributaires du marché parallèle des colporteurs qui fournissent des médicaments dont la qualité n'est pas garantie et pas toujours adaptés aux besoins. On a ainsi constaté que plus de 30 % des colporteurs, sans connaissances médicales, conseillaient de la vitamine C contre le paludisme et seulement 40 % à 50 % leur proposaient des antipaludiques (MacDonald, comm. pers. 1996).

Dégradation de la forêt

Le nouveau paysage post-forestier de l'Asie du Sud–Est est marqué par des hiatus de plus en plus étendus entre les



Figure 6. *Laos, plaine des Jarres : arasage de la forêt (cliché Mouchet).*

parcelles de forêt d'où s'échappent des volutes de fumées, témoins de brûlis. Le terme ultime de la dégradation est la disparition totale de couverture arborée déjà réalisée dans de larges zones de Thaïlande, du Viêtnam, de Malaysia et d'Indonésie, à un degré moindre au Laos et au Cambodge (*Figure 6*). Les États de la région considèrent la déforestation comme une catastrophe écologique mais les mesures pour y pallier semblent bien tièdes eu égard à l'ampleur du problème.

Lorsque les deux vecteurs forestiers subsistent, c'est souvent *An. dirus* qui prend le pas sur *An. minimus* (Meek, 1995). Mais une place non négligeable doit être faite au groupe *Maculatus* – *An. maculatus, An. sawadwongporni* et *An. pseudowillmori* – dans les espaces nouvellement déboisés (Harbach *et al.*, 1987b ; Rattanarithikul *et al.*, 1996b).

Il est difficile de prédire l'incidence du déboisement sur l'évolution de la faune anophélienne mais, d'ores et déjà, se développe le rôle vecteur du groupe *Maculatus* dont les indices sporozoïtes (Is) sont identiques, sinon plus élevés, à ceux d'*An. minimus* et d'*An. dirus*.

Paludisme professionnel. Main-d'œuvre temporaire

Le paludisme professionnel a été signalé depuis longtemps en Inde, dans les plantations de thé en Assam, qui emploient des travailleurs saisonniers venant de régions peu ou pas impaludées. Les travaux de forestage exécutés par de la main-d'œuvre temporaire, constituent actuellement une des sources les plus importantes de cas de paludisme grave en Thaïlande, au Cambodge et au Viêtnam en particulier, car ils sont souvent exécutés par du personnel venu des villes ou de régions non impaludées. La maladie touche surtout les adultes (Harinasuta et Reynolds, 1985 ; Kondrashin, 1992 ; Phan, 1998). La même situation se rencontre parmi les chercheurs de pierres précieuses (*Figure 7*).

Les travailleurs saisonniers constituent des groupes à risque très élevé qui ne bénéficient, le plus souvent, d'aucune protection sociale.



Figure 7. Sri Lanka : abri temporaire de chercheurs de gemmes (cliché Coosemans).

Déplacements et migrations

Kondrashin (1992) a proposé une classification des diverses formes de migrations ou, pour rester sur le plan plus général, des déplacements.

Au niveau du district, les migrations sont des phénomènes de proximité, des campagnes vers les villes à la recherche de travail, c'est l'exode rural ; des villes vers la campagne à la recherche d'espaces libres, c'est la colonisation de nouvelles terres. Ces migrations peuvent être de courte durée, quelques jours ou quelques semaines, ou au contraire, à long terme, quelquefois définitives, impliquant un changement de résidence. Dans ce cas, elles introduisent un changement durable d'environnement.

Le passage des frontières, légal ou clandestin, marque souvent un temps d'arrêt et quelquefois un contrôle sanitaire. En Chine, au Yunnan et au Guangxi, une grande partie des cas de paludisme est détectée le long des frontières avec le Myanmar, le Laos et le Viêtnam (Xu et Liu, 1997 ; Hu *et al.*, 1998).

Les réfugiés du Myanmar et du Cambodge en Thaïlande ont été particulièrement bien étudiés au plan de la résistance aux médicaments car ils constituent des groupes facilement accessibles (Luxemburger *et al.*, 1996 ; Meek, 1988). Le matraquage médical dont ont fait l'objet les réfugiés a été considéré comme un facteur ayant pu favoriser le développement des souches de plasmodies multirésistantes.

La littérature est discrète sur l'épidémie de paludisme qui s'est produite chez les Cambodgiens déportés dans des zones de travail forcé par les Khmers Rouges. Originaires, pour nombre d'entre eux, de la région non impaludée de Phnom Penh, ils ont subi de lourdes pertes qui n'ont pas réellement été chiffrées. Le cas n'est pas isolé et les pertes ont été très lourdes parmi les déportés des camps de rééducation de nombreux pays. À l'heure où l'on reprend les dossiers des criminels de guerre, toute la lumière doit être faite sur ces périodes ténébreuses où il est certain que les maladies, mal soignées ou ignorées des responsables de camps, ont été une cause de mortalité importante ; dans ce contexte, le paludisme ne peut être ignoré.

Les pèlerinages de toutes confessions et les voyages touristiques sont considérés par Kondrashin (1992) comme comportant des risques mais ils sont probablement négligeables dans l'ensemble des statistiques médicales. Inversement, les travailleurs immigrés, en particulier du Pakistan, d'Inde et des Philippines, présentent un risque d'introduction du paludisme dans les pays d'Europe, d'Amérique et du golfe Persique, peu ou plus impaludés. Mais les structures sanitaires très développées de ces pays permettent une prise en charge rapide des cas.

Parasites

Espèces plasmodiales

Les quatre espèces de parasites humains sont présentes dans la Région orientale avec une fréquence très différente.

Plasmodium ovale est une rareté, signalée en général par une publication, en Inde, au Viêtnam et en Thaïlande. Une variante a été observée chez un Viêtnamien et chez cinq Japonais contaminés au Viêtnam (Miyake *et al.*, 1997). Bien que morphologiquement indistinguables, ils présentaient une différence de l'ADN ribosomal.

P. malariae a une fréquence en général inférieure à 2 %. Il était présent dans 1 % à 2 % des cas au Viêtnam (Phan, 1998 ; Marchand *et al.*, 1997), dans 1,3 % en Thaïlande (Somboon *et al.*, 1998), 1,1 % en Inde (Yadav *et al.*, 1990) et sporadique en Chine (Zhou Zu-Jie, 1981). Du fait de la durée de son cycle sporogonique, en général supérieur à vingt jours, il ne se développe, dans la Région orientale, que chez des anophèles à espérance de vie très élevée, *An. minimus*, *An. dirus*, *An. sundaicus* ou *An. fluviatilis*.

P. vivax, tout comme *P. falciparum*, sont les parasites dominants dans toute la région mais la fréquence relative des deux espèces varie considérablement suivant l'environnement et les vecteurs impliqués (Yadava et Sharma, 1995).

Dans la Sous-Région indopakistanaise ainsi que dans les plaines de la Sous-Région indochinoise, *P. vivax* est l'espèce largement dominante, quelquefois exclusive, souvent associée à du paludisme hypo-endémique et épidémique. Dans les Sous-Régions indochinoise et malayo-indonésienne où les vecteurs sont *An. minimus*, *An. dirus*, *An. balabacensis* et *An. sundaicus*, *P. falciparum*, est, au contraire, le parasite dominant avec tous les problèmes liés à sa pathogénicité.

Au Viêtnam, les statistiques officielles faisaient état de 72 % de *P. falciparum versus* 28 % de *P. vivax* (Morillon *et al.*, 1996). Au Laos, à Luang Prabang, les proportions étaient identiques (Pholsena, comm. pers.) mais dans la plaine du Mékong, autour de Vientiane, elles étaient inversées (Southammavong, 1997). En Thaïlande, la proportion de *P. falciparum versus P. vivax* était de 80 % de 1965 à 1973 puis de 55 % contre 45 % de 1976 à 1992. Cette

augmentation relative de *P. vivax* s'est produite malgré le développement de la résistance aux médicaments qui serait censée favoriser *P. falciparum* (Prasittisuk, 1985). Au Bhutan, on a relevé 4 000 *P. falciparum* contre 3 000 *P. vivax* (Rajagopal, 1985). En Inde, en Assam, la proportion des deux parasites était de 50/50 en bordure de la plaine mais, dans le delta du Bangladesh, *P. vivax* était pratiquement seul présent. Au Pakistan (Farid, 1987), on recensait 29 000 *P. falciparum* sur 90 000 lames positives.

La fréquence des rechutes de *P. vivax* était en moyenne de 40 % en Inde (Sharma *et al.*, 1990) et de 54 % au Népal, plus élevée dans les régions d'altitude que dans les plaines basses (Kondrashin et Sakya, 1981). Tous les auteurs soulignent les difficultés posées par le traitement de *P. vivax* par la primaquine chez les sujets qui présentent des déficiences en G6PD.

Rosenberg *et al.* (1989) ont montré une hétérogénéité dans les sporozoïtes de *P. vivax*. Environ 14 % des sujets parasités produisaient des sporozoïtes immunologiquement différents de ceux qui étaient reconnus lors de la recherche de la protéine circumsporozoïtique. L'étude de variants de *P. vivax* vis-à-vis de la CSP a été reprise récemment au Brésil (*voir le chapitre* « Régions américaines »).

Dans les zones de Thaïlande, où la transmission est pourtant faible, on a observé une forte variabilité génétique de *P. falciparum* qui se traduit par la présence d'un nombre élevé de génotypes (Thaithong, 1994 ; Paul *et al.*, 1998), phénomène favorisé par les échanges frontaliers avec le Myanmar. Le même polymorphisme enzymatique est observé en Inde (Joshi *et al.*, 1989) et le sujet fait l'objet de nombreuses études en Afrique tropicale.

Avant de clore ce chapitre, il faut rappeler que c'est dans la Région orientale, en Malaysia en l'occurrence, que l'on a isolé chez l'homme *P. cynmolgi bastianelli*. Cette découverte a fait couler beaucoup d'encre en son temps car de nombreux auteurs s'interrogeaient pour savoir si ce parasite était une zoonose susceptible d'interférer avec l'éradication du paludisme (Coatney *et al.*, 1971). Récemment, on a observé que *P. simiovale* des macaques de Sri Lanka n'était pas différenciables de *P. vivax like* de l'homme au Brésil (*voir le chapitre* « Régions américaines »).

Paludisme asymptomatique

La présence de porteurs de parasites asymptomatiques est considérée dans une certaine mesure comme un reflet de l'immunité. Dans les zones holo-endémiques de la Région afrotropicale, le nombre de porteurs asymptomatiques dépasse largement 90 %, ce qui se traduit par une forte prémunition des adultes. Dans la Région orientale, le nombre des porteurs asymptomatiques est éminemment variable sans que l'on soit en mesure de prouver sa signification en terme de protection contre la maladie. Aussi nous bornerons-nous à faire état de l'information actuellement disponible.

En Thaïlande, dans un groupe de réfugiés Karen originaires du Myanmar, 68 % étaient symptomatiques dans la tranche 4-14 ans, avec 1,5 accès par an. Le seuil pyrogénique était de 1 460 parasites par microlitre pour *P. falciparum* et de 180 parasites par microlitre pour *P. vivax*. Ce seuil pyrogénique était nettement moins élevé qu'en Afrique où il dépasse 5 000 et même 10 000 parasites par mm^3 (Luxemburger *et al.*, 1998).

En Thaïlande, Prasittisuk *et al.* (1994) ont relevé 5,1 % de porteurs asymptomatiques contre 3,2 % de sujets présentant des signes cliniques.

Au Viêtnam, parmi les « minorités » considérées comme tolérantes au paludisme, la moitié des cas étaient considérés comme asymptomatiques (Phan, 1998) ; pour Marchand *et al.* (1997), dans l'ethnie Lac Ray, c'est 90 % des sujets qui sont asymptomatiques contre 30 % chez la majorité Kinh.

À l'inverse, au Pakistan, des accès surviennent chez des adolescents et des adultes qui présentent des charges parasitaires inférieures à 1 000 parasites par microlitre (Prybylski *et al.*, 1999).

Vecteurs

Généralités sur la faune anophélienne de la Région orientale

La faune anophélienne de la Région orientale est extrêmement riche, avec plus de trente espèces plus ou moins incriminées comme vecteurs. Dans le *Tableau I*, nous avons adopté la classification de Harbach (1994) d'après laquelle deux sous-genres, *Anopheles* et *Cellia*, intéressent la région. Les travaux récents de génétique ont amené l'éclatement de certaines unités taxonomiques en un certain nombre de formes morphologiquement très proches, voire indifférenciables, simplement désignées par les lettres A, B, C, D, etc., accolées au nom de l'espèce désignée avant son éclatement ; cette nomenclature n'a qu'un caractère provisoire puisque chaque espèce doit être désignée par le nom du genre et d'espèce dans la nomenclature binominale internationalement adoptée.

Nous avons donc choisi de traiter en priorité les vecteurs les plus importants au plan épidémiologique pour ne donner qu'une place mineure aux espèces d'intérêt local puis aux vecteurs secondaires. Certains de ces derniers ont d'ailleurs un rôle controversé.

Certaines espèces paléarctiques ne pénètrent dans la Région orientale que sur sa bordure nord : *An. superpictus* et *An. pulcherrimus* au Pakistan et en Inde, *An. sinensis* et *An. anthropophagus* dans le sud de la Chine. À l'est, en revanche, la limite avec la Région australasienne est bien tranchée.

Complexe Minimus (*Figure 8*)

An. minimus Theobald 1901 a été décrit à Hongkong d'où il semble avoir disparu avec l'urbanisation. C'est le vecteur majeur de la Sous-Région indochinoise dont l'aire de distribution correspond précisément à cette entité géographique.

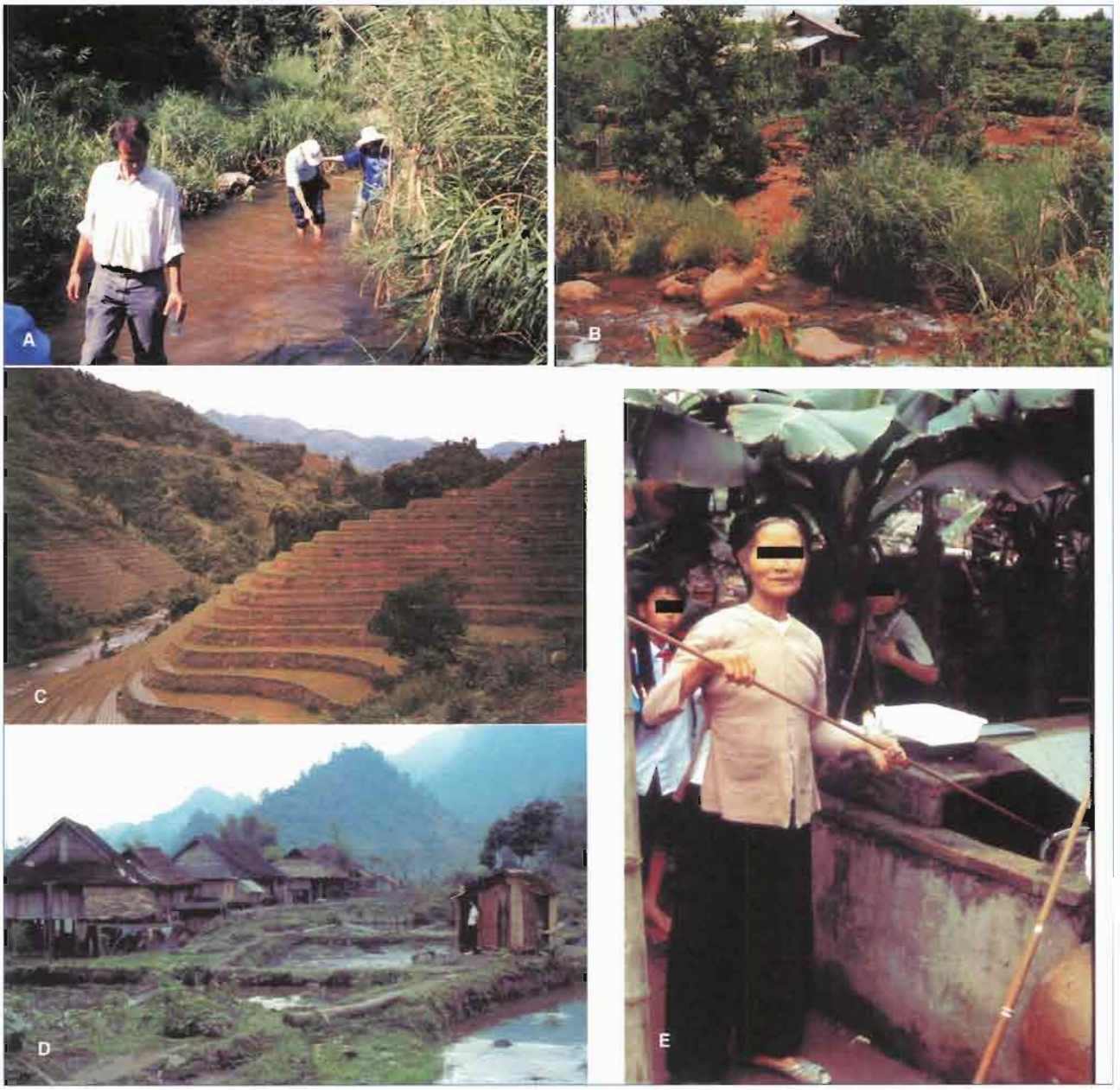


Figure 8. Gîtes à An. minimus.
A. *Ruisseau au nord du Viêtnam (cliché Coosemans).* **B.** *Ruisseau près d'une maison (cliché Nguyen Duc Can in Vu Ti Phan, 1998).* **C.** *Rizières en gradins dans les régions montagneuses (cliché Mai Hoanh in Vu Thi Phan, 1998).* **D.** *Canaux de rizières de collines, Hoa Binh, Viêtnam (cliché Manguin).* **E.** *Citerne, Hanoï (cliché Manguin).*

Il est ou était signalé à l'est du Népal (Shrestha 1966), dans tous les États du nord-est de l'Inde (Rao, 1984), du Bhoutan (Rajagopal, 1985), du Bangladesh (Khan et Talibi, 1972), du Myanmar (Khin-Maung-Kyi, 1971), de Thaïlande (Harinasuta *et al.*, 1976), du Laos (Pholsena, 1992), du Viêtnam (Phan, 1998), du Cambodge (Chow, 1970), de Chine, au sud du 23e parallèle (Chow, 1948 ; Zhou-Zu-Jie, 1981), de Taiwan (Chang *et al.*, 1950) et des îles Ryukyu, au Japon (Tsuda *et al.*, 1999) (*Figure 9*).

Depuis les campagnes d'éradication du paludisme par pulvérisations intradomicilaires de DDT, à partir de 1950, *An. minimus* semble avoir disparu du Népal (Parajuli *et al.*, 1981) et s'est considérablement raréfié dans les États du nord-est de l'Inde (Malakar *et al.*, 1995 ; Rajagopal, 1976 ; Das *et al.*, 1990) ainsi que dans le sud de la Chine.

Les larves de cette espèce vivent dans les ruisseaux à courant inférieur à 2 m/sec et dont les eaux claires sont bordées de végétation aquatique sous un ombrage modéré.

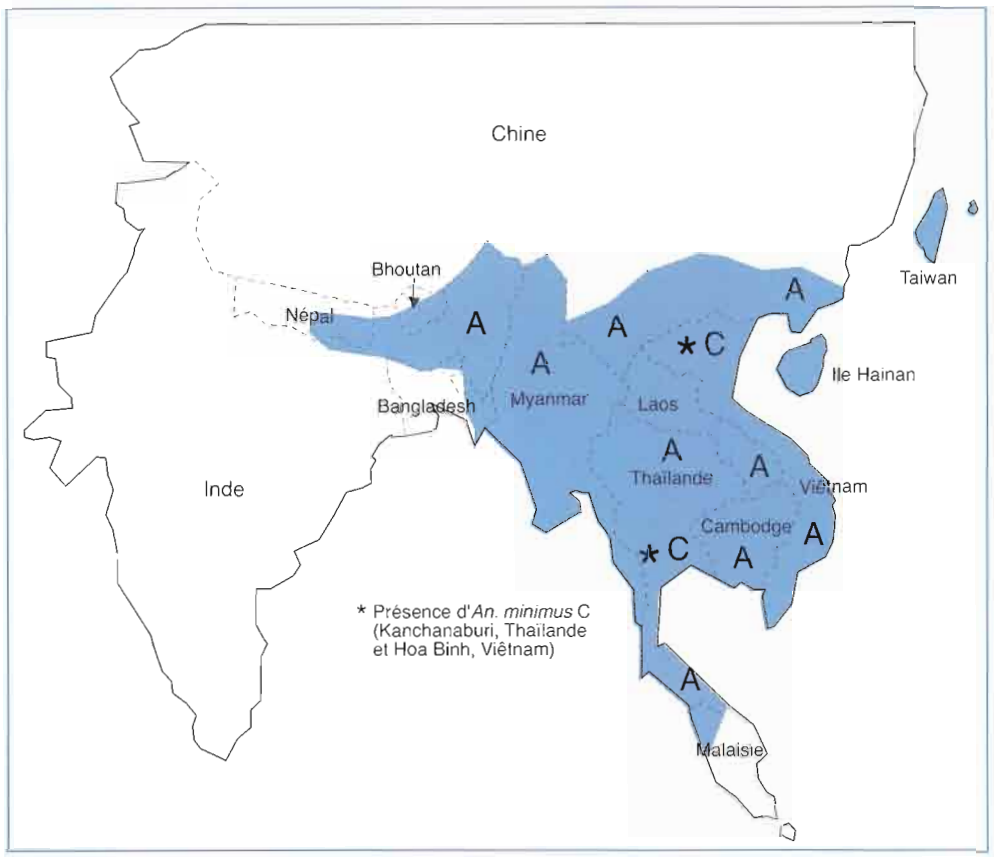


Figure 9.
Distribution des deux espèces A et C du complexe An. minimus.

Elles s'accommodent bien des rizières de collines en terrasses où l'eau est continuellement renouvelée. Elles occupent des régions de collines au-dessous de 800 m d'altitude au nord du Viêtnam, de 1 500 m au sud (Phan, 1998 ; Tho Vien *et al.*, 1996). En Chine, au Yunnan, où la température augmente de 0,6 °C par 100 m de dénivelé, les gîtes se trouvent dans les parties basses (Hu *et al.*, 1998). *An. minimus* a persisté dans les zones déforestées de la majeure partie de son aire de répartition.

Des larves d'*An. minimus* ont aussi été récoltées dans les eaux stagnantes au nord du Viêtnam (Phan, 1998 ; Tho Vien, 1992a) ; elles ne semblent pas liées à la transmission du paludisme.

An. minimus était connu pour son comportement endophile et anthropophile et il piquait toute la nuit (Rattanarithikul *et al.*, 1996a) avec, semble-t-il, une préférence pour la deuxième partie (Rao, 1984). Ce comportement en a fait une cible très vulnérable aux traitements domiciliaires et explique sa raréfaction, voire sa disparition, dans de nombreux sites.

À partir de 1975, dans le nord de la Thaïlande, Ismail *et al.* (1975 et 1978) ont observé une recrudescence et une modification du comportement de cette espèce. Le pourcentage de spécimens se nourrissant sur les animaux, hors des habitations, augmentait (Rattanarithikul *et al.*, 1996a) et ils présentaient une tendance à quitter rapidement les lieux où ils s'étaient nourris, pour rechercher des abris extérieurs (Nutsathapana *et al.*, 1986a) ; de plus, ils piquaient plus tôt dans la nuit (Harbach *et al.*, 1987b). Des observations de même ordre furent faites au Viêtnam (Tho Vien *et al.*, 1996 ; Phan, 1998) et au Myanmar (Myo Paing *et al.*, 1988).

Ces différences de comportement suggérèrent l'existence d'un complexe d'espèces au sein de l'entité *An. minimus* (Nutsathapana *et al.*, 1986b). La preuve en fut apportée en Thaïlande (Sucharit *et al.*, 1988) et au Viêtnam (Van Bortel *et al.*, 1999) où étaient identifiées deux espèces A et C. La forme ou espèce A, endophile et anthropophile, correspond au comportement d'*An. minimus* classiquement décrit avant les campagnes de désinsectisation. L'espèce C est trois fois moins fréquente dans les maisons et plus zoophile. Jusqu'ici, les deux espèces sont sympatriques mais les études sur la distribution, l'écologie et le rôle vecteur des deux formes ne font que débuter.

En Chine, au Yunnan et au Guangxi (Sawabe *et al.*, 1997) ainsi que dans l'île d'Hainan (Yuan Yu, 1987), on a décrit deux formes A et B dont on ignore la correspondance avec les espèces A et C.

Les formes d'eaux stagnantes du nord du Viêtnam ont été identifiées à ce jour, par l'analyse génétique et iso-enzymatique, comme appartenant à l'espèce A.

Des Is très élevés, voisins de 5 %, avaient été relevés en 1936 au Viêtnam (Toumanoff, 1936) et en Inde dans les

années 1950 (Rao, 1984). Récemment, des Is beaucoup plus modestes, de 0,3 % à 1 %, ont été observés en Thaïlande (Harbach *et al.*, 1987b ; Gingrich *et al.*, 1990). Aucune infection n'a été relevée dans les camps de réfugiés de la frontière Thai-Khmer (Meek, 1988).

D'après les informations les plus récentes, il semble qu'*An. minimus* sp. A présente une capacité vectorielle supérieure à l'espèce C en Thaïlande (Somboon *et al.*, 1998). Dans le centre du Viêtnam, Marchand *et al.* (1997) ont observé des Is de 3,6 %, très voisins de ceux que l'on observait avant l'éradication, associés à une forte anthropo-endophilie. Dans plusieurs pays de la sous-région, *An. minimus* présente une recrudescence liée, semble-t-il, au laxisme ou à la suppression de la lutte antivectorielle.

Une réévaluation de la compétence vectorielle des espèces A et C s'impose.

Groupe Leucosphyrus

An. leucosphyrus avait été signalé dès 1926 dans les plantations d'hévéas du sud du Viêtnam (Borel, 1926a). En 1936, Baisas identifiait *An. balabacensis* qu'il séparait d'*An. leucosphyrus* dont l'aire de distribution se voyait réduite à la Sous-Région malayo-indonésienne.

En 1979, Peyton et Harrison divisaient à leur tour *An. balabacensis* en trois espèces : *An. balabacensis s.s.* de la Sous-Région malayo-indonésienne, *An. dirus* des Sous-Régions indochinoise et indopakistanaise et *An. takasagoensis* de Taiwan.

À partir de 1988, Baimai (1988), Baimai *et al.* (1988a et b) et Peyton (1990) ont divisé le groupe *Leucosphyrus* en complexe *Leucosphyrus* et complexe *Dirus*.

Le premier complexe (Harbach, 1994) comprend *An. leucosphyrus* A et B (Baimai, 1988), *An. balabacensis* de la Sous-Région malayo-indonésienne et *An. introlatus*, vecteur des *Plasmodium* simiens en Malaysia. Le deuxième complexe comprend *An. dirus* A, B, C, D, E, *An. nemophilus*, zoophile, et *An. takasagoensis* (Baimai *et al.*, 1988b).

Complexe *Dirus* (*Figure 10*)

Le nom des descripteurs Peyton et Harrison est difficilement applicable à *An. dirus* dans la mesure où ce taxon recouvre cinq espèces. Il faut donc faire une entorse aux règles de la nomenclature internationale. Les espèces A et D semblent se partager l'espace indochinois, la première à l'est d'une ligne médiane qui partage la Thaïlande et inclut le Laos, le Cambodge, le Viêtnam (au sud du fleuve Rouge), l'île d'Hainan et probablement les Ryukyu ; la seconde à l'ouest de la Thaïlande englobe le Myanmar, le Bhoutan, le Bangladesh et les États du nord-est de l'Inde (*Figure 11*).

L'espèce B, antérieurement connue comme forme « Perlis » (du nom de cette ville de Malaisie), occupe la péninsule Malaise, de part et d'autre de la frontière avec la Thaïlande.

L'espèce C n'a été observée que sur la côte est de la péninsule Thaïlandaise ; son comportement est différent des autres espèces du complexe et elle pique en début de nuit.

L'espèce E a une distribution excentrique, dans les régions des Western Ghats du sud-ouest de l'Inde, dans les États de Karnataka et de Tamil Nadu (Kalra et Watal, 1962 ; Tewari *et al.*, 1987 ; Sawadipanich *et al.*, 1990) où elle est sympatrique d'*An. elegans* (Bhat, 1988).

En Chine, en dehors de l'île d'Haïnan, la signification et la typification des petites populations du Yunnan au-dessus de 1 000 m d'altitude demandent à être précisées. On ne connaît pas non plus le statut taxonomique des spécimens des îles Andaman, en Inde (Nagpal et Sharma, 1983). Enfin, il faut noter l'absence non expliquée d'*An. dirus s.l.* au nord de Danang, au Viêtnam (Phan, 1998).

Depuis les années 1960, *An. dirus*, alors connu comme *An. balabacensis*, a été considéré comme le trouble-fête de l'éradication du paludisme en Asie du Sud-Est, suite à la raréfaction, voire la disparition, d'*An. minimus*. Les travaux de Rodenfeldt, Kow Phan et Cervone en 1963 (cités par Sloof et Verdrager, 1972), dans la station expérimentale de Snuol, au Cambodge, ont montré que les *An. dirus* qui



Figure 10. **A.** *Point d'eau stagnante près des ruisseaux dans la forêt, gîtes larvaires à* An. dirus *(cliché Nguyen Duc Can in Vu Thin Phan, 1998).* **B.** *Pondoirs à* An. dirus *(cliché Coosemans).*

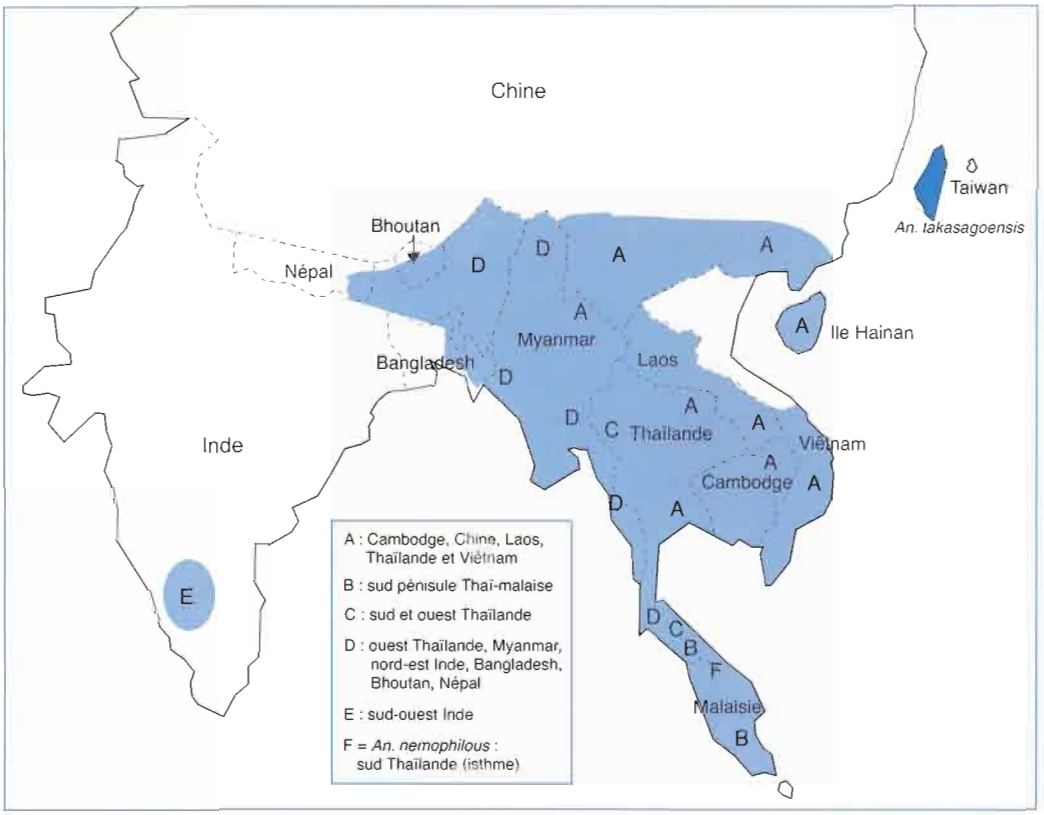


Figure 11. *Distribution des six espèces du complexe* An. dirus.

piquaient dans les maisons quittaient celles-ci dans l'heure suivante. Après neuf semaines, la mortalité dans les maisons traitées au DDT n'était que de 48 %, alors que l'espérance quotidienne de vie d'*An. dirus* était encore de 0,89 dans les villages non traités. Ainsi s'expliquait le relatif échec des traitements intradomiciliaires au DDT.

Depuis 1965 (Scanlon et Sandhinand, 1965), une très abondante littérature a été consacrée à l'exophilie d'*An. dirus* et à ses conséquences. Non seulement son comportement est un obstacle aux traitements insecticides mais son écologie forestière et rurale l'amène à piquer hors des villages dans des habitations temporaires aux structures rudimentaires. Il est d'ailleurs trois fois plus agressif dans ces huttes que dans les maisons des villages (Somboon *et al.*, 1998 ; Marchand *et al.*, 1997). De plus, *An. dirus* s'est très bien adapté aux plantations d'hévéas (Tang Am, comm. pers.) au Sud-Viêtnam.

Les sujets les plus exposés sont les cultivateurs de la forêt, appartenant souvent à des minorités éthniques, qui pratiquent des cultures itinérantes sur brûlis et vivent dans des demeures précaires (Marchand *et al.*, 1997). Il faut y ajouter les ouvriers forestiers temporaires, les travailleurs saisonniers, les saigneurs d'hévéas, tous groupes à faibles revenus qui n'ont pas les moyens d'assurer leur protection contre les vecteurs ni d'acheter des médicaments.

Il faut noter que la grande attractivité d'*An. dirus* pour l'homme se double d'une non moins grande attractivité pour les singes (Eyles *et al.*, 1964) réservoirs de *Plasmodium* simiens.

Les gîtes larvaires, pour autant que ceux de chaque espèce aient été correctement identifiés, sont des flaques d'eau stagnante en sous-bois, quelquefois dans des troncs et des souches creuses. Au Myanmar, des larves ont été observées dans des citernes et des puits (Tun-Lin *et al.*, 1987 ; Tin, 1992 ; Htay-Aung *et al.*, 1999).

Les Is relevés sont de 1 % à 1,6 % en Inde (Pradesh *et al.*, 1997 ; Rajagopal, 1976), 3,8 % au Bangladesh (Rosenberg et Maheswary, 1982), 2,9 % à 7 % au Cambodge (Sloof et Verdrager, 1972), 3,6 % au Myanmar (Khin-Maung-Kyi et Winn, 1976), jusqu'à 6 % en Thaïlande (Scanlon et Sandhinand, 1965) et de 2 % à 3,9 % au Viêtnam (Phan, 1998 ; Marchand *et al.*, 1997).

Actuellement, il semble bien qu'*An. dirus s.l.* soit devenu le principal vecteur du paludisme dans la Sous-Région indochinoise. Mais il reste beaucoup à faire pour déterminer la chorologie, l'écologie et la compétence vectorielle de chacune des espèces.

Complexe *Leucosphyrus*

Anopheles balabacensis

Actuellement, son aire de répartition comprend les régions forestières de Sarawak et Sabah en Malaysia, l'est et le centre de Kalimantan en Indonésie, l'île de Palawan et les îlots voisins (dont Balabac d'où l'espèce tire son nom) aux Philippines. Les citations déjà anciennes de Java et de Sumatra sont douteuses et demanderaient confirmation. À Bornéo, il présente d'ouest en est une large bande de

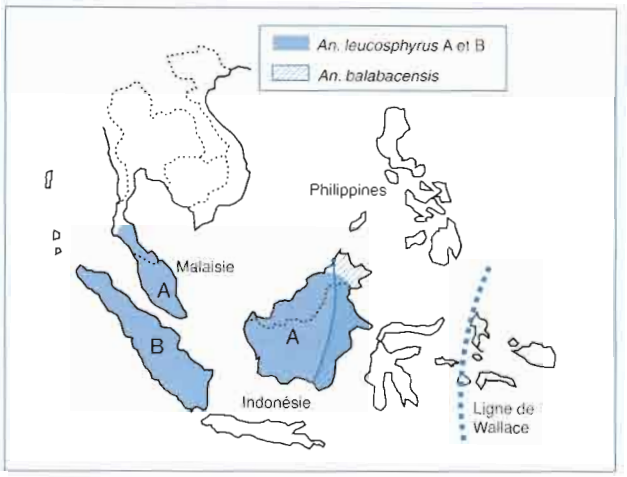


*Figure 12. Distribution d'*An. balabacensis *et d'*An. leucosphyrus *espèces A et B.*

chevauchement avec *An. leucosphyrus* espèce A (Harbach *et al.*, 1987a) (*Figure 12*).

On retrouve beaucoup d'analogies avec l'écologie d'*An. dirus*. Les larves d'*An. balabacensis* vivent dans le sous-bois. Les adultes, comme ceux de l'espèce précédente, manifestent une forte exophilie déjà signalée par McArthur (1947) au Sabah.

Cet auteur rapportait des Is très élevés de 2 % à 20 %. Harbach *et al.* (1987a), plus modestes, n'ont estimé cet indice qu'à 1.3 %, ce qui suffit à confirmer son statut d'excellent vecteur.

Anopheles leucosphyrus

An. leucosphyrus espèce A occupe la Thaïlande, la Malaisie péninsulaire et l'ouest de l'île de Bornéo (Sarawak et Kalimantan ; Baimai *et al.*, 1988b) où il est sympatrique d'*An. balabacensis* (Chooi, 1985). Il semble un bon vecteur du paludisme dans l'île de Bornéo, avec un Is de 1 % (Harbach *et al.*, 1987a) (*Figure 12*).

An. leucosphyrus espèce B (Baimai *et al.*, 1988b) n'est connu que de Sumatra où il n'y a aucune information sur son rôle.

Complexe Maculatus

An. maculatus a été décrit par Théobald en 1901 sur des spécimens de Hong-Kong. C'est, ou plutôt c'était, une espèce à large répartition, du Pakistan à l'Indonésie (Rao, 1984). Un certain nombre de sous-espèces ou formes avaient déjà été décrites avant 1980. Elles ont été regroupées avec quelques nouvelles formes dans le complexe *Maculatus* qui, actuellement, comprend huit espèces : *An. maculatus s.s.*, *An. sawadwongporni*, *An. willmori*, *An. pseudowillmori*, *An. dravidicus*, *An. dispar*, *An. greeni* et *An. notanandrae*. Les quatre dernières espèces n'ont pas été impliquées à ce jour dans la transmission du paludisme.

An. maculatus s.s. est un vecteur confirmé de l'est de l'Inde jusqu'à la Malaisie péninsulaire. Dans cette dernière région, les formes B et E (Loong *et al.*, 1988) ne seraient probablement pas distinctes d'*An. maculatus s.s.* de Thaïlande (Rongnoparut *et al.*, 1999).

En Malaysia et en Indonésie, il est très abondant au Sabah (McArthur, 1947) à Kalimantan, à Sumatra et au Timor oriental (Azevedo *et al.*, 1958b) où il ne semble pas vecteur.

C'est une espèce des eaux claires, éventuellement courantes et ensoleillées, qui semble proliférer dans les zones déboisées, d'où son importance dans le cadre de l'évolution écologique actuelle (Las Llagas, 1985). Bien que relativement zoophile, *An. maculatus* est considéré comme le principal vecteur du paludisme en Malaisie péninsulaire.

An. sawadwongporni (Rattanarithikul et Green, 1986) est une espèce jumelle très proche de la précédente. C'est aussi un vecteur confirmé en Thaïlande où il présente un Is analogue à l'espèce précédente, entre 1 % et 2 % (Rattanarhitikul *et al.*, 1996c ; Somboon *et al.*, 1998 ; Upatham *et al.*, 1988). En Thaïlande, les deux espèces jouent un rôle important dans les régions déforestées (Meek, 1995).

An. willmori (Jaimes *in* Theobald, 1901) est un anophèle d'altitude cité d'Afghanistan (Glick, 1992), du Népal (Pradhan *et al.*, 1970), du Kashmir (Rao, 1984) et des contreforts de l'Himalaya au Bengale (Bhat, 1975), en Inde, ainsi que de Thaïlande (Green *et al.*, 1992). Ces derniers auteurs ont confirmé son rôle de vecteur déjà démontré au Népal (Pradhan *et al.*, 1970).

An. pseudowillmori Théobald 1910 est un vecteur confirmé en Thaïlande (Green *et al.*, 1991), cité également du Bengale, en Inde.

Il faut s'attendre à des remaniements taxonomiques du complexe *Maculatus* car l'écologie et la compétence vectorielle de nombre de populations ne semble pas en accord avec les caractères de l'espèce *An. maculatus s.s.*.

Complexe Sundaicus (*Figure 13*)

An. sundaicus Rodenwalt 1926, espèce côtière distribuée depuis l'Orissa en Inde jusqu'au Timor, apparaît comme un complexe d'espèces actuellement en cours d'étude. Aussi, ne donnons-nous les informations suivantes que sous réserve (Harbach, comm. pers.). *An. sundaicus s.s.* a été décrit de Lundu, à Sarawak (Malaysia) dans des gîtes d'eau saumâtre. *An. epiroticus* (forme A) (dénomination provisoire) occuperait des gîtes d'eau saumâtre sur la majeure partie des côtes d'Asie continentale, de l'Orissa (d'où il aurait disparu) jusqu'à Danang, au Viêtnam ; en outre, cette forme serait présente sur les côte de Java et de Sumatra. La forme B d'eau douce est rapportée de Sumatra et Java ; des gîtes d'eau douce auraient également été rapportés du Myanmar (Khin-Maung-Kyi, 1971) et de l'Inde (Venkat Rao et Ramakrishna, 1950). La forme C, d'eau saumâtre, a été décrite de Sumatra (Sukowati *et al.*, 1999). La position taxonomique des populations d'eau



Figure 13. **A.** *Étang à eau saumâtre stagnante à algues près des habitations, gîtes larvaires à* An. sundaicus *(cliché de Sub.IMPE à Hô Chin Minh-Ville).* **B.** *Gîte à* An. sundaicus *dans la banlieue de Saigon (cliché Mouchet).*

saumâtre des îles de l'Indonésie et de quelques populations d'eau douce reste inconnue (*Figure 14*).

Mais la plupart des gîtes à *An. sundaicus s.l.* recensés à ce jour restent limités aux eaux saumâtres côtières, contenant de 0,3 à 25 g de NaCl par litre. À Java comme au Viêtnam (Tang Am *et al.*, 1991), les larves se complaisent dans une végétation aquatique abondante et bien oxygénée de phanérogammes (*Ceratophyllus, Naja*) et d'algues vertes. Le long des côtes indochinoises, *An. sundaicus s.l.* s'adapte aux bassins de pisciculture pour l'élevage des crevettes.

À Bali (Soekirno *et al.*, 1983), on a observé un gradient entre la côte où *An. sundaicus* est l'espèce dominante et l'intérieur de l'île (300 à 1 000 m) où il est rapidement remplacé par *An. aconitus*. Il faut noter qu'*An. subpictus* espèce sympatrique s'étend beaucoup plus loin vers l'intérieur.

Le comportement d'*An. sundaicus* à Java a fait couler beaucoup d'encre dans les années 1950. Son endophilie était très partielle et, après avoir piqué, beaucoup de femelles se reposaient à l'extérieur, voire dans des grottes, entraînant une persistance de la transmission sur la côte sud de Central Java à Tjiladjap (Sundararaman, 1958).

An. sundaicus est un excellent vecteur de la Région orientale. Avec un Is de 0,29 % à 4,6 %, il était à l'origine d'un paludisme hyperendémique à *P. falciparum* à Central Java (Sunderaraman *et al.*, 1957). En Inde où l'Is variait de 0,5 % à 10 % suivant les auteurs, Venkat Rao et Ramakrishna (1950) estimaient que les populations d'eau douce étaient de meilleurs vecteurs que celles d'eau salée. Au Myanmar, Khin-Maung-Kyi (1971) n'a pas trouvé de spécimen infecté. Les informations sur le pouvoir vecteur d'*An. sundaicus* sont fragmentaires et très variables, et mériteraient d'être ajustées à l'écologie et à la taxonomie du complexe.

Au sud du Viêtnam, les gîtes à *An. sundaicus s.l.* constituent autant de microfoyers de paludisme dans la banlieue de Saigon (Hô Chi Minh-Ville) (Tang Am *et al.*, 1991).

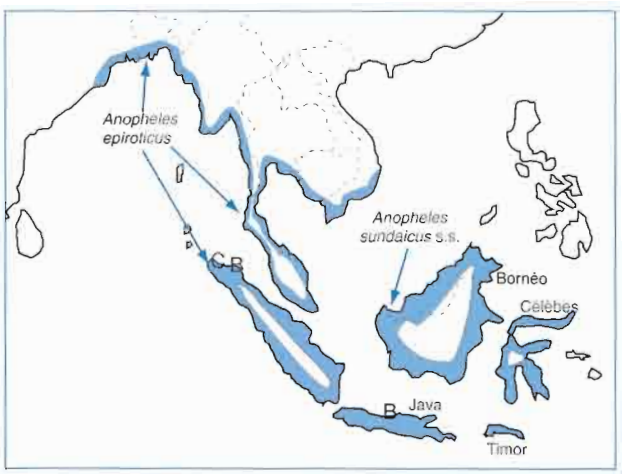


Figure 14. *Distribution des espèces du complexe* An. sundaicus.

Vecteurs de Malaysia, d'Indonésie et des Philippines

Nous ne reviendrons pas sur les grands vecteurs déjà traités qui intéressent plusieurs sous-régions, *An. sundaicus* et les complexes *An. dirus*, *An. leucosphyrus* et *An. maculatus*, mais nous regrouperons ici un certain nombre d'espèces endémiques de la péninsule Malaise et des archipels qui jouent, localement, un rôle plus ou moins important dans la transmission du paludisme.

An. flavirostris (Ludlow, 1914) a été longtemps considéré comme une sous-espèce d'*An. minimus*. C'est le vecteur principal des Philippines (Salazar *et al.*, 1988) qui déborde sur la Malaysia aux îles de Baggi (Hii *et al.*, 1988a) (*Figure 15*). Il figure sur la carte des vecteurs à Sulawesi (Kinowardoyo, 1985) mais les localisations indonésiennes demandent confirmation.

Les gîtes larvaires sont les ruisseaux des collines et des piémonts ainsi que les canaux des rizières (Salazar *et al.*, 1988).

Le pic d'activité des femelles se situe entre 23 h et 3 h. Une bonne partie des spécimens, bien qu'endophiles, quittent les maisons entre 5 h et 6 h 30, le matin. *An. flavirostris* a été la grande victime des traitements domiciliaires aux Philippines. De par son écologie, *An. flavirostris* n'atteint pas les milieux urbains. Étant donné la régression considérable du paludisme aux Philippines, il y a peu d'information récente sur les taux d'infection de cette espèce. En Malaysia, au Sabah dans l'île de Baggi, où il vit en sympatrie avec *An. balabacensis*, Hii *et al.* (1988a) ont relevé deux infections sur cinq cent trente-six dissections d'*An. flavirostris* et douze infections sur trois cent six dissections d'*An. balabacensis* qui, apparemment, est un vecteur beaucoup plus performant.

An. litoralis King 1932 est une espèce halophile côtière des Philippines (Salazar *et al.*, 1988) également citée au Sabah, Malaysia, et importée à l'île de Guam dans l'archipel des Mariannes (Ward *et al.*, 1976). Son rôle n'a été mis en évidence que dans l'île de Sulu, Philippines, en l'absence de tout autre vecteur et notamment d'*An. flavirostris*. Son Is était de 0,11 % (Cabrera *et al.*, 1970). Une infection des glandes par *P. vivax* sur onze spécimens a été obtenue après mise en observation de quinze jours (Darsie *et al.*, 1978).

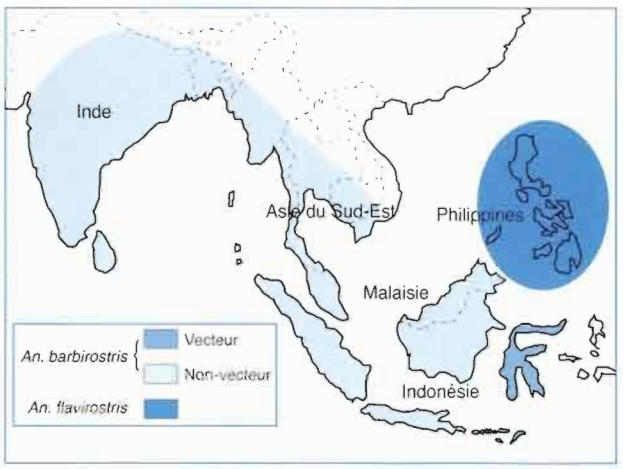


Figure 15. *Distribution d'*An. barbirostris *et d'*An. flavirostris.

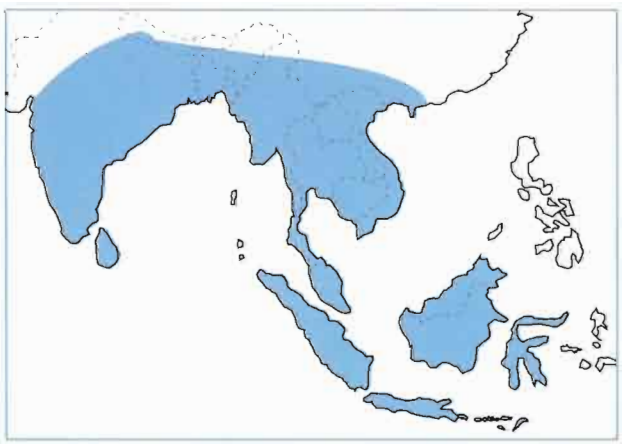


Figure 16. *Distribution d'*An. aconitus.

An. mangyanus est un vecteur secondaire aux Philippines (Salazar *et al.*, 1988) en particulier dans les îles de Mindoro et Mindanao. Il a perdu de son importance suite à la déforestation (Las Llagas, 1985).

An. aconitus Dönitz 1902 est une espèce à très grande répartition orientale depuis le sud et l'est de l'Inde jusqu'à la ligne de Wallace en Indonésie (*Figure 16*). Il n'est signalé ni des Philippines ni de Chine. Dans la carte des anophèles d'Indonésie, très incomplète, de Kinowardoyo (1985), il ne figure pas en dehors de Java et de Bali alors qu'il est cité de Sumatra, Kalimantan, Sulawesi et Timor (Bonne Wepster et Swellengrebel, 1953 ; Azevedo *et al.*, 1958b). C'est une espèce des eaux claires et ensoleillées, souvent inféodée aux rizières. Les adultes piquent de 22 h à 0 h 30 (Rahman *et al.*, 1993). Bien qu'attirés par le bétail, ils gardent un comportement mixte et restent raisonnablement anthropophiles.

C'est le vecteur principal du paludisme à Bali, Java et au sud de Sumatra. En Malaisie péninsulaire, il n'est considéré que comme un vecteur secondaire (Wharton, 1953). Au Bangladesh, il est devenu un vecteur important à la suite des changements écologiques induits par la poussée démographique. Lorsque les rizières ont remplacé les marais, *An. aconitus* a supplanté *An. philippinensis* et/ou *An. nivipes* (Maheswary *et al.*, 1992).

An. barbirostris Van der Wulp 1884 est une espèce à vaste répartition orientale (*Figure 15*). Elle présente de grandes différences de comportement d'une région à l'autre de son aire de répartition. En Inde, elle est zoophile et exophile, alors que, à Sulawesi, elle est endophile et anthropophile (Takken *et al.*, 1990). L'existence d'un complexe d'espèces a été avancée mais, jusqu'ici, la taxonomie n'est pas claire. Des infections des glandes ont été relevées à Timor (Lien *et al.*, 1977) et fortement soupçonnées à Sulawesi (Lien *et al.*, 1975).

An. umbrosus (Theobald, 1903) a été considéré, à tort, comme un vecteur de paludisme humain. En fait, il ne transmet que des *Plasmodium* de chevrotain (*mouse-deer*) en Malaisie péninsulaire (Wharton *et al.*, 1963).

An. donaldi Reid 1962 est un vecteur contesté dans les plaines côtières de Sarawak, Malaysia, où la prévalence du paludisme est faible. Les larves se développent dans les rizières et les marais ouverts. Il est beaucoup plus attiré par le bétail que par l'homme (McArthur, 1947). Il n'a pas été trouvé porteur de sporozoïte en Malaisie péninsulaire (Chooi, 1985), mais il était positif en CSP (Delorme *et al.*, 1989).

An. campestris Reid 1962 est une espèce de la plaine côtière de Malaisie qui se développe dans les rizières et éventuel-

lement les eaux saumâtres. Du fait de son comportement endophile et anthropophile, cet anophèle a disparu après deux cycles de traitements intradomiciliaires (Chooi, 1985).

An. letifer Sandosham 1944 est connu de Thaïlande, de toute la Malaisie (Lim, 1992), de Sumatra et de Sulawesi (Kirnowardoyo, 1985). En Malaisie péninsulaire, malgré son comportement zoophile, c'est un vecteur des plaines côtières ombragées (Rahman *et al.*, 1997). À Sarawak, il n'est plus considéré comme un vecteur.

Anopheles fluviatilis *James 1902*

Cette espèce a une distribution très étendue, depuis le sud de la Chine et le Viêtnam, jusqu'à l'Arabie à travers le Laos, la Thaïlande, le Myanmar, le Bhoutan, l'Inde, le Népal, le Pakistan, l'Iran et l'Afghanistan (Glick, 1992 ; Zahar, 1990). *An. fluviatilis* est sympatrique d'*An. minimus* au Népal, dans le nord-est de l'Inde et le Myanmar (*Figure 17*).

An. fluviatilis est un complexe présentant trois formes ou plutôt trois espèces. L'espèce « S » (Subbarao *et al.*, 1994 ; Sharma *et al.*, 1995 ; Nanda *et al.*, 1996), anthropophile, est un bon vecteur associé à une endémicité élevée. Les espèces « T » et « U », surtout zoophiles, sont peu ou pas impliquées dans la transmission palustre (Shukla *et al.*, 1998 ; Sharma, 2002).

Les larves vivent dans des eaux courantes, claires et oxygénées (Mulligan et Baily, 1938) ; elles sont très sensibles à la pollution (Reisen et Milby, 1986).

Dès 1943, Viswanathan et Rao avaient différencié des populations d'*An. fluviatilis* anthropophiles et endophiles, d'une part, et des populations zoophiles et exophiles, d'autre part, que ces auteurs définissaient comme des « races biologiques ». Les premières se rencontraient dans des régions de collines et de petites montagnes, les secondes occupaient des régions de plaines. C'est ainsi qu'*An. fluviatilis* était endophile et anthropophile au Népal (Reisen *et al.*, 1993), dans l'Orissa (Collins *et al.*, 1990) et dans le Madhya Pradesh en Inde (Kulkarni, 1987). En revanche, il était exophile et zoophile dans le Tamil Nadu (Tewari *et al.*, 1984 ; Mani *et al.*, 1984).

Dans le district de Koraput, Orissa, Inde, deux types de comportement ont été mis en évidence. Dans certains villages, *An. fluviatilis* quitte les maisons dans l'heure qui suit la piqûre et présente un index d'anthropophilie de 23 % et une espérance quotidienne de vie de 0,55. Dans d'autres villages, ce même anophèle passe la totalité du cycle gonotropique dans les maisons et présente un index d'anthropophilie de 83 % et une espérance quotidienne de vie de 0,92 (Gunasekaran *et al.*, 1994 ; Gunasekaran, 1994).

En Inde, les formes endophiles, probablement l'espèce « S », sont à l'origine d'une forte transmission palustre dans les Nilgiris (Russel et Jacob, 1942), dans l'Orissa (Sharma *et al.*, 1995), dans le Madhya Pradesh (Kulkarni, 1987), dans les collines de Djarjelling (Malakar *et al.*, 1995) ainsi qu'au Népal (Reisen *et al.*, 1993). Les Is rapportés dans les travaux précités étaient de l'ordre de 2 %.

Dans les plaines du sud de l'Inde, il semble qu'*An. fluviatilis* qui pourrait appartenir aux formes « T » ou « U » ne soit pas vecteur ; d'ailleurs, il n'y a pas de paludisme dans les parties basses du Tamil Nadu. Cependant, en plaine, à Udaipur, au Rajasthan, lors d'une épidémie, des Is de 2 % ont été relevés chez *An. fluviatilis* alors que, chez *An. culicifacies*, cet indice n'était que de 0,39 %.

Dans l'est de l'Inde et en Indochine, *An. fluviatilis*, bien que très fréquent, n'est pas cité comme vecteur. Le typage des espèces n'a pas été réalisé.

Anopheles culicifacies *Giles 1901* (Figure 18)

Ce nom recouvre un complexe d'espèces plus ou moins sympatriques distribuées de la mer de Chine au Yémen et même à l'Érythrée (*Figure 19*) (Zahar, 1990 ; Rao, 1984 ; Glick, 1992).

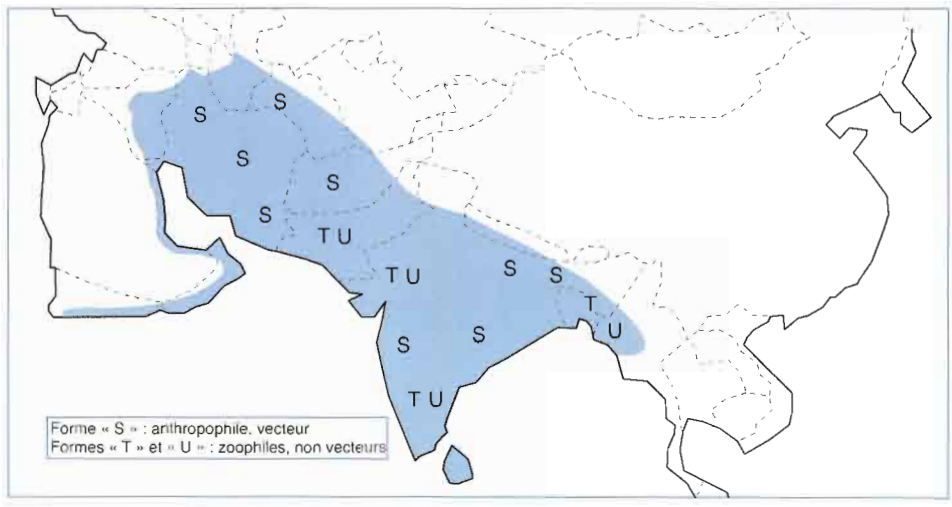


Figure 17.
Distribution des espèces du complexe Fluviatilis.



Figure 18. A et B. Gîtes à An. culicifacies *au Sri Lanka (cliché Coosemans).*

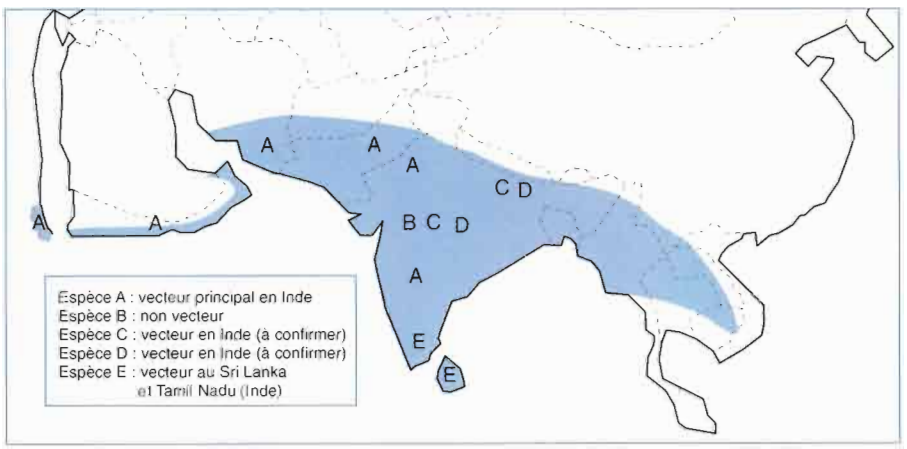


Figure 19.
Distribution des espèces du complexe Culicifacies.

Cinq espèces au moins s'inscrivent dans ce complexe : « A », « B », « C », « D » et « E » (Green et Miles, 1980 ; Subbarao *et al.*, 1988a ; Subbarao et Sharma, 1997 ; Kar *et al.*, 1999). L'espèce « A » est un vecteur efficace au Pakistan, en Inde du Nord et dans la région arabopersique où elle entretient une hypo-endémie et provoque des épidémies (Subbarao, 1988). L'espèce « B », surtout zoophile, a une faible capacité vectorielle ; il n'y a pas de paludisme dans les États de Bihar et d'Uttar Pradesh, ni dans l'Inde du Sud où elle est dominante ; elle ne semble pas transmettre au Népal (Reisen *et al.*, 1993 ; Sharma, 2002). L'espèce « C », sympatrique de « B » dans le Gujerat, peut être vectrice de même que l'espèce « D », toujours associée à l'espèce « A » (Subbarao *et al.*, 1992). Il y a une carence d'information sur le statut taxonomique des populations de la partie orientale de l'aire de distribution d'*An. culicifacies*, en particulier du nord de la Thaïlande ; apparemment, elles ne semblent pas impliquées dans la transmission du paludisme.

Au Sri Lanka, *An. culicifacies* B était considéré comme le vecteur local ; Dewitt *et al.* (1994) avaient suggéré que cette forme srilankaise pourrait être une espèce différente. Il s'agit effectivement d'une cinquième espèce, *An. culicifacies* E (Sharma, 2002), décrite récemment sur l'île Rameshwaran près du Sri Lanka (Kar *et al.*, 1999).

Les études antérieures à 1980 se rapportent à un mélange d'espèces. Aussi, les informations relatives à l'écologie et au rôle vectoriel du complexe *An. culicifacies* peuvent-elles désigner des entités différentes.

Au Pakistan, des Is de 2,3 % et de 0,84 % ont été signalés respectivement au Baluchistan et à Karachi ; un Is de 0,3 % qui après dissection différée de quinze jours s'est élevé à 2 %, a été rapporté du Punjab (Mahmood *et al.*, 1984). En Inde, dans des îles au large du Tamil Nadu un Is de 0,5 % (4 380 dissections) de *P. vivax* a été rapporté (Sabesan *et al.*, 1984). L'Is de 0,59 % concernant surtout *P. vivax* et relevé le long de la Thenpennai River dans le même État, était lié à l'irrigation (Tewari *et al.*, 1984). Dans le Madhya Pradesh, après la mousson, *An. culicifacies* était vecteur de *P. vivax* (Vaid *et al.*, 1974).

Depuis 1980, on peut affiner les données, surtout en Inde. Autour de Delhi (Sharma et Uprety, 1982), l'espèce « A » transmet *P. vivax* de mai à octobre et *P. falciparum* d'août à décembre après la mousson, lorsque la campagne se

couvre de flaques résiduelles ; l'espèce « B » est moins bon vecteur ; l'espèce « C » a fourni 2 positifs au CSP1 (*P. vivax*) sur 148 examens et l'espèce « D », également 2 positifs (*P. vivax* et *P. falciparum*), sur 169 examens. En Inde du Nord, l'espèce « A » a donné 44 spécimens positifs sur 5 386 dissections (0,8 % ; 28 *P. vivax* et 16 *P. falciparum*) alors qu'un seul spécimen positif (*P. vivax*) sur 1 208 dissections (0,08 %) a été observé dans l'espèce « B » (Subbarao *et al.*, 1988a). Au Népal, aucun *An. culicifacies* n'était infecté bien que l'espèce fût très abondante (Reisen *et al.*, 1993). Enfin, au Sri Lanka, 10 infections (8 *P. falciparum* et 2 *P. vivax*) sur 445 dissections furent observées dans l'espèce « E » (Dewit *et al.*, 1994) ; le taux annuel d'inoculation (TIE) était de 0,95 pour *P. falciparum* et 2,55 pour *P. vivax*, valeurs très faibles si on les compare à celles de la Région afrotropicale.

An. culicifacies était le principal responsable des épidémies historiques de paludisme du sous-continent indien (Shukla *et al.*, 1995). Les épidémies récentes du Rajasthan, à Alwar en 1974-1976 (Rahman *et al.*, 1979) et à Bikaner en 1990 ont été bien documentées. Lors de l'arrêt des traitements insecticides, cet anophèle fut responsable des épidémies de post-éradication, notamment au Sri Lanka où plusieurs millions de cas de *P. vivax* furent recensés en 1964.

La résistance au malathion était plus élevée dans l'espèce « B » que dans l'espèce « A », respectivement 66 % et 2,9 %, à Delhi (Raghavendra *et al.*, 1991) ; l'espèce « C » était encore plus résistante que « B ».

La liste des types de gîtes larvaires (*Figure 18*) donnée par Rao (1984) est impressionnante. En général, ils se caractérisent par une faible teneur en matières organiques et un bon ensoleillement. Les mares résiduelles après la mousson et les rizières après le repiquage sont parmi les gîtes les plus productifs (Kant *et al.*, 1992, Russel *et al.*, 1963 ; Sharma et Uprety, 1982). On a même récolté cette espèce en eau saumâtre (Rao, 1984). On n'a pas encore rattaché chaque espèce du complexe à un type de gîte préférentiel, aux comportements de l'essaimage et de l'accouplement, ni à l'endophilie et l'anthropophilie d'*An. culicifacies* (Reisen, 1978 ; Reisen et Aslamkhan, 1976 ; Reisen *et al.*, 1981 ; Reisen *et al.*, 1982 ; Reisen et Milby, 1986). L'espérance quotidienne de survie d'*An. culicifacies* est significativement plus élevée que celle d'*An. stephensi*. Les observations sur l'endophilie et l'anthropophilie de cette espèce sont discordantes puisqu'il s'agit d'un mélange de formes.

Au Sri Lanka, le pic d'activité d'*An. culicifacies* E se situe entre 20 h et 23 h, heures pendant lesquelles les gens regardent la télévision collective ; ils ne sont donc pas protégés par les moustiquaires (Dewit *et al.*, 1994).

Au Népal, *An. culicifacies* pullule dans les zones récemment déforestées du Terai où, comme on l'a dit plus haut, il ne semble pas vecteur.

Toutes les informations antérieures à 1980 et bon nombre de publications plus récentes ne font pas état de l'espèce d'*An. culicifacies* concernée, ce qui entretient un flou sur l'interprétation de beaucoup de données.

Anopheles stephensi *Liston 1901*

Espèce à large distribution orientale depuis l'est du Myanmar jusqu'à l'Iraq et l'ouest de la péninsule Arabique (*Figure 20*) (Zahar, 1990 ; Glick, 1992 ; Rao, 1984), elle est absente du Sri Lanka et de l'État de Kerala dans le sud-ouest de l'Inde ainsi que des contreforts himalayens.

À la différence de la plupart des vecteurs de la Région orientale, *An. stephensi* est une espèce monomorphique (Reisen et Milby, 1986). La sous-espèce *mysorensis* d'Inde n'est pas considérée comme un taxon valable d'après Knight et Stone (1977). Un certain polymorphisme des iso-enzymes observé au niveau de la PGM (*phospho gluco mutase*) n'est pas suffisant pour introduire une différenciation spécifique (Bullini *et al.*, 1971), pas plus que les différences dans les hydrocarbones de la cuticule (Anyanwu *et al.*, 1993).

Les gîtes larvaires ruraux sont multiples ; les bords herbeux des rivières, les mares résiduelles des cours d'eau sont parmi les plus productifs (Rao, 1984). Mais le caractère saillant de l'écologie de cette espèce est son adaptation aux citernes et bassins des villes qui en a fait le vecteur du paludisme urbain dans le sous-continent indien. À Salem, dans le Tamil Nadu, elle se trouve dans les puits toute l'année avec une baisse en fin de saison sèche (Batra et Reuben, 1979). Les femelles récoltées dans les maisons sont endophiles (Batra *et al.*, 1979a). Cette adaptation urbaine a été observée dans la plupart des grandes villes de l'Inde : Madras, Bangalore, Calcutta ou Delhi (Hati, 1997). Dans les villes du Tamil Nadu, elle cohabite avec *An. subpictus*, beaucoup plus abondant mais pratiquement jamais infecté (Das *et al.*, 1979). À Salem, on a relevé un cas positif d'*An. stephensi* dans 145 dissections.

En zone rurale au Pakistan, *An. stephensi* et *An. culicifacies* sont préférentiellement zoophiles et, bien qu'endophiles, sont considérés comme des médiocres vecteurs (Bouma, 1995).

Les populations d'*An. stephensi* atteignent leur plus haut niveau pendant et à la fin de la mousson. En revanche, elles sont déficitaires pendant les années de fortes pluies liées à El Niño (Bouma, 1995).

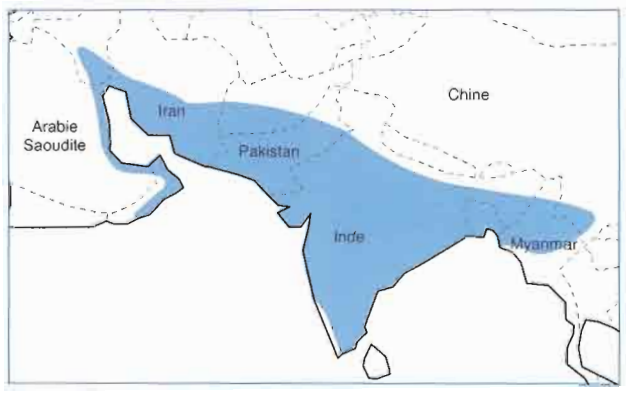


Figure 20. *Distribution d'*An. stephensi.

Les Is relevés en zone rurale étaient de 1,19 % à Karachi, Pakistan, alors qu'il n'y avait pas d'infection dans la ville en 1956 (Rahman et Muttalib, 1967 ; Hussain et Talibi, 1956). En Afghanistan, Rao (1951) n'avait pas relevé d'infection chez cette espèce bien qu'elle fût considérée comme le vecteur principal.

Dans toute son aire de distribution, *An. stephensi* est un bon vecteur de paludisme (Rao, 1984).

Espèces paléarctiques qui débordent dans la Région orientale

Un certain nombre d'espèces paléarctiques débordent dans la Région orientale au niveau de l'Afghanistan, du Pakistan et de l'Inde ainsi que dans le sud de la Chine.

Espèces « chinoises »

Le groupe *Hyrcanus* regroupe trois espèces de la Sous-Région chinoise : *An. sinensis* Wiedemann 1928, *An. kunmingensis* Dong et Wang 1985 et *An. anthropophagus* Xu et Feng 1981. *An. hyrcanus s.s.* ne semble pas exister dans la Région orientale, pour autant que l'identité de l'espèce soit bien définie.

An. sinensis est une espèce à très vaste répartition, de la Sibérie à Java et du Japon à l'Afghanistan. Elle est préférentiellement zoophile et attaque en début de nuit où elle constitue une nuisance dans les zones rizicoles. C'est un vecteur reconnu en Chine, en Corée et autrefois au Japon. À Taiwan, il a été admis qu'il ne transmettait pas *P. falciparum* (Lien, 1991). Il n'a qu'un rôle très secondaire, voire aléatoire, dans la péninsule Indochinoise. Une révision du groupe *An. sinensis* a été publiée par Beales en 1984.

An. kunmingensis, récemment décrit, s'est révélé un bon vecteur en Chine, au Yunnan, sur la Yun River (cours supérieur du fleuve Rouge) et les zones frontalières du Myanmar, du Laos et du Viêtnam (Hu *et al.*, 1998 ; Xu et Liu, 1997 ; Dong-Xueshu *et al.*, 1990).

An. anthropophagus (ex-*An. lesteri*) est un excellent vecteur en Chine, au sud du Yang-Tseu-Kiang.

Espèces paléarctiques

Ces espèces seront traitées dans les chapitres consacrés à la Région paléarctique. Il s'agit essentiellement d'*An. pulcherrimus*, *An. sergenti* et *An. superpictus* qui débordent sur la Région orientale telle que nous l'avons définie au niveau de l'Afghanistan, du Pakistan et même de l'Inde.

An. superpictus Grassi 1889 occupe la totalité de l'Afghanistan et du Pakistan, au nord du Baluchistan (Zahar, 1990 ; Glick, 1992). C'est une espèce endophile. On a relevé des Is de 0,4 % dans le district de Laghman (Rao, 1951) et 0,3 % à Kaboul (Iyengar, 1954) en Afghanistan, ainsi que de 1,56 % au nord du Baluchistan, Pakistan.

An. pulcherrimus Théobald 1902 a une aire de répartition qui s'étend de la Turquie et de la Syrie à l'ouest jusqu'au nord-ouest de l'Inde. Les gîtes sont des dépressions du sol avec une abondante végétation dressée (roseaux), homologues des rizières. Il atteint des densités très élevées dans les régions irriguées du Pakistan. Du fait de son espérance de vie assez courte, il ne transmet guère que *P. vivax*.

An. sergenti Theobald 1907 est une espèce saharienne qui atteint sa limite occidentale au sud du Pakistan. C'est le vecteur des déserts saharo-arabiques.

Vecteurs d'importance limitée

On a réuni sous cette rubrique un certain nombre d'espèces largement distribuées dans la Région orientale, qui ne transmettent que dans des parties très limitées de leur aire de répartition, le plus souvent *P. vivax*, et ne sont responsables que d'une faible endémicité ou d'épidémies.

An. nimpe (Nguyen Duc Manh *et al.*, 2000) du groupe *An. hyrcanus* a été considéré comme un vecteur possible dans le delta du Mékong (Tang Am *et al.*, 1993).

An. jeyporiensis est important au Viêtnam (Phan, 1998), en Thaïlande et en Chine du Sud (Harrison, 1980), avec un Is de 0,4 % dans les régions périforestières. Cité du Viêtnam notamment, son écologie a été peu étudiée.

An. nivipes Theobald 1903 a été séparé d'*An. philippinensis* Ludlow 1903 par Reid (1967). Le premier nom s'appliquerait à une forme de Malaysia (Knight et Stone, 1977) et les deux espèces semblent sympatriques de l'Inde à la Thaïlande. *An. philippinensis* au sens large était un vecteur bien connu dans le delta du Brahmapoutre, considéré comme secondaire en Thaïlande, au Cambodge et au Viêtnam (Rajagopal, 1976). Au Bangladesh, il est en régression très nette suite au remplacement des marais, ses gîtes préférés, par des rizières pour répondre à l'urgence alimentaire, ce qui a eu pour effet le développement d'*An. aconitus* (Maheswary *et al.*, 1992 ; Elias, 1996 ; Elias *et al.*, 1983). *An. nivipes* avait été identifié comme vecteur en Thaïlande (Harbach *et al.*, 1987b) et suspecté au Laos (Kobayashi *et al.*, 2000). Sa présence avait été signalée au nord-est de l'Inde (Nagpal et Sharma, 1987). Actuellement, les deux espèces sont considérées comme un complexe (Harrison *et al.*, 1990 ; Harbach, 1994) dont la répartition et le rôle épidémiologique sont à préciser car, sur la plus grande partie de leur aire de répartition, aucune de ces deux espèces n'est un vecteur.

An. annularis Van der Wulp 1884 est une espèce distribuée des Philippines à l'Afghanistan, très agressive pour l'homme. Considérée comme un vecteur secondaire, avec un Is de l'ordre de 0,1 % (Rao, 1984), elle avait pris de l'importance dans les zones d'irrigation suivant la déforestation, au Népal (Reisen *et al.*, 1993) ainsi que dans le West Bengal en Inde (Ghosh *et al.*, 1985).

An. subpictus Grassi 1899 est aussi un complexe à très grande répartition de l'Iran à la Nouvelle-Guinée, qui se signale par son agressivité crépusculaire prolongée. Suguna *et al.* (1994) ont mis en évidence quatre espèces : « A », « B », « C » et « D ». À Pondicherry où les quatre formes son sympatriques, l'espèce « B », inféodée aux eaux saumâtres, semblait seule transmettre. Les trois autres formes, « A », « C » et « D », sont dulçaquicoles et ne parti-

cipent apparemment pas à la transmission. On a impliqué *An. subpictus* dans une épidémie de paludisme au nord du Viêtnam (Phan, 1998) et on a relevé des infections des glandes à Timor (Azevedo *et al.*, 1958) ainsi qu'à Pondichéry (Panicker *et al.*, 1981) et dans le Madhya Pradesh (Kulkarni, 1983), en Inde. Cet anophèle est considéré comme une nuisance dans la région.

An. tesselatus Theobald 1901, bien que répandu des Philippines au Pakistan, n'a été considéré comme vecteur qu'aux îles Maldives (Iyengar *et al.*, 1953), d'après l'infection de glandes salivaires. On considérait qu'il était le seul anophèle des Maldives mais, en fait, *An. subpictus* était lui aussi présent. *An tesselatus* est aussi le seul anophèle de l'île de Minicoychas dans les îles Lacquedives où des infections par *P. vivax* viennent d'être découvertes dans cette île considérée comme « *malaria free* » (Roy *et al.*, 1974).

An. vagus Dönitz 1902, présent de l'Inde à la Nouvelle-Guinée, est une espèce crépusculaire très agressive. Elle a été souvent citée, sans beaucoup d'arguments, comme vecteur secondaire.

An. varuna Iyengar 1924 a été incriminé comme vecteur sur la foi de quelques dissections contestées en Inde par Rao (1984).

Au Japon, dans l'archipel des Ryukyu, *An. saperoi* a été considéré comme responsable d'une épidémie de *P. vivax* parmi les insulaires qui s'étaient réfugiés dans la forêt pour fuir les théâtres d'opérations (Miyagi et Toma, 1990).

Épidémiologie du paludisme dans la Sous-Région indochinoise

Caractères généraux et stratification

Le relief de la Sous-Région indochinoise se caractérise par une série de plissements, prolongements orientaux de l'Himalaya, qui, après s'être incurvés vers le sud, délimitent une série de dépressions, en éventail, d'orientation nord-sud. Les sommets, qui dépassent 4 000 m en Chine, s'abaissent graduellement vers le sud, en collines et en plateaux. Les vallées, d'une altitude le plus souvent inférieure à 300 m, sont occupées par des fleuves de gros débit qui se terminent par de vastes deltas : fleuve Rouge, Mékong et Chan Praya en mer de Chine du Sud ; Salouen, Irraouaddi et Brahmapoutre dans le golfe du Bengale.

Toute la sous-région bénéficie d'un climat tropical humide qui se rafraîchit dans sa partie nord sous les effets conjugués de l'altitude et de la latitude. Dans le nord du Viêtnam, les hivers sont frais et des gelées se produisent au-dessus de 1 000 m.

La chorologie des vecteurs est liée à la végétation ; la présence de vecteurs très performants dans les forêts et les collines, *An. minimus* et *An. dirus*, à l'origine d'un paludisme de haute endémicité, s'oppose à la présence de vecteurs à faible capacité vectorielle dans les plaines hypo-endémiques, voire sans paludisme.

Deux phénomènes sont venus modifier l'épidémiologie du paludisme au cours des trente dernières années. Le premier est d'ordre écologique, c'est la déforestation ; le second est opérationnel, c'est la lutte antipaludique. Dans les régions déboisées, les vecteurs primaires persistent encore, mais le complexe *An. maculatus* prend de l'importance. Les données disponibles, souvent fragmentaires, ne permettent pas encore d'évaluer l'importance et la distribution géographique du paludisme post-forestier. Le deuxième événement de la deuxième moitié du XX^{e} siècle a été le développement de la lutte antivectorielle par traitements intradomiciliaires. Alors qu'*An. minimus* était le « marqueur » de la Sous-Région indochinoise (Macdonald, 1957), les populations de cet anophèle ont fortement régressé devant les insecticides domiciliaires. Actuellement, il est même considéré comme moins important que le complexe *An. dirus*.

La répartition actuelle du paludisme et de ses vecteurs autorise une stratification de la Sous-Région indochinoise en quatre zones :

- les zones d'altitude : absence de paludisme au-dessus de 1 500 m au sud du Viêtnam et de 800 m au nord (Phan, 1998). Au Laos central, la limite se situe à 1 200 m ; les minorités Hmongs, très sensibles au paludisme, habitent au-dessus de cette limite pour éviter la maladie (Pholsena, 1992). La limite altitudinale de la transmission est mal précisée dans beaucoup de pays. Au Népal, on a signalé *An. minimus* jusqu'à 1 800 m, mais *An. willmori* est un vecteur potentiel jusqu'à 3 000 m (Shrestha, 1966 ; Pradhan *et al.*, 1970) ;
- dans les zones forestières de collines et de plateaux, le paludisme transmis par *An. minimus* et *An. dirus* était et est encore, par places, hyper- ou méso-endémique. Les succès des campagnes de lutte intradomiciliaire ont été tels qu'il n'est pas toujours facile de se représenter ce qu'était le paludisme avant les années 1940. En 1939, sur les plateaux du sud du Viêtnam, on avait signalé des prévalences parasitaires de 86 % chez les « Mois » (Meo) (1 835 enfants) dans la tranche de 6 mois à 2 ans ; chez les Annamites (Khin), les IP montraient des prévalences de 35 % à 60 % chez les grands enfants de 11 à 15 ans. Les indices spléniques étaient très élevés. Cette étude de Farinaud et Prost (1939) prend maintenant une véritable valeur historique. Dans les zones où les traitements ont été interrompus, comme au Viêtnam près de Nha-Trang, on retrouve ces anciens profils épidémiologiques (Marchand *et al.*, 1997) ;
- les zones de plaine ne sont pas touchées par le paludisme ou ne présentent qu'une hypo-endémie, quelquefois des épidémies. Les anophèles, bien que très abondants dans les rizières et les zones de marais, sont de piètres vecteurs et, la plupart du temps, seulement de *P. vivax*. On connaît depuis longtemps la transmission discrète de *P. vivax* dans le delta du Gange, due à *An. philippinensis* (ou *An. nivipes*) (Elias, 1996). À Vientiane, la totalité des 400 cas de paludisme hospitalisés provenaient des zones rurales de collines et aucun de la plaine (Southammavong, 1997).

Des épidémies de *P. vivax*, transmises en particulier par *An. subpictus*, ont été signalées dans le delta du fleuve Rouge, au Viêtnam (Phan, 1998) ;

- dans les régions côtières, *An. sundaicus* se rencontre depuis Danang au sud du Viêtnam jusqu'à la côte est de l'Inde dans l'État d'Orissa. Les gîtes d'eaux saumâtres communiquent avec la mer lors des grandes marées et se caractérisent par la présence de végétation verte, algues ou phanérogames. Au sud du Viêtnam, ils entretiennent des microfoyers, n'intéressant que quelques maisons dans la banlieue de Saïgon (Nguyen Tang Am *et al.*, 1993). Des foyers très actifs émaillent les côtes du Myanmar et du Bangladesh, ainsi que celles des îles Andaman et Nicobar ; dans ces îles, *An. sundaicus* transmet, en outre, *P. cynomolgi* qui pourrait passer sur l'homme (Kalra, 1980). Sur la côte basse et marécageuse du Cambodge, *An. sundaicus* est rare et l'endémie palustre de très faible prévalence ; en revanche, *An. subpictus* y est très abondant.

Divers schémas de stratification ont été proposés au Viêtnam (Phan, 1998), au Cambodge (May et Meek, 1992), au Myanmar (Postiglione et Venkat Rao, 1956) et au Bangladesh (Rosenberg et Maheswary, 1982). Ils diffèrent peu du modèle proposé. La revue de Kondrashin et Rooney (1992) est orientée sur la lutte en fonction des résistances aux médicaments.

Cas particuliers de chaque État

Népal

Ce pays est très représentatif de l'évolution du paludisme dans les zones sub-himalayennes. Les vecteurs principaux étaient *An. minimus* dans les régions basses, au-dessous de 600 m, d'où il a d'ailleurs été éliminé, *An. fluviatilis* jusqu'à 1 300 m et *An. willmori* jusqu'à 3 000 m (Shrestha, 1966 ; Pradhan *et al.*, 1970) (*Figure 21*).

Les terres basses du Teraï, où le paludisme était hyperendémique, étaient très peu peuplées. Les aborigènes Tharu étaient connus pour leur résistance à la maladie (Terrenato *et al.*, 1988) ; la haute fréquence de thalassémie à l'état homozygote serait responsable d'une réduction de dix fois de la morbidité palustre (Modiano *et al.*, 1991)*.

Dès la mise en place des opérations de lutte antivectorielle, le nombre annuel de cas chûta de 2 000 000 en 1965 à 25 000 en 1970, puis 14 000 en 1974 et se stabilisa (Sakya, 1981). *An. minimus* disparut dans les années 1960 (Shrestha et Parajuli, 1980) et la densité d'*An. fluviatilis* diminua sérieusement. L'afflux de population dans ces zones nouvellement « libérées » du paludisme s'accompagna de projets de développement économique et notamment de travaux d'irrigation, favorisant l'explosion d'un nouveau vecteur, *An. annularis*, qui réenclencha un processus de transmission, modeste il est vrai en comparaison de la situation initiale (Shrestha, 1985).

Bhutan

Le paludisme n'affecte que sa bordure méridionale où ont été signalés *An. minimus* et *An. maculatus* (Rajagopal, 1985).

Inde du Nord-Est

Dans la majeure partie de l'Inde, à l'ouest du Brahmapoutre, sévit un paludisme instable, souvent épidémique, transmis par différents anophèles, en particulier *An. culicifacies* et *An. stephensi*. Dans les **États du Nord-Est** (Tripura, Mizoram, Manipur, Meghalaya, Nagaland,

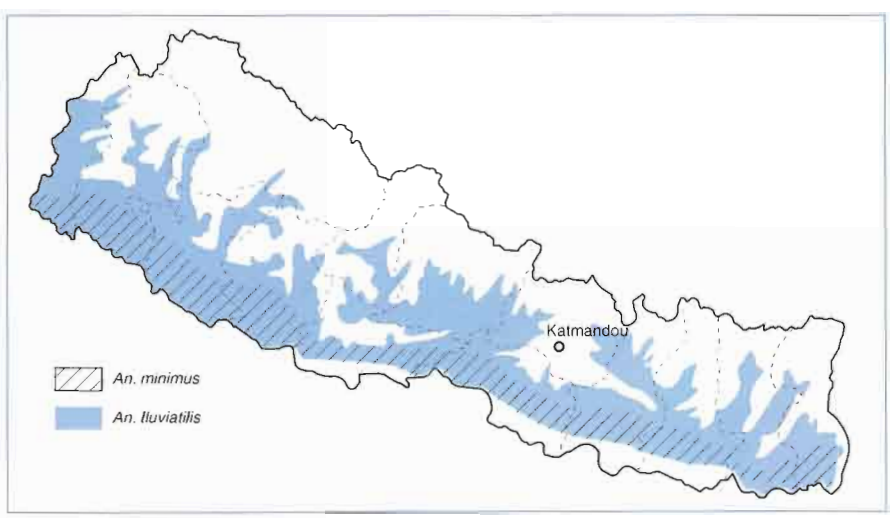


Figure 21.
Les vecteurs du paludisme au Népal (d'après Shrestha, 1966).

* Nous mentionnons simplement les conclusions de Modiano en ce qui concerne le rôle des thalassémies dans la « résistance » au paludisme, mais elles sont loin d'être prouvées.

Arunachal Pradesh, Assam, West Bengal et Sikkim), le paludisme revêtait, au contraire, une forme stable, hyper- ou méso-endémique. Aussi Macdonald (1957) les avait-il rattachés délibérément à la Sous-Région indochinoise. Le principal vecteur était *An. minimus*. Très étrillé, depuis lors, par les traitement intradomiciliaires, il disparut même de certains États. Mais, actuellement, il est revenu dans la plus grande partie de son aire de répartition (Dev, 1996 ; Prakash *et al.*, 2000 ; Dutta et Baruchi, 1987). C'est alors qu'apparut le rôle très important d'*An. dirus* (Dutta et Bhattacharyya, 1990).

Après la réduction des pulvérisations intradomiciliaires, des épisodes épidémiques ont marqué la période de post-éradication. En 1992, une épidémie de 1 200 cas fut observée en Assam, région autrefois réputée pour la stabilité de son paludisme (Gogoï *et al.*, 1996) ; les victimes en furent des ethnies aborigènes, naturellement « résistantes » au paludisme et elle ne provoqua que dix décès.

Dans les montagnes du Sikkim, en l'absence d'*An. minimus*, la transmission est assurée par *An. fluviatilis* et, en haute altitude, *An. willmori* (Malhotra *et al.*, 1987).

Dans les régions déforestées, les espèces du groupe *An. maculatus* prennent une importance croissante (Misra *et al.*, 1993 ; Dutta et Bhattacharyya, 1990). Dans les plaines deltaïques du Bengale comme au Bangladesh voisin, *P. vivax* est transmis par *An. philippinensis* (ou *An. nivipes*) et éventuellement par *An. annularis* ainsi que par *An. aconitus* dans les zones rizicoles (Sen *et al.*, 1973).

Dans les îles Nicobar et Andaman, outre *An. sundaicus*, on a signalé la présence d'*An. dirus s.l.*, mais l'identification exacte de l'espèce n'est pas disponible.

Bangladesh (*Figure 22*)

Près de 80 % de la superficie de cet État sont occupés par les plaines alluviales des deltas du Gange et du Brahmapoutre et 20 % par des collines, naguère boisées, à l'est de Chittagong à la limite de l'Inde et du Myanmar. En plaine, le paludisme à *P. vivax* ne dépassait pas 5 cas pour 100 000 habitants et était proche de l'extinction en 1968-1970. Il était transmis par *An. philippinensis* (Elias *et al.*, 1983) (ou peut-être *An. nivipes* suite à la révision taxonomique d'Harbach *et al.*, 1994). La surpopulation a provoqué une intensification des cultures au détriment des marais et provoqué le développement de nouveaux vecteurs, *An. aconitus* et *An. annularis*, dans les régions rizicoles (Maheswary *et al.*, 1992). Dans les zones des collines à l'est de Chittagong, le paludisme de « forêt », dû à *An. dirus* et surtout à *An. minimus* persiste. Il était hyper-endémique avec une prévalence de 51 % dont plus de la moitié due à *P. falciparum* (Khan et Talibi, 1972). L'incidence était de 16 ‰; l'Is d'*An. minimus* était de 1,3 %, l'indice de stabilité de 4,4 et le nombre de piqûres infectantes de 12,8 par homme et par an. La transmission par *An. dirus* semble relayer celle d'*An. minimus* qui a diminué à la suite des pulvérisations domiciliaires (Rosenberg et Maheswary, 1982).

Myanmar*

Naguère appelé Birmanie, le Myanmar (*Figure 23*) présente un bon condensé du paludisme indochinois (tel que décrit plus haut). Les zones de collines boisées sont occupées par des minorités (Shan, Karen) alors que les plaines sont peuplées de Birmans venus du Tibet et fervents bouddhistes. Lors du lancement du programme d'éradication, Postiglione et Venkat Rao (1956) ont proposé une stratification épidémiologique du pays qui identifie trois faciès :

- dans les montagnes ou plutôt les collines, au-dessous de 1 200 m d'altitude. Le paludisme était méso- ou hyper-endémique, avec une prévalence parasitaire entre 20 % et 60 %. *An. minimus* et *An. dirus*, probablement sp. D, (alors *An. leucosphyrus*), avaient un Is de 0,9 % à 1 %.

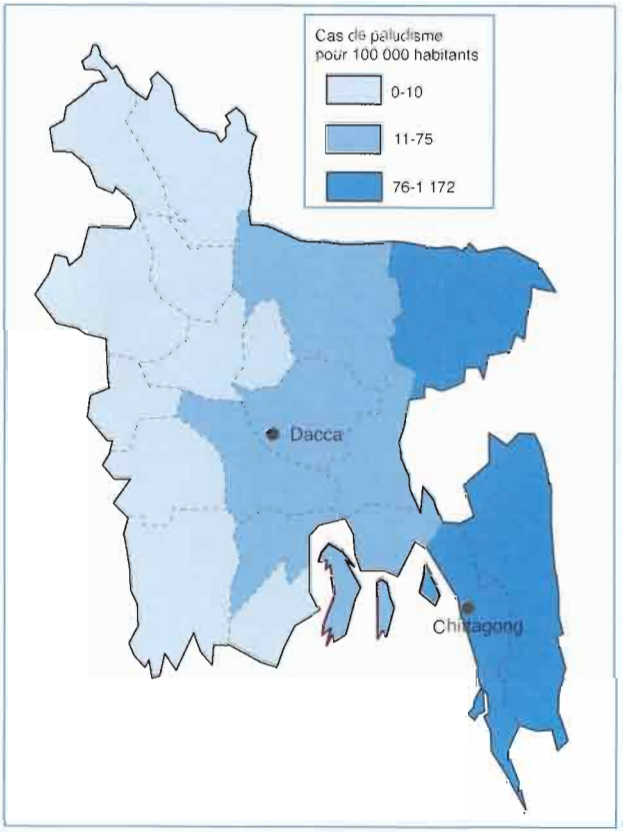


Figure 22. *Incidence du paludisme au Bangladesh par district et par 100 000 habitants en 1969-1971 (d'après Khan et Talibi, 1972).*

* Les pays de la région du Mékong, Myanmar, Thaïlande, Chine (au sud), Laos, Viêtnam et Cambodge ont été regroupés dans une monographie *Mekong Malaria* où sont cartographiées les principales caractéristiques du paludisme dans les différents États de cette zone (*Figure 23*).

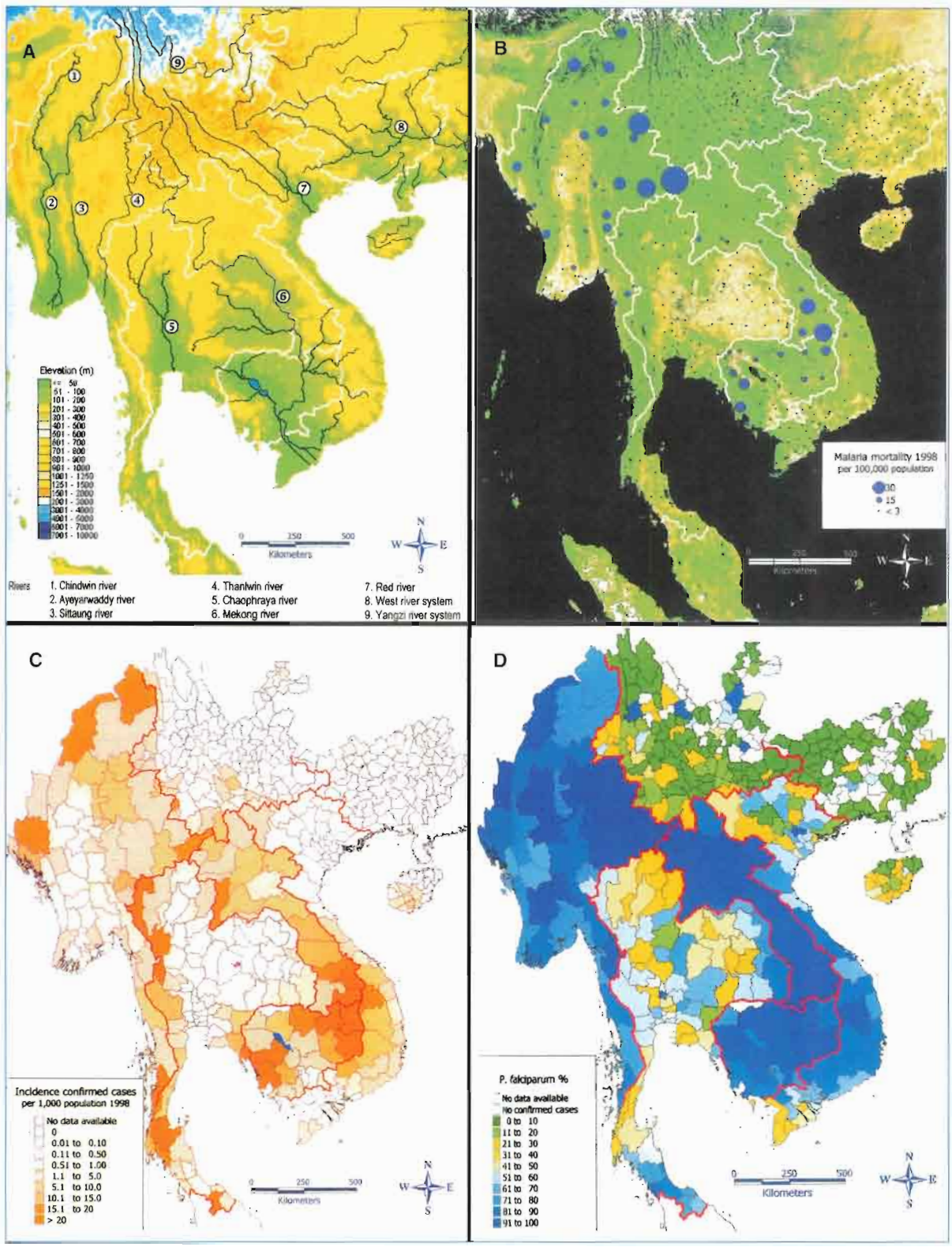


Figure 23. Pays de la région du Mékong (d'après Mekong Malaria*).* **A.** *Altitudes et hydrographie.* **B.** *Mortalité palustre en fonction de la couverture forestière.* **C.** *Incidence du paludisme en 1998, par district et pour 1 000 habitants.* **D.** *Proportions de* P. falciparum versus P. vivax.

Les populations les plus touchées étaient des « minorités » (Khin-Maung-Kyi, 1974 ; Khin-Maung-Kyi et Winn, 1976 ; Tin, 1992 ; Myo Paing *et al.*, 1988) ;
- les plaines très cultivées supportent 41 % de la population. Elles sont la partie « saine » du pays, peuplées de Birmans majoritaires ; quelques épisodes épidémiques dus à *P. vivax* sont transmis par *An. philippinensis* (ou *An. nivipes*), *An. aconitus* et *An. annularis* ;
- les régions côtières avaient été divisées en côtes deltaïques, domaine d'*An. sundaicus*, et côtes rocheuses à l'ouest. Ces dernières ont tous les caractères des régions de collines citées plus haut. *An. dirus*, vecteur dominant, présentait un Is de 2,9 % ; il s'est adapté aux puits (Tun Lin *et al.*, 1987). Le paludisme y est méso- ou hyperendémique (*Figure 23*).

Thaïlande

Enfant chérie des organisations internationales et des États-Unis dans une région politiquement agitée, la Thaïlande a bénéficié de soutiens substantiels pour mener ses opérations de lutte antipaludique et développer son potentiel de recherche.

L'incidence globale du paludisme, qui était de 300 ‰ en 1947, a chuté jusqu'à 2,2 ‰ en 1975 avant de remonter à 10 ‰ en 1981 (Ketrangsee, 1992) puis de se stabiliser autour de 4 ‰ en 1999. Depuis 1980, 75 % des cas s'observent le long des frontières du Myanmar et du Cambodge où l'incidence dépassait 500 ‰ dans le premier cas contre 25 ‰ dans le second. À Mae Sot, dans un camp de réfugiés Karen, les enfants de 5 à 14 ans présentaient 1,5 accès parasitaire par an dont 68 % étaient symptomatiques : la densité pyrogénique était de 1 400 parasites/µl pour *falciparum* et 181 pour *vivax* (Luxemburger *et al.*, 1996 et 1998). Sur 5 776 cas en deux ans, 303 cas furent sévères et 11 décédèrent (0,2 %). L'autre source de contamination était constituée par les villages de forêts isolés (Singhanetra-Renard, 1986) où les habitants passaient une partie de l'année dans des huttes de culture pour exploiter ce qui reste du milieu sylvestre (Somboon *et al.*, 1998) (*Figure 23*).

La raréfaction d'*An. minimus* a mis en relief le rôle d'*An. dirus* (Ismaïl *et al.*, 1975) avant que l'on ne découvre une forme exophile d'*An. minimus* (sp. C). Les conséquences du déboisement intensif ne sont pas encore pleinement mesurées mais certaines espèces, comme le groupe *Maculatus*, semblent prendre une part grandissante dans la transmission (Rosenberg *et al.*, 1990 ; Rattanarithikul *et al.*, 1996a) avec, notamment, *An. maculatus s.s.*, *An. sawadwongporni* et *An. pseudowillmori*.

Près des frontières, les plantations d'hévéas et les vergers (litchi, rambutan, mangoustan) sont des sites très propices à la transmission (Singhasivanon *et al.*, 1999).

Cambodge

Les opérations de lutte antipaludique débutées en 1951 furent interrompues en 1971 et pratiquement jamais reprises.

La stratification épidémiologique proposée par Denis et Meek (1992) fait ressortir (*Figure 24*) :
- une zone non impaludée autour du Tonlé Sap et sur le cours inférieur du Mékong ;
- une hypo-endémicité en demi-cercle autour de la zone précédente atteignant le golfe de Siam au sud et la frontière Thaï au nord-ouest ;
- une zone méso-endémique couvrant la majorité de l'est et du nord-ouest du pays ;
- des zones hyperendémiques d'altitude, dans les monts Cardamone au sud-ouest et le long des frontières laotiennes et vietnamiennes au sud-est.

Les estimations de Denis et Meek (1992), faisant état de 500 000 cas par an avec 5 000 à 10 000 morts, ne sont pas invraisemblables mais ne reposent sur aucune donnée contrôlée étant donné la déliquescence du service de santé et l'absence d'information sur les zones contrôlées par les Khmers Rouges jusqu'à une date récente. En 1998, l'incidence dépassait 20 ‰ dans le nord-est et le sud-ouest du pays (*Mekong Malaria*, 1999). Au bureau OMS de Phnom Penh, on a estimé en 1999 que dans 979 communes, soit 72,9 % du territoire, il n'y avait pas de transmission ; dans 212 communes, soit 10,5 %, il y avait un risque faible ; dans 244 communes, soit 11,9 %, il y avait un risque moyen et dans 126 communes, soit 4,7 %, il y avait un risque élevé.

Il faut rappeler que c'est au Cambodge que Rodenfeldt et Cervone (*in* Sloof et Verdrager, 1972) ont démontré le rôle d'*An. dirus* et étudié son comportement exophile, alors que *An. minimus* avait pratiquement disparu.

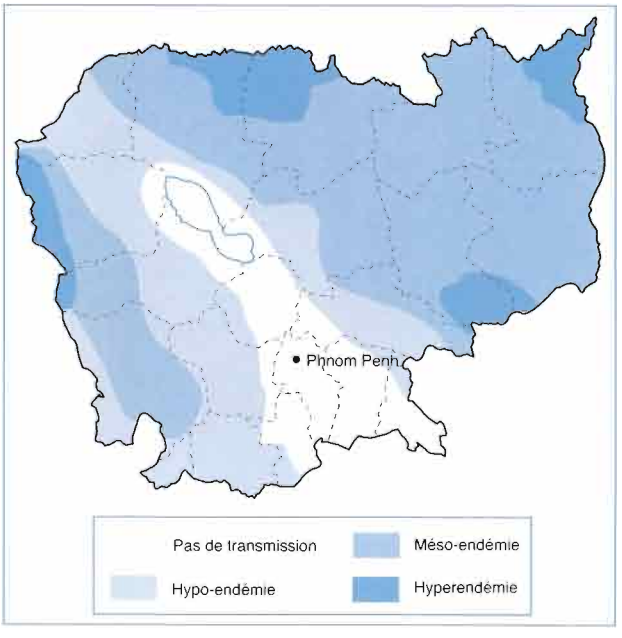


Figure 24. *Niveaux d'endémicité du paludisme au Cambodge (d'après Service antipaludique, ministère de la Santé, Dr Lek Sandi)*

Au Cambodge, lors de la prise de Phnom Penh par les Khmers Rouges, la population fut déportée dans des zones soi-disant de mise en valeur, notamment dans des forêts fortement impaludées. Les déportés privés de médicaments ont subi une véritable hécatombe, et le paludisme est devenu un élément du génocide des Khmers Rouges.

Enfin, autre point d'histoire, la tragédie d'Angkor ; au XVI[e] siècle, cette capitale de l'Empire khmer était entourée de cultures comme toute la plaine du Tonlé Sap ; elle fut abandonnée un siècle plus tard en laissant de merveilleux monuments. Après l'abandon du site suite aux invasions thaï, la forêt aurait envahi les ruines, permettant l'installation d'*An. dirus* et du paludisme, ce qui aurait achevé de chasser les habitants (Verdrager, 1992). Actuellement, il n'y a toujours pas de transmission du paludisme sur le site d'Angkor ni dans la ville voisine de Siem Reap, mais les collines au nord-est de cette ville sont très impaludées (Lek Sandi, comm. pers).

Laos

Petit pays enclavé et pacifique de 237 000 km^2, le Laos n'a pas marqué l'histoire de la lutte antipaludique qui s'est limitée à quelques expérimentations. C'est actuellement un des pays d'Asie les plus touchés par le paludisme qui sévit sur 70 % du territoire (*Figure 23*). On y distingue trois zones qui pourraient servir de base à une stratification :

- la plaine du Mékong, d'une largeur de 30 à 120 km. Habitée par les Lao Loum, voisins des Thaïs, venus de la Chine au X[e] siècle, elle n'est pas impaludée. À l'hôpital de Vientiane, les 400 cas hospitalisés provenaient de quelques localités forestières à l'est de la province. Aucun cas n'était autochtone de la ville (Southammavong, 1997). Un foyer de *P. falciparum* a été décrit dans une zone de rizières enclavées à l'est de Savanakhet, habitée par les Lao Theung (Kobayashi *et al.*, 2000) ; le vecteur suspecté était *An. nivipes* qui n'est connu que comme vecteur de *P. vivax* ; ce cas, épidémiologiquement atypique, demande confirmation ;
- les forêts entre 300 et 1 200 m sont le siège d'un paludisme hyperendémique. Les aborigènes, en particulier les Lao Theung, sont relativement « résistants » à la maladie. Dans la seule province de Luang Prabang, qui groupe 500 000 habitants, le nombre des cas était estimé à plus de 100 000 par an (Sisouphane, comm. pers, 1995). L'incidence dépassait 10 ‰ et même 20 ‰ dans l'ensemble des zones montagneuses ;
- en altitude, au-dessus de 1 200 m, les Hmongs, arrivés de Chine il y a un siècle, sont établis au-dessus de la limite de paludisme, précisément pour éviter ses effets pathogènes auxquels ils sont particulièrement sensibles.

Lao Theung et Hmongs, de par leurs méthodes culturales, sont astreints à de fréquents déplacements et mènent une vie semi-nomade ; leurs habitations secondaires en forêt sont des sites à haut risque de transmission.

Les connaissances sur la faune anophélienne et l'épidémiologie du paludisme au Laos étaient encore insuffisantes en 1998 au dire même des autorités sanitaires (Pholsena, 1992) ; elles se sont améliorées avec le développement du projet (Anonyme, *Mekong Malria*, 1999a).

Viêtnam

Pour une superficie de 335 000 km^2, le Viêtnam compte plus de 70 millions d'habitants. Sa densité de population, supérieure à 200 au km^2, est une des plus élevées de la région.

L'ethnie majoritaire Khin, originaire du nord du pays, a graduellement mis la main sur l'ensemble du Viêtnam actuel dont le sud avait été longtemps rattaché à l'Empire khmer. Les ethnies minoritaires, refoulées dans les régions montagneuses, sont les « pauvres » du pays bien qu'ayant le même statut politique ; comme nous l'avons déjà noté, elles constituent les cibles privilégiées du paludisme.

La dualité plaine saine et collines forestières très impaludées avait été notée par Mathis et Léger (1911), Borel (1926b), Toumanoff (1936) et Farinaud et Prost (1939). Les traitement intradomiciliaires au DDT, appliqués à 23 % du territoire en 1981, se sont réduits à 4 % après l'arrêt de l'aide soviétique. Le nombre de cas, qui était de 135 000 avec 5 120 décès en 1985, a dépassé le million de cas en 1992, sans que toutefois le nombre de morts ait augmenté dans les mêmes proportions. Depuis les dix dernières années, la spirale est à nouveau en régression sérieuse (*Figure 23c*).

La monographie de Phan (1998) note le rôle prééminent d'*An. minimus* dans tout le pays ; des populations de ce moustique, vivant en eau stagnante, près d'Hanoi, appartiennent à l'espèce « A » et, cependant, ne semblent pas impliquées dans la transmission. Le caractère exophile de l'espèce « C » a bien été confirmé par Van Bortel *et al.* (1999). *An. dirus* semble limité au sud de la plaine du fleuve Rouge. *An. sundaicus* n'intéresse que les côtes du sud (sud de Phan Thiet). Le rôle d'*An. jeyporiensis* semble important sur les plateaux du Sud avec un Is de 0,8 % à 0,4 %. *An. subpictus* a été impliqué dans une épidémie de *P. vivax* dans la plaine du fleuve Rouge. Le rôle des nombreux autres vecteurs secondaires demanderait confirmation. Il faut noter qu'*An. pseudowillmori*, du groupe *Maculatus* a été placé par Phan (1998) dans la liste des vecteurs, comme en Thaïlande.

Dans l'ensemble du pays, *P. falciparum* est le parasite dominant sauf dans les deltas du fleuve Rouge et du Mékong où *P. vivax* est l'espèce la plus fréquente.

Une étude réalisée par Marchand *et al.* (1997), dans des villages de la région de Danang qui n'avaient pas été traités depuis quinze ans, a permis de reconstituer un tableau de ce qu'était le paludisme avant l'ère de l'éradication. La zone d'étude de Khanh Phu comptait 1 700 habitants répartis dans 300 maisons. La population se composait pour 5 % de Khins et pour 95 % de ressortissants de la minorité Rac Lay, de niveau économique plus bas bien que vivant dans les mêmes villages. La prévalence variait de 25 % à 45 % chez les Lac Ray et de 6 % à 15 % chez les Khins. L'incidence était de 250 ‰ pour *P. falciparum*, 273 ‰ pour *P. vivax* et 31 ‰ pour *P. malariae*, toutes ethnies confondues. Le pourcentage de cas asymptomatiques était de 90 %

chez les Rac Lay contre 30 % chez les Khins. Les splénomégalies de 70 % dans la tranche de 6 à 15 ans s'abaissaient à 20 % après 16 ans. Les seuils pyrogènes estimés à 200 parasites par mm^3 pour les moins de 1 an, à 800 parasites chez les 2-4 ans et à 12 800 parasites pour les plus de 5 ans, sont remarquablement bas comparés à l'Afrique (Richard *et al.*, 1988b) et, surtout, ils augmentent avec l'âge alors qu'ils diminuent au Congo. Il est bien évident que ces seuils pyrogènes n'ont pas été calculés de la même manière dans les deux cas.

La transmission se fait dans les villages mais surtout dans les huttes de culture comme en Thaïlande (Somboon *et al.*, 1998). Elle est assurée par *An. minimus* et *An. dirus* (probablement espèce « A ») avec des Is respectifs de 3,58 % et 3,8 %. Les autres espèces d'anophèles n'étaient pas infectées. Le taux d'inoculation entomologique se situait entre 50 et 100 piqûres infectées par homme et par an, ce qui est une valeur exceptionnellement élevée, à l'heure actuelle, pour la Région orientale. Dans le même village, les Khins sont 75 % moins exposés au risque palustre que les Rac Lay. Ce projet de Khanh Phu, remarquablement bien planifié et exécuté avec rigueur, donne une bonne idée de ce que pouvait être le paludisme dans la Sous-Région indochinoise avant les opérations d'« éradication », surtout si l'on compare les résultats avec ceux donnés avant 1939 par Farinaud et Prost mentionnés plus haut.

La persistance des vecteurs dans des régions où le paludisme a disparu pose un problème de stratégie de la lutte pour éviter le développement d'épidémies (Verlé *et al.*, 1988).

Chine du Sud

En Chine, le 25e parallèle marque la limite entre la Région paléarctique au nord et la Région orientale au sud, avec des zones de recouvrement dans les provinces du Yunnan, du Guangxi, du Guangdong et d'Hainan. Le caractère oriental est affirmé par la présence d'*An. minimus*, *An. dirus* et *An. jeyporiensis* (Zhou Zu-Jie, 1981), responsables de paludisme à *P. falciparum* alors que le caractère paléarctique est attesté par la présence d'*An. sinensis*, *An. anthropophagus* et *An. kunmingensis*, en général vecteurs du seul *P. vivax*. Les informations sur la Chine du Sud ont été inclues dans *Mekong Malaria* (*Figure 23*).

L'incidence du paludisme atteint 500 ‰ dans la vallée de la Yun River et sur les frontières sud du Yunnan, ainsi qu'à Hainan. Des incidences de 10 ‰ à 100 ‰ ont été relevées sur les limites du Guizhou et du Guangxi. Ailleurs, l'incidence est inférieure à 10 ‰. L'utilisation d'un SIG (Système d'information géographique) a fait ressortir l'importance du problème des frontières (Hu *et al.*, 1998) de part et d'autre desquelles se concentrent les cas de paludisme. La frontière entre la Chine et le Myanmar est celle où le trafic est le plus important alors que les frontières avec le Laos et le Viêtnam sont moins fréquentées (Xu et Liu, 1997). Dans l'île d'Hainan, le paludisme est limité au nord de l'île, habité par les minorités Li et Miao alors que le sud, habité par les Han, est peu ou pas impaludé.

Taiwan

À Taiwan, le paludisme a été éradiqué au début des années 1950. Il était transmis par *An. minimus* (Chang *et al.*, 1950), disparu de l'île au début des années 1950, tout comme à Hong-Kong d'où il avait été décrit. Les résultats obtenus avant 1950 ont été colligés par Chow *et al.* (1950) ; ils faisaient état d'Is de 0,8 %, 1,9 % et 2,3 % respectivement pour *An. sinensis*, *An. tesselatus* et *An. splendidus* qui ne sont pourtant pas considérés comme vecteurs très efficaces. La plus grande prudence s'impose dans la prise en compte de ces données anciennes. La présence d'*An. sundaicus* est discutable de même que les taux d'infection de 0,45 % rapportés chez *An. maculatus*.

Japon

Seules quelques îles de l'archipel des Ryukyu, au sud du Japon, hébergent *An. minimus* (Tsuda *et al.*, 1999) et peuvent être considérées comme faisant partie de la Région orientale. Le paludisme ayant été éradiqué du Japon dès la fin de la Seconde Guerre mondiale, ces observations n'ont qu'un intérêt académique.

Il faut cependant rappeler une épidémie de *P. vivax* provoquée en 1945 par *An. saperoi* parmi les gens qui s'étaient réfugiés en forêt pour fuir les zones de combats (Ichiro Miyagi , comm. pers.).

On a également relevé des épidémies dues à *P. vivax* et *P. falciparum* chez les combattants retour des théâtres d'opérations en 1945 (600 000 cas).

Épidémiologie du paludisme dans la Sous-Région malayo-indonésienne

Caractères généraux

La Sous-Région malayo-indonésienne constitue l'extrémité ouest de la Région orientale. Tant du point de vue des vecteurs que de l'épidémiologie du paludisme, elle est nettement distincte de la Région australasienne. À l'exception de la péninsule Malaise, la sous-région est totalement insulaire. Elle comporte plus de 10 000 îles dont les plus grandes sont Bornéo (750 000 km^2), suivie de Sumatra (430 000 km^2), Célèbes (Sulawesi) (189 000 km^2), Java (130 000 km^2), Luzon (108 000 km^2), Mindanao (99 000 km^2)... alors que des milliers d'autres ne dépassent pas quelques km^2. Six États se partagent la sous-région : l'Indonésie, le Brunei, le Timor oriental, les Philippines, la Malaysia et Singapour.

Le climat de la sous-région est uniformément tropical. Le principal facteur de variation apériodique est lié à *El Niño Southern Oscillation* (ENSO) qui provoque des sécheresses accompagnées d'incendies de forêts en Indonésie ou des inondations catastrophiques suivant les années. La végétation primaire était la forêt tropicale dont la superficie diminue comme une peau de chagrin comme dans toute l'Asie du Sud-Est face au forestage et au développement des cultures.

Tableau III. Les anophèles vecteurs (confirmés ou secondaires) dans les systèmes insulaires d'Asie du Sud-Est.

Espèces d'anophèles	Malaisie péninsulaire	Bornéo		Indonésie				Timor oriental	Philippines
		Malaysia Sarawak Sabah	Indonésie Kalimantan	Sumatra	Jav Bali	Sulawesi	Îles orientales		
An. aconitus				+	+			+	
An. annularis								+	
An. balabacensis		+	+						+
An. barbirostris						+		+	
An. campestris	+								
An. dirus B	+								
An. donaldi		+	+						
An. flavirostris		+							+
An. letifer	+								
An. leucosphyrus		+	+	+					
An. litoralis									+
An. ludlowi						+			
An. maculatus	+			+				+	
An. mangyanus									+
An. sinensis (gr.)						+			
An. subpictus				+	+	+	+	+	
An sundaicus (complexe)	+		+	+	+	+	+	+	
An. tesselatus								+	
An. vagus								+	

La fragmentation insulaire est un phénomène récent et la plupart des îles ont été reliées entre elles au cours de l'histoire géologique récente. L'insularité se traduit par une forte diversification des espèces animales et végétales. Chaque île ou groupe d'îles se caractérise par la présence de vecteurs bien déterminés (*Tableau III*). Le seul anophèle présent dans toute la sous-région (sauf aux Philippines) est *An. sundaicus* ou plutôt le complexe *Sundaicus*. Les différentes formes sont associées à des degrés d'endémicité différents, de l'hyper- à l'hypo-endémie.

Les campagnes de lutte de la deuxième moitié du siècle ont considérablement modifié la situation du paludisme aux Philippines, en Malaysia et, à un degré moindre, à Java et à Bali. Les autres îles de l'Indonésie n'ont que peu ou pas bénéficié de mesures de lutte antivectorielle.

Cas particulier de chaque État

Malaysia

La Malaysia se compose d'une partie continentale, la Malaisie péninsulaire, et des provinces de Sarawak et de Sabah, au nord de l'île de Bornéo.

Avant le début des opérations d'« éradication » en 1967, on estimait à 300 000 le nombre annuel de cas de paludisme en Malaisie péninsulaire. Ce nombre, qui avait beaucoup diminué suite aux désinsectisations domiciliaires dans la péninsule comme dans le Sarawak et le Sabah, a ensuite augmenté à partir de 1979 après l'arrêt des traitements, pour culminer en 1981 dans la province du Sabah. Puis la courbe s'est abaissée à partir de 1983 (Chooi, 1985) (*Tableau IV*). En 1990, l'incidence moyenne était de

Tableau IV. Évolution de l'incidence du paludisme de 1979 à 1983 en Malaysia (*in* Chooi Chin Khoon, 1985).

Année	Sabah	Sarawak	Péninsule	Total
1979	33 320	1 086	10 540	44 946
1980	34 600	766	9 000	44 366
1981	50 035	745	8 600	59 380
1982	30 650	956	12 400	44 006
1983	11 300	850	10 060	22 210

2,27 ‰ (Lim, 1992) ; 69 % de ces cas provenaient du Sabah, 27 % de la Péninsule et 2,5 % de Sarawak. La mortalité palustre était seulement de 64 décès par an. Les infections étaient dues pour les deux tiers à *P. falciparum* et pour un tiers à *P. vivax*. Enfin, il faut signaler, pour la petite histoire, la détérioration accélérée des toits de palme après les pulvérisations de DDT. Ce produit entraîne la disparition d'un chalcidien hyperparasite de la pyrale *Herculia migrivitta* qui peut alors se multiplier sans limitation car elle vit dans les tiges herbacées de la toiture à l'abri de l'insecticide. Le malathion tue la chenille et son parasite, et la longévité de la toiture n'est pas diminuée (Thevasagayam *et al.*, 1978), restaurant de ce fait la confiance dans les équipes sanitaires.

Dans la péninsule en 1997 (Rahman *et al.*, 1997), l'incidence variait de 1,5 ‰ à 4,5 ‰ suivant les districts, avec une létalité de 0,9 ‰ à 2,7 ‰ des cas confirmés (Mak *et al.*, 1992). Dans les régions forestières de l'intérieur, la prévalence était de 25 % chez les Orang Asli, 25 % chez les coupeurs de bois et seulement 2 % chez les fonctionnaires, objectivant la réalité d'un vrai paludisme forestier (Rahman *et al.*, 1998). L'étude des Orang Asli, ethnie seminomade aux habitations rudimentaires, avait montré dès 1972 (Bolton, 1972) la différence de prévalence, confirmée sérologiquement (Mak *et al.*, 1987), entre ces aborigènes et les Malais des villages voisins. De plus, les traitements intradomiciliaires étaient rendus impossibles par l'absence de murs chez les Orang Asli.

À partir de la côte de Malaisie, s'échelonnent une succession de vecteurs d'*An. sundaicus* dans les eaux saumâtres, à *An. campestris* et *An. letifer* dans les plaines côtières puis *An. maculatus* dans l'intérieur avec des Is de 0,4 % à 5 % (Loong *et al.*, 1988). *An. dirus* sp. B, espèce forestière, est limitée à la frontière Thai (Sandosham, 1970) (*Figure 25*).

Dans la province de Sarawak (Rahman, 1982), en dehors du paludisme côtier à *An. sundaicus*, la prévalence est très faible car le vecteur de l'intérieur, *An. donaldi*, est peu performant. Les quelques km^2 de Brunei sont enclavés dans le Sarawak sans caractères particuliers. Le Sabah est, au contraire, la province la plus impaludée ; *An. balabacensis*, avec un Is de 2 %, entretient un paludisme méso- ou hyperendémique stable. Dans l'est de la province, il est associé à *An. flavirostris*, vecteur des Philippines (Hii *et al.*, 1988a); à l'ouest il est sympatrique d'*An. leucosphyrus* et les deux espèces se chevauchent suivant un axe nord-sud sur toute l'île de Bornéo (Harbach *et al.*, 1987a).

Les recherches sur le paludisme simien se sont surtout déroulées dans la péninsule (Warren *et al.*, 1970).

Il semble que le paludisme ait été éradiqué de l'île de Singapour et de Brunei. Nous n'ouvrirons pas une rubrique pour ces États.

Indonésie

En Indonésie, on estime à 5 millions le nombre de personnes à risque, dont 700 000 à Java et Bali, ce qui est relativement modeste pour une population de plus de 200 millions de personnes. La majorité des sujets à risque habitent les zones de transmigrations de Kalimantan et d'Irian Jaya. Actuellement, 60 % de la population des *Outer Islands* seraient médicalement protégés (Arbani, 1992).

Java et Bali

La population des deux îles est passée de 59,3 millions en 1963 à 105,6 millions en 1986. Ces deux îles étaient incluses dans les programmes d'éradication de 1958 à 1975. En 1963, l'incidence était descendue à 1,5 ‰ ; après la suppression des aspersions, elle a augmenté jusqu'à 49 ‰ en 1980 puis est redescendue à 2,4 ‰ en 1986. Le nombre des cas, de 5 800 en 1963, était monté à 346 000 en 1973 pour redescendre à 20 000 en 1986. Sur les côtes, sévissait un paludisme côtier à *An. sundaicus*, naguère hyperendémique, alors que *An. aconitus* était le vecteur dans les rizières de l'intérieur (Soekimo *et al.*, 1983 ; Atmosoedjono

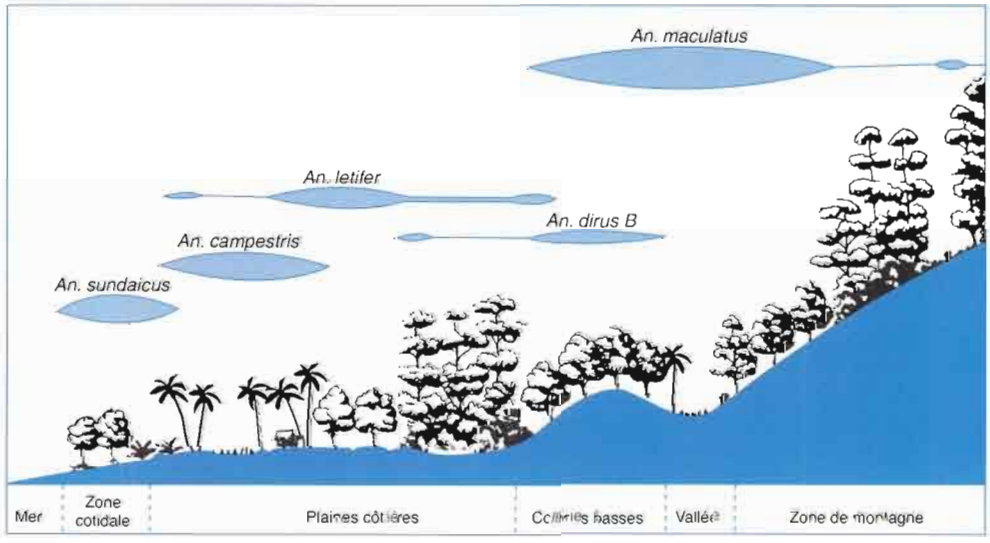


Figure 25. *Distribution et abondance des vecteurs du paludisme dans les différentes zones écologiques de Malaisie péninsulaire (d'après Sandersham, 1970).*

in Takken *et al.*, 1990). De nombreuses tentatives de lutte par aménagement de l'environnement ont été exécutées dans le passé par Swellengrebel avec un certain succès (*in* Takken *et al.*, 1990). Les essais de zooprophylaxies à Java n'ont pas été concluants (Kimowardoyo et Supalin, 1986).

Sumatra

Il y a peu d'informations épidémiologiques sur cette île dans laquelle *An. sundaicus* et *An. aconitus* sont les deux vecteurs, respectivement sur les côtes et à l'intérieur (Arbani, 1992 ; Cross *et al.*, 1976 ; Kambara et Paimjactun, 1983).

Kalimantan

Dans cette partie méridionale de l'île de Bornéo, *An. balabacensis* à l'est et *An. leucosphyrus* à l'ouest sont les deux vecteurs avec des Is respectifs de 1,3 % et de 1,2 % (Harbach *et al.*, 1987a). *An. sundaicus* transmet le long des côtes. La présence de ces « bons » vecteurs devrait entraîner une transmission élevée. Mais, dans l'ouest de Kalimantan, la prévalence est très faible, autour de 2,8 % pour chaque parasite (Cross *et al.*, 1976). Toutefois, les Javanais, installés à Kalimantan dans le cadre de la transmigration, semblent payer un lourd tribut au paludisme. Il est actuellement difficile de faire une synthèse de la situation dans cette grande île.

Sulawesi

Dans le sud-ouest de cette île, la transmission par *An. sundaicus* se manifestait en juillet-août avec un Is de 0,09 %, alors qu'*An. subpictus*, très abondant, ne semblait pas vecteur (Collins *et al.*, 1979). Dans le sud, des prévalences parasitaires de 15 % à 32 % ont été observées par Cross *et al.* (1972) et Partono *et al.* (1972). *An. barbirostris*, vecteur de la filariose de Bancroft (*in* Lien *et al.*, 1977), n'a pas été trouvé vecteur de paludisme. Ces informations épidémiologiques restent très ponctuelles. Dans le centre, dans la vallée de Palu, les prévalences étaient très faibles, de 3 % à 6 % avec un nombre similaire de *P. vivax* et de *P. falciparum* (Cross *et al.*, 1975).

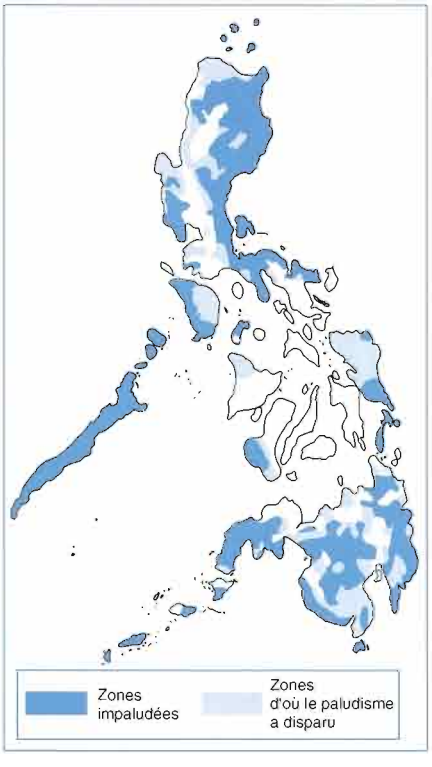


Figure 26. *Zones impaludées aux Philippines (d'après Salazar* et al., *1988).*

Lombok, Soembava, Soemba, Florès, Timor occidental

Le chapelet des principales petites îles de la Sonde (*Outer Islands*), dont nous ne citons que les principales, reste peu connu en ce qui concerne le paludisme et les informations semblent contradictoires. Le nombre annuel de cas variait de 50 000 à 80 000 de 1966 à 1973 (OMS, 1983). Dans la partie occidentale de Timor, *An. subpictus* était infecté alors qu'aucun sporozoïte n'était rapporté pour les autres espèces (Lien *et al.*, 1975). Dans l'île de Florès (Lee *et al.*, 1983) où des prévalences de 77 % ont été enregistrées chez les enfants et de 20 % chez les adultes, les deux seuls vecteurs étaient *An. subpictus* et *An. barbirostris* avec des infections de glandes salivaires respectivement de 3 et 2/275 et 1/126, ce qui paraît peu cohérent. Les informations sur les autres îles seraient à rechercher dans les rapports locaux.

Timor oriental

Le Timor oriental, indépendant depuis mai 2002, est l'île qui a été la mieux prospectée de la région. De 1966 à 1973, le nombre annuel des cas variait de 50 000 à 80 000 (OMS, 1983). D'après les travaux des auteurs portugais, la prévalence parasitaire était de 46 % (chez les enfants) au-dessous de 100 m d'altitude, de 34 % entre 100 et 500 m et inférieure à 1 % au-dessus de 500 m (Azevedo *et al.*, 1958a et 1958b). Les vecteurs étaient *An. sundaicus* et *An. barbirostris*.

Philippines

Le paludisme est endémique dans soixante-douze des soixante-quinze provinces du pays (Asinas, 1992). La morbidité palustre, de 1000 pour 100 000 en 1946, était tombée à 67 pour 100 000 en 1971 (Cabrera etArambulo, 1977) après les campagnes de lutte, avant de remonter à 202 pour 100 000 en 1984. La mortalité palustre de 91 pour 100 000 en 1946 était tombée à 1,6 pour 100 000 en 1989 et le paludisme n'entre plus actuellement dans les dix principales causes de mortalité (*Figure 26*).

Le ratio *P. falciparum/P. vivax* est de 65 %. À l'hôpital de Manille, sur 1 000 lames positives, on relève 56 % de *P. falciparum*, 38 % de *P. vivax* et 0,1 % de *P. malariae* (Salazar, 1989). Sur 562 cas de *P. falciparum*, on a identifié 40 cas pernicieux, soit 8 % (Alcantara *et al.*, 1982).

À Palawan, l'île dans laquelle *An. balacensis* est l'espèce dominante, 90 % de la population présentaient du paludisme actif ou asymptomatique. À Mindoro, on avait enregistré une prévalence de 22 % et au nord de Luzon de 8 %. Le paludisme était hypo-endémique sur les plaines côtières et méso-endémique dans les collines et les piémonts, sites de développement d'*An. flavirostris*, principal vecteur

du pays. Cette espèce colonisait aussi les canaux d'irrigation des rizières. Il n'y avait pas de transmission dans les agglomérations, milieu impropre au développement d'*An. flavirostris*. Dans l'île de Mindoro, la prévalence chez les enfants était de 7 % à 13 % contre 3 % à 4 % chez les adultes. On y dénombrait 2,8 % de *P. falciparum*, 4,3 % de *P. vivax* et 0,7 % de *P. malariae* (Smrkovski *et al.*, 1982).

À Sulu et au sud de Mindanao, en l'absence des vecteurs principaux, il y avait quelques cas provoqués par *An. litoralis* (Cabrera *et al.*, 1970).

À Palawan, le paludisme était méso- ou hyperendémique dans certains villages. Il n'est pas impossible qu'*An. balabacensis* y soit vecteur d'un *Plasmodium* de singe (Miyagi, 1973).

La baisse spectaculaire de l'endémie palustre aux Philippines est un très bon exemple du succès des opérations de lutte même si l'éradication n'a pas été atteinte.

Épidémiologie du paludisme dans la Sous-Région indopakistanaise

Caractères généraux de la sous-région

Pour les biogéographes, cette sous-région s'étend depuis la barrière de l'Hindu Kush, en Afghanistan, à l'ouest, jusqu'au delta du Brahmapoutre en Inde à l'est. Elle englobe l'Inde (sauf le nord-est), le Népal (partie ouest), le Sri Lanka (ex-Ceylan), les Maldives, le Pakistan et l'Afghanistan à l'est de l'Hindu Kush.

Les bassins alluviaux du Gange et de l'Indus s'étendent entre l'Himalaya et le plateau du Deccan au sud. Ce dernier est relevé à l'ouest (Western Ghats), à l'est (Eastern Ghats) et au nord (Madhya Pradesh). L'île de Ceylan a un relief collinaire qui dépasse les 2 000 m au sud. Les Maldives sont des îlots plats et sableux à l'ouest de Sri Lanka.

Toute la sous-région est sous l'influence de la mousson du Sud-Ouest qui provoque des précipitations estivales de juin à septembre. La mousson du Nord-Est sévit en décembre sur la côte est du Deccan et le nord du Sri Lanka. La pluviométrie est très irrégulière d'une année à l'autre. Le phénomène météorologique de l'ENSO, qui modifie la température des masses océaniques équatoriales du Pacifique et de l'océan Indien, a une très grande influence sur le climat du Sud-Est asiatique (Bouma, 1995). Durant les années d'El Niño, les précipitations sont généralement déficitaires dans le sous-continent indien, alors qu'elles sont souvent excédentaires au cours des années intermédiaires sous l'influence de la Niña (*voir la partie* « Dynamique spatiotemporelle du paludisme »).

En dehors de ces phénomènes périodiques mais irréguliers, on observe la présence d'une zone sèche (moins de 250 mm de pluies) dans le sud de la vallée de l'Indus et les régions voisines du Baluchistan, au Pakistan, et du Rajasthan ainsi que du Gujarat en Inde. Les pentes de l'Himalaya et de l'Hindu Kush sont très arrosées (plus de 5 000 mm à Darjeeling) et la plaine du Gange reçoit plus de 1 000 mm d'eau. Sur les plateaux du Deccan, les pentes occidentales reçoivent beaucoup plus de pluies que les pentes orientales. Sur les Nilgiris dans les Western Ghats, la face ouest reçoit plus de 4 000 mm de pluie contre moins de 1 000 mm sur la face est (Russel et Jacob, 1942). Au Sri Lanka (Dewit *et al.*, 1994) la partie humide, avec plus de 2 500 mm par an, dans le sud-ouest se différencie de la partie sèche du nord et de l'est où les précipitations sont inférieures à 2 000 mm. Cette répartition des pluies joue un rôle capital dans l'incidence du paludisme et la genèse des épidémies.

Considérant que le paludisme présentait de nouvelles caractéristiques lors de son retour après la période d'éradication, Pattanayak *et al.* (1994) et Sharma (1996) en ont regroupé les différentes formes en cinq paradigmes : paludisme tribal, rural, urbain, industriel et frontalier. Cette classification reste essentiellement descriptive.

Trois éléments marquent l'épidémiologie du paludisme dans la sous-région : le **paludisme tribal**, les **épidémies** et le **paludisme urbain**. À cela, il faut ajouter les variations de la balance entre *P. vivax* et *P. falciparum* pour lesquelles une explication a été recherchée dans les variations climatiques.

Balance vivax-falciparum et hémoglobinopathies

Kondrashin (1992) avait classé la région en zones à *P. vivax* dominant, avec ou sans déficiences en G6PD, zones à *P. falciparum* dominant et zones dans lesquelles *P. malariae* était présent.

P. falciparum présente en général un pic pendant et à la fin de la mousson (juin-novembre) alors que *P. vivax* présente le même pic mais se double d'un second pic, au printemps (février-mai) pendant lequel se produisent les rechutes. Leur taux peut atteindre 60 % (Viswanathan, 1945). Au cours des trente dernières années et en particulier après l'arrêt du programme d'éradication en Inde, on a observé une augmentation du ratio *P. falciparum versus P. vivax* et une diminution des zones considérées comme libres de paludisme (*malaria free*). Le pourcentage de *P. falciparum* atteignait 70 % dans les États d'Haryana (Choudhury et Gosh, 1982 ; Choudhury *et al.*, 1983), du West Bengale (Ghosh *et al.*, 1985) et d'Utar Pradesh (Chandrahas et Sharma, 1983). Les Is d'*An. culicifacies* et d'*An. fluviatilis* dépassaient 6 % en novembre.

La superficie des zones sans paludisme s'est fortement contractée au nord du Pakistan et sur la frontière nord de l'Afghanistan ainsi que le montre la comparaison de la carte de Christophers (1927) (*in* Hehir, 1927) avec celle de Jaffar (1991 *in* Bouma, 1995). Au Punjab, Pakistan, de 1970 à 1975, on relevait dix-sept *P. vivax* pour un *P. falciparum* ; en 1984, il y avait un *P. vivax* pour cinquante *P. falciparum* (Strickland *et al.*, 1987). Dans le même pays, le nombre de *P. falciparum* est passé de quelques centaines en 1983 à 25 000 en 1990 (Bouma *et al.*, 1996a).

D'après Bouma *et al.* (1994), cette « montée » de *P. falciparum* pourrait être due à l'allongement de la saison de transmission, suite à une augmentation de la température de novembre pendant sept années consécutives dans le NWFP (*North West Frontier Province*) du Pakistan. En effet, de 1984 à 1990, la température de novembre a toujours été supérieure à 17,5 °C. Des températures également élevées avaient été observées de 1971 à 1974 et s'étaient accompagnées d'une augmentation du paludisme.

Les températures de novembre depuis 1887 ont augmenté de 16 °C à 18 °C alors que l'augmentation générale pour l'hémisphère nord n'a été que de 0,5 °C. Les rapports entre ces augmentations étalées sur plus d'un siècle et le phénomène plus récent du réchauffement planétaire (*global warming*) demandent à être approfondis.

Divers auteurs ont recherché dans l'immunité et la fréquence des hémoglobinopathies des explications aux variations *P. falciparum-P. vivax* mais elles ne sont pas convaincantes.

Strickland *et al.* (1988) distinguent une forte immunité durable de la communauté vis-à-vis de *P. vivax* alors que l'immunité contre *P. falciparum* reste faible et ne persiste pas d'une année à l'autre, à la différence de l'Afrique. Ces observations rejoignent celles de Cox (1984) citées plus haut.

L'haplotype HbS Arabie-Inde de l'hémoglobine S se trouve dans les oasis de l'ouest de l'Arabie et chez les *Tribes* de l'Inde (Nagel et Fleming, 1992). Le pourcentage de sujets Hb AS serait de 30 % dans les *Tribes*. Dans les Nilgiris du Tamil Nadu, la fréquence de Hb AS était supérieure à 37 % et atteignait même 47 % chez les grands enfants (Ramasamy *et al.*, 1997) ; cette fréquence anormalement élevée serait due à une épidémie qui, au début du siècle, aurait éliminé les HbAA. Mais cette hypothèse demande confirmation.

Les relations des α-thalassémies (Modiano *et al.*, 1991) avec le paludisme restent à démontrer. Ces hémoglobinopathies auraient une fréquence moindre dans les tribus.

Chez les Naga, peuple de l'extrémité orientale de l'Inde, on a observé une absence totale de sujets Duffy-négatifs (Kar *et al.*, 1992).

Les déficiences en G6PD (Kar *et al.*, 1992) sont plus fréquentes chez les Aborigènes que chez les Hindous dans l'Andhra Pradesh. Elles ont touché plus sérieusement les Cingalais que les Tamul au Sri Lanka. Chez les Gonds du Madhya Pradesh, la déficience en G6PD a été corrélée avec le paludisme (Thakur et Verma, 1992). Les relations entre ces phénomènes restent mal définies malgré l'abondance de la littérature et comportent plus d'hypothèses que de faits démontrés.

Épidémies

Les épidémies de paludisme font partie de l'histoire du sous-continent indien (Bouma, 1995). Elles présentent ou plutôt présentaient un caractère cyclique avant que ne soient lancés les programmes de lutte antipaludique dans les années 1950. Elles étaient provoquées par des variations climatiques qui modifiaient les conditions de transmission du parasite et du développement de l'immunité (Macdonald, 1953). À cela s'ajoutaient les variations de l'espérance de vie, de l'anthropophilie et de la densité des vecteurs (Onori et Grab, 1980). Des changements dans les aires de distribution des vecteurs ont également pu résulter de variations climatiques (Zulueta, 1987).

Les deux grandes zones où se produisaient les épidémies sont le Punjab pakistanais et les États voisins de l'Inde, d'une part, et le Sri Lanka, d'autre part. Dans la première, elles étaient provoquées par un excédent pluviométrique, dans la seconde, par un déficit de précipitations.

Le premier épisode épidémique historiquement relaté se situait au Punjab en 1908. Avant la partition de l'Empire des Indes, le Punjab s'étendait sur les États d'Haryana, d'Himachal Pradesh et une partie de l'Uttar Pradesh en Inde, ainsi que sur le Punjab au Pakistan. L'épidémie provoqua 300 000 décès par paludisme (Christophers, 1911). D'autres épisodes, moins sévères, se produisirent jusqu'en 1940 (Yacob et Swaroop, 1944 et 1945). La mise en œuvre des traitements intradomiciliaires en 1958 arrêta les déferlements épidémiques.

Il faut attendre la réémergence du paludisme (Mathur *et al.*, 1992) pour observer à nouveau en 1994 une épidémie sérieuse dans la partie semi-désertique du Rajasthan, où elle provoqua 4 000 morts. Elle se déclencha après de très fortes pluies succédant à une période sèche ; les habitants démunis d'immunité payèrent alors un lourd tribut au paludisme cérébral (Kochar *et al.*, 1997). D'après l'OMS (1994), la mortalité aurait été très inférieure aux valeurs rapportées. Toutes ces épidémies sont liées à des précipitations excédentaires pendant la mousson, souvent en rapport avec l'ENSO. C'est au cours de ces années pluvieuses succédant à une année sèche que se déclenchaient les épidémies dans le Punjab. C'est ainsi que dix sur seize épidémies de cette région se sont produites au cours d'années qui ont succédé à des épisodes d'El Niño. Les six autres se sont produites pendant des années de la Niña également excédentaires en pluies (Bouma et Van der Kaay, 1994 ; Bourma, 1995).

Il faut noter que le développement de l'irrigation dans les vallées de l'Indus et de ses affluents, en changeant le rythme de production des anophèles, a beaucoup diminué les risques épidémiques tout en augmentant le risque endémique.

Au Sri Lanka, les épidémies se produisaient dans les zones « sèches » du nord et de l'est et durant les années de précipitations déficitaires. Les rivières cessaient alors de couler et le lit des cours d'eau était jonché de mares résiduelles, très productives en *An. culicifacies* E. Neuf sur seize épidémies du début du siècle se sont produites durant des années sèches à El Niño (Bouma et Van der Kaay, 1994). La construction de barrages, notamment à Victoria, a provoqué un abaissement de l'écoulement des cours d'eau qui a entraîné des épidémies plus limitées (Wijesundera, 1988). Toutes

les épidémies ne semblent pourtant pas liées à des facteurs météorologiques. Au Sri Lanka, l'épidémie de 1964 qui a provoqué plusieurs millions de cas a suivi l'arrêt des aspersions ; comme seul *P. vivax* était concerné, il n'y a pratiquement pas eu de mortalité.

L'épidémie de 1967 au Punjab, qui a touché 790 000 personnes, s'est déroulée à la suite d'une inondation et a probablement été amplifiée par le développement de la résistance des vecteurs au DDT. En 1967, à Karachi, Pakistan, ville alors non traitée par les insecticides, une épidémie a touché 400 000 personnes. Farid (1974) l'avait attribuée à l'arrivée massive de réfugiés.

La prévention des épidémies, pierre angulaire de la prévention du paludisme, passe par une connaissance parfaite des événements qui les ont provoquées pour évaluer correctement les risques. C'est pourquoi nous nous sommes étendus sur le cas de la Sous-Région indopakistanaise.

Paludisme tribal

Nous avons traité plus haut le problème du paludisme dans les minorités ethniques de la Région orientale. Les *Tribes* sont en Inde des groupes d'Aborigènes qui se sont maintenus après l'invasion des Indo-Européens, invasion qui avait pourtant provoqué un fort brassage de populations en particulier dans le sud du pays. Ces autochtones pratiquent des religions animistes ou chrétiennes et sont hors caste. Ils vivent souvent dans un état d'extrême pauvreté, ne participent guère à la vie économique du pays et n'ont pas de protection sociale.

Perry (1914) dans les Jeypore Hills de l'Orissa, et Russel et Jacob (1942) dans les Nilgiris du Tamul Nadu, avaient déjà attiré l'attention sur la haute endémicité du paludisme dans les populations tribales cantonnées dans des régions collinaires où le vecteur était *An. fluviatilis*. Les États du Nord-Est, où les vecteurs sont *An. minimus* et *An. dirus*, évoqués plus haut sont peuplés par une majorité d'autochtones issus de *Tribes*.

On a peu parlé du paludisme tribal pendant la période de l'éradication basée sur une stratégie uniforme mais, depuis la recrudescence de la maladie, l'accent a été mis sur le cas particulier de ces tribus. Actuellement, le paludisme tribal constituerait plus de 30 % de l'ensemble des cas en Inde, bien qu'il n'intéresse que 12 % de la population.

Dans le district de Koraput, dans l'Orissa, qui compte 0,36 % de la population de l'Inde, on recense 2 % à 3 % de l'ensemble des cas de paludisme et 6 % à 9 % des cas de *P. falciparum*, soit 300 000 cas avec 80 morts par an (Rajagopalan *et al.*, 1990) ; 66 % des enfants étaient impaludés (Das *et al.*, 1989). Venkat Rao (1949) opposait le plateau hyperendémique avec *An. fluviatilis* à la plaine hypo-endémique ou saine, domaine d'*An. annularis* et d'*An. philippinensis*. Soixante-dix pour cent des cas étaient asymptomatiques et permettaient la constitution d'un réservoir de *P. falciparum*. Viswanathan (1951) avait réintroduit la notion de seuil pyrogénique lié à l'immunité. Cette immunité, qui confère une « résistance » des aborigènes à la maladie, avait déjà été observée par Perry (1914) dans l'Orissa. Avec le développement de l'irrigation, *An. annularis* est devenu un vecteur efficace de paludisme dans cet État (Dash *et al.*, 1982). Chez les Gonds du Madhya Pradesh, Singh *et al.* (1998) avaient constaté l'absence de mortalité et un seul avortement dans un groupe de quatre-vingt-seize femmes enceintes infectées par *P. falciparum*.

La situation des Nilgiris avait été décrite depuis 1942 par Russel et Jacob ; ils proposaient une stratification altitudinale avec la présence d'une **zone hyperendémique** entre 300 et 1 200 m, limite du vecteur *An. fluviatilis*, mais ne prenaient pas en compte l'aspect ethnique. On a souvent associé avec raison le paludisme tribal à la forêt où *An. fluviatilis* est un des vecteurs. Mais, dans certaines régions du Madhya Pradesh, *An. culicifacies* peut jouer le rôle principal.

L'accès aux soins des *Tribes* est limité par le petit nombre de centres de santé et par le désintérêt de ces populations pour la médecine moderne. Leur accueil dans les centres de santé tenus par des Hindous de culture totalement différente est un problème à peine mentionné.

Paludisme urbain

Le paludisme est absent de la plupart des villes du Sud-Est asiatique qui n'ont jamais été traitées durant les programmes d'éradication. L'exception provient du sous-continent indien où l'on décrit depuis le début du siècle un paludisme urbain lié à l'approvisionnement et au stockage de l'eau, dans des puits ou des citernes, très favorables au développement d'*An. stephensi*.

Les populations de cet anophèle, qui sont, en général, stables au cours de l'année, présentent un Is voisin de 1 % (Das *et al.*, 1979). À Salem, Tamil Nadu, l'autre espèce constamment présente dans les puits est *An. subpictus* (forme d'eau douce) qui est très abondante mais jamais infectée (Batra *et al.*, 1979b).

Le paludisme urbain a été signalé dans la plupart des villes du Deccan (Madras, Madurai, Salem, Bangalore, etc.) ainsi qu'à Calcutta et à Delhi. Il sévit dans des villes alors que la campagne environnante n'est pas impaludée, ce qui lui donne un caractère particulier.

Il faut noter l'exception de Pondichéry où il n'y a pas de paludisme urbain car les larves d'*An. stephensi* sont parasitées par le champignon *Nosema algerae* (Menon et Rajagopalan, 1979). Dans la ville voisine de Salem où les larves ne sont pas parasitées, la prévalence du paludisme est importante.

L'abondante littérature sur ce sujet aboutit à des conclusions quasi univoques.

Paludisme dans les divers États

Le Népal, le Bangladesh et l'Inde du Nord-Est étant traités avec la Sous-Région indochinoise, nous retiendrons donc dans la Sous-Région indopakistanaise, l'Inde (à

l'ouest du Brahmapoutre), le Pakistan, l'Afghanistan (à l'est de l'Hindu Kush), le Sri Lanka et les Maldives.

Avant la Seconde Guerre mondiale, on estimait le nombre annuel de cas de paludisme dans l'Empire des Indes à 75 millions mais, à cette époque, l'Inde était réunie au Pakistan, au Bangladesh et au Sri Lanka et l'ensemble comptait moins de 400 millions d'habitants. Toutes les anciennes statistiques doivent donc être revues en fonction de la croissance démographique (1 milliard d'habitants pour l'Inde seule en l'an 2000) et des remaniements des frontières.

Tableau V. Nombre de cas de paludisme en Inde de 1961 à 1986. Le pic de 1976 marque l'arrêt du programme d'éradication (d'après les statistiques du NMEP d'Inde).

1961	49 000 cas
1965	100 000 cas
1971	1 300 000 cas
1976	6 160 000 cas
1982	2 160 000 cas
1986	1 765 000 cas

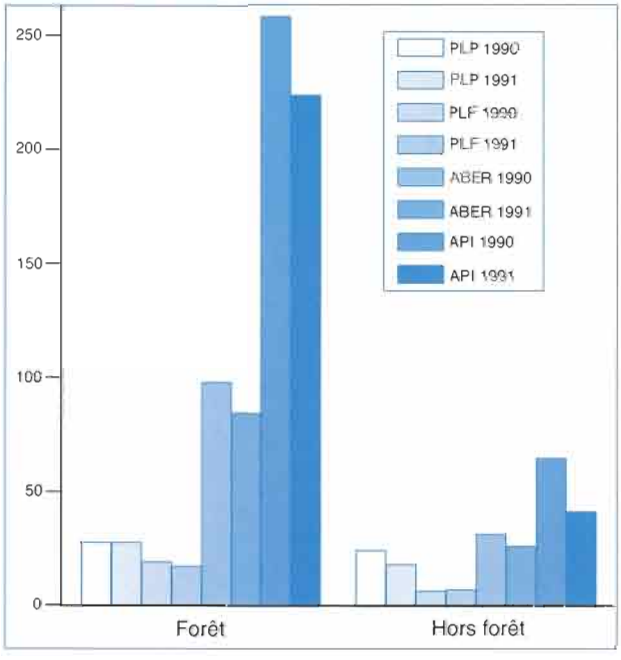


Figure 27. *Situation épidémiologique du paludisme dans les villes de forêt et hors forêt en 1990 et 1991, dans le Madhya Pradesh, Inde (d'après Singh* et al., *1996).*
PLP : pourcentage de lames examinées positives ;
PLF : pourcentage de lames examinées positives pour P. falciparum ;
ABER : pourcentage annuel d'examens de sang ;
API : taux annuel d'incidence parasitaire.

Inde

Les statistiques de NMEP (*National Malaria Eradication Programme*) d'Inde ne fournissent actuellement que des données globales d'après lesquelles il est impossible de séparer les États du nord-est de l'ensemble de l'Inde. Ce Programme, mis en route en 1958, fut remanié en un Programme de Lutte en 1975, en fonction de la demande de révision des stratégies antipaludiques formulée par le 14e Comité d'Experts de l'OMS (1974). Les traitements insecticides n'étaient alors plus appliqués que là où ils étaient justifiés par des raisons épidémiologiques et/ou stratégiques.

Le *Tableau V* indique le nombre de cas déclarés par le NMEP. 1961 a été l'année où le moins de cas ont été déclarés. On pensait alors que l'éradication était en bonne voie. 1971 a marqué une reprise de la transmission suite à la résistance au DDT d'*An. culicifacies* et *An. stephensi*. 1976 a été marqué par une véritable épidémie de post-éradication à la suite de l'arrêt ou de la réduction des traitements insecticides. Puis la courbe des incidences s'est mise à décroître avec l'application des mesures de lutte actuelles (*Tableau V*).

Il faut noter que, même en 1961, la transmission ne s'était jamais totalement arrêtée dans les zones où le vecteur était *An. fluviatilis*. Ce sont aussi celles qui sont peuplées d'aborigènes (Rao, 1962, comm. pers.). Les informations fournies alors par le NMEP concernaient le nombre de cas déclarés, priorité étant donnée à la dynamique d'éradication : atteindre le point 0. Mais, lors de la reprise massive de la transmission en 1976, ces foyers persistants ont littéralement explosé mettant en lumière l'importance du paludisme tribal, surtout lorsqu'il est associé à la présence de forêts. Dans le Madhya Pradesh, l'incidence du paludisme était cinq fois supérieure dans les villages de forêt à celle des villages du bord de route, hors forêt (Singh *et al.*, 1996) (*Figure 27*).

Un des phénomènes majeurs, auquel on a pu rattacher la recrudescence de 1971, est le développement de la résistance chez *An. stephensi* et *An. culicifacies*. Dans ce dernier complexe, la forme zoophile B est plus résistante que la forme A, anthropophile, ce qui a minimisé l'impact épidémiologique de la résistance.

Une forte polémique s'est développée sur les causes du développement de la résistance en Inde. Pour Sharma et Mehrotra (1983), elle découlerait de l'emploi généralisé du DDT en santé publique. Ce que l'on connaît du développement de la résistance au DDT en Turquie, en Afrique de l'Ouest et en Amérique centrale est plutôt en faveur d'une sélection par les traitements agricoles (Chapin et Wasserstrom, 1981), en particulier du coton, qui touchent les gîtes larvaires. Quelle que soit la cause de la résistance, elle n'en constitue pas moins un obstacle de taille aux traitements intradomiciliaires.

Il faut ouvrir une parenthèse pour signaler que les aspersions domiciliaires de DDT avaient fait disparaître *Phlebotomus argentipes* des maisons, entraînant une quasi-

disparition du kala-azar. En 1977, la maladie réapparut avec 70 000 cas dans l'État de Bihar, l'un des plus touchés ; des formes cutanées, les leishmanides, s'étaient maintenues dans des lésions et, au bout de dix ans, avaient relancé la maladie.

Quoi qu'il en soit, le paludisme est revenu en Inde après 1972. Les premiers signes détectés en 1973 n'ont fait que s'amplifier jusqu'à atteindre des valeurs très importantes en 1976 avec plus de 6 millions de cas. Dans le Tamul Nadu (Dutta *et al.*, 1979), l'arrêt des aspersions et le développement de l'irrigation ont été considérés comme responsables de cette résurgence du paludisme (Hyma et Ramesh, 1980). Le même phénomène s'est produit au Gujarat (Dutt *et al.*, 1980). Le paludisme s'est plus ou moins réinstallé dans une grande partie du pays.

L'Inde reste donc toujours un foyer de paludisme actif. L'endémicité est remontée dans de nombreux États et des épidémies ont éclaté comme par le passé après l'arrêt de l'éradication en 1975. En 1984, le Gujarat et la partie ouest de l'Inde ont été ravagés par une épidémie qui n'a pas respecté les mesures de contrôle écologique proposées par Sharma (1982). Les dernières épidémies du Rajasthan en 1988 et 1994 ont été décrites plus haut.

Pour planifier les mesures de lutte, en 1986, le gouvernement a créé un Comité de stratification malarique. Le pays a été divisé en sept strates (*Figure 28*) :

- l'Inde du Sud à potentiel épidémique faible sauf en ce qui concerne le paludisme urbain ;
- le Centre-Ouest (Maharashtra, Gujarat, Madhya Pradesh, est du Rajasthan), siège de foyers endémiques ;
- l'Ouest, le long de la frontière du Pakistan (Rajasthan ouest) à potentiel épidémique modéré à élevé ;
- le Nord, jusqu'au pied de l'Himalaya (Punjab, Haryana, Uttar Pradesh) avec un potentiel épidémique limité ; le Jammu et le Kashmir sont considérés comme non malariques ;
- le Nord, entre la zone précédente à l'ouest et le Bengale à l'est (Bihar, Bengale) avec un potentiel malariogénique très élevé ;
- le Centre-Est (Bengale ouest, Orissa, nord de l'Andrah Pradesh et ouest du Madhya Pradesh) avec un potentiel malariogénique élevé ;
- le Nord-Est (Assam, États tribaux, Sikkim) à très forte réceptivité, naguère hyperendémique.

Ces divisions ont été inspirées des anciennes cartes du paludisme en Inde, mais elles ont été réactualisées en fonction de l'évolution dans le pays (Singh *et al.*, 1990). Cependant, ces auteurs considèrent que la décentralisation des opérations de lutte antipaludique nécessite une cartographie à l'échelle des unités de soins de santé primaires. Ils ont proposé une stratification par district basée sur la topographie, la pluviométrie, les vecteurs, l'IPA (= API) pendant cinq ans, le potentiel épidémique (l'IPA le plus élevé au cours des cinq ans) et la vulnérabilité. Chaque facteur est affecté d'un coefficient de 1 à 10 : l'addition des six facteurs permet d'établir une hiérarchisation définitive des activités à exécuter dans chaque district en fonction de la gravité du paludisme. Le modèle a été testé avec succès, semble-t-il, dans l'État de Karnataka.

La transmission suit les pluies de mousson de juillet à octobre, mais une transmission de printemps de *P. vivax*, due à *An. culicifacies*, est aussi signalée dans l'ensemble du pays (Vaid *et al.*, 1974).

Le phénomène « forêt » se manifeste dans toute les régions où ce type de végétation persiste.

Pakistan

Le Pakistan est divisé en quatre provinces : le Punjab, le Sind, le North West Frontier Province (NWFP) et le Baluchistan. En 1960, avant l'éradication, on dénombrait 3,7 million de cas avec 37 000 morts. D'après Farid (1987), la situation de 1984 à 1986 se présentait comme indiqué dans le *Tableau VI*.

Entre 1960 et 1984, le nombre de cas a considérablement baissé mais, en 1985, on assiste à une croissance du nombre de *P. falciparum*. C'est le changement majeur de ces dernières années. D'après l'OMS (1990a), le nombre de cas a diminué de 90 000 à 50 000 entre 1996 et 1998. Le pourcentage de positivité des lames par province est indiqué sur le *Tableau VII*.

Le taux très élevé de positivité dans la NWFP, en 1986, correspond apparemment à la montée de *P. falciparum*.

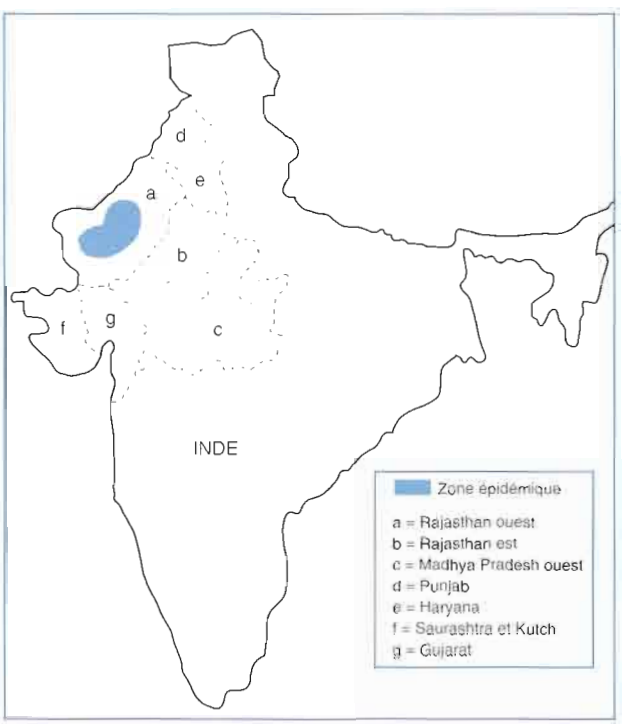


Figure 28. *L'épidémie de paludisme de 1994 dans le Rajasthan, Inde (d'après Bouma et Van der Kaay, 1994).*

Tableau VI. Nombre de cas de paludisme de 1984 à 1986 au Pakistan.

	1984	1985	1986
Nbre de lames examinées	2 840 000	2 730 000	2 890 000
Nbre de lames positives	65 000	60 000	90 000
Nbre de *P. falciparum*	1 725	20 296	29 538

Tableau VII. Pourcentage de lames positives.

Province	1985	1986	1987
Punjab	2,13	2,49	1,49
Sind	3,06	3,60	3,67
NWFP	3,53	5,80	3,68
Baluchistan	2,36	2,19	2,48

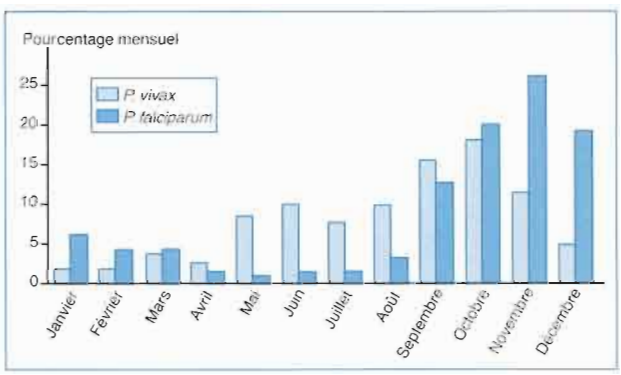


Figure 29. *Pourcentages mensuels moyens de* P. falciparum *et de* P. vivax *au Pakistan du Nord-Est (d'après Bouma* et al., *1996).*

Au cours des estimations de pré-éradication en 1960 (Mashaal, 1962, *in* Farid, 1974), les données sur un échantillon de 693 villages avait identifié quatre types de zone :
- sans paludisme : 6,3 %,
- hypo-endémique : 28,8 %,
- méso-endémique : 53 %,
- hyperendémique : 12 %,

Le pourcentage global de parasites était de 11,4 % dont la moitié due à *P. vivax*.

La transmission atteint son pic de juillet à octobre mais peut se prolonger en novembre. La prévalence de *P. vivax* culmine en avril-mai alors que *P. falciparum* est surtout une espèce d'été (Strickland *et al.*, 1987). Les rechutes de *P. vivax* se produisent surtout en mars-avril (*Figure 29*).

La prévalence du paludisme est éminemment variable suivant les localités dans la même région. Les valeurs les plus élevées se rencontrent dans la plaine de l'Indus et les vallées du Punjab (région des cinq rivières) où l'indice parasitaire des enfants est de deux à cinq fois supérieur à celui des adultes, ce qui traduit le développement d'une immunité (Strickland *et al.*, 1987). Deux cartes du paludisme ont été reproduites par Bouma (1995). La première produite par Christophers (1927) englobe le Pakistan et le nord-ouest de l'Inde, la seconde éditée par Jaffar Brothers (*Figure 30*) est à l'usage du personnel de la lutte antipaludique. Dans les deux cartes, on a reporté les zones sans paludisme et les zones impaludées souvent irriguées. Ces dernières ont été les points de départ des épidémies fulminantes. La comparaison des deux cartes montre la réduction de la surface des zones sans paludisme au nord et sur la frontière de l'Afghanistan, ce qui est cohérent avec l'augmentation de la température (Bouma, 1995). Par ailleurs, les zones épidémiques ont disparu mais leur réveil n'est pas à exclure depuis l'arrêt des traitements domiciliaires.

Les vecteurs sont *An. fluviatilis* et *An. pulcherrimus* dans le NWFP, *An. superpictus* dans les régions montagneuses du Nord-Ouest, *An. culicifacies* (A et B) et *An. stephensi* dans les plaines alluviales.

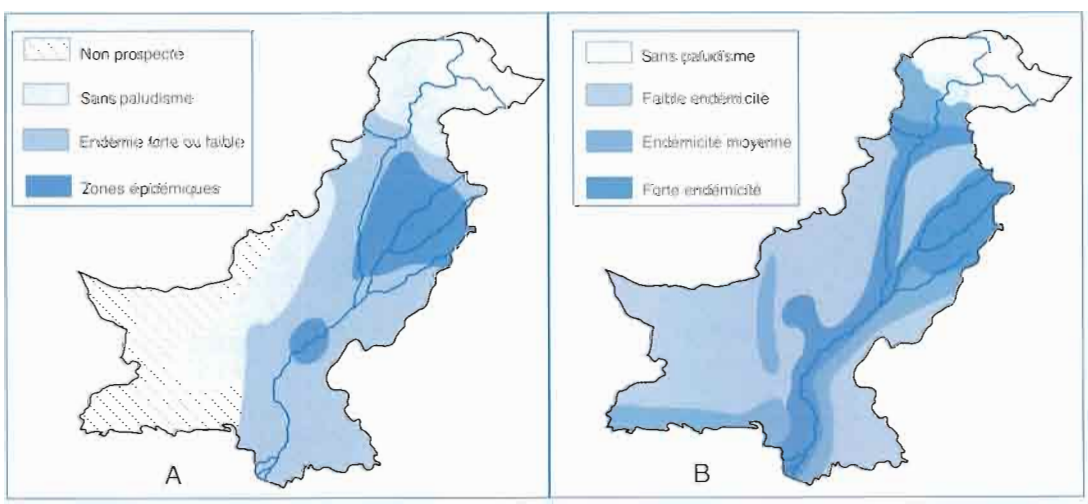


Figure 30. *Évolution du paludisme au Pakistan. Comparaison 1927 et 1991.* **A.** *Paludisme en 1922 (d'après Christophers in Bouma, 1995).* **B.** *Paludisme en 1991 (d'après Jaffar in Bouma, 1995).*

Dans l'optique de la lutte génétique, un très gros volume de recherches a été produit par Reisen et son équipe. Elles intéressent surtout la dynamique des populations et le comportement des deux vecteurs plutôt que l'épidémiologie.

Afghanistan

On ne retiendra dans ce chapitre que la partie à l'est de l'Hindu Kush, l'ensemble du pays sera traité avec la sous-région d'Asie occidentale de la Région paléarctique. Le massif de l'Hindu Kush, prolongement méridional du Pamir, partage l'Afghanistan suivant une ligne nord-est/sud-ouest ; au nord et au centre, ses sommets dépassent 4 000 m, au sud les pentes s'estompent. Pour beaucoup de biogéographes, dont Rao (1984), cette chaîne de montagne marque la limite de la Région orientale, bien que de nombreuses espèces paléarctiques franchissent cette limite à l'est, alors que les espèces indopakistanaises s'étendent à l'ouest jusqu'à la péninsule Arabique.

Dans la partie qui nous intéresse, les vecteurs sont essentiellement *An. culicifacies* et *An. stephensi* dans le sud-est (Rao, 1951), *An. superpictus* et *An. fluviatilis* dans les zones plus élevées. À Kaboul, en raison de l'altitude, seul *An. superpictus* était vecteur (Iyengar, 1954).

Les cartes de l'ensemble du pays sont assez anciennes et datent de la fin des années 1950 lors de la mise en place de l'éradication (Dhir et Rahim, 1957). Concernant précisément le sud-est, la morbidité était particulièrement élevée dans les districts de Laghman, Kunar et Jalahabad (Rao, 1951). En 1985, dans le seul district de Kunar (dans l'est), on avait recensé 228 000 cas (OMS, 1990a). En 1986, dans le sud-est, Delfini (1987) avait observé une montée de l'incidence dans une épidémie de *P. vivax* de 400 000 cas, accompagnée d'un accroissement du nombre de cas de *P. falciparum*.

Dans le sud à Kandahar et Helmand, en 1985, l'incidence était de 12 ‰ à 18 ‰, avec une montée de *P. falciparum* (OMS, 1990a).

Depuis 1988, il n'y a plus guère d'information fiable sur l'Afghanistan. On sait cependant, par les ONG travaillant près de la frontière du Pakistan, que l'incidence de *P. falciparum* est devenue très élevée, conséquence d'une désorganisation des structures sanitaires et des organismes de lutte antipaludique (Hoffmann, comm. pers.). Cette situation a fait tache d'huile dans la région et le Tadjikistan a été récemment le siège d'épidémies importantes en relation avec les foyers afghans (OMS, 1999b).

Sri Lanka (*Figure 31*)

La présence du paludisme au Sri Lanka est confirmée à partir du XVI[e] siècle (Edrisinghe, 1988). D'après divers historiens, il aurait été introduit, ainsi que son vecteur *An. culicifacies*, à partir du XIII[e] siècle et aurait été responsable de la disparition de la civilisation Rajatara (Murphey, 1957). Ces hypothèses basées sur « l'effet débilitant » du paludisme sont à prendre avec beaucoup de précautions. Les premières informations scientifiques documentées proviennent de l'armée britannique. De 1799 à 1804, une épidémie décima le 65[e] régiment de Grenadiers dans sa marche vers l'intérieur ; les survivants durent se replier sur le bord de mer beaucoup plus sain ; les habitants de l'intérieur furent très touchés.

En 1852, le développement du café amène un afflux de main-d'œuvre indienne. En 1867, le *Civil Medical Department* qui venait d'être créé note une très forte prévalence chez les constructeurs des chemins de fer. En 1894, l'administration note une très forte mortalité par fièvre qui signait la présence de *P. falciparum*.

À partir du début du XX[e] siècle, les épidémies se succédèrent à une cadence élevée : 1906, 1911, 1914, 1919, 1923, 1928-1929, 1934-1935, 1939-1940, 1943, 1945-1946 (Edrisinghe, 1988 ; Macdonald, 1957, Dewit *et al.*, 1994). En 1934-1935, en sept mois, le paludisme tua 80 000 personnes (Pearson, 1935). En 1947, on relevait 1 350 500 cas. En 1954, on dénombrait 37 400 cas. C'est alors que débutèrent les opérations d'éradication basées sur les pulvérisations intradomiciliaires de DDT d'abord, puis de malathion lorsque la résistance au DDT apparut.

En 1962, le paludisme était considéré comme éradiqué et les traitements intradomiciliaires avaient été suspendus. En 1964, éclata la première épidémie de « post-éradication », provoquant plusieurs millions de cas. Il s'agissait heureusement de *P. vivax* et la létalité se limita à quelques décès.

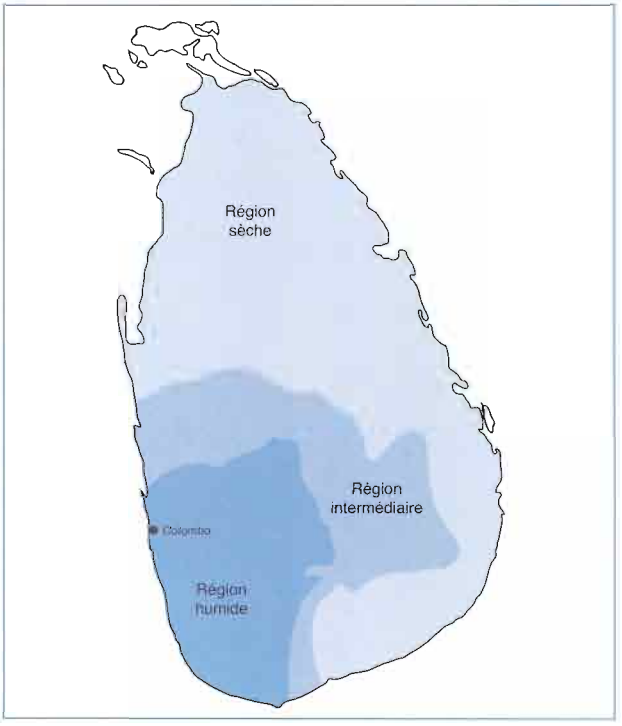


Figure 31. *Pluviométrie et paludisme au Sri Lanka (d'après Dewit* et al., *1994).*

En 1994-1995, Amerasinghe *et al.* (1999) rapportent de petites épidémies dues, pour 50 % des cas, à *P. falciparum* ; en 1999, ces auteurs estimaient le nombre annuel de cas entre 150 000 et 400 000.

Pendant longtemps on a considéré que le seul vecteur était *An. culicifacies* B (Subbarao *et al.*, 1988). Actuellement, il semble que l'essentiel de la transmission soit dû à une autre espèce du même complexe *An. culicifacies* E qui occuperait Sri Lanka et le sud de l'Inde (Kar *et al.*, 1999) ; cette forme est anthropophile et endophile ; l'Is était de 1,9 % pour *P. falciparum* et 0,44 % pour *P. vivax* (Dewit *et al.*, 1994).

On a mis en évidence la présence d'antigène circumsporozoïtique chez diverses espèces habituellement considérées comme non vecteurs mais le rôle d'*An. subpictus* dans des zones d'irrigation a été confirmé par la présence de sporozoïtes (Amerasinghe *et al.*, 1992).

Maldives

Cet archipel de 287 km^2 comprend 1 190 îles dont 202 habitées : il est peuplé de 190 000 personnes ; toutes les îles sont coralliennes et plates. Une grande partie de ses ressources est due au tourisme balnéaire qui tient à éviter le paludisme à ses visiteurs. Seul *P. vivax* avait été identifié dans l'archipel, avec une très faible incidence. On ne signalait que 1 106 cas en 1975 et 53 en 1980 (OMS, 1983) ; en 1988, le paludisme semblait éteint (Sloof, 1988). Deux anophèles, *An. tesselatus* et *An. subpictus*, étaient signalés des Maldives (Iyengar *et al.*, 1953). La première espèce qui avait été trouvée infectée par Covell (1944) semble avoir disparu de ces îles. *An. subpictus* était donc considéré comme le seul vecteur (Rao, 1984), mais actuellement toute transmission semble avoir disparu. Les Maldives sont devenues un paradis pour touristes en quête de soleil et de mer.

Région paléarctique

Limites et subdivisions de la région

C'est la plus vaste des régions biogéographiques qui s'étend des rivages européens de l'Atlantique Nord aux côtes orientales de Sibérie, du Hoggar, au Sahara, jusqu'au Spitzberg dans l'océan Glacial Arctique. Elle couvre une grande variété de climats depuis les glaces polaires jusqu'aux déserts du Sahara et de l'Asie centrale à travers les forêts tempérées et les climats idylliques de la Méditerranée (*Figure 1*).

Les subdivisions en sous-régions varient suivant les auteurs. La séparation d'une Sous-Région européenne et d'une Sous-Région sibérienne ne s'impose pas dans la mesure où l'Europe est une péninsule de l'Asie et où l'Oural ne marque pas une limite biogéographique. Le changement est plus net entre les pays à l'ouest et à l'est de l'Iénisséi mais il n'y a pas de barrière nette.

La Sous-Région méditerranéenne doit-elle ou non inclure la France continentale ? En se basant sur la faune anophélienne, seule la Corse devrait entrer dans cette sous-région. La position des pays du Moyen-Orient, Arabie Saoudite, Iran, Iraq, Afghanistan et Républiques d'Asie centrale peut être sujet à controverse. Si les vecteurs méditerranéens (*Anopheles sacharovi, An. subpictus*) dominent, les espèces indopakistanaises (*An. culicifacies, An. stephensi, An. fluviatilis*) jouent un rôle très important sur les côtes du golfe Persique et de la mer d'Oman. Certains auteurs avaient identifié une Sous-Région touranienne. Nous préférons le terme d'arabopersique.

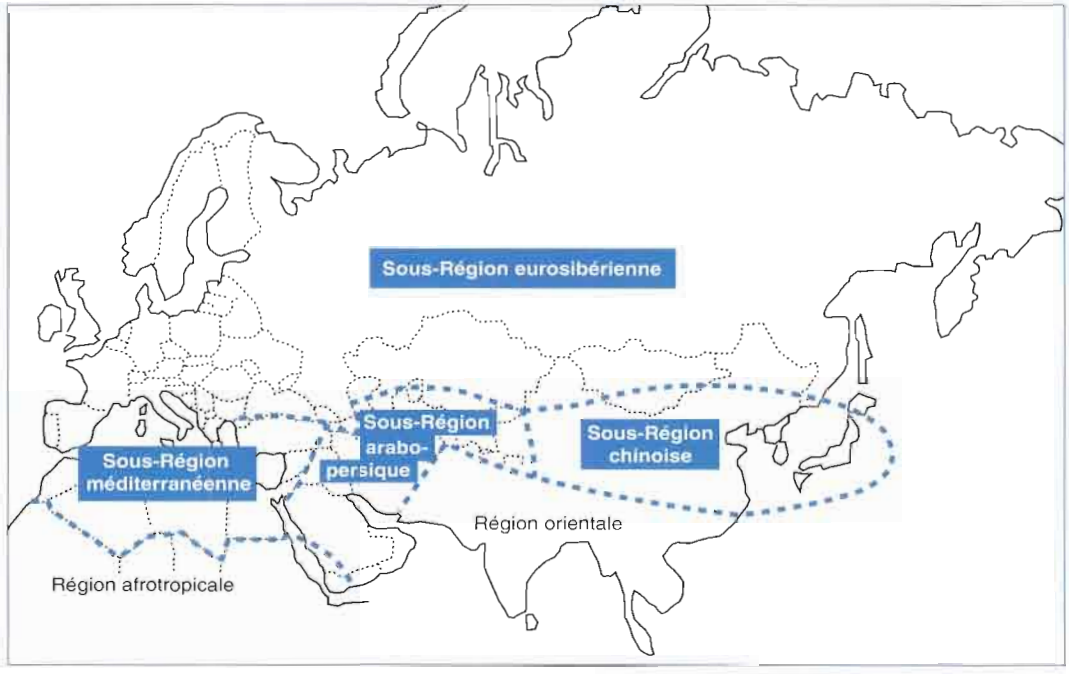


Figure 1. *La Région paléarctique.*

Enfin, nous préférerons le terme de Sous-Région chinoise de Macdonald (1957) à celui de Sous-Région mandchoue, étant donné qu'au plan de l'épidémiologie du paludisme, elle s'étend jusqu'au 25e parallèle.

Ces quelques considérations nous amènent à proposer une subdivision en :

- Sous-Région eurosibérienne : toute l'Europe y compris les îles britanniques et les îles méditerranéennes. Les péninsules et les îles du sud de l'Europe (sud de l'Espagne, de l'Italie, des Balkans) et les îles française (Corse), italiennes (Sardaigne, Sicile), grecque (Crète), bien que jouissant d'un climat méditerranéen et peuplées de vecteurs méditerranéens, ont été classées dans la Sous-Région eurosibérienne en raison de leur position économique et politique ;
- Sous-Région méditerranéenne : Turquie, Républiques caucasiennes, Syrie, Liban, Israël, Jordanie, Égypte, Libye, Tunisie, Algérie (jusqu'au Hoggar au sud), Maroc. Au sud du Sahara, la limite avec la Région afrotropicale se place entre le Hoggar méditerranéen en Algérie et l'Aïr afrotropicale au Niger;
- la Sous-Région arabopersique : Arabie Saoudite, Yémen, Koweït, Émirats, Oman, Bahreïn, Iraq, Iran, Afghanistan, Turkménistan, Tadjikistan, Chine (Xin Kiang) ;
- la Sous-Région chinoise : Corée, Chine au nord du 25e parallèle, Japon, extrémité orientale de la Russie (province maritime).

Ces classifications ne sont pas étanches et dans chaque sous-région il y a des chevauchements importants.

Caractéristiques générales de la Région paléarctique

Sans entrer dans les détails géographiques, économiques et épidémiologiques, quelques points saillants se dégagent d'une analyse même sommaire.

Une très grande gamme de climats et de végétations

Une série de climats et, partant, de types de végétations marque du nord au sud la transition entre les climats arctiques et les régions subtropicales alors que, d'ouest en est, les influences atlantiques s'estompent.

Au climat polaire, succède une gamme de climats tempérés, froids au nord, plus modérés au sud, puis le climat méditerranéen et le climat subtropical. Parallèlement, la toundra arctique laisse place à la forêt de conifères, la taïga, puis diverses formes de forêts de feuillus. À la végétation méditerranéenne, marquée par la sécheresse estivale, succèdent des formations subtropicales steppiques ou semi-xérophiles dont le terme de dégradation extrême est le désert (Sahara, déserts arabiques, déserts d'Asie centrale).

Les précipitations diminuent d'ouest en est et le climat se « continentalise ». Les écarts de température saisonniers et nycthéméraux deviennent de plus en plus marqués, atteignant plus de 80 °C en Yakoutie.

L'importance des surfaces cultivées augmente alors que la latitude diminue et que l'on se rapproche de la mer dans la Région eurosibérienne. Dans la Région méditerranéenne et en Asie centrale, c'est la sécheresse qui limite les cultures aux abords des déserts. En Orient, la Chine, la Corée et le Japon bénéficient des masses d'eau venues du Pacifique et comptent parmi les pays les plus fertiles du globe.

Les grands massifs montagneux ont une faune et une flore montagnardes, reliques des peuplements post-glaciaires dans les Alpes, les Carpates, le Caucase, l'Altaï et les grands plateaux de l'Hindu Kush, du Tibet et de Chine occidentale.

Pour résumer la Région paléarctique, on peut retenir la très forte variabilité des climats, des végétations et de l'utilisation des sols.

Densités de population et développements économiques très contrastés

Soixante-quinze États souverains se partagent la Région paléarctique, dont quarante-six en Europe, vingt-quatre en Asie et cinq en Afrique (*Tableau I*). La Fédération de Russie, bien que située en Asie pour la plus grande partie de son territoire, est classée parmi les pays européens, de même que la Turquie, pourtant surtout asiatique. Malgré le démantèlement de l'URSS, la Russie reste le pays le plus vaste du monde avec 17 075 000 km^2 ; en contraste, quelques principautés (Monaco, Andorre, San Marin, Liechtenstein, Luxembourg) ont sauvegardé une indépendance qui en fait des paradis fiscaux sans autre intérêt économique que les manipulations financières.

Une récente redistribution des souverainetés a marqué la chute de l'Empire soviétique qui forme maintenant quinze Républiques ; de son côté, la Yougoslavie en forme cinq ou six suivant le statut du Kosovo. Cela n'aurait pas grand intérêt dans notre propos si ce n'est que les nouvelles indépendances ont été marquées par une dégradation des structures sanitaires et le retour du paludisme dans, au moins, trois pays d'où il avait été éradiqué.

C'est dans le croissant fertile de Mésopotamie et dans la vallée du Nil que sont apparues les premières civilisations néolithiques, encore que des centres néolithiques, de même ancienneté, aient été observés au Ténéré, Niger, en Inde et en Chine. Les centres de développement ont prospéré sur les pourtours de la Méditerranée avant que l'Europe occidentale ne prenne le *leadership* de la civilisation industrielle puis ne le cède, récemment, aux États-Unis, voire à l'Extrême-Orient. L'incidence des conquêtes coloniales a été très marquée en Inde, en Indochine et en Indonésie. Deux phénomènes récents sont intervenus : le boom pétrolier des pays du golfe Persique depuis 1930, qui n'a réellement profité qu'à quelques pays, voire quelques individus, et ne s'est pas toujours traduit en termes de développement

Tableau I. États de la Région paléarctique (Anonyme, 2000 d'après *L'État du Monde*, 2000).

États		Superficie (km^2)	Population (million)	Densité (hab/km^2)	États	Superficie (km^2)	Population (million)	Densité (hab/km^2)
Europe occidentale	Allemagne	357 000	82,1	235	Monaco	2	0,33	18 300
	Andorre	465	0,072	158	Pays-Bas	40 800	15,6	462
	Autriche	84 000	8,1	98	Portugal	92 000	9,9	107
	Espagne	505 000	39,6	79	Royaume-Uni	244 000	58,6	242
	France	549 000	60	109	Suisse	41 300	7,3	185
	Irlande	70 000	3,6	53	Belgique	30 500	10,1	322
	Italie	301 000	57,7	195	Luxembourg	2 600	0,4	163
	Liechtenstein	160	0,032	204	Saint-Marin	61	0,026	426
Scandinavie	Danemark	43 000	5,2	124	Islande	103 000	0,28	2,8
	Groenland	2 188 000	0,056	0,2	Norvège	325 000	4,4	14,4
	Finlande	337 000	5,5	16,6	Suède	450 000	8,9	21,6
Europe de l'Est et Balkans	Albanie	29 000	3,1	113	Pologne	313 000	38,4	127
	Bosnie-Herzegovine	51 000	3,6	72	Roumanie	237 500	22,5	97,6
	Bulgarie	110 000	8,3	75	Serbie-Monténégro	102 200	10,6	104
	Croatie	56 500	4,5	80	Slovaquie	49 000	5,3	118
	Hongrie	93 000	10,1	110	Slovénie	20 200	2,0	99
	Macédoine	25 700	2	79	Rep. tchèque	79 000	10,3	133
Ex-URSS	Fédération de Russie	17 075 000	148	8,7	Arménie	29 800	3,5	125
	Biélorussie	208 000	10,3	49,7	Azerbaïdjan	86 000	7,7	88
	Estonie	45 000	1,5	38,8	Géorgie	67 000	5,1	72
	Lettonie	64 500	2,4	39	Kazakhstan	2 717 300	16,3	6,1
	Lituanie	65 200	3,7	57	Kirghizstan	198 500	4,3	24,6
	Moldavie	33 700	4,3	128	Ouzbékistan	447 400	23	56
	Ukraine	603 700	50,8	87,8	Tadjikistan	143 100	6	42
					Turkménistan	488 100	4,3	9,2
Méditerranée orientale	Chypre	9 500	0,77	83	Liban	10 400	3,2	311
	Grèce	132 000	10,6	82	Syrie	185 000	15,3	83
	Israël	20 000	6	290	Turquie	780 000	64,7	83
	Jordanie	89 000	6,3	70	Cisjordanie	mal définie	2,3	430
Afrique du Nord	Algérie	2 381 700	30	12,6	Malte	316	0,39	1 200
	Égypte	1 061 000	66	66	Maroc	450 000	27,4	61
	Libye	1 759 500	5,3	3	Tunisie	163 600	9,4	60
Zone arabo-persique	Arabie Saoudite	2 150 000	20,2	9,4	Qatar	11 000	0,6	52
	Bahreïn	678	0,6	826	Yémen	527 000	16,9	32
	Emirats A.U.	83 000	2,5	26	Iraq	435 000	21,8	50
	Koweitt	17 800	1,8	101	Afghanistan	647 500	21,4	32
	Oman	212 500	2,4	11,2	Iran	1 648 000	65,8	40
Extrême-Orient	Chine	9 600 000	1 250	134	Mongolie	1 565 000	2,5	1,6
	Corée du Nord	120 000	23,4	193	Japon	377 800	126,3	335
	Corée du Sud	99 500	46,1	467	Taïwan	35 900	21,9	679

et, par ailleurs, le démantèlement de l'Union Soviétique, suivi par un appauvrissement des différentes Républiques.

Au cours des deux derniers siècles, le développement industriel s'est accompagné d'une amélioration du niveau de vie et de l'habitat, surtout en Europe occidentale. Les progrès scientifiques se sont traduits par le développement de l'hygiène et de la santé publique. Le paludisme, et la lutte antipaludique, furent des bénéficiaires, parmi bien d'autres domaines, des formidables progrès de la médecine, qui se sont traduits par une augmentation de l'espérance de vie au-delà de 75 ans.

Situation favorable à la lutte contre le paludisme

Hippocrate, au V^e^ siècle av. J.-C., avait souligné la coexistence des fièvres, qu'il avait par ailleurs bien décrites, avec les marais. Il conseillait de bâtir les villages loin de ces zones « malsaines ». Les rois d'Espagne avaient interdit, au XII^e^ siècle, la culture du riz qui provoquait des fièvres. Ces observations empiriques n'avaient pas eu beaucoup d'impact sur le paludisme qui sévissait depuis le sud de la Finlande jusqu'au Sahara et depuis la Iakoutie, en Sibérie,

jusqu'en Iran. Il s'agissait, dans les régions froides, de *Plasmodium vivax*. Quant à *P. falciparum*, il semble avoir été représenté dans les Balkans par des populations parasitaires qui pourraient avoir disparu après les opérations d'éradication (Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980). Les fortes mortalités rapportées au siècle dernier, en France par exemple dans les Dombes, ne semblent guère compatibles avec la présence du seul *P. vivax*.

En France continentale, comme dans beaucoup de pays de l'Europe occidentale, le paludisme disparut spontanément, avant 1945. Dans les pays de la Méditerranée, l'utilisation massive de la quinine et la lutte antilarvaire par drainage (marais Pontins en Italie, Mitidja en Algérie, par exemple) avaient eu un impact sérieux sur le paludisme, mais l'étape décisive fut la mise en œuvre des pulvérisations intradomiciliaires de DDT. Dès le début des années 1950, le paludisme fut éliminé de France (Corse), d'Italie... et du Japon. En 1976, il était « éradiqué » de l'Europe, en 1979 de l'URSS et de Corée du Sud, en 1985 de Tunisie, de Syrie, du Liban et d'Israël, en 2000 du Maroc.

En Afrique du Nord, la maladie ne se manifeste plus que dans quelques foyers de *P. vivax* en Algérie, Libye et Égypte. En Iran et en Iraq, elle a considérablement régressé et les incidences, le plus souvent de *P. vivax*, sont largement inférieures à 10 ‰. Seul point noir de la région, encore que bien contenu par la prise en charge des malades, la Turquie. L'Afghanistan est depuis vingt ans une victime de guerre. On connaît très mal la situation actuelle mais, d'après les ONG présentes dans le pays, la fréquence de *P. falciparum* se serait considérablement accrue.

En Chine, *P. vivax* est seul présent (Zhou-Zu Jie, 1981) au nord du 25e parallèle. *P. falciparum* est cantonné au sud du 25e parallèle dans une partie du territoire chinois qui appartient à la Région orientale.

Depuis une dizaine d'années, le pendule s'est inversé : le paludisme autochtone a fait sa réapparition en Arménie, en Azerbaïdjan, au Tadjikistan, en Corée du Sud et en Corée du Nord. La vigilance s'impose car ce sera un test pour la capacité de nombreux nouveaux pays à répondre à l'évolution de la situation épidémiologique.

La plupart, sinon tous les États de la Région paléarctique, ont eu les moyens d'entreprendre des mesures de lutte antipaludique à partir de 1950 et nombre d'entre eux ont obtenu l'éradication. La situation actuelle peut être considérée comme éminemment favorable dans l'ensemble de la région. Elle est due à :

- l'environnement climatique : plus de la moitié de la superficie se trouve dans des régions tempérées ou froides où la transmission ne peut se réaliser que pendant une courte saison et dans des sites favorables. *P. falciparum* reste cantonné dans des régions ou des groupes de population vulnérables ;
- une régression spontanée du paludisme, au XIXe siècle et au début du XXe siècle, qui a suivi l'élévation du niveau de vie, l'amélioration de l'habitat et les changements d'environnement ;
- la mise en place de mesures de lutte antivectorielle dans un contexte de développement durable, en même temps que la prise en charge des malades ainsi que des cas importés. Si la couverture médicale est toujours très inégale, elle est en général suffisante pour répondre à la demande de soins pour le paludisme. Par ailleurs, les autorités de santé disposent ou ont disposé de moyens suffisants pour réaliser la lutte antivectorielle là où elle s'imposait.

Quel avenir pour le paludisme eurasiatique ?

Le réchauffement de la planète provoque une grande inquiétude « écologique » de l'humanité. Parmi les fléaux qui nous menaceraient figure l'augmentation des maladies transmissibles, et notamment du paludisme. D'après des modèles mathématiques, le *global warming* pourrait provoquer une extension latitudinale et altitudinale du paludisme. Ces calculs prévisionnistes basés sur la seule augmentation de température ne tiennent pas compte de l'ensemble des déterminants du paludisme. Aussi, les auteurs actuels sont-ils peu inquiets d'une détérioration à court terme de la situation et le risque de voir le paludisme au cercle polaire ne doit pas nous inquiéter (Mouchet et Manguin, 1999) (*voir le chapitre* « L'homme diffuseur du paludisme et de ses vecteurs »).

Dans le contexte écologique actuel, étant donné la faible capacité vectorielle des anophèles, ainsi que la très faible prévalence des porteurs de gamétocytes, la reprise de la transmission est une éventualité quasi marginale. Mais, même si des foyers se déclaraient, on aurait tous les moyens pour traiter rapidement tous les malades et juguler la transmission en cas d'une augmentation de la température. Il n'y a donc pas péril pour l'Europe. De plus, il faut tenir compte de la faible compatibilité des *P. falciparum* d'Afrique et d'Asie avec les anophèles du complexe *Maculipennis*. Les réémergences qui ont eu lieu en Arménie, en Azerbaïdjan et au Tadjikistan (OMS, 1999b) se sont produites dans un contexte de désagrégation sociale et sanitaire, voire de conflits armés. Elles doivent certes encourager la vigilance, dans toutes les régions « éradiquées », mais ne pas entraîner de pessimisme.

Parasites

Trois espèces de *Plasmodium* se rencontrent dans la Région paléarctique : *P. vivax, P. falciparum* et *P. malariae*. La quatrième espèce, *P. ovale*, n'a pas encore été signalée de la région ; si elle y existe, elle doit y être très rare.

Fréquence des divers parasites

L'arrivée de *P. falciparum* en Italie, dans les Balkans et peut-être en Asie mineure, est un phénomène récent daté du Ier ou IIe siècle av. J.-C. D'ailleurs, c'est au Ier siècle

apr. J.-C. que Celsus (traduction 1935) décrivit la fièvre tierce maligne. Avant la Seconde Guerre mondiale, on enregistrait 40 % de *P. falciparum* en Grèce (Livadas et Belios, 1948), plus de 50 % en Yougoslavie (Simic, 1956), 50 % en Turquie (Hussamedin, 1930), plus de 50 % en Italie (Hackett, 1944a) et en Corse (Sergent *et al.*, 1921), toutes régions où sévissaient les deux vecteurs, *An. labranchiae* et/ou *An. sacharovi*. On notait également des fréquences très élevées de *P. falciparum* dans le sud-est de l'Afghanistan, le sud de l'Iran, l'Arabie où la transmission était assurée par des vecteurs d'origine orientale ainsi qu'au Sahara et en Arabie où se rencontrait *An. sergenti*. Le Yémen, qui appartient à la Région afrotropicale, présentait une très forte prévalence (> 80 %) de *P. falciparum*.

Au contraire, dans toute l'Europe continentale et la Sibérie, c'est *P. vivax* qui était l'espèce dominante, au moins d'après les informations disponibles. Cependant, durant toute la période historique, on a mentionné de nombreuses épidémies de fièvres accompagnées d'une mortalité élevée qu'il est difficile d'attribuer à *P. vivax* quand on sait que ce parasite est rarement létal. En URSS, entre 1922 et 1936, il y eut la plus grande épidémie de l'époque moderne en Europe, culminant avec plus de 9 000 000 cas en 1935. Beaucoup de ces cas furent attribués après diagnostic de laboratoire à *P. falciparum*, dans des régions où la température moyenne était inférieure à 18 °C (bassin de la Volga, Russie centrale jusqu'à Arkangelsk) et où les vecteurs n'étaient théoriquement pas aptes à transmettre ce parasite. L'allongement de la période diurne, en été, peut être considérée comme favorisant la transmission, mais jusqu'à quelle température ? On a également suggéré que les populations européennes de *P. falciparum*, qui auraient disparu lors de l'éradication, étaient susceptibles de se développer à plus basse température (< 17 °C) chez des vecteurs localement réceptifs. Pour l'instant, une telle adaptation de *P. falciparum* aux zones tempérées, suggérée par Bruce-Chwatt et Zulueta (1980), reste à prouver. Actuellement, on constate que les anophèles du groupe *Maculipennis* ne transmettent pas les populations africaines de *P. falciparum* (Zulueta *et al.*, 1975).

En général, la fréquence de *P. falciparum* était de 1 % à 2 % en dehors des aires de répartition de *An. labranchiae* et de *An. sacharovi*. En France continentale, par exemple, les cas de *P. falciparum* étaient très rares d'après Sautet (1944), alors qu'ils excédaient 50 % en Corse où sévissait *An. labranchiae*. Au Portugal, dans les zones rizicoles où *An. atroparvus* était le vecteur, Cambournac (1942) avait mentionné 10 % de *P. falciparum*. En dehors de l'URSS, il n'y a guère eu de fortes épidémies en Europe au cours du XX^{e} siècle, depuis que le diagnostic microscopique a été possible.

P. malariae était un parasite peu fréquent, bien qu'il puisse persister pendant de nombreuses années. Après la Première Guerre mondiale, les cas de paludisme contractés par les combattants du front d'Orient ont persisté pendant de nombreuses années après leur retour, créant la légende d'une maladie sans fin. En Macédoine, on a estimé entre 18 % et 22 % la fréquence de *P. malariae*, comparée à 40 % de *P. falciparum* et 27 % de *P. vivax*. Au Maroc, Guy (1963) avait rapporté de 15 % à 18 % de *P. malariae*.

« *Hibernation* » de Plasmodium vivax

P. falciparum est un parasite à développement continu, c'est-à-dire que, lorsqu'il n'y a plus de transmission, il disparaît, généralement en moins de six mois. Au contraire, *P. vivax*, du fait de sa biologie, peut persister dans l'organisme sous forme d'hypnozoïtes qui ne se développent que quelques semaines, voire quelques mois, plus tard. Dans la majeure partie de l'aire paléarctique, on observait les « rechutes » de *P. vivax* en hiver et au printemps, en dehors des périodes de transmission, alors que les cas de *P. falciparum* étaient concentrés pendant et après les périodes de transmission, soit au début de l'été après les pluies printanières ou la fonte des neiges, soit en septembre-octobre après les pluies d'été.

Deux processus d'hibernation ou plutôt de pérennisation du parasite ont été observés suivant que les anophèles subissent une diapause totale, dans le cas d'*An. messae*, ou partielle, dans le cas d'*An. atroparvus*, par exemple.

Plasmodium vivax hibernant dans les régions boréales

Le vecteur *An. messae* subit une diapause complète. Les femelles entrent en hibernation en septembre ou octobre, sans avoir pris de repas de sang, simplement gorgées de jus sucrés à partir desquels elles élaborent un corps gras, source de réserves énergétiques jusqu'au printemps. Elles ne sont donc pas porteuses de sporozoïtes et c'est seulement les femelles issues des générations du printemps qui peuvent s'infecter et assurer éventuellement la transmission. Ce sont donc les mêmes humains infectés en automne qui gardent une infection cryptique jusqu'au printemps, où ils sont alors infectants pour les anophèles. Ce processus a été décrit de Finlande et de Russie (Renkonen, 1944 ; Lysenko *et al.*, 1977 ; Hernberg et Tuomela, 1948 ; Shute *et al.*, 1977), puis ensuite de Corée où le vecteur en question est *An. sinensis* (Paik *et al.*, 1988). La validité du taxon *P. vivax hibernans* est discutée par de nombreux auteurs.

Dissociations gonotrophiques hivernales

Un certain nombre d'anophèles (*An. atroparvus*, *An. maculipennis*, *An. sacharovi*, *An. labranchiae* et *An. superpictus*) ne subissent pas une diapause hivernale complète. Ils continuent à s'alimenter mais leurs ovaires ne se développent pas complètement. Ce phénomène a été appelé dissociation gonotrophique ; il s'agit d'une semi-hibernation (*voir la partie* « Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique »). Les repas de sang ainsi absorbés sont généralement quantitativement peu abondants mais permettent l'évolution des *P. vivax* absorbés, soit avant le début de l'hibernation, soit pendant celle-ci lorsque les moustiques se reposent dans

les maisons. Ce paludisme domestique hivernal a été décrit en Hollande par Swellengrebel et De Buck (1938) et il est devenu un classique de la paludologie.

Il faut noter que les anophèles qui ont hiberné pondent à nouveau à leur sortie d'hibernation. Ce sont seulement les femelles issues de cette ponte de « réveil » qui sont capables de s'infecter et de reprendre le cycle de transmission (Beklemishev, 1944).

Au Moyen-Orient, on a observé des dissociations gonotrophiques chez *An. sacharovi* et *An. maculipennis* en Iraq, également chez *An. superpictus* en Iran et en Afghanistan. Au Maroc, Guy (1959) a également décrit des dissociations gonotrophiques chez *An. labranchiae* (ou *An. sicaulti*) mais leur rôle épidémiologique demande à être précisé.

En effet, que ce soit au Maroc, en Iran ou en Iraq, l'hiver est beaucoup plus court qu'en Hollande et les effets sur la transmission sont moins marqués. En France, en Camargue, les dissociations gonotrophiques sont généralisées chez *An. atroparvus* hibernant dans les bergeries et les écuries mais, comme il n'y a plus de paludisme, on ne peut que spéculer sur ce qu'aurait pu être leur rôle dans la transmission du paludisme.

Il y a un gradient de semi-hibernation de la mer du Nord à l'Iran chez *An. atroparvus, An. labranchiae, An. sacharovi* et *An. superpictus* ; suivant la température hivernale, la gono-activité des femelles s'arrête ou ralentit. Ces phénomènes, signalés dans la plupart des pays de la région, ont été souvent mal explicités en ce qui concerne la transmission des parasites.

En Chine, Yang (1996) a montré que, lorsque l'inoculation de parasites est faible (cent sporozoïtes par piqûre), l'incubation est longue. Lorsque l'inoculation est forte, de l'ordre de dix piqûres ou dix mille sporozoïtes, l'incubation est courte et lorsque l'inoculation se situe autour de mille sporozoïtes, l'incubation peut être longue ou courte. Cela expliquerait que les faibles inoculations, à la fin de la saison de transmission, se traduisent par des incubations très longues, différant de plusieurs mois l'apparition de signes cliniques en général mineurs.

Hémoglobinopathies

Le gène de la drépanocytose (HbS), haplotype araboindien, a été observé avec une fréquence de 0,149 au maximum, 0,001 au minimum, à Al Quateef dans l'est de l'Arabie Saoudite (El-Hazmi *et al.*, 1996) ; le pourcentage d'AS était de 7,4 % et celui de SS de 1,06 %. À Bahreïn, il présente une corrélation avec les déficiences en G6PD (Mohammad *et al.*, 1998) ; cette corrélation s'expliquerait par l'endémicité historique de *P. falciparum* dans la région.

Ces relations entre paludisme et hémoglobinopathies ont fait l'objet d'un chapitre des généralités (*voir la partie* « Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique »). Il faut rappeler que le rôle des thalassémies, dans le Bassin méditerranéen aussi bien qu'en Extrême-Orient, en ce qui concerne la prévalence et les manifestations cliniques du paludisme, est toujours un sujet controversé ; il ne revêt plus qu'un intérêt historique depuis la disparition du paludisme dans la Méditerranée.

Vecteurs

La faune anophélienne de la Région paléarctique est dominée par le complexe *Maculipennis* qui comporte neuf ou dix espèces suivant les auteurs. À ce groupe s'ajoutent *An. sergenti*, espèce des déserts, et *An. superpictus* de la Méditerranée orientale et des plateaux iraniens. Le groupe *Hyrcanus* domine en Chine et au Japon. Un certain nombre de vecteurs secondaires, routinièrement cités, n'ont qu'une importance minime, voire nulle. Sur les marches de la région, les espèces d'origine indopakistanaise jouent un rôle majeur dans l'aire arabopersique alors que l'espèce afrotropicale *An. arabiensis* occupe le sud-ouest de l'Arabie Saoudite et le Yémen, qui font partie de la Région afrotropicale.

Complexe Maculipennis

C'est à partir de 1934 que Hackett *et al.* (1934 ; Hackett et Barber, 1935) ont proposé une classification des sous-espèces d'*An. maculipennis* basée sur l'ornementation des œufs. C'est seulement après la Seconde Guerre mondiale que l'utilisation de la cytogénétique a permis d'affiner la taxonomie et de décrire un certain nombre d'espèces nouvelles.

En 1978, White a proposé une classification qui intègre les données précédentes. Treize formes (dont quatre d'Amérique du Nord que nous ne citerons pas ici) sont élevées au rang d'espèce ; les formes placées en synonymie figurent dans le *Tableau II*.

Dans sa liste des anophèles du monde, Harbach (1994) considère *An. melanoon* et *An. subalpinus* comme deux espèces différentes. Pour nous, la discussion reste académique puisque aucune des deux espèces n'est vecteur confirmé de paludisme. La question d'antériorité entre *An. messae* et *An. lewisi* peut se discuter mais l'usage a consacré le nom d'*An. messae*.

Anopheles sacharovi et *Anopheles martinius*

Ces deux espèces, qui ne se différencient que par leur caryotypes, ont des aires de distribution bien distinctes (*Figure 2*).

An. sacharovi s'étend de la Corse et l'Italie à la Caspienne et à l'ouest de l'Iran. Il a été, semble-t-il, éradiqué de Chypre (Zulueta et Chang, 1967).

An. martinius couvre les territoires du Turkménistan, de l'Ouzbékistan, du Tadjikistan, du Kazakhstan, du Kirghizistan, du nord de l'Iran et de l'Afghanistan ainsi que la province chinoise du Xinjiang.

Après les aspersions intradomiciliaires, *An. sacharovi* a disparu dans certains pays, notamment en Roumanie et à

Tableau II. Complexe *Anopheles maculipennis* dans l'Ancien Monde.

Espèces	Synonymes
An. atroparvus Van Thiel, 1927	*An. fallax* Roubaud, 1934 ; *An. cambournaci* Roubaud et Treillard, 1936
An. beklemishevi Stegnii et Kabanova, 1976	
An. labranchiae Falleroni, 1926	
An. maculipennis Meigen, 1818	*An. basilii* Falleroni, 1932 ; *An. typicus* Hackett, 1934
An. martinius Shingarev, 1926	*An. relictus* Shingare, 1928 ; *An. elutris* Martini, 1931
An. melanoon Hackett, 1934	*An. subalpinus* Hackett et Lewis, 1935
An. messae Swellengrebel et De Buck, 1933	*An. lewisi* Ludlow, 1920 ; *An. selengensis* Ludlow, 1920 ; *An. alexandraeschingarevi* Shingarev, 1928
An. sacharovi Favr, 1902	*An. elutus* Edwards, 1921
An. sicaulti Roubaud, 1935	

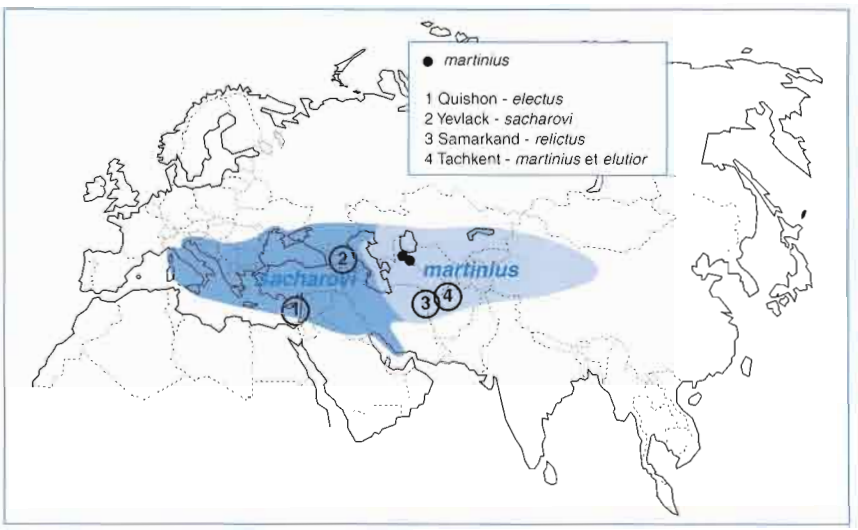


Figure 2.
*Répartition d'*An. sacharovi
*et d'*An. martinius
(d'après White, 1978).

Chypre où les modifications des pratiques culturales ont facilité son élimination. Il avait disparu d'Israël, mais y est revenu en 1971 (Ben-Dov, 1971).

Comme toutes les espèces du complexe, il n'occupe pas des gîtes larvaires écologiquement très bien définis. Il se trouve dans quantité de collections d'eaux stagnantes ensoleillées, avec une végétation aquatique fournie ; les mares résiduelles des cours d'eau à l'étiage fournissaient une abondance de gîtes comme dans la vallée du Jourdain en Jordanie. En Turquie (partie européenne), il s'est multiplié dans les rizières (Postiglione *et al.*, 1973). *An. sacharovi* présente une bonne tolérance à l'eau salée qui explique sa prédilection pour les régions côtières. Il est aussi abondant sur les terrains alcalins de Macédoine et du Monténégro. Peu ou pas d'informations sont disponibles sur les gîtes à *An. martinius* qui n'ont pas encore été séparés de ceux à *An. sacharovi*, si tant est qu'il y ait des différences sensibles entre les deux espèces.

D'une façon générale, *An. sacharovi* présente un comportement anthropophile et endophile en Turquie (Clarke, 1982), en Iraq (Abul-Hab, 1958), en Iran (Etherington et Sellick, 1956 et 1961) et dans toute son aire de répartition. Mais, comme toutes les espèces du complexe, suivant les disponibilités, il ne dédaigne pas le bétail et les abris animaux.

L'hibernation d'*An. sacharovi* est incomplète (*voir plus haut*) ; elle dure de décembre à mars-avril. En Grèce comme en Iraq (Abul-Hab, 1956), en Turquie (Clarke, 1982) et en Azerbaïdjan (Artemiev, 1980), il hiberne dans les maisons et les étables ; il s'alimente plusieurs fois durant l'hiver (*intermittent feeding* de Clarke, 1982) mais les ovaires n'évoluent pas. Au printemps, en avril en général, les femelles rompent cette semi-hibernation, leurs ovaires évoluent et elles pondent ; les premières larves se trouvent en avril-mai et les femelles de la nouvelle génération en mai.

En Asie centrale où le climat est plus froid, *An. martinius* présente une hibernation complète, avec un développement des corps gras chez tous les spécimens (Artemiev, 1980). Mais, en Afghanistan, l'hibernation de cette espèce paraît incomplète.

An. sacharovi était le principal vecteur de la Méditerranée orientale et du Proche-Orient avant les traitements insecticides. Des indices sporozoïtiques (Is) de 1,4 % avaient été relevés en Grèce (Barber et Rice, 1935), de 3,8 % en Iraq (Abul-Hab, 1958), de 1 % à 2 % en Iran (Motabar *et al.*, 1975).

Les études disponibles ne permettent pas de désigner les responsables de la réémergence du paludisme en Arménie et en Azerbaïdjan, pays où se rencontre *An. sacharovi*.

En Asie centrale, *An. martinius*, essentiellement zoophile, ne semble pas vecteur (Artemiev, 1980).

Anopheles labranchiae et *Anopheles sicaulti*

White (1978) a réhabilité *An. sicaulti* espèce du Maroc et l'a séparée d'*An. labranchiae* d'Algérie et d'Italie d'après l'ornementation plus claire des œufs. *An. sicaulti* occupe les façades océanique et méditerranéenne du Maroc au nord-ouest de l'Atlas (White, 1978) (*Figure 3*) ; *An. labranchiae s.s.* occupe la Corse, l'Italie péninsulaire et les îles italiennes ainsi que l'Algérie, la Tunisie et l'ouest de la Libye (Tripolitaine) (Macdonald, 1982), au nord de l'isohyète des 200 mm (à hauteur de Laghouat) qui marque la limite du désert. Il n'est pas impossible que les *An. labranchiae* éliminés du sud de l'Espagne dans les années 1950 (Blazquez et Zulueta, 1980) aient en fait appartenu au taxon *An. sicaulti*. En Italie, la densité d'*An. labranchiae* a beaucoup diminué suite à l'assèchement des marais et à la pollution de l'environnement (Coluzzi, 1980). Mais l'espèce est très abondante dans les régions de riziculture qui restent sous haute surveillance (Bettini *et al.*, 1978).

Les gîtes larvaires des deux espèces n'ont pas été différenciés. Ils sont constitués par des sources ensoleillées, à eau claire avec végétation de renoncules et de potamogétons, dites « mares à anophèles » au Maroc (Guy, 1959). En Algérie, les gîtes s'étagent du bord de mer aux monts du Djurjura (Collignon, 1959). Les mares résiduelles des cours d'eau temporaires à l'étiage sont des gîtes très productifs de même que les nombreux petits barrages collinaires du Maghreb (Bouchité *et al.*, 1991). Les larves supportent mal la pollution organique ou minérale (Coluzzi, 1980) mais tolèrent une salinité de 2 à 3 g/litre en Tunisie (Bouchité *et al.*, 1991).

Au Maroc, *An. sicaulti* présentait un taux de zoophilie de 67 % dans les maisons et de 95 % dans les étables, ce qui montrait son attraction préférentielle pour le bétail, bien qu'il continuât à piquer éventuellement l'homme (Guy et Holstein, 1968). Un comportement analogue a été observé chez *An. labranchiae* en Algérie (Senevet et Andarelli, 1956).

En période estivale d'activité, dans les sites qui n'ont pas été traités par les insecticides depuis plus de vingt ans en Tunisie, l'espérance quotidienne de vie d'*An. labranchiae* était de 0,9 en juillet et de 0,95 en septembre (Bouchité *et al.*, 1991), ce qui implique une survie supérieure à vingt jours, au-delà de la durée du cycle sporogonique, dans plus de 10 % des spécimens.

Ce danger potentiel, représenté par la forte longévité estivale d'*An. labranchiae*, était compensé par la faible densité des populations de cet anophèle, qui expliquerait l'absence actuelle de paludisme autochtone en Tunisie.

Tout comme chez *An. sacharovi*, cité plus haut, l'hibernation d'*An. sicaulti* et d'*An. labranchiae* était incomplète. Pour la première espèce, au Maroc, seulement 3 % à 7 % des femelles « hibernantes » présentaient des corps gras dans la région côtière, contre 10 % à 50 % à l'intérieur des terres. En ce qui concerne la deuxième espèce, 23 % des

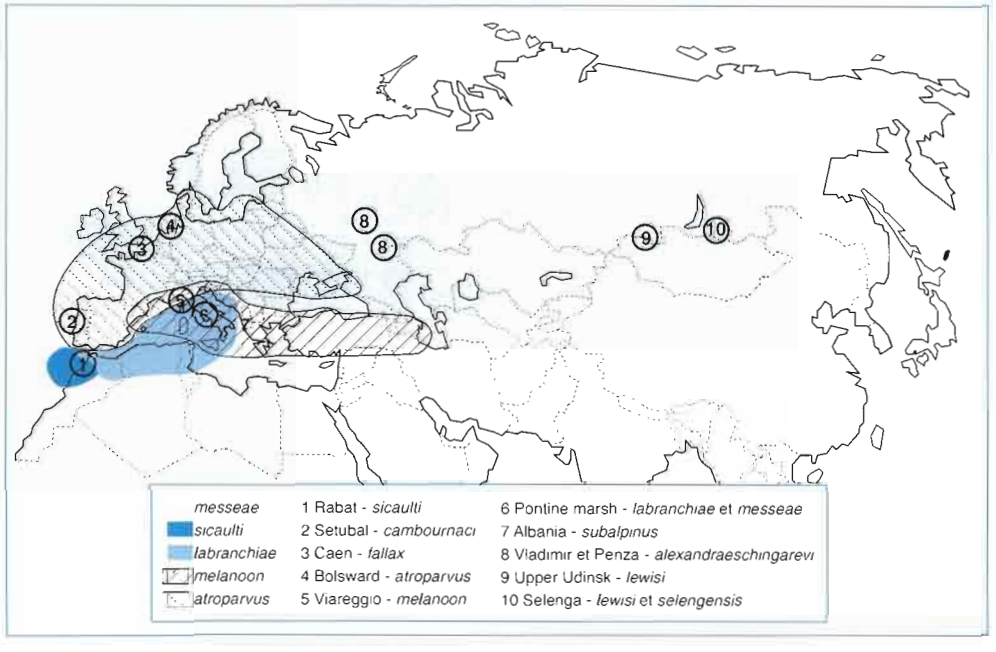


Figure 3.
Les espèces du complexe An. maculipennis *en Eurasie et au Maghreb (d'après White, 1978).*

femelles supposées hibernantes étaient pares, donc étaient ou avaient été sexuellement actives. Un grand nombre d'entre elles restaient gonactives mais ne pondaient pas en hiver en Sicile. On ne trouvait les premières larves qu'en avril et les femelles de la nouvelle génération en mai (D'Alessandro *et al.*, 1971).

La différence éventuelle du pouvoir vecteur entre les deux espèces jumelles, si tant est qu'elles soient différentes, n'a pas été mesurée. Les informations sur les Is d'*An. labranchiae* sont rares. Seul Boyd (1949) faisait état d'un Is de 1,6 % en Italie avant, bien sûr, les opérations d'éradication.

Anopheles atroparvus

C'est une espèce européenne par excellence qui occupe tout le continent de l'Espagne à une ligne qui va de la Lettonie à la mer d'Azov. Au nord, elle atteint les côtes de Suède, le Danemark et l'Angleterre. Au sud, sont exclus le sud-est de l'Espagne, la péninsule Italienne et les îles et les Balkans, mais elle réapparaît sur les côtes nord de la mer Noire (White, 1978) (*Figure 3*). C'est une espèce des régions côtières qui tolère bien l'eau de mer (Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980). En Hollande, lorsque la concentration en ClNa est de 8 ‰ à 10 ‰, le ratio *atroparvus/messae* est de 98/2 ; en eau douce, il est de 10/90 (Swellengrebel et De Buck, 1938). Bien que l'on considère cette espèce comme anthropophile, on ne peut ignorer également sa forte zoophilie mise à profit dans la pratique de la zooprophylaxie.

Dans le sud de la France, *An. atroparvus* est sympatrique d'*An. subalpinus* et *An. maculipennis*, et les populations de ces trois espèces, difficiles à séparer sur le terrain, atteignent des densités considérables dans les abris animaux (Rioux *et al.*, 1958).

Au début du XIX^{e} siècle et jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, *An. atroparvus* a été le grand vecteur du paludisme en Europe de l'Ouest. en particulier en Hollande

Anopheles maculipennis

Cette espèce est distribuée dans toute l'Europe depuis le nord de l'Espagne jusqu'en Russie, dans les Républiques du Caucase, ainsi que dans la Turquie, le nord de la Syrie, de l'Iraq et de l'Iran (*Figure 4*).

En Turquie, elle se rencontre jusqu'à une altitude de 2 300 m, dans l'intérieur du pays, alors qu'*An. sacharovi* et *An. subalpinus* sont plutôt côtiers ; *An. maculipennis* est très abondant dans les régions rizicoles de Turquie d'Europe, autour d'Edirne (Postiglione *et al.*, 1973).

En Macédoine et en Serbie, c'est l'une des espèces les plus abondantes (Adamovic, 1981). En Iran, elle occupe le sud de la Caspienne, le nord-ouest du plateau iranien et les monts Zagros (Motabar *et al.*, 1975) d'où elle déborde largement sur le nord de l'Iraq. Absent de Sardaigne, de Crète et de Chypre,

An. maculipennis pique en début de nuit puis se repose dans les maisons et les abris animaux où il hiberne en Yougoslavie et en Iran. L'hibernation serait incomplète dans la plaine du Danube (Adamovic, 1981) mais provoquerait un blocage complet du développement ovarien en Iran (Motabar *et al.*, 1975).

Avant l'éradication du paludisme, *An. maculipennis* était un vecteur important dans le Daghestan en Russie, en Géorgie, en Arménie et dans les montagnes d'Azerbaïdjan (Artemiev, 1980). Jusqu'à ce jour, on ignore si cet anophèle joue un rôle dans la récente reprise de la transmission en Arménie et en Azerbaïdjan.

En Iraq, *An. maculipennis* était considéré comme le vecteur des régions montagneuses au-dessus de 900 m (Al Tikrity, 1964). En Iran, avant les traitements domiciliaires au DDT, il présentait un Is de 0,33 %, associé à un indice plasmodique (IP) de 70 % chez les adultes et de 19 % dans la population infantile (Motabar *et al.*, 1975). Si cette espèce joue encore un rôle dans l'épidémiologie du paludisme, celui-ci reste très modeste.

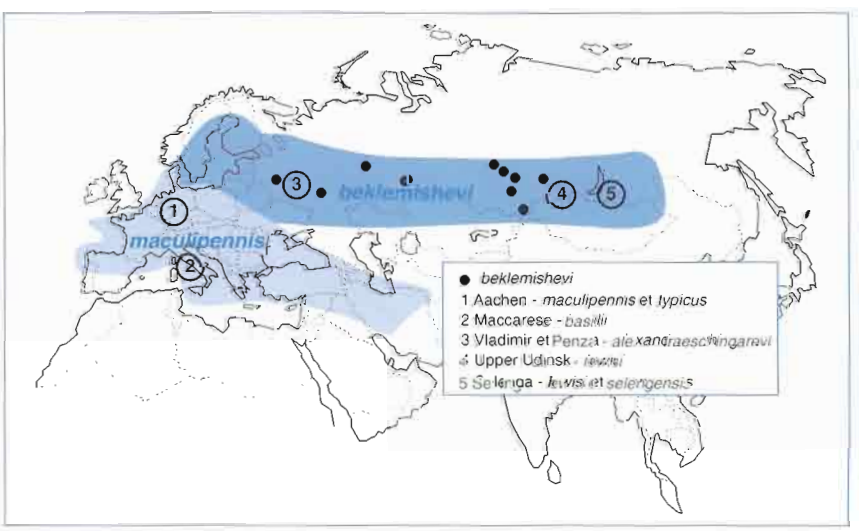


Figure 4.
An. maculipennis *et* An. beklemishevi *en Eurasie (d'après White, 1978).*

Anopheles messae et *Anopheles beklemishevi*

An. messae est un des anophèles qui a la plus vaste répartition dans le monde ; depuis les Pyrénées et les îles britanniques à l'ouest, jusqu'au 130e degré de longitude est en Sibérie, depuis le 65e de latitude nord jusqu'au sud de la France, au nord de l'Italie, le sud de la Macédoine, les Républiques de Transcaucasie et d'Asie centrale, le Xinjiang et la Mandchourie en Chine, et la Mongolie (*Figure 3*).

An. beklemishevi (*Figure 4*) ne se distingue d'*An. messae* et d'*An. maculipennis* que par son caryotype. C'est une espèce sympatrique d'*An. messae* mais dont l'aire de distribution semble limitée au 50e degré nord (White, 1978). Très zoophile, elle hiberne dans les abris extérieurs au cours d'une diapause complète (Artemiev, 1980).

Malgré sa faible compétence vectorielle, corollaire de sa zoophilie, *An. messae* semble avoir joué un rôle important, peut-être mal dissocié de celui d'*An. maculipennis*, dans le paludisme en Eurasie continentale. En Sibérie, *An. messae* était vecteur jusqu'en Iakoutie (Lysenko et Kondrashin, 1999). C'est d'ailleurs l'exemple donné par Macdonald (1957) d'une transmission en région arctique.

Actuellement, les seuls endroits où l'on fasse encore état du rôle d'*An. messae* sont le Xinjiang et la province d'Heilongjiang en Chine (Zhou Zu Jie, 1981 ; Tang-Lin-Hua *et al.*, 1991).

An. beklemishevi ne prend pas part à la transmission du paludisme actuellement. Il ne fut d'ailleurs décrit qu'en 1976, alors que le paludisme était éradiqué d'URSS.

Anopheles melanoon et *Anopheles subalpinus*

White (1978) ne fait pas la différence entre les deux espèces qu'il considère comme synonymes. Il en est de même des auteurs russes et notamment d'Artemiev (1980) (*Figure 3*).

En France, Rioux *et al.* (1958) conservent le nom d'*An. subalpinus* qui figure dans la liste d'Harbach (1994).

La discussion reste surtout académique car ni l'une ni l'autre espèce, si tant est qu'elles soient différentes, ne transmet le paludisme actuellement.

Compatibilité des souches de *Plasmodium* avec les diverses espèces du complexe *Maculipennis*

C'est un sujet d'importance dans l'éventualité d'une réémergence ou simplement d'une importation de paludisme.

D'une façon générale, toutes les populations de *P. vivax* sont transmissibles par les espèces du groupe *Maculipennis*.

Les *An. atroparvus* et les *An. labranchiae* ne sont pas compatibles avec les *P. falciparum* d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique de l'Est (Zulueta *et al.*, 1975) ; mais *An. labranchiae* était sensible à *P. falciparum* d'Italie et de Corse.

Les *An. atroparvus* et *An. messae* de Russie sont réfractaires à *P. falciparum* d'Afrique et d'Asie. *An. subalpinus* a pu être infecté par *P. falciparum* d'Afrique. Les essais avec *An. sacharovi* ont été en général négatifs. Mais cinq essais ont produit des sporozoïtes (Daskova et Rasnicyn, 1982).

Anopheles sergenti *(Theobald 1907)*

Considéré comme l'anophèle des oasis, il s'étend de la Mauritanie à l'Arabie Saoudite et au sud du Pakistan (*Figure 5*). Dans les pays du Maghreb, il colonise non seulement la plupart des oasis (Ramsdale et Zulueta, 1983), mais aussi les zones normalement arrosées (Guy et Holstein, 1968) de la mer jusqu'au Hoggar et au Tassili des Ajjer, mais il n'a pas été trouvé dans les massifs sahariens afrotropicaux de l'Aïr, au Niger (Julvez *et al.*, 1998) ni du Tibesti au Tchad (Rioux, 1961). En Libye, il est décrit des oasis du Fezzan (Gramiccia, 1953) et, en Égypte, du Fayoum, du désert nubien, du delta du Nil (Gad, 1956) et du Sinaï (El Said *et al.*, 1986). En Syrie, en Arabie Saoudite et en Iraq, il a été récolté dans les oasis ainsi que sur la côte sud en Iran et au Pakistan (Zahar 1990).

Les larves recherchent les eaux claires, bien oxygénées avec une végétation aquatique fournie. Dans les oasis, elles sont inféodées aux petits canaux qui irriguent les cultures sous dattiers.

En dehors des déserts, les larves fréquentent les ruisseaux clairs et les barrages collinaires au Maghreb. Mais, dans ces biotopes, elles n'atteignent jamais de fortes densités, peut-être du fait de la concurrence d'*An. labranchiae*.

En Égypte, Farid (1940) avait observé un Is de 2,7 % lors d'une épidémie dans le delta du Nil et un Is de 0,85 % au Fayoum (El Said *et al.*, 1986). En Jordanie, un seul spécimen était infecté sur les soixante-dix récoltés dans une grotte (Farid, 1954).

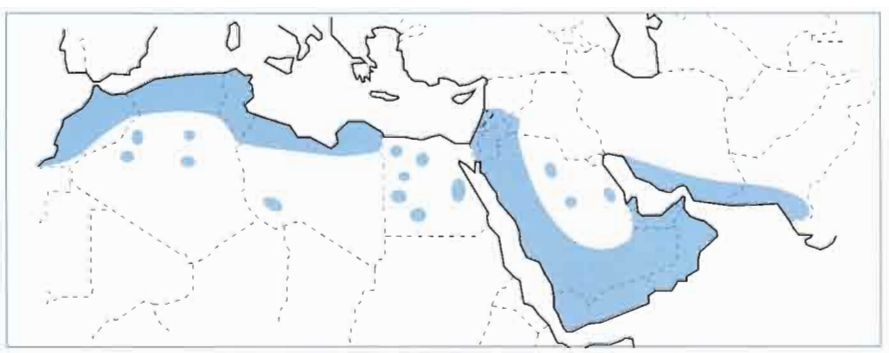


Figure 5.
*Répartition d'*An. sergenti *(d'après Zahar, 1990).*

L'empoissonnement des oasis par le poisson larvivore *Gambusia affinis* s'est traduit par des succès intéressants, dans la lutte antilarvaire, à Timimoun, Algérie (Maruto et Fellahi, 1969) et à El Thor, Égypte.

Anopheles superpictus *(Grassi 1899)*

Cette espèce présente une vaste répartition depuis la Corse et la péninsule Italienne jusqu'aux confins de la Chine (Zahar, 1990) (*Figure 6*). On la signale également du sud-ouest de l'Espagne et de Tunisie. En Iraq, elle s'étage de 300 à 1 500 m (Pringle, 1954) et, en Afghanistan, elle dépasse 2 200 m d'altitude autour de Kaboul (Iyengar, 1954). Dans le nord-est de cet État, elle s'était beaucoup raréfiée suite au développement des rizières qui avaient favorisé les espèces concurrentes, *An. pulcherrimus* et *An. hyrcanus* (Onori *et al.*, 1975).

An. superpictus est un anophèle des eaux courantes et des zones irriguées, notamment en Iraq (Macan, 1950). Dans le Caucase, il était surtout abondant à la fin de l'été lorsque les rivières s'asséchaient, laissant des mares résiduelles (Artemiev, 1980).

Le cycle annuel est marqué par un ralentissement hivernal d'octobre à avril qui ne semble, toutefois, pas interrompre complètement le développement de l'espèce (Abul-Hab, 1967). En Syrie, où il passe l'hiver dans les maisons, il redevient actif à partir de mars-avril (Abdel Malek, 1958).

An. superpictus était considéré comme endophile à Kaboul, Afghanistan (Iyengar, 1954). Mais en Iran, dans les Zagros, suite aux traitements domiciliaires au DDT, il semblait être devenu exophile et il se reposait dans les grottes (Zahar, 1974) ; grâce à ce comportement « d'évitement », il avait pu continuer à maintenir un faible niveau de transmission.

An. superpictus est un des principaux vecteurs de paludisme à *P. vivax* dans la Méditerranée orientale et le Moyen-Orient. En Israël, un Is de 1,5 % avait été relevé par Kliger (1930). En Iraq, on avait noté 2 infections sporozoïtiques sur 27 dissections (Macan, 1950). En Iran, des Is de 0,65 % à 4,5 % avaient été relevés sur le plateau (lors d'une épidémie) et de 0,9 % dans les grottes (Motabar *et al.*, 1975). En Afghanistan, l'Is, sur l'ensemble du pays, était de 0,08 % à 0,15 % (Dhir et Rahim, 1957) ; à Kaboul il était de 0,39 % (Iyengar, 1954) et à Laghman de 0,4 % (Rao, 1951). La plupart de ces informations sont antérieures à 1955.

Groupe Hyrcanus

C'est un groupe à la taxonomie complexe dans lequel on a identifié dix-huit espèces et deux sous-groupes (Harbach, 1994). Seules quatre d'entre elles ont été considérées comme des vecteurs.

Actuellement, on réserve le nom d'*An. hyrcanus* Pallas 1717 à l'espèce paléarctique qui s'étend de la France jusqu'en Chine à travers le Bassin méditerranéen et l'Asie centrale. Les autres espèces, *An. sinensis* Wiedemann 1820, *An. anthropophagus* Xu et Feng 1981, *An. kunmingensis* Ding et Wang 1985, *An. nimpe* (Nguyen *et al.*, 2000), ainsi qu'une vingtaine d'espèces non anthropophiles occupent la Sous-Région chinoise de l'aire paléarctique, ainsi que la Région orientale.

Anopheles hyrcanus

Cette espèce a une aire de répartition très vaste depuis le sud de la France jusqu'en Afghanistan. Elle n'est en général pas considérée comme endophile ni anthropophile (Macan, 1950) et, *a fortiori*, pas comme un vecteur. La seule exception est la région de Kunduz, au nord-est de l'Afghanistan, près du Tadjikistan, où elle entretenait la transmission de *P. vivax* dans une zone rizicole (Ward, 1972b ; Anufrieva *et al.*, 1977 ; Onori *et al.*, 1975). Muir (1966) ainsi qu'Anufrieva *et al.* (1977) ont pu, expérimentalement, infecter cet anophèle par *P. vivax*. Il est cependant difficile de concevoir qu'il ne soit un vecteur que dans une aire très réduite alors que sa distribution concerne plus de la moitié de la Région paléarctique. Mais la présence d'une forme jumelle différente n'est pas à exclure.

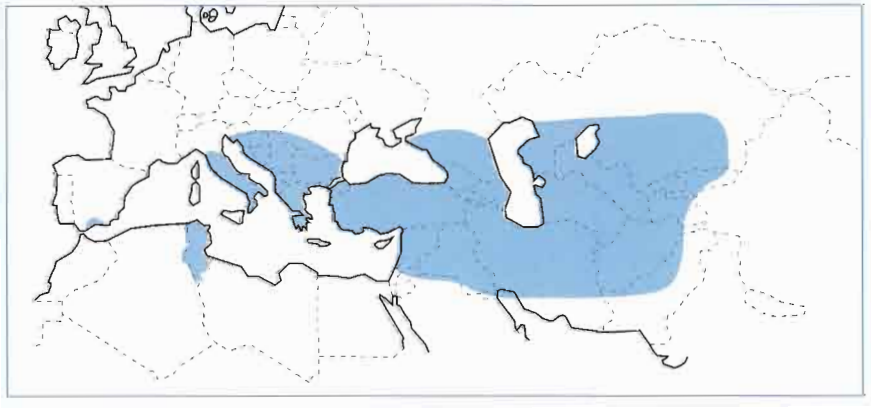


Figure 6.
*Distribution d'*An. superpictus
(d'après Zahar, 1990).

Anopheles sinensis et *Anopheles anthropophagus*

Longtemps considéré comme une sous-espèce d'*An. hyrcanus*, *An. sinensis* n'a accédé au statut spécifique qu'en 1953 (Reid, 1953). C'est une espèce à très vaste répartition, de l'est de la Sibérie jusqu'à Sumatra en Indonésie, de l'Assam en Inde à l'ouest jusqu'au Japon à l'est (Beales, 1984). Dans un gradient de climats aussi diversifié, depuis la zone tempérée froide jusqu'à l'équateur, il n'est pas sûr que le terme d'*An. sinensis* ne recouvre qu'une seule espèce. Nous ne nous intéresserons qu'aux populations de la Sous-Région chinoise qui sont impliquées dans la transmission du paludisme, le rôle des populations de l'Indochine et de l'Indonésie étant encore sujet à discussion.

An. anthropophagus n'a été séparé d'*An. lesteri*, espèce des Philippines et d'Indonésie, qu'en 1936. D'abord décrit comme une sous-espèce, *An. lesteri anthropophagus*, par Xu et Feng (1975), il n'acquit le rang spécifique qu'en 1981. Son aire de répartition s'étend du 32e nord en Chine et au Japon jusqu'à la limite sud de la Chine. Sa présence au Viêtnam demande à être confirmée. Dans toute son aire de répartition, *An. anthropophagus* est sympatrique d'*An. sinensis* mais il n'occupe qu'une partie du territoire de ce dernier.

Au point de vue morphologique, les deux espèces se distinguent par l'ornementation des œufs (Beales, 1984) ; la partie dorsale des œufs est claire chez *An. sinensis* alors qu'elle présente, chez *An. anthropophagus*, une barre noire, continue chez les populations de printemps, discontinue chez les populations d'automne (Otsuru et Ohmori, 1960).

Les deux espèces occupent les zones rizicoles de Chine et du Japon, mais *An. sinensis* se développe dans la partie irriguée de la rizière, souvent polluée par les engrais, alors qu'*An. anthropophagus* se rencontre dans les canaux d'alimentation aux eaux plus claires (Ho *et al.*, 1962).

Le cycle annuel de développement des deux espèces diffère suivant les zones climatiques. Jusqu'au 25e parallèle, les deux espèces présentent une période de ralentissement d'activité, voire de diapause hivernale. Au Japon et en Corée, *An. sinensis* entre en hibernation fin septembre pour réapparaître en avril-mai (Otsuru et Ohmori, 1960 ; Chen *et al.*, 1967). Les femelles en diapause se dispersent dans la nature dès septembre ; à partir de février, commence le développement ovarien ; en mars, les femelles se regroupent dans les abris animaux, puis reprennent leur activité estivale. La durée de l'hibernation se raccourcit dans le sud de la Chine, puis le développement est pérenne au niveau de Canton (Ho Kwei-Ming *et al.*, 1965).

An. anthropophagus présente un type d'hibernation exceptionnel chez les anophèles. Il passe l'hiver à l'état d'œufs qui éclosent au printemps (Ho *et al.*, 1962). Cette forme d'hibernation n'exclut pas un arrêt de développement chez des femelles hibernantes. Les tendances de l'hibernation suivent les mêmes variations climatiques que chez *An. sinensis*.

Les populations d'*An. sinensis* présentent un pic en juillet en Corée ainsi que dans le nord et le centre de la Chine (Chen *et al.*, 1967), des pics en juillet et en octobre dans le sud de la Chine, le second étant épidémiologiquement le plus dangereux (Ho Kwei-Ming *et al.*, 1965). C'est de septembre à novembre que les auteurs précédemment cités placent le pic d'*An. anthropophagus* dans le sud de la Chine.

D'une façon générale, *An. sinensis* est zoophile et se repose dans les abris animaux alors qu'*An. anthropophagus* est anthropophile et se repose dans les maisons, mais il ne s'agit que de tendances. *An. sinensis* pique surtout en début de nuit, avant 20 h, puis le nombre de piqûres diminue. Au contraire, *An. anthropophagus* pique surtout entre 23 h et 4 h, comme la plupart des bons vecteurs (Ho *et al.*, 1962).

En Chine, au nord du Yangtze, en Corée et au Japon, *An. sinensis* est, ou était, le seul vecteur de paludisme et pratiquement du seul *P. vivax*. On sait que le paludisme a disparu du Japon en 1949. Il avait également disparu de Corée, mais il vient d'y réapparaître (Feighner *et al.*, 1998). Au sud du Yangtze, *An. sinensis* et *An. anthropophagus* concourent à la transmission. En 1960, dans la province d'Anhwei, Ho *et al.* (1962) avaient observé des Is de 0,5 %, 0,7 % et 1 % chez *An. anthropophagus* alors que toutes les dissections d'*An. sinensis* étaient négatives. Dans le Henan (Huang et Lin, 1986), *An. anthropophagus* était le vecteur de *P. falciparum* lors d'une épidémie au cours de laquelle ce parasite représentait 79 % des cas. Dans le Sichuan, lors d'une épidémie de *P. vivax*, l'Is d'*An. anthropophagus* était de 0,37 % (Liu *et al.*, 1986). Dans le Jiangxi, un Is de 0,7 % avait été relevé chez *An. sinensis* (Beales, 1984).

An. anthropophagus est un vecteur beaucoup plus performant qu'*An. sinensis* lorsque les deux espèces sont sympatriques. Il faut noter l'aptitude du premier nommé à transmettre *P. falciparum*. Mais, dans les données anciennes, la différence entre les deux espèces n'a pas été prise en compte. Dans un chapitre précédent, nous avons évoqué le rôle d'une autre espèce du groupe *Hyrcanus*, *An. kunmingensis* dans les provinces du sud de la Chine appartenant à la Région orientale.

Vecteurs secondaires ou localisés

An. pharoensis Theobald 1901, outre l'Afrique tropicale, occupe l'Égypte, les côtes d'Israël, de l'Arabie Saoudite et du Yémen. C'est une espèce abondante dans les rizières, considérée comme tolérante au sel (de 0,5 à 5 g/Cl/litre).

C'est un bon voilier qui peut se disperser à plus de 20 km. Une migration anémochore de 70 km entre l'Égypte et Gaza a entraîné l'arrivée de 21 cas de paludisme dans la bande de Gaza en 1959 (Saliternik, 1960).

En Égypte, un Is de 0,33 % avait été rapporté par Barber et Rice (1937) et de 1,4 % au cours d'une épidémie (Madwar, 1936). La seule référence récente provient du Fayoum où un Is de 0,36 % a été observé chez *An. pharoensis* (El Saïd *et al.*, 1986).

An. claviger Meigen 1804 est répandu du Maroc à l'Iran ; son espèce jumelle, *An. petragnani* Del Vecchio, ne dépasse pas l'Italie à l'est. Impliqué autrefois dans la transmission palustre à Chypre, au Liban ou en Palestine, *An. claviger* a été accusé d'être responsable du paludisme à Jérusalem où il vivait dans des citernes tout comme à Tripoli, Liban. Il est aussi signalé des hautes vallées du Pamir au Tadjikistan. Il a été soupçonné d'être le vecteur de *P. vivax* dans le grand Atlas marocain à 2 000 m d'altitude (Langeron, 1938).

An. pulcherrimus, vecteur peu performant, occupe l'Asie centrale, au sud de la mer d'Aral, l'Afghanistan, l'Iran, le nord de l'Iraq, la Syrie, la Turquie, l'Azerbaïdjan et la côte orientale de l'Arabie.

An. plumbeus est une espèce des creux d'arbres qui s'adapte à de nombreux types de gîtes, en particulier les vieux pneus, autour desquels il constitue une vraie nuisance (Karch, 1997). Il vient d'être soupçonné dans deux cas de *P. falciparum* introduits en Allemagne (Kruger *et al.*, 2001). Cette citation demande confirmation.

An. multicolor Cambouliu 1902 est une espèce des déserts, du Maroc au Pakistan. Il a souvent été évoqué comme vecteur en l'absence d'autres espèces mais la démonstration de son rôle n'a jamais été faite. Cependant, expérimentalement, il peut s'infecter.

An. dthali Patton 1905 est également un anophèle des régions sèches de la Mauritanie au Pakistan. Il a été incriminé comme vecteur en Iran, sur des preuves circonstancielles en l'absence d'autres espèces, dans la province de Bandar Abbas (Manouchehri *et al.*, 1972). Ailleurs, dans son aire de distribution, il ne figure pas dans la liste des vecteurs.

An. paltrinieri Shidrawi et Gillies 1987 n'est signalé que pour mémoire. Il pourrait avoir un rôle épidémiologique dans le Sultanat d'Oman d'où il a été décrit.

On ne parle plus du rôle d'*An. pattoni*, considéré comme un vecteur en Chine d'après Macdonald (1957) ; il est probable qu'il s'agisse d'une erreur d'identification.

Vecteurs des Régions orientale et afrotropicale dans l'aire paléarctique

Nous avons largement traité de ces espèces lors des chapitres dédiés aux vecteurs de la Région orientale. Étant donné la définition que nous avons retenue de la Région paléarctique, nous avons tenu à rappeler l'aire de distribution des espèces qui ont franchi les frontières régionales.

An. fluviatilis occupe l'Afghanistan, l'Iran, le sud des Républiques d'Asie centrale, l'Iraq, l'est de l'Arabie Saoudite, les Émirats, Oman et le sud du Yémen (*voir la Figure 17*, page 204).

An. culicifacies (espèce A semble-t-il) occupe le sud de l'Afghanistan et de l'Iran, les Émirats, Oman, le sud du Yémen (île de Socotra) et fait une incursion dans la Région afrotropicale en Érythrée (*voir la Figure 19*, page 205).

An. stephensi est aussi une espèce indopakistanaise dont l'aire de répartition s'étend sur les parties sud de l'Afghanistan, de l'Iran et de l'Iraq, l'est de l'Arabie Saoudite, les Émirats et Oman (*voir la Figure 20*, page 206).

An. arabiensis espèce afrotropicale atteint l'ouest de l'Arabie et le Yémen (*voir la Figure 2*, page 68).

Les régions qu'il occupe présentent les prévalences les plus élevées de la péninsule Arabique et même de la Région paléarctique.

Sous-Région eurosibérienne

Évolution climatique et historique

Pendant la glaciation de Würm, l'Europe du Nord, le nord-ouest de la Sibérie, les Carpates, les Alpes et les Pyrénées étaient recouverts d'une calotte glacière entourée d'une toundra (*permafrost*). Il y a 12 000 ans, les glaces commencèrent à fondre et « l'homme moderne » entreprit sa remontée vers le nord à mesure que le climat devenait plus clément.

En Europe du Sud, vers 10 000 av. J.-C., la température moyenne était de 9 °C. Dans ces conditions, seul *P. vivax* pouvait éventuellement être transmis dans l'extrême sud du continent et seulement pendant une courte période de l'année. Du fait de ses exigences climatiques, *P. falciparum* n'avait aucune chance d'être transmis, d'autant que les très faibles densités des populations ne favorisaient pas les échanges interhumains d'un parasite « à vie courte ».

Autour de 8 000 av. J.-C., se place un optimum thermique au cours duquel la température était au moins égale à celle de l'époque actuelle.

La révolution néolithique, à partir de 7 000 av. J.-C., en stabilisant la population dans des villages, a permis la création de foyers de paludisme dans lesquels le parasite circulait localement (Fenner, 1970) (*voir le chapitre* « L'homme face au paludisme ») et donc une endémisation de la maladie.

Au v^{e} siècle av. J.-C., Hippocrate décrivait les fièvres tierces bénignes (*P. vivax*) et les fièvres quartes (*P. malariae*). La mention de la tierce maligne (*P. falciparum*) n'apparaît que chez Celsus au I^{er} siècle av. J.-C. (*in* Jones, 1908) et c'est seulement au II^{e} siècle que le paludisme devient un problème majeur de santé publique sur les bords de la Méditerranée.

À quoi peut-on attribuer l'aggravation de la situation ? Il semble que l'environnement se soit considérablement modifié en Asie mineure, en Grèce, en Italie (Butzer, 1972) suite à la culture intensive des régions littorales qui entraîna la déforestation et l'érosion des sols. Ces changements auraient favorisé l'implantation d'*An. labranchiae*, originaire du Maghreb, en Italie, en Sicile, en Sardaigne et en Corse et celle d'*An. sacharovi*, originaire d'Asie antérieure, en Grèce et dans les Balkans. Ces deux vecteurs sont beau-

coup plus performants que les espèces continentales du groupe *Maculipennis* : *An. atroparvus, An. messae* et *An. maculipennis*. La compétition entre espèces « importées » et espèces continentales expliquerait la distribution côtière d'*An. labranchiae* et d'*An. sacharovi* (Grmek, 1994). Mais leur tolérance à l'eau salée n'est pas étrangère à cette répartition. Cette invasion de l'Europe méditerranéenne par ces deux vecteurs reste du domaine des hypothèses qui enjolivent l'histoire gréco-romaine.

Les espèces continentales du groupe *Maculipennis* sont réfractaires aux populations de *P. falciparum* originaires de la Région afrotropicale et d'Asie du Sud-Est (Zulueta *et al.*, 1975). Or, il y a des preuves très nombreuses de la transmission de *P. falciparum* par *An. atroparvus* au Portugal et en Espagne (Cambournac, 1942 ; Pittaluga, 1903) et par *An. messae* en Russie (Hackett, 1944). Il y avait donc adaptation de certaines populations de *P. falciparum* aux espèces d'anophèles européennes (Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980). Poussant plus loin leurs hypothèses, les deux auteurs pensent que, après l'« éradication » en 1976, les populations européennes de *P. falciparum* auraient disparu. Actuellement, ne se rencontreraient plus en Europe que des souches importées non transmissibles par les anophèles européens.

L'histoire militaire traduit, de façon quelquefois paroxystique l'évolution du paludisme. L'Italie était considérée comme un pays sain par Hannibal, lors des guerres Puniques ; Alexandre le Grand a traversé sans problème le Moyen-Orient même si certains auteurs attribuent sa mort au paludisme. C'est à partir du Haut Moyen Âge que l'impact de cette maladie commence à peser sérieusement sur les troupes. Nombre de garnisons furent décimées et nombre de sièges durent être levés, mais il est toujours difficile de déterminer l'étiologie des agents infectieux impliqués sous le terme de fièvre. Il faut attendre le XIX^e^ siècle pour avoir des données fiables. Le corps expéditionnaire français perdit 450 hommes à Navarin en 1827. Pendant la Première Guerre mondiale, le corps expéditionnaire allié subit de très lourdes pertes en Turquie en 1916.

L'histoire militaire n'est qu'un des témoins de la montée du paludisme en Europe depuis le début de notre ère. Il atteignit son acmé au XVIII^e^ siècle. Cette situation se prolongea même jusqu'au milieu du XX^e^ siècle en Russie et dans les États de l'ex-URSS où le cercle polaire fut atteint à Archangelsk et en Iakoutie, en Sibérie (Macdonald, 1957). Cette évolution fut indépendante du climat ; en effet, le XVII^e^ pendant le petit âge glaciaire fut la période la plus froide de l'histoire moderne lorsque la banquise atteignit l'Écosse et, cependant, celle où le paludisme fut le plus sévère en Angleterre, par exemple (Reiter, 2000).

Dans leur revue du paludisme en Europe, Bruce-Chwatt et Zulueta (1980) ont souvent dressé un tableau très noir des méfaits du paludisme avec des centaines de milliers de morts. Les auteurs ont certes pris la précaution de souligner que le diagnostic de la plupart des épisodes restait très aléatoire jusqu'à la découverte du parasite par Laveran. Toute fièvre était considérée comme paludéenne, y compris la typhoïde qui fut un fléau jusqu'à une époque très récente.

Mais on reste quelque peu perplexe devant la très forte mortalité attribuée au paludisme dans des pays où l'essentiel du parasitisme était dû à *P. vivax*, espèce non létale.

Le paludisme a certainement joué un rôle important dans l'Histoire, déjà évoqué à propos des minorités de l'Asie du Sud-Est, mais y voir la cause principale de la décadence de la Grèce puis de l'Empire romain (Ross, 1906) est une hypothèse hasardeuse.

Recul et éradication du paludisme

Dès le milieu du XIX^e^ siècle, quelquefois plus tôt, une diminution spontanée du paludisme s'est amorcée en Europe. Le climat ne saurait être mis en cause puisque la température augmenta de 0,6 °C entre 1850 et 1940, ce qui aurait plutôt dû favoriser la maladie. C'est un sujet de réflexion pour les prévisions catastrophistes émises à propos du réchauffement planétaire. Ce qui caractérise l'évolution de l'Europe à partir du XIX^e^ siècle est l'amélioration de l'habitat et l'élévation du niveau de vie. Wesenberg-Lund (1921) a mis la disparition du paludisme au Danemark sur le compte du changement dans les techniques d'élevage. La construction d'étables et de porcheries concentra les anophèles, notamment *An. atroparvus*, dans les abris animaux plus attractifs que les maisons. Les hommes ne furent plus victimes de ces moustiques. Cette séparation de l'homme et du bétail fut considérée comme un des facteurs essentiels de la baisse du paludisme.

Jusqu'en 1940, le paludisme restait très actif en Italie et en France (Corse) ainsi que dans les Balkans où il était transmis respectivement par *An. labranchiae* et *An. sacharovi*. Les mesures de lutte, essentiellement antivectorielles, appliquées en Italie, en Albanie, en Grèce, etc., accompagnées de distributions de quinine, amenèrent une diminution de 70 % du paludisme, en Italie par exemple. Mais dans ces pays, ainsi que dans les foyers de Corse, du Portugal, de Hollande et de l'ex-URSS, il fallut attendre la mise en œuvre des opérations de lutte basées sur les pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides rémanents pour aboutir à l'élimination de la maladie. Les derniers cas furent observés en Macédoine (à l'époque Yougoslavie) en 1976 et en URSS en 1979. En Espagne, le paludisme fut éliminé sans lutte antivectorielle spécifique (Najera, 2001) avant 1950.

On observa quelques cas introduits en Corse en 1966 et 1971 (Sautet et Quilici, 1971 ; Ambroise-Thomas *et al.*, 1972) mais ils ne relancèrent pas l'endémie, pas plus que les très nombreux cas importés par les millions de voyageurs venant des zones tropicales, ou par des anophèles aéroportés à partir des zones d'endémie (Giacomini *et al.*, 1995).

En Italie, *An. labranchiae* est probablement peu sensible à l'infection par *P. falciparum* importé et le nombre de porteurs de gamétocytes est très faible pendant la saison

de transmission. Le potentiel malariogénique est donc très bas actuellement et les risques de réémergences sont négligeables dans la majorité du pays (Romi *et al.*, 2001).

Il est trop tôt pour définir la nature et les causes des réémergences observées en 1999 en Arménie et en Azerbaïdjan. Ce premier accroc à l'éradication requiert toute la vigilance des autorités sanitaires.

Le paludisme n'a jamais atteint en Europe les niveaux des pays tropicaux et notamment de l'Afrique, mais on peut estimer qu'une dizaine de millions de cas par an, à la fin du XIX^{e} siècle et au début du XX^{e} siècle est un chiffre raisonnable pour évaluer le poids du paludisme en Europe. L'éradication, aujourd'hui un fait accompli, a néanmoins nécessité un effort considérable de tous les pays concernés. La comparaison du nombre des cas enregistrés dans les divers pays au début du siècle avec les données recueillies lors de l'éradication permet de mesurer le chemin parcouru et les dangers que le paludisme a fait courir à notre continent au cours de l'histoire récente (*Tableau III*).

Péninsules Méditerranéennes de l'Europe du Sud et îles

Nous avons traité les péninsules Méditerranéennes avec l'Europe continentale pour des raisons historiques, mais il eût également été pertinent de les inclure dans la Sous-Région méditerranéenne.

Tableau III. Disparition du paludisme en Europe (d'après les informations de Bruce-Chwatt et Zulueta,1980).

Avec l'appui de traitements domiciliaires			Disparition spontanée		
Pays	**Année**	**Nombre de cas**	**Pays**	**Derniers cas**	**Nombre de cas**
Albanie	1938	16 420	Autriche	Vers 1946	+ cas de guerre
	1968	Éradiqué	Rep. tchèque + Slovaquie	Vers 1850	+ cas de guerre 1944-1946
Bulgarie	1946	144 000			
	1946	Éradiqué	France (sauf Corse)	1950	
Grèce	1931	1 à 2 millions	Allemagne	1938	+ cas de guerre 1944-1946
	1974	Éradiqué			
Chypre	1946	(côte -) 40% prévalence	Belgique	1938	+ cas de guerre 1940-1945
	1956	Éradiqué			
Roumanie	1948	333 198	Danemark	1921	
	1968	Éradiqué	Suède	1927	
Yougoslavie	1937	240 210	Finlande	1945	
	1975	Dernier cas en Europe (Macédoine)	Espagne	1962	
France (Corse)	1921	Prévalence 40%	Royaume-Uni	1926	0 cas
	1954	Éradication mais réémergence puis disparition		1952	0 cas (disparition)
Italie	1905	323 500	Pologne	1956	
	1953	9			
	1962	Plus de cas autochtones			
Hongrie	1948	3 600			
	1966	Éradiqué			
Pays-Bas	1946	15 640			
	1960	Éradiqué			
Portugal	1938	45 500			
	1959	Éradiqué			
Ex-URSS	1938	5 014 431			
	1956	13 038			
	1973	211			
	1979	Éradiqué			

Ces termes recouvrent la Grèce, Chypre, les côtes des Balkans et de la mer Noire, l'Italie péninsulaire, la Sicile, la Sardaigne, la Corse en France et l'extrême sud de l'Espagne. (La Crète et les îles grecques de la mer Égée n'ont jamais connu le paludisme). Ces régions ont pour dénominateur commun d'héberger des vecteurs très performants, *An. labranchiae* à l'ouest et *An. sacharovi* à l'est de l'Italie (Butzer, 1972 ; Jones, 1908). Les deux espèces seraient en concurrence peu favorable avec les autres formes continentales du groupe *Maculipennis,* d'où leur répartition surtout côtière (Grmek, 1994). Mais la relative tolérance des deux espèces méditerranéennes à l'eau salée explique aussi la forte impaludation des régions côtières. La Corse et la Sardaigne constituent des exceptions car, en l'absence d'autres espèces du groupe *Maculipennis*, *An. labranchiae* occupe la totalité de ces îles (Zulueta, 1990). Le petit foyer de la région de Murcie, Espagne, a été éliminé sans que l'on sache s'il s'agissait d'*An. labranchiae* ou de l'espèce jumelle, *An. sicaulti* du Maroc.

Dans toutes les zones où ces espèces étaient présentes, le paludisme s'est maintenu à une prévalence élevée, entrecoupée d'épidémies jusqu'à la fin de la Seconde Guerre mondiale. La mise en œuvre des pulvérisations intradomiciliaires de DDT a alors éliminé le paludisme. Les méthodes de lutte antilarvaire largement appliquées avant 1940, en particulier en Italie, ainsi que les distributions de quinine avaient certes fait diminuer le nombre des malades, mais l'endémie était toujours vivace en 1945. Cette situation diffère fondamentalement de celle de l'Europe continentale où, dès le XIX^{e} siècle, le paludisme avait entrepris une régression spontanée, allant même jusqu'à sa disparition totale avant 1940 comme ce fut le cas en France continentale.

Il faut ouvrir une parenthèse pour signaler le rôle vecteur non négligeable que tenait *An. superpictus* dans les Balkans.

En Grèce, en 1935, la transmission était intense avec un Is de 1,3 % chez *An. sacharovi* et de 0,9 % chez *An. superpictus* (Barber et Rice, 1935). Le nombre de cas variait de un à deux millions par an de 1930 à 1940, s'accompagnant d'une mortalité palustre de 74 pour 100 000 habitants. Dès que les pulvérisations domiciliaires furent généralisées, le nombre de cas s'abaissa au-dessous de 1 000 en 1951 et de 10 en 1970, l'éradication ayant été achevée en 1974 (Belios, 1933 ; Livadas et Belios, 1948 ; Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980).

À Chypre, l'IP atteignait 40 % dans les villages côtiers en 1946. Dix ans après, l'éradication était réalisée (Zulueta et Chang, 1967) avec la disparition d'*An. sacharovi*, seul exemple, en Méditerranée, de l'éradication d'un vecteur.

En Bulgarie, le paludisme passa de 144 600 cas en 1948 à 3 cas en 1960 ; en Roumanie, de 338 198 cas en 1948 à 24 cas en 1962 (Ciuca, 1956 ; Bilbie *et al.*, 1978) ; et, en Yougoslavie (avant la partition), de 240 000 cas en 1938 à moins de 100 cas en 1960 (Simic, 1956), la plupart de ces derniers provenant de Macédoine.

Dans l'ouest du Bassin méditerranéen, la situation était aussi critique que dans l'est. En Corse, seule partie du territoire français qui héberge *An. labranchiae*, la prévalence du paludisme était de 40 % sur la côte orientale (Sergent *et al.*, 1921). Après la Seconde Guerre mondiale, le paludisme fut pratiquement éradiqué dès 1949 (Jaujou, 1954) hormis quelques cas introduits (22 en tout) en 1961, puis en 1971.

En Italie, le paludisme s'est développé *crescendo* à partir des premiers siècles de notre ère. Alaric, après le sac de Rome, mourut de fièvres. Les Vandales, en 455, durent quitter Rome qu'ils avaient saccagé. Plusieurs papes moururent de fièvres l'année même de leur sacre. Tout au long du Moyen Âge, les Germaniques furent victimes du paludisme en Italie. La campagne romaine, la Sicile et la Sardaigne étaient les régions les plus impaludées. Dès que furent connus les parasites responsables de la maladie et leur transmission, débutèrent les travaux de lutte antivectorielle (surtout par drainage) et les distributions de quinine. Entre 1887 et 1947, le nombre des cas était réduit de 323 000 à 13 750, puis à 9 en 1953 et la mortalité due a cette maladie tomba de 21 000 à 4 décès par an. Dès 1945, on avait vulgarisé les pulvérisations intradomiciliaires de DDT. Lors de la mise en œuvre de ces pulvérisations, Biocca (1946) proposa une stratification du paludisme qui distinguait des régions hyperendémiques* (Sardaigne, Sicile, Calabre, Campagne romaine), des régions méso-endémiques (la botte au sud de la latitude de l'île d'Elbe, Latium, Abbruzes, Pouilles, Campagnie), des régions hypo-endémiques (vallée du Pô, Toscane, Marches, littoral adriatique, Vénétie) et régions sans paludisme (Nord et Ombrie).

En Sardaigne, contrairement aux premiers espoirs, il ne fut pas possible d'éliminer *An. labranchiae*, mais le paludisme fut éradiqué malgré la persistance des vecteurs (Zulueta, 1990). Le vieux concept d'anophélisme sans paludisme reprenait toute sa signification.

Dans le sud de l'Espagne, la tête de pont d'*An. labranchiae* dans la région de Murcie disparut avant même les applications de DDT (Gil Collado, 1935, 1937).

De par leurs conditions climatiques, écologiques et épidémiologiques, les « péninsules Méditerranéennes » peuvent être considérées comme des zones de transition entre les régions subtropicales et les régions tempérées d'Eurasie. La température hivernale clémente ne provoque pas de vraies diapauses des vecteurs bien que leur développement soit ralenti en saison froide. Mais surtout, la présence de vecteurs performants, *An. labranchiae* et *An. sacharovi*, aptes à transmettre *P. falciparum* avait fait de ces régions des foyers malariques historiques à l'insalubrité légendaire.

* Les termes d'hyperendémie et de méso-endémie, sauf appliqués en Italie, correspondent à des niveaux d'endémie moins élevés qu'en Afrique.

Europe occidentale, centrale et septentrionale

Nous avons regroupé tous les États européens, à l'exception de l'Europe de l'Est et des péninsules Méditerranéennes. Ils présentent un point commun : la réduction spontanée du paludisme aux XIX^e^ et XX^e^ siècles. L'usage des traitements intradomiciliaires, pour obtenir l'éradication, n'a été nécessaire que dans certains foyers très limités des Pays-Bas, du Portugal et de Hongrie. Cette régression du paludisme est généralement considérée comme la résultante de l'amélioration de l'habitat rural et, d'une manière plus large, de l'augmentation du niveau de vie, de l'hygiène et de l'alimentation.

Le parasite très largement dominant était *P. vivax* dans plus de 90 % des cas. *P. falciparum* était fréquent dans les régions rizicoles du Portugal (Cambournac, 1942) et en Espagne (Pittaluga, 1903), mais rare dans le sud de la France (Sautet, 1944) ; des cas plus ou moins sporadiques étaient signalés des Pays-Bas, d'Allemagne et d'Europe centrale. Actuellement, l'importation de parasites, et en particulier de *P. falciparum*, à partir des pays tropicaux est un risque pour tous les pays d'Europe (Muentener *et al.*, 1999), mais la reprise d'une transmission locale est extrêmement improbable. *P. malariae* a surtout été observé à partir de 1916 chez les militaires de retour de Turquie et des Balkans.

Les vecteurs appartenaient tous au groupe *Maculipennis* dont la plupart des espèces n'ont pu être identifiées qu'à partir de 1935, souvent même après que les foyers palustres eurent disparu. La répartition côtière d'*An. atroparvus*, espèce halophile, peut, en général, permettre un diagnostic écologique facile à vérifier par l'examen des œufs. *An. atroparvus* traverse la saison froide dans un état de semi-hibernation décrit plus haut. Les femelles peuvent infecter les habitants des maisons, soit à partir de gamétocytes inoculés avant d'entrer en hibernation, soit en s'infectant directement sur des « locataires » infectés. Ce type de transmission hivernale a été décrit aux Pays-Bas (Swellengrebel, 1950 ; Swellengrebel et de Buck, 1938) et en Allemagne, en Frise orientale (Weyer, 1933 ; Rodenwaldt et Jusatz, 1956).

Plus difficile apparaît la séparation des rôles respectifs d'*An. messae* et d'*An. maculipennis*, étant donné que les deux espèces sont présentes actuellement dans nombre de sites d'où le paludisme a disparu depuis plus de cinquante ans. Brumpt et Dao Van Ty (1942) estimaient qu'il était impossible de démontrer rétrospectivement la responsabilité de l'une ou l'autre espèce dans les foyers de Sologne et des Dombes, en France, où elles cohabitent toujours (Pichot et Deruaz, 1981).

An. atroparvus fut, jusqu'au début du XX^e^ siècle, le grand responsable du paludisme en Europe (hors des péninsules Méditerranéennes). Les foyers du Danemark, de la côte de Suède, d'Allemagne et surtout des Pays-Bas avec leur transmission hivernale évoquée plus haut, ont été parmi les plus « productifs » d'Europe. Les cas du printemps étaient dus à des souches de *P. vivax* à longue incubation, inoculées le plus souvent l'automne précédent, ceux d'été à une contamination immédiate (Swellengrebel, 1950). Hirsch (1883) considérait la Hollande comme le pays le plus impaludé d'Europe, causant une mortalité de 2,6 ‰ en Zeelande. En 1946, on y relevait 15 000 cas ; suite au *house spraying*, la maladie disparut en 1947. En France, les Flandres, les marais des côtes océaniques et méditerranéennes, en particulier la Camargue, avaient une réputation d'insalubrité (Sautet, 1944). Au Portugal et en Espagne, où *An. atroparvus* était le seul vecteur, la riziculture semble avoir servi d'amplificateur au paludisme (Cambournac, 1942). Cette culture, introduite par les Arabes vers le XII^e^ siècle fut ensuite interdite par les Rois Catholiques au XIV^e^ siècle pour cause d'insalubrité (Rico Avello, 1947). Alors que l'endémie était presque éteinte en 1936, une nouvelle poussée (168 cas) ravagea tout le sud du pays à la suite de la Guerre civile, avec 253 000 cas en 1941 et 426 000 en 1943. L'épidémie toucha les montagnes de Castille, ce qui prouverait, *a posteriori*, qu'*An. atroparvus* n'était pas seulement un vecteur côtier. Le paludisme disparut en 1962 sans mesure de lutte spécifique, suite à la mise en place de centres de traitement et à l'amélioration des conditions socio-économiques (Pletsch, 1965). Au Portugal, les derniers cas autochtones (*P. vivax* et *P. falciparum*) furent observés en 1961 (Cambournac, 1978) mais plus de 550 cas importés étaient déclarés en 1972.

En Angleterre, Reiter (2000) donne un tableau apocalyptique du paludisme, alors dénommé *ague*, dans le sud-ouest du pays au XVIII^e^ siècle. En 1887, on avait dénombré 112 000 cas avec une forte mortalité due à des anémies et à des malnutritions.

Les foyers du delta du Danube en Roumanie et en Moldavie (Ciuca, 1956 ; Bilbie *et al.*, 1978) peuvent difficilement être attribués au seul *An. atroparvus* puisqu'il cohabitait avec *An. sacharovi*, un vecteur bien plus performant.

En dehors des régions côtières, le paludisme se manifesta sous formes d'épidémies plus ou moins importantes dans tous les pays, du XV^e^ au XIX^e^ siècle ; à partir du milieu du XIX^e^ siècle, ces épidémies régressèrent spontanément pour les raisons déjà évoquées. Un regain d'activité du paludisme se manifesta à la fin de la Première Guerre mondiale, puis de la Seconde Guerre mondiale, suite aux mouvements de populations et aux déplacements des militaires. Ces flambées modernes de paludisme, surtout sensibles dans les Balkans, se caractérisèrent par le fort pourcentage, jusqu'à 30 %, de *P. falciparum* (Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980). Des foyers historiques ont été rapportés de Silésie et de Saxe en Allemagne (Hirsch, 1883), des Flandres, de Sologne, des Dombes, d'Alsace en France (Marchoux, 1927 ; Callot et Rochedieu-Assenmacher, 1953) et du nord-est de la Hongrie (Lörincz, 1937). Le responsable désigné était *An. messae*, mais la responsabilité d'*An. maculipennis* ne peut pas être écartée. Dans les Balkans, la situation

hors des zones à *An. sacharovi* était très variable d'un pays à l'autre. En Serbie, c'est *An. messae* qui était impliqué en Voivonie et *An. superpictus* au Kosovo. Cette dernière espèce était aussi impliquée en Albanie, en Grèce et en Bulgarie. *An. maculipennis* était un vecteur important en Macédoine et dans les montagnes de Roumanie, alors qu'*An. messae* gardait un rôle non négligeable dans les rizières de la plaine du Danube. À notre époque où le paludisme a été éradiqué, retracer son épidémiologie en Europe, ne fusse qu'au siècle écoulé, demeure un exercice spéculatif. L'ouvrage de Bruce-Chwatt et Zulueta (1980) est une somme de la littérature sur le paludisme en Europe dans laquelle nous avons largement puisé.

Europe orientale et Sibérie

Ont été regroupés sous cette rubrique les anciens États de l'URSS (à l'exclusion des Républiques caucasiennes et d'Asie centrale) : Fédération de Russie, Moldavie, Ukraine, Biélorussie, Lituanie, Lettonie, Estonie, ainsi que la Finlande. Encore faut-il remarquer que la faune anophélienne des provinces russes d'Extrême-Orient est d'affinité chinoise mais, étant donné la faible incidence du paludisme dans cette aire géographique, nous ne nous étendrons pas sur ce point. De même, les régions au nord du Caucase (Daghestan) ont de fortes affinités avec les Républiques caucasiennes.

Le climat est continental, tempéré, froid, voire polaire, suivant les latitudes et les températures moyennes s'abaissent du sud vers le nord. En été, l'allongement de la « période diurne » permet la complétion du cycle de *P. vivax* à des latitudes très septentrionales comme Archangelsk et en Iakoutie (Lysenko et Kondrashin, 1999) ou même au fond du golfe de Botnie où la température moyenne de juillet est inférieure à 15 °C (Renkonen, 1944). Le paludisme « polaire » de Iakoutie (*Tableau IV*) est le plus septentrional qui ait été relevé et c'est l'exemple retenu par Macdonald (1957).

Dans les régions froides de Finlande et de Russie, la transmission de *P. vivax hibernans* a été décrite plus haut. Le même processus d'« hibernation » de ce parasite a été observé en Corée, chez des militaires américains (Paik *et al.*, 1988) qui avaient été infectés par *An. sinensis*. Il faut noter que la durée de l'incubation est d'autant plus longue que l'on remonte vers le nord (10 % d'incubations longues à Astrakhan sur les bords de la Caspienne, 40° nord, contre 80 % à Archangelsk, 64° nord) (Lysenko et Kondrashin, 1999).

P. falciparum était très fréquent et associé à une forte mortalité lors des épidémies de 1920 à 1936, en particulier en Ukraine, dans le bassin de la Volga et dans l'Oural. Des cas sporadiques furent signalés jusqu'à Archangelsk (Moschkovsky et Rashina, 1951). La présence de cas asymptomatiques fut signalée par Sergiev et Yakuscheva (1956). À partir de 1950, avec les opérations d'éradication, ce parasite disparut.

P. malariae a été signalé de Moldavie, d'Ukraine et de la plaine de la Volga, toujours à une faible fréquence.

Le vecteur le plus répandu spatialement est *An. messae* qui occupe toute l'Euro-Sibérie sauf les régions polaires et l'Extrême-Orient (Chesnova, 1974 ; Beklemishev, 1944). Cet anophèle, bien que surtout zoophile, a été considéré comme le plus important pendant les épidémies de 1920-1940. Il a donc fallu des circonstances exceptionnelles pour que cet anophèle acquiert une telle importance épidémiologique. *An. beklemishevi* ayant été décrit depuis 1976, c'est-à-dire après l'éradication, il est impossible de déterminer le rôle qu'il a pu jouer. *An. maculipennis* est limité à l'Ukraine et au sud de la Russie, où il est sympatrique d'*An. messae*, sans que des différences entre les rôles vecteurs des deux espèces aient été établies. *An. atroparvus* reste une espèce côtière d'Ukraine, de Russie et de Moldavie. *An. sacharovi* a été considéré comme un excellent vecteur en Moldavie, en Ukraine et dans le sud de la Russie jusqu'au 50e parallèle sur la vallée de la Volga.

Tableau IV. Nombre de cas de paludisme en Iakoutie de 1924 à 1959 (Lysenko et Kondrashin, 1999).

Année	Nombre de cas	Année	Nombre de cas	Année	Nombre de cas
1924	1 312	1935	16 328	1950	3 825
1925	1 181	1940	5 822	1951	1 355
1926	819	1941	5 501	1952	976
1927	1 004	1942	3 766	1953	1 141
1928	421	1943	3 476	1954	679
1929	860	1944	2 332	1955	1 749
1930	1 504	1945	1 930	1956	1 263
1931	2 161	1946	2 664	1957	734
1933	5 032	1947	3 361	1958	468
1933	12 758	1948	2 084	1959	88

Les fièvres intermittentes furent connues, en Europe de l'Est, depuis le milieu du XV[e] siècle. Des épidémies furent signalées à Saint-Pétersbourg, Kazan et Odessa (Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980). À Astrakhan, les colons allemands furent décimés par le paludisme (Hirsch, 1883).

En 1674, on mentionna l'écorce de quinquina pour remplacer l'ail... puis, en 1848, l'armée utilisa la quinine.

Les épidémies dans l'armée à partir de 1824, en Sibérie occidentale, en Ukraine et sur les côtes de la mer Noire (2 500 morts sur 10 000 hommes) sont les rares indicateurs du paludisme à cette époque.

En 1903, Favr fit la première étude exhaustive du paludisme dans l'Empire russe. L'incidence qui était de 2 ‰ à 8 ‰ dans le nord, atteignait 330 ‰ au bord de la mer Noire et 228 ‰ à Astrakhan. La carte rapportée par Moschovsky et Rashina (1951) permet une stratification du paludisme suivant les régions. Les premières estimations de Favr faisaient état de 1 250 000 cas en 1882, de 3 200 000 cas en 1895 et d'environ 3 000 000 de cas annuels jusqu'en 1914.

L'événement majeur dans ce qui fut l'URSS a été la pandémie qui suivit la Révolution, de 1922 à 1938 (*Tableau V*). Pour Hackett (*in* Boyd, 1949), ce fut la plus grande épidémie des temps modernes qui causa plus de 600 000 morts. Elle atteignit son acmé de 1934 avec 9,5 millions de cas. Les raisons de cette épidémie, sans précédent en Europe, ne sont pas très claires. On a invoqué la médiocrité et le dysfonctionnement des structures sanitaires, le manque de médicaments et l'abattage massif du bétail. En effet, celui-ci aurait entraîné une anthropophilie obligatoire des anophèles précédemment zoophiles.

Lysenko et Kondrashin (1999) ont publié une carte de l'incidence (évaluée d'après le nombre de cas chez 10 000 personnes) en 1934 à l'acmé de la pandémie (*Figure 7*).

Des incidences supérieures à 2 000 pour 10 000 étaient rapportées d'Ukraine, du sud de la Russie, du bassin de la Volga, du sud-ouest de la Sibérie et de Transcaucasie ; au nord du 50[e] parallèle, entre l'Ob et l'Ienisseï, les incidences variaient de 1 000 à 2 000 pour 10 000. Ces incidences étaient de de 500 à 1 000 pour 10 000 en Ukraine et au sud de la Sibérie (à l'ouest de l'Ienissei). Dans l'est de la Russie, la région d'Astrakhan, le sud-est de la Sibérie, les incidences tombaient entre 500 et 100 pour 10 000. En Extrême-Orient, l'incidence était inférieure à 100 pour 10 000.

Cette pandémie se manifesta surtout dans les régions les plus tempérées mais n'épargna pas les régions froides. Dans la République de Iakoutie, en Sibérie orientale, entre le 50[e] et le 60[e] parallèle nord, par exemple, le nombre de cas de paludisme qui était de 421 en 1928, monta à 16 328 en 1935 puis redescendit à 3 825 en 1950 et à 468 en 1958 (Lysenko et Kondrashin, 1999) (*Tableau V*).

Ces auteurs ont donné un tableau récapitulatif du nombre de cas en URSS de 1900 à 1956. Le nombre de cas pour l'Union se situerait entre 3 millions et 3,5 millions de 1900 à 1915. À partir de 1923, les statistiques s'envolèrent à 9 871 919 cas en 1925, avant de redescendre autour de 3 millions en 1930-1931. Nouveau départ de l'épidémie autour de 9 millions de cas en 1934-1935, puis baisse, d'abord lente de 1936 à 1949. En 1950, on tombait en dessous du million de cas. L'éradication était considérée comme réalisée en 1975 dans l'ensemble des Républiques.

Républiques caucasiennes

Tout au long de l'histoire russe, nombre d'épidémies de paludisme ont débuté dans les troupes stationnées dans le Caucase avec des taux de mortalité très élevés.

Tableau V. Nombre de cas de paludisme et incidence des cas de 1900 à 1956 en Union soviétique (d'après Lysenko et Kondrashin).

Année	Nbre de cas	Incidence* p. 10 000 h.	Année	Nbre de cas	Incidence p. 10 000 h.	Année	Nbre de cas	Incidence p. 10 000 h.
1900	3 417 678	256	1930	2 700 105	171	1940	3 176 527	171
1905	3 021 321	208	1931	3 159 453	194	1946	3 364 502	–
1910	3 633 656	229	1932	4 415 324	270	1947	2 820 712	–
1915	2 611 119	185	1933	6 503 827	389	1948	2 296 568	–
1920	508 157	100	1934	9 477 007	552	1949	1 663 536	–
1921	1 226 274	153	1935	9 024 909	523	1950	781 329	43
1922	2 094 275	268	1936	6 503 109	378	1951	351 178	19
1923	5 668 074	424	1937	6 328 889	375	1952	183 603	9,5
1924	5 867 828	445	1938	5 108 431	301	1956	115 869	6,1
1925	9 871 919	388	1939	3 769 056	221			

* En URSS, l'incidence a souvent été évaluée en nombre de cas pour 10 000 habitants alors que, dans la plupart des pays, elle est estimée en nombre de cas pour 1 000 habitants

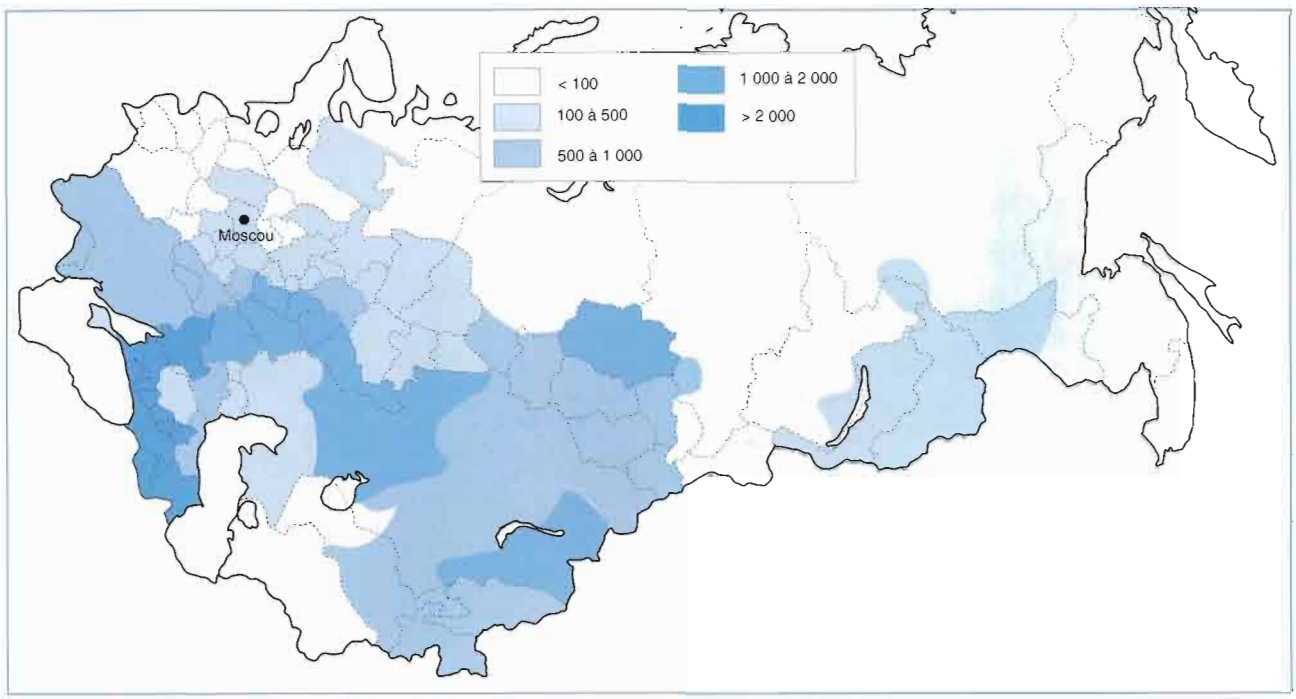


Figure 7. *Incidence (pour 10 000 habitants) du paludisme en URSS en 1934 (maximum de l'épidémie) (d'après Lisenko et Kondrashin, 1999).*

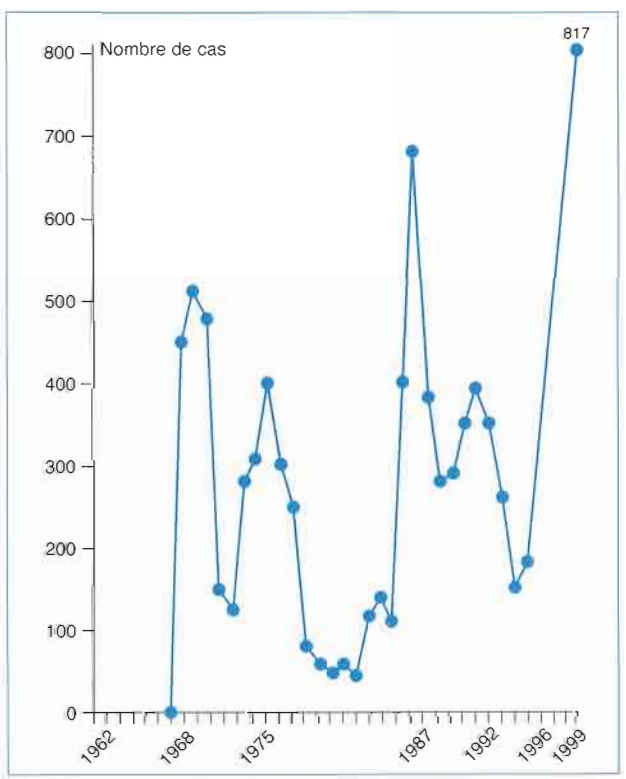


Figure 8. *Réémergence du paludisme en Arménie (d'après Lisenko et Kondrashin, 1999).*

Les trois Républiques de Géorgie, d'Arménie et d'Azerbaïdjan ainsi que le Daghestan, appartenant à la Fédération de Russie, se distinguent par la présence d'un vecteur très performant, *An. sacharovi* ; les autres espèces du groupe *Maculipennis*, *An. messae* (qui atteint la limite sud de son aire de répartition) et *An. maculipennis*, sont beaucoup moins anthropophiles. *An. superpictus* se rencontre jusqu'à 500 m d'altitude.

P. vivax était le parasite dominant. *P. falciparum* était très fréquent jusqu'en 1940 comme en témoigne la forte mortalité qu'il entraînait. Il semble qu'il ait été éradiqué dans la fin des années 1960. *P. malariae* représentait moins de 10 % des cas.

Les Républiques caucasiennes avaient toujours été considérées comme les plus impaludées de l'Empire russe qui devint l'Union soviétique. En 1911, Motschovski et Rashina (1951) faisaient état d'incidences supérieures à 100 ‰ en Géorgie et comprises entre 50 ‰ et 100 ‰ en Azerbaïdjan, en Arménie et au Daghestan. Lysenko et Kondrashin (1999) rapportèrent des incidences supérieures à 200 ‰ en 1934, pendant la grande pandémie. Grâce aux mesures de lutte très strictes, l'éradication fut réalisée entre 1970 et 1975.

C'est dans le Caucase que le paludisme a réémergé à partir de 1990.

En Arménie, respectivement 140 et 817 cas autochtones ont été rapportés en 1996 et 1997, après une alerte en 1969 qui avait touché 500 personnes (*Figure 8*).

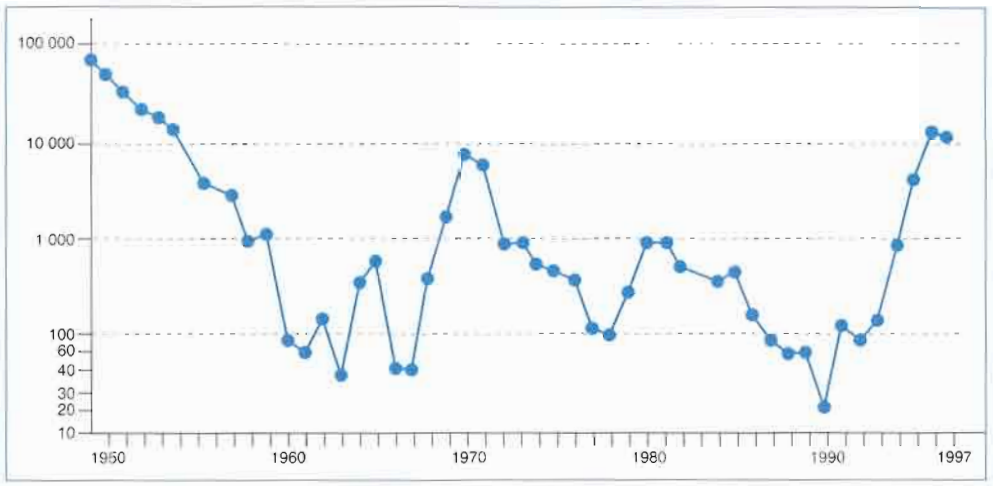


Figure 9.
Nombre de cas de paludisme en Azerbaïdjan de 1950 à 1997 (d'après Lysenko et Kondrashin, 1999).

En Azerbaïdjan, Lysenko et Kondrashin (1999) ont suivi la dynamique de l'incidence de 1936 à 1997. Le nombre annuel des cas dépassait 200 000 en 1936 ; il n'était plus que de 100 000 en 1950 et était descendu en-dessous de 100 en 1960 et à moins de 20 en 1990. À partir de 1991, le paludisme remontait en flèche pour atteindre 13 146 cas en 1996 (OMS, 1999b) (*Figure 9*).

D'après les informations récentes (Sabatinelli, 2002), mais qui demandent confirmation, le responsable de la réémergence serait *An. sacharovi* et, à un degré moindre *An. superpictus*, ce qui serait assez normal.

La Géorgie et le Daghestan ne semblent pas touchés jusqu'à maintenant.

La réémergence du paludisme dans une région « éradiquée » est un signal d'alarme pour les pays des régions tempérées qui, depuis 1960, avaient oublié « le temps du paludisme ». La dégradation des structures sociales, économiques et sanitaires peut, dans de très nombreux pays, raviver ce fantôme.

Sous-Région méditerranéenne

Dans son acception géographique, la Sous-Région méditerranéenne comprend l'ensemble des États riverains de la Méditerranée qui présentent les mêmes caractéristiques climatiques et écologiques.

Nous retiendrons donc dans cette rubrique de Sous-Région méditerranéenne les pays du nord de l'Afrique : Maroc, Algérie, Tunisie, Libye et Égypte, les pays du Levant (pour ressusciter une entité géographique un peu désuète) : Israël, Liban, Syrie, Jordanie, et la Turquie. Ils constituent un ensemble de plus de 7 000 000 km^2 avec une population dépassant 230 millions d'âmes (*Tableau I*).

Évolution climatique et historique

On considère que la limite entre Sous-Région méditerranéenne à pluies hivernales et la Région afrotropicale à pluies d'été se situe entre l'Adrar (Mauritanie), le Hoggar, le Tassili N'Ajjer (Algérie) et le Fezzan (Libye), au nord, qui appartiennent au premier groupe et, au sud, le Tagant (Mauritanie), l'Adrar des Iforas (Mali), l'Aïr (Niger) et le Tibesti (Tchad) qui appartiennent au deuxième groupe. Cette partition de la faune intéresse aussi bien les invertébrés, par exemple les anophèles, que les vertébrés.

Tous les États de la Sous-Région méditerranéenne (sauf la Turquie) présentent une façade maritime adossée à un espace désertique : en Algérie, le désert commence à Laghouat (isohyète des 200 mm) et occupe les trois quarts de la surface du territoire ; en Tunisie et au Maroc, la partie désertique occupe moins de la moitié du territoire. En Libye et en Égypte, la partie verte ne constitue qu'une mince ligne côtière mais, dans ce dernier pays, le couloir de la vallée du Nil est une véritable « oasis ». Israël, la Syrie et la Jordanie sont adossés aux déserts du Moyen-Orient, d'origine sensiblement identique au Sahara.

Aussi est-on amené à distinguer, dans chaque pays, les régions côtières et l'*hinterland* aride. Les conditions écologiques, xérophiles ou oasiennes favorisant la présence de vecteurs particuliers, notamment *An. sergenti*, s'opposent à celles des régions côtières, à pluviosité hivernale de 400 à 800 mm, où se rencontrent les vecteurs du groupe *An. maculipennis* (*An. sicaulti*, *An. labranchiae* et *An. sacharovi*) ; un paludisme d'oasis, permanent, s'oppose à un paludisme pluvial saisonnier. Dans les régions maritimes, la végétation s'est beaucoup modifiée au cours des deux millénaires passés. En Numidie (ouest de l'Algérie et est du Maroc), la couverture forestière très dense empêchait la progression des légions romaines ; au Liban, la forêt de cèdres fournissait le bois de la marine égyptienne ; les Syrtes (cyrénaïque) étaient le grenier à blé de Rome. Mais l'exploitation intensive des sols avait déjà provoqué la déforestation en Asie mineure (Turquie) à l'époque grecque. Actuellement, de gros efforts sont faits pour restaurer l'environnement mis sous pression par la poussée démographique. En Égypte, par exemple, les cons-

tructions en terre sont interdites car les fosses d'emprunt détruisent la couche arable du sol.

Situation actuelle du paludisme et de la lutte antipaludique

Le paludisme était connu de tous temps dans la sous-région par les Grecs et les Romains puis par les médecins arabes. L'Algérie, en particulier, était un pays très impaludé. C'est d'ailleurs à Constantine que Laveran, en 1880, découvrit l'hématozoaire du paludisme. Dès la fin du XIX^{e} siècle, des travaux de drainage furent entrepris par l'administration française. Dans toute l'aire méditerranéenne, les mesures d'assainissement furent complétées par des distributions de quinine. Le paludisme avait déjà beaucoup régressé à la fin de la Seconde Guerre mondiale lorsque furent appliquées des pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent.

Dès 1946, des programmes de lutte basés sur les traitements au DDT furent entrepris dans la plupart des États et se transformèrent en programmes d'éradication autour de 1960.

Actuellement, l'éradication a été obtenue en Tunisie, en Libye, en Israël, au Liban et en Jordanie. Aucun cas n'est signalé au Maroc depuis deux ans. Le nombre des cas autochtones a été très fortement réduit, au-dessous de quelques centaines, en Algérie, en Égypte et en Syrie (OMS, 1999a). Seule la Turquie pose un problème dont il ne faut pas exagérer l'importance puisque seul *P. vivax* est impliqué.

La plupart des cas actuels sont des paludismes d'importation dus à *P. falciparum*, facilement pris en charge par les structures sanitaires locales.

Pays du Maghreb

Caractéristiques du Maghreb

Les trois pays du Maghreb ont une façade méditerranéenne de près de 2 000 km, adossée à des systèmes montagneux parallèles, l'Atlas tellien en bordure de la Méditerranée et l'Atlas saharien plus au sud.

Ces deux chaînes délimitent une zone de plateaux d'une altitude moyenne de 1 000 m à végétation steppique, entrecoupée de forêts sur les hauteurs les plus arrosées. La plaine côtière se compose d'un certain nombre de bassins alluvionnaires à haute productivité agricole ; les plateaux s'étendent sur quelque 300 km du nord au sud, d'Alger à Laghouat. Au-delà de l'Atlas saharien, s'étend l'immense désert du Sahara qui s'étale sur 1 700 km de Laghouat à In-Guezzam à la frontière du Niger.

À l'ouest, les chaînes s'incurvent vers le sud au Maroc, délimitant trois lignes d'Atlas. À leur pied s'étend une vaste plaine, façade maritime du Maroc. Au sud de l'Oued Drâa, le Sahara s'articule avec son homologue algérien.

La pluviométrie diminue du nord au sud, l'isohyète des 200 mm marque la limite du Sahara.

Une première stratification se dégage, permettant de séparer les régions à climat méditerranéen du nord et les régions sahariennes au sud. Dans les premières, les vecteurs sont *An. sicaulti* au Maroc, *An. labranchiae* en Algérie et en Tunisie. Au Sahara, c'est *An. sergenti* qui est le vecteur dans les oasis. Cette succession des climats et des faciès botaniques du nord au sud donne une certaine unité géographique aux trois États du Maghreb.

Pendant un peu plus d'un siècle de colonisation française, la mise en valeur de terres propices aux cultures de rente accompagna le drainage des zones humides, comme la Mitidja en Algérie, entraînant une régression du paludisme. L'augmentation de la population, multipliée par cinq depuis 1830 en Algérie, a renversé les tendances de la production agricole au profit des cultures vivrières destinées à développer l'autosuffisance alimentaire.

Les zones marécageuses ont été transformées en périmètres irrigués. Seules subsistent les lagunes côtières du Maroc qui abritent une riche faune d'oiseaux migrateurs. Ces hauts lieux de l'écologie sont préservés avec beaucoup de difficultés contre les pollutions par les nitrates, les métaux lourds et les pesticides déversés dans les zones de culture intensive. Du fait de sa démographie et du développement agricole intensif, le Maghreb est en train de subir une réelle mutation écologique. De plus, on a créé de nombreux petits barrages collinaires qui hébergent *An. labranchiae* et *An. sergenti* (Bouchité, 1991) sans être encore associés à la transmission palustre.

Au début du XXe siècle, 75 % de la population au Maghreb vivaient dans des zones impaludées. Actuellement, le nombre de cas se compte par unités ou tout au plus par quelques centaines, ce qui permet de mesurer le chemin parcouru dans la lutte contre le paludisme au cours de ce siècle.

Depuis une vingtaine d'années, les États du Maghreb ont manifesté beaucoup d'inquiétude, jusqu'ici sans objet, vis-à-vis du risque d'introduction d'*An. gambiae* par la route transsaharienne.

Maroc

Une stratification plus poussée du Maroc a été proposée par Guy (1963) qui définit cinq zones :

- la zone méditerranéenne qui s'étend sur le nord du pays et le massif du Riff. C'était la zone la moins impaludée du Maroc en 1963. On recensait 389 cas en 1960 contre 166 cas en 1961, pour une population rurale de 1 131 500 personnes. Dans la province de Tanger, par exemple, il n'y avait que 19 cas pour 22 500 habitants ruraux. Le vecteur, comme dans tout le nord et le centre du Maroc, était *An. sicaulti* ;
- la zone côtière atlantique, bordée de marais et de lagunes, est en plein développement agricole, de Tetouan à Agadir. C'est une zone très favorable à *An. sicaulti*. La transmission se produisait en août puis en octobre-novem-

bre. En 1960, il y a eu une augmentation brusque du nombre de cas suite à des pluies printanières abondantes. On a enregistré 714 cas en 1960 puis seulement 508 en 1961, pour une population rurale de 1 958 580 personnes ;

- la zone de plaine continentale est la partie la plus peuplée du Maroc, qui s'étend en arrière de la plaine côtière jusqu'à l'Atlas. On avait recensé 3 379 cas en 1960 et 2 253 en 1962 pour une population rurale de 3 139 000 âmes. Le vecteur était *An. sicaulti*. Le nombre des cas était d'autant plus élevé et se produisait d'autant plus tard en saison que l'on allait davantage vers l'intérieur ;
- la zone montagneuse était impaludée jusqu'en 1963, mais la répartition altitudinale des anophèles, en particulier d'*An. sicaulti*, n'a pas été clairement établie. *An. hispaniola* était très abondant. En 1960, on avait déclaré 1 615 cas et en 1961, 1 164 cas pour une population rurale de 1 041 000 personnes. On a, de plus, cité les épidémies de haute altitude, au-dessus de 2000 m, signalées par Langeron (1938) dans le Grand Atlas et l'Anti-Atlas où *An. claviger* était soupçonné d'être le vecteur ;
- la zone présaharienne dans laquelle il faut séparer la zone côtière d'Agadir de l'intérieur (Ouarzazate, Ksar el Souq) où le vecteur semble être *An. sergenti* mais les informations sur cette région manquent de précision. On avait rapporté 900 cas en 1961 et 711 cas en 1962 pour une population rurale de 1 212 000 habitants.

Jusqu'en 1959, le diagnostic était porté simplement sur les signes cliniques. À partir de cette période, on dispose de statistiques basées sur les examens parasitologiques qui ont permis la première mise au point de Guy (1963). Antérieurement, on disposait de nombreuses données entomologiques, mais l'information épidémiologique était très succincte, si ce n'est pour considérer que tout le territoire marocain était impaludé. La lutte était basée sur le drainage et la distribution de quinine (Houel et Donadille, 1953).

Tous districts confondus, en 1963 (Guy, 1963) *P. vivax* comptait pour 55 % à 70 % de l'ensemble des lames positives contre14 % à 28 % de *P. falciparum* et 15 % à 18 % de *P. malariae*. À partir de 1978, il n'y avait plus de *P. falciparum* ni de *P. malariae* autochtones ; seul persistait *P. vivax*. En revanche, le nombre de *P. falciparum* importés ne cessait de croître. Dans les statistiques des trente dernières années, l'origine des cas, autochtone ou importé, est souvent mal précisée, ce qui crée quelques confusions.

Les données colligées par Ben Mansour (1972), par Naji *et al.* (1985) (en ce qui concerne les cas importés) et par Zahar (1990) montrent l'évolution régressive du paludisme.

Entre 1970 et 1971, on a enregistré une montée générale du paludisme de 0,48 % des lames positives à 0,91 %, suite à un printemps très pluvieux :

- 1982 : 62 cas recensés,
- 1983 : 75 cas recensés,
- 1984 : 318 cas recensés,
- 1985 : 714 cas y compris des cas importés.

En 1987, on a relevé 658 cas autochtones, tous dus à *P. vivax* contre plus de 600 cas importés, en majorité dus à *P. falciparum*. On observait un pourcentage très élevé de cas chez les adultes.

En 2000 et 2001, aucun cas autochtone n'a été déclaré au Maroc.

Les deux vecteurs principaux (Guy et Holstein, 1968) sont *An. sicaulti* (syn. d'*An. labranchiae*) dans le nord et le centre, et *An. sergenti* qui colonise presque tout le territoire marocain bien qu'il n'ait été considéré comme vecteur que dans le sud présaharien ; *An. hispaniola*, essentiellement zoophile, n'a été trouvé infecté qu'une fois (Andarelli, 1960) et son rôle comme vecteur reste à prouver malgré l'abondance de l'espèce. *An. claviger* est fréquent dans les zones de montagne mais son rôle n'a pas été démontré au Maghreb si ce n'est par la citation très ancienne de Langeron (1938) dans le Haut Atlas.

Algérie

L'Algérie a une vieille tradition de lutte antipaludique basée sur le drainage des eaux stagnantes, surtout dans la région côtière, la généralisation de l'usage des poissons larvivores (*Gambusia affinis* à partir de 1936) et les distributions de médicaments chimioprophylactiques (*in* Boyd, 1949). Le paludisme avait beaucoup régressé avant 1945 et, dès que les mesures d'éradication furent mises en place, l'endémie s'écroula.

En 1973, sur 15 millions d'habitants (contre 27,5 millions en 1997), 6,5 millions étaient protégés par les traitements domiciliaires au DDT ; sur 292 250 lames examinées, on ne trouvait que 53 positifs (tous à *P. vivax*). Dans la partie non protégée, on notait plus de 3 000 cas. En 1987, pour l'ensemble du pays, on ne déclarait que 63 cas dont 11 autochtones dus à *P. vivax*. L'essentiel de ces cas, au nord du Sahara, étaient transmis par *An. labranchiae*. Cette situation a perduré jusqu'en 2001.

Au Sahara, les épidémies sont connues depuis la fin des années 1920. Après l'épisode épidémique de Djanet en 1928-1929 (Brousses, 1930), Le Gaonach (1939) avait signalé une épidémie au Hoggar en 1934 ; Doury avait fait de même en 1959. En 1968, Lefèvre-Witier avait rapporté une épidémie chez les nomades du Tassili N'Ajjer, alors que l'oasis de Djanet était protégée. En 1969, Maturo et Fellahi décrivaient l'épidémie de Timimoun.

Toutes ces épidémies avaient un dénominateur commun, la fréquence élevée, jusqu'à 90 %, de *P. falciparum*. On ne pouvait pas ne pas évoquer l'origine afrotropicale de ces parasites. Benzerroug et Janssens (1985) avaient fait ressortir que, sur 410 cas au Sahara, 46 % étaient autochtones et 47 % importés, dont 90 % dus à *P. falciparum* et provenant du Mali. Mais il faut aussi savoir que le principal vecteur (Holstein *et al.*, 1970), souvent le seul, *An. sergenti*, était parfaitement apte à transmettre les souches de *P. falciparum*, alors que *An. labranchiae*, du nord de l'Algérie, transmettait difficilement les parasites de cette espèce, originaires d'Afrique (Zulueta *et al.*, 1975).

Les études sérologiques menées en 1991 (Benzerroug *et al.*, 1991) confirmaient l'extinction de la plupart des foyers, notamment à Ouargla et Adrar.

Le risque d'invasion d'*An. gambiae s.l.* dans le sud algérien ne s'est toujours pas concrétisé. Pour Ramsdale et Zulueta (1983), la probabilité de cette importation est très faible. D'ailleurs, le risque d'introduction en Algérie était beaucoup plus important entre 1945 et 1960 lorsque des avions, non désinsectisés, desservaient les lignes de Zinder et de Gao à Alger en faisant escale dans toutes les oasis. Et, cependant, on n'observa jamais *An. gambiae* dans les oasis algériennes (Mouchet, obs. pers.).

Actuellement, le paludisme n'est plus une priorité de santé publique et la grande majorité des cas sont importés.

Tunisie

Dès sa fondation, l'Institut Pasteur de Tunis se consacra à la lutte contre le paludisme. Dans un rapport de 1909, Husson faisait état d'indices paludométriques élevés dans l'ensemble du pays : 20 % de porteurs de schizontes chez les sujets atteints de splénomégalies à Mendja Kheredine, 80 % de splénomégalies avec 30 % de schizontes à Souk el Arba, à Beja, à Ghardimaou et de 20 % à 50 % de porteurs de schizontes chez les sujets splénomégaliques au cap Bon. La lutte était basée sur le drainage et les distributions de quinine avec, pour mission première, de protéger les colons.

Ces mesures furent, semble-t-il, efficaces puisque, lors de l'enquête de prééradication de 1957, les indices avaient considérablement baissé bien que tout le pays fut considéré à risque (Wernsdorfer, 1973). Les vecteurs étaient *An. labranchiae* dans le nord où il transmettait exclusivement *P. vivax*, et *An. sergenti* dans le sud où il était également vecteur de *P. falciparum*. Le programme d'éradication se déroula de façon très satisfaisante puisque le paludisme était presque éliminé dans les années 1970. On avait alors remplacé les traitements intradomiciliaires par des applications de larvicides, en l'occurrence d'Abate® à 75 ml/ha, dans la région du cap Bon et dans le sud où *An. sergenti* était bien contrôlé.

En 1976, Ambroise-Thomas *et al.* objectivaient, par une enquête sérologique, la quasi-disparition du paludisme. Chadli *et al.* (1986) signalaient le dernier cas, dû à *P. vivax*, à Jendoube. De 1978 à 1985, seul du paludisme d'importation fut rapporté de Tunisie, avec 68 cas. Quelques cas de paludisme transfusionnel à *P. malariae* ont aussi été observés.

Actuellement, *An. labranchiae* persiste et atteint un âge épidémiologiquement dangereux (Bouchite *et al.*, 1991) dans le nord du pays sans qu'il y ait de signe de reprise de la transmission. Le risque ne peut être ignoré, surtout avec la multiplication des petits barrages collinaires qui sont des gîtes productifs pour cet anophèle.

Libye et Égypte

Ces deux pays sont constitués par un immense désert bordé par une étroite bande côtière et traversé, en Égypte, par le Nil, au bord duquel se concentre la vie. Il se jette dans la Méditerranée par un vaste delta dont la luxuriance végétale tranche sur l'aridité du désert environnant.

An. labranchiae est limité à une étroite bande côtière à l'ouest de Tripoli.

An. sergenti est présent dans tous les points d'eau du Fezzan au Sinaï, ainsi que dans la dépression du Fayoum et sur les marges orientales du delta du Nil ; son Is était de 2,7 % (Farid, 1940) ; il était également considéré comme responsable de l'épidémie du Fezzan, en Libye (Shalaby, 1972).

An. multicolor est une espèce très abondante, surtout dans le sud de la Libye. Il a été considéré comme un vecteur au Fezzan sur des suspicions épidémiologiques (Lo Monaco Croce, 1931) mais son rôle n'a jamais été démontré.

An. pharoensis est représenté dans le delta du Nil par une population très voisine de celles d'Afrique de l'Ouest et en particulier du Sénégal. Espèce au comportement alimentaire mixte (Zahar, 1974), il fut considéré comme un vecteur important par Barber et Rice (1937), mais les Is étaient toujours faibles, de l'ordre de 0,33 % sur 1 500 dissections. De plus, il atteint rarement un âge épidémiologiquement dangereux.

Le complexe *Gambiae*, en l'occurrence *An. arabiensis*, est une épée de Damoclès suspendue sur la région. Cité au Fezzan, à Edri et Ubari, par Lodato (1935), il n'a pas été retenu par Vermeil (1953) ; divers auteurs ont considéré qu'il s'agissait d'une erreur, mais il est aussi possible qu'il ait temporairement envahi le sud du Fezzan et ne se soit pas maintenu.

En Égypte, l'invasion d'*An. gambiae s.l.* de 1942 à 1945 a été bien documentée (Shousha, 1948). Les larves passaient l'hiver dans des collections d'eau ensoleillées, laissées par la décrue du Nil, et l'espèce était active toute l'année. *An. gambiae* fut éliminé par des mesures antilarvaires (Vert de Paris) complétées par les traitements imagocides par des pyréthrines.

Depuis 1970, le lac Nasser est sous haute surveillance ; *An. gambiae* ne dépasse pas Dal à 150 km au sud de la frontière soudanaise (Gillies, 1972). Avant la construction du barrage, il remontait jusqu'à Wadi Halfa à la frontière égypto-soudanaise (Lewis, 1944). Ces auteurs considèrent qu'il y a un risque d'invasion très réel y compris par transport passif des anophèles.

En Libye, au Fezzan, les premiers cas de paludisme avaient été observés par Nachtigal puis des épidémies furent rapportées en 1933 à Kufra (Lodato *in* Gebreel, 1982) ; la prévalence parasitaire était de 80 % chez les enfants et 8 % chez les femmes. En 1953, une épidémie éclata à Edri et Ubari (Vermeil, 1953), en 1964 à Ghat et Bardkat (Zahar, 1974) ; la deuxième zone impaludée était le nord-ouest de Tripoli à la frontière tunisienne où, en 1933, un tiers de la population était impaludé (Gebreel, 1982).

En 1974, Kadiki et Ashraf ont retracé l'histoire du paludisme en Libye ; en 1950, l'indice parasitaire était de 3 % ;

en 1959, après les mesures de lutte, cet indice était de 0,39 % puis à nouveau de 2 % en 1969 avec le développement de l'irrigation.

En 1985, Gebreel *et al.*, sur la foi d'une enquête séro-épidémiologique, considéraient l'éradication comme réussie ; d'ailleurs, en 1978, on avait recensé seulement 46 cas, tous importés.

Le paludisme en Libye a toujours eu une incidence très modérée. En 1974, Kadiki et Ashraf considéraient que, sur 2 millions d'habitants, seulement 150 000 étaient exposés au risque palustre.

En Égypte, dans une étude rétrospective, Halawani et Shawarby (1957) ont constaté que le paludisme avait régressé lentement de 1917 à 1947, à l'exception de l'épidémie provoquée par *An. gambiae* en Haute-Égypte de 1942 à 1945. D'une façon générale, il y a toujours eu plus de paludisme en Basse-Égypte (6,3 %) qu'en Haute-Égypte (3,9 %).

Les premières opérations de lutte furent exécutées dans les oasis de Derkhla avec du DDT antilarvaire, de 1946 à 1948 (Gad, 1956). La prévalence s'abaissa de 13 % à 0,3 % et *An. sergenti* disparut mais, en 1951, il était de retour. Dans l'oasis de Siwa, la lutte fut basée sur les pulvérisations domiciliaires de DDT ; la prévalence s'abaissa de 14,4 % à 0,18 % pour *P. falciparum* et *P. malariae*. *P. vivax* disparut. Ces opérations furent associées à des campagnes de chimioprophylaxie.

En 1960, suite aux traitements domiciliaires rémanents, le pourcentage de parasites baissa au-dessous de 20 % de sa valeur initiale. D'après Zahar *et al.* (1966), en 1962, on notait 45 600 cas contre 95 000 en 1953.

En 1965, était observée une résistance d'*An. pharoensis* au DDT. Après un essai avec du malathion à Kaith el Sheik (Shawarby *et al.*, 1967a), le nombre de cas tomba à deux (*P. vivax*) en 1966 et aucun cas en 1967 dans la zone de résistance.

En 1969, sur l'ensemble du pays, on enregistra 1 900 cas puis 2 300 cas en 1972. En 1982, seuls 423 cas étaient recensés. En 1986, il n'y eut plus que 63 cas dont 19 *P. falciparum* importés. Depuis, le nombre annuel de cas est resté très bas ; ils sont localisés surtout au Fayoum (Zahar, 1990).

Les rares cas observés sur la côte ouest du Sinaï (deux *P. vivax*, un *P. falciparum*) pourraient être dus à des migrations anémochores d'*An. pharoensis* à travers le canal de Suez (Zahar, 1990).

États du Levant

Nous avons gardé ce terme rempli d'histoire pour désigner les pays qui tapissent l'est de la Méditerranée, terres de rencontre et de combats entre les communautés monothéistes ; ils comprennent la Syrie, le Liban, la Jordanie et Israël, en voie de partition depuis l'autonomie de la bande de Gaza et de la Cisjordanie.

Le relief est caractérisé par deux lignes de hauteurs orientées nord-sud qui bordent la côte méditerranéenne. À l'est de la vallée du Jourdain, en Syrie et en Jordanie, s'étend une zone aride contiguë aux déserts d'Iraq au nord, d'Arabie au sud. Comme au Maghreb, il y a un contraste entre les plaines et les hauteurs bien arrosées qui bordent la côte, et l'arrière-pays à végétation steppique, sinon désertique.

Dans les pays du Levant, les structures médicales étaient très développées et le niveau d'éducation élevé. Aussi, l'éradication du paludisme fut-elle réalisée rapidement, d'autant que le poids de la maladie n'avait jamais été très lourd et que les aides internationales ou bilatérales furent dispensées généreusement. *An. sacharovi*, qui a presque disparu en Israël, est encore un vecteur dans l'est de la Syrie. *An. sergenti* était le vecteur des oasis et de la vallée du Jourdain ; *An. claviger* était vecteur à Alep (Muir et Keilany, 1972) et à Jérusalem (Saliternik, 1978) où il se développait dans des citernes. Deux spécimens sur 20 dissections étaient positifs : c'est la seule fois où cette espèce fut trouvée infectée. Enfin, il faut citer les incursions anémochores sur les côtes israélo-libanaises d'*An. pharoensis* à partir de l'Égypte (Saliternik, 1960 ; Garrett Jones, 1957).

En **Jordanie**, à El Gurm dans la vallée du Jourdain, malgré un indice parasitaire de 55 % dans la population, on ne trouvait pas de vecteur dans les maisons ni dans les tentes des Bédouins au cours de la journée. Mais *An. sergenti* était abondant le jour dans les grottes voisines et dans les crevasses des rochers. On trouva des spécimens infectés dans les grottes (Saliternik, 1967 ; Farid, 1956). Il devint évident que les traitements intradomiciliaires au DDT étaient inefficaces et on procéda à des traitements antilarvaires au téméphos qui résolurent le problème. En leur temps, ces observations furent des classiques de l'épidémiologie du paludisme.

En **Israël**, la lutte antivectorielle débuta en 1918 alors que la Palestine était sous mandat britannique ; elle était basée sur le drainage et l'utilisation de poissons larvivores. En 1948, commencèrent les pulvérisations intradomiciliaires : on dénombrait alors 1 178 cas nouveaux par an ; en 1959, on ne notait plus que 16 cas et en 1962 l'éradication était obtenue (Saliternik, 1978). Les cas importés ont continué à être nombreux et on a même observé du paludisme d'aéroport à Lodz.

Au **Liban**, Gramiccia (1953) (*Figure 10*) avait fait le point de l'endémie : dans le nord de la région côtière, l'indice parasitaire était de 6 % ; dans les collines, il n'était que de 1 % à 3 % mais, dans l'Oronte, il atteignait 11 % alors que la Bekaa était très impaludée. Ces informations n'ont plus qu'une valeur historique. En 1956, était lancé le programme d'éradication qui aboutit à l'élimination de la transmission exophile de *An. sergenti* dans la vallée du Jourdain ; les mesures d'éradication éliminèrent tout cas nouveau à partir de 1970. Mais les cas importés continuèrent à être nombreux, malgré le contrôle des routes et des aéroports. En

1975, on notait 281 cas importés, 92 *P. falciparum* et 189 *P. vivax* (*in* Zahar, 1990).

La **Syrie** est le seul pays du Levant où le paludisme n'a pas été éradiqué ; la transmission due à *An. superpictus* a persisté dans le nord-ouest du pays (Abdel Malek, 1958 ; Zulueta, 1966 *in* Zahar, 1974) et celle due à *An. sacharovi* près de la frontière avec l'Iraq et la Turquie ; on a observé une transmission exophile chez les gens qui couchaient dehors l'été. Le nombre des cas a considérablement diminué au cours des cinq dernières années et seulement 6 cas ont été déclarés en l'an 2000 ; la sécheresse qui sévit dans le nord-est du pays pourrait avoir contribué à cette quasi-disparition du paludisme (Karch, com. pers.).

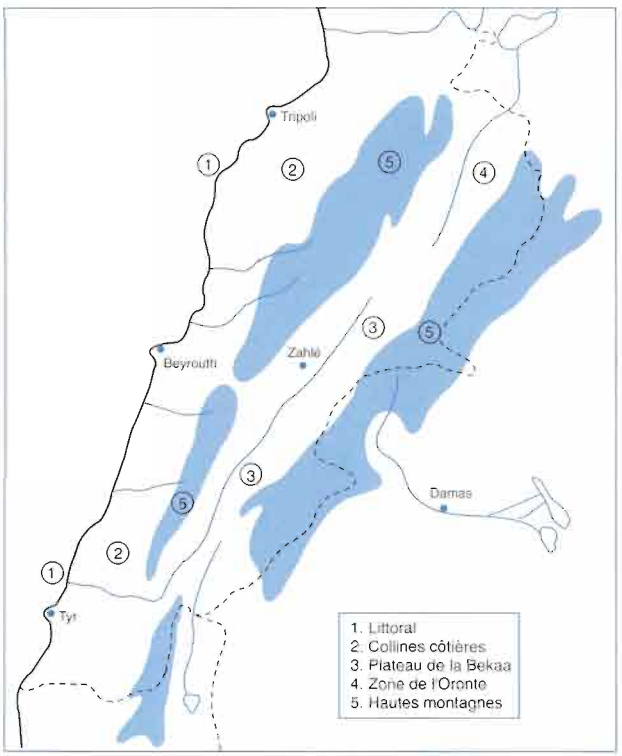


Figure 10. Répartition du paludisme au Liban en fonction du relief (d'après Gramiccia, 1953).

Turquie

La Turquie, avec 64 millions d'habitants répartis sur 780 000 km^2, est l'État le plus vaste et le plus peuplé de la Méditerranée orientale. Il est bordé par deux systèmes montagneux, au nord et au sud, qui enserrent le plateau anatolien. Le climat est continental, marqué par des hivers froids. Les plaines côtières du nord, de l'ouest avec la partie européenne, et surtout du sud, jouissent d'un climat méditerranéen beaucoup plus clément.

La faune anophélienne est représentée tout d'abord par *An. sacharovi*, très ubiquiste, sauf dans les montagnes au-dessus de 1 800 m, qui est le principal vecteur dans le pays. *An. superpictus* est surtout abondant dans l'est, jusqu'à 1 200 m d'altitude, et joue un rôle important. *An. maculipennis*, *An. subalpinus* et *An. hyrcanus*, bien que mentionnés, sont d'importance très mineure (Postiglione *et al.*, 1973).

Les premières épidémies signalées en Turquie, tout au moins dans la littérature occidentale, sont celles des Dardanelles pendant la guerre de 1914-1918. On a considéré que les pertes des Alliés pour des raisons médicales avaient dépassé 100 000 morts. Les troupes allemandes, bien que moins touchées, subirent aussi de lourdes pertes. Mais il faut souligner que le paludisme sévit tout autant dans la population locale dont 75 % des enfants étaient infectés (Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980).

À partir de 1925, débuta l'étude systématique du paludisme basée sur les indices spléniques et parasitaires (Hussamedin, 1930) (*Figure 11*). La maladie sévissait dans tout le pays mais était focalisée sur les bords de la mer Noire (Sansum), de la mer de Marmara (Bursa), de la mer Egée (Manisa, Aydin), de la Méditerranée (d'Antalya à Adana) et à l'intérieur de l'Anatolie (Ankara, Konya). La prévalence variait suivant les foyers et les années, en géné-

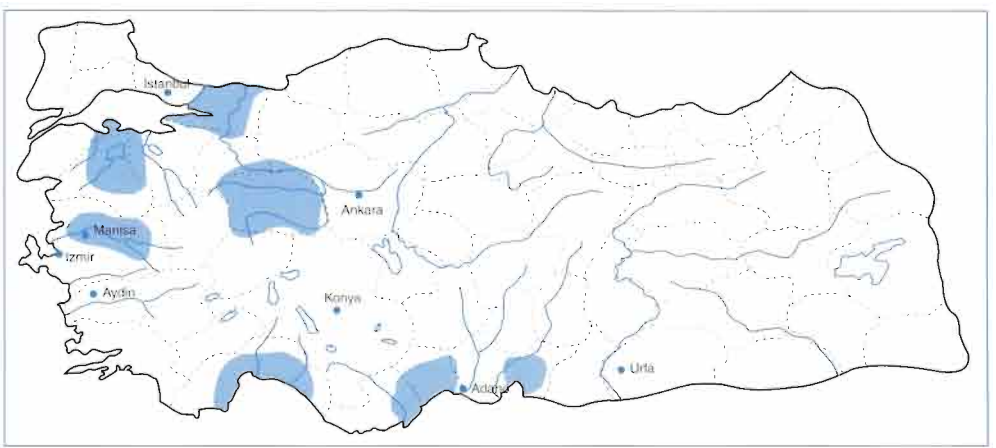


Figure 11. Le paludisme en Turquie en 1930 (d'après Hussamedin, 1930).

ral plus élevée au printemps qu'en automne, bien que l'inverse se produisit en fonction du régime des pluies. C'est ainsi que, en 1926, à Bursa, la prévalence atteignait 32 % (IP) au printemps contre 7 % en automne ; à Ankara, ces valeurs étaient respectivement de 24 % et 11 % ; 1926 est l'année où les indices ont été les plus élevés. Il faut noter qu'il y avait peu d'écart entre les IP des enfants et ceux des adultes. Le parasite dominant était *P. vivax* dont la fréquence dépassait 90 % sur le plateau d'Anatolie (Konya). Mais *P. falciparum*, partout présent, dépassait 50 % à Bursa et à Adana.

Les opérations d'éradication furent mises en œuvre en 1960 (Ramsdale et Hass, 1978). Après deux ans de lutte, en 1963, on ne signalait plus que 1 063 cas de *P. vivax* et 19 cas de *P. falciparum* et cette dernière espèce disparut rapidement. En 1968, le paludisme avait été presque éliminé et, en 1973, on ne recensait que 248 cas, tous dus à *P. vivax*, dans la région d'Adana.

En 1976, la situation se détériora brutalement avec 88 388 cas dans la région de Churakova et d'Amikova. Le nombre des cas atteignit 101 000 l'année suivante avant de descendre à 29 000 cas en 1980. Puis l'épidémie remontait à 67 000 cas en 1983, puis 55 000 cas en 1984. Cette deuxième reprise de la transmission ne se limitait pas à la région d'Adana, mais intéressait Edirne (en Europe), Izmir, Konya et surtout la région du Haut-Euphrate où 21 000 cas étaient notés en 1983. En 1984, 84 300 cas étaient déclarés puis seulement 34 450 en 1992, (OMS, 1999b). Zahar (1990) a analysé les causes de cette réémergence durable du paludisme. La résistance de *An. sacharovi* au DDT, provoquée par l'usage des pesticides agricoles, a nécessité l'utilisation du malathion, jugé peu efficace, puis du pirimiphos-méthyl. Les traitements intradomiciliaires se sont heurtés à la résistance d'une population fortement islamisée qui tient à protéger l'intimité de ses foyers. La lutte antilarvaire par *Gambusia affinis* n'a jamais eu de résultat décisif et l'utilisation très répétitive du *Bacillus thuringiensis* se heurte à des problèmes de logistique et de coût, sans que l'on ait réellement évalué les résultats de ces opérations de lutte intégrée (Clarke, 1982). Par ailleurs, l'administration et le volet technique de la lutte ont été remis en cause depuis les changements de politique en matière de lutte antipaludique (Ramsdale et Haas, 1978). Le problème est amplifié par l'arrivée, chaque année, de plus d'un million de travailleurs saisonniers dans les zones de cultures. Ils bénéficient des mesures de dépistage et de traitement des cas comme l'ensemble de la population.

En l'an 2000, le paludisme persiste toujours en Turquie à la veille de son entrée dans le Marché commun et les mesures de lutte ne font que limiter la prévalence. On ne parle plus d'éradication mais du maintien de l'endémie à un niveau tolérable en santé publique.

Il n'est pas évident que l'intégration des organismes de lutte antipaludique dans les systèmes de soins de santé primaire ait beaucoup amélioré la situation, bien au contraire.

Pour planifier la lutte antipaludique, on a divisé le pays en cinq strates en fonction des risques pour définir les mesures à prendre dans chaque région :
- strate 1a, sud : Adana, Haçay épicentre de l'épidémie ;
- strate 1b, sud-est : Anatolie, frontière de Syrie et d'Iraq ;
- strate 2, ouest et Turquie d'Europe : région à risque modéré ;
- strate 3, centre et nord : très faible risque ;
- strate 4, pas de risque.

L'exemple de la Turquie, qui a des moyens techniques très importants, illustre bien les difficultés à liquider des foyers palustres, même sous climat tempéré.

Sous-Région arabopersique

Limites et caractéristiques de cette sous-région

C'est une zone de transition entre la Région orientale à l'est, les Sous-Régions méditerranéenne et eurosibérienne, respectivement à l'ouest et au nord ainsi que de la Région afrotropicale au sud-ouest. Nous l'avons considérée comme une sous-région de l'aire paléarctique alors que Macdonald (1957) l'avait rattachée à la Région indopakistanaise pour former la Région indo-iranienne, dans sa classification des régions naturelles du paludisme.

Au point de vue géographique, la Sous-Région arabopersique comprend quatre ensembles : la péninsule Arabique, la plaine de Mésopotamie, les plateaux irano-afghans et les plaines d'Asie centrale avec leur prolongement dans le Xinjiang en Chine.

La péninsule Arabique regroupe l'Arabie Saoudite, le Yémen, Bahreïn, les Émirats arabes unis, le Qatar, Oman et le Koweït.

La plaine mésopotamienne est occupée par l'Iraq. Elle est surplombée par le plateau irano-afghan qui recouvre le nord-est de l'Iraq (Kurdistan irakien), l'Iran et l'Afghanistan.

L'Asie centrale regroupe les anciennes Républiques soviétiques du Turkménistan, du Kazakhstan, d'Ouzbékistan, du Tadjikistan et du Kirghizistan. Elle se prolonge à l'est en Chine dans le Xinjiang (autrefois le Turkestan chinois).

Toutes ces régions ont en commun la pratique de l'Islam qui a marqué une réviviscence dans les États de l'ex-URSS, et en Chine au cours des vingt dernières années.

Géographie régionale

La péninsule Arabique s'est séparée de l'Afrique au tertiaire. Les reliefs très accusés du Yémen (3 000 m) et du sud-ouest de l'Arabie Saoudite forment un bourrelet le long de la mer Rouge. Le climat est subtropical avec des étés torrides (la moyenne de juillet est supérieure à 30 °C) et des hivers dont la moyenne de janvier est supérieure à 20 °C dans le sud de la péninsule. Les précipitations se

situent entre 100 mm et 300 mm sur les régions montagneuses de l'ouest, mais sont inférieures à 100 mm dans le centre et l'est désertiques. Quelques cours d'eau temporaires atteignent péniblement la mer, mais la plupart se perdent dans les sables. La vie est alors concentrée dans les oasis. À l'exception du Yémen et d'Oman, tous les États de l'Arabie vivent de la manne pétrolière. L'Arabie Saoudite posséderait 24 % des réserves mondiales de pétrole. Le PIB y dépasse 10 000 dollars par personne et par an.

La plaine mésopotamienne, occupée par les vallées du Tigre et de l'Euphrate, entre l'Arabie et les montagnes iraniennes, constitue la majeure partie de l'Iraq, à laquelle il faut ajouter les montagnes du Kurdistan au nord-est. Le climat est subtropical avec des étés où la moyenne de juillet se situe au-dessus de 30 °C, des hivers plus tempérés avec des températures de 10 à 20 °C dans le sud, de 0 à 10 °C dans le nord où il gèle dans les montagnes. Les précipitations inférieures à 300 mm dans le sud atteignent 600 mm dans le nord-est. Surnommée le « Croissant fertile », la Mésopotamie a vu s'épanouir toute une succession de civilisations depuis l'époque néolithique. La présence des deux grands fleuves a permis le développement de l'irrigation dès le troisième millénaire av. J.-C. L'agriculture fut longtemps la richesse de l'Iraq. Mais la découverte de champs pétroliers dans le nord et dans le sud en fait une proie très convoitée.

Les plateaux irano-afghans sont composés d'une série de cuvettes fermées d'une altitude de 200 à 1 000 m. Ils sont encadrés de deux grands systèmes montagneux. À l'ouest, le massif de l'Azerbaïdjan iranien et du Kurdistan qui se prolonge vers le sud-est, le long du golfe Persique et du golfe d'Oman par les montagnes du Zagros (qui dépassent 4 000 m) et vers le nord par la chaîne de l'Elbourz (5 601 m) qui longe la mer Caspienne puis la frontière du Turkménistan. À l'est, la chaîne de l'Hindu Kush (plus de 4 300 m), issue du plateau du Pamir, au Tadjikistan, partage l'Afghanistan suivant une diagonale nord-est/sud-ouest. En Iran, les plaines se limitent au sud de la Caspienne, à l'angle nord-est du golfe persique et le long du golfe d'Oman. La pluviométrie est en général inférieure à 300 mm, sauf au bord de la Caspienne et dans l'Hindu Kush.

La plupart des cours d'eau des plateaux alimentent des lacs, souvent salés, qui occupent les fonds des cuvettes. Le climat est subtropical ; les étés sont très chauds avec une température moyenne supérieure à 30 °C en juillet ; les hivers sont doux dans le sud (moyenne de janvier de 20 à 10 °C), mais très froids dans le nord de l'Iran où la moyenne de janvier se situe entre 0 et 10 °C avec des pointes à –20 ou –30 °C.

La végétation est steppique, voire désertique, et supporte l'élevage du petit bétail et des chameaux, pratiqué par plusieurs millions de nomades. Les cultures sont très dépendantes de l'irrigation partout où celle-ci est possible. Dans le nord-est de l'Afghanistan à une altitude de 500 à 700 m, la culture du riz (région de Kunduz) est venue prendre une place importante dans l'économie; les vingt ans de guerre que vient de traverser ce pays ont bouleversé les structures en place, notamment les systèmes de santé.

L'Asie centrale (ex-URSS) est le prolongement, vers le sud, de la grande plaine sibérienne. Le réseau hydrographique se compose des deux bassins de l'Amou-Daria et du Syr-Daria qui alimentent, ou plutôt alimentaient, la mer d'Aral, après avoir drainé les eaux des hautes montagnes du Tian-Chan et le bassin de l'Ob qui rejoint l'aire glaciale arctique. Le climat est continental avec de très fortes différences au niveau des saisons (été torride et hiver à –20 °C) et des nycthémères (nuits très froides et journées très chaudes, en été). Les précipitations sont inférieures à 300 mm et, en de nombreux points, à 100 mm. La végétation est la steppe ou le désert ; elle nourrit quelques troupeaux de chameaux, de chèvres et surtout de moutons (Karakul fournissant l'« Astrakhan »). L'agriculture est très dépendante de l'irrigation pour le coton et pour le riz. L'utilisation massive d'engrais et le pompage de l'eau des fleuves ont provoqué une pollution massive, très dangereuse au plan sanitaire, de la mer d'Aral, d'où toute vie a tendance à disparaître en même temps que les productions piscicoles ne sont plus consommables. L'homme a joué les apprentis sorciers et provoqué une catastrophe écologique.

La province chinoise du Xinjiang a un climat et une végétation très voisins de ceux des autres pays d'Asie centrale.

Tous les États de la sous-région ont ou ont eu les moyens, soit propres, soit grâce aux organisations internationales, de mettre en place des programmes de lutte antipaludique. Des états du nombre de cas de paludisme déclarés dans toute la Sous-Région arabopersique ont été publiés en 1999 par le *Relevé Epidémiologique Hebdomadaire* de l'OMS de 1982 et 1997 (*Tableau VI*).

Péninsule Arabique

Les quelques trois millions de kilomètres carrés de la péninsule Arabique sont occupés par le désert où la pluviométrie est inférieure à 200 mm par an. La vie se concentre sur les montagnes de l'ouest, le long de la mer Rouge, et au Yémen où les précipitations dépassent 500 mm, ainsi que dans les oasis des déserts. Le paludisme présente une distribution très hétérogène avec une forte tendance à la focalisation le long des cours d'eau et dans les oasis.

L'**Arabie Saoudite** (*Figure 12*) se divise en cinq provinces : nord, ouest, sud, centre et est, auxquelles il faut ajouter la zone des lieux saints de l'Islam. Ces divisions administratives correspondent à des régions bien « typées » au plan écologique et épidémiologique.

Dans la province de l'est, le paludisme était localisé dans les oasis (Daggy, 1959), le principal vecteur était *An. stephensi* lié aux systèmes d'irrigation dans lesquels il tolérait des teneurs élevées en sel. Les populations d'anophèles présentaient deux maxima, au printemps et en automne. C'est à cette dernière saison que la transmission du paludisme était hyperendémique avec un IP de 85 % : 35% de

Tableau VI. Sous-région arabopersique. Nombre de cas de paludisme (‰ habitants) 1982-1997 (d'après OMS).

Années	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Yémen	28	11	4,5	4,3	4,2	8	9,8	11,7	11,3	12,7	29,2	39,4	37,2	–	416	1 394
Oman	30	34	16,5	16,9	16,7	15,5	24,6	17,8	32,7	19,3	14,8	10,8	7,2	1,8	1,2	1
Arabie S.	15	17	11	16	12	17	9,8	6,5	15	10	19	18	10	18	21	20,6
Emirats	6,2	4,8	3,5	2,7	3	2,7	3	2,8	3,5	3,4	3,6	3,7	3,3	2,9	0,1	0,1
Iraq	3,2	2,4	3,3	42	2,9	3,7	6,8	3,4	3,9	7,1	5,5	41	96	96	58	14
Iran	42,8	45,9	30,8	26,3	26,3	38,4	53,3	59	77,4	96	76	64	51	67,5	563	38,6
Afghanistan	110	118	155	277	277	428	378	257	317	297	–	–	–	–	305	–
Tadjikistan	0,3	0,5	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,6	2,4	6,1	16,5	30,1

Koweit, le Qatar, Bahreïn n'ont déclaré aucun cas mais on sait que Bahreïn était autrefois impaludé.
Turkménistan, Ouzbékistan, Kirghizstan, Kazakhstan n'ont déclaré aucun cas, mais il y a eu quelque nouveaux cas (autochtones) au Turkménistan.
Le Xinjiang a été comptabilisé avec la Chine.

P. falciparum, 27,4 % de *P. vivax* et 14 % de *P. malariae*. En 1950, le paludisme était responsable de 8,5 % des décès à l'hôpital de l'*Arabian American Company* (ARAMCO). L'utilisation du DDT (2 g/m^2) donna un bon contrôle de 1948 à 1953, jusqu'à l'apparition de la résistance. Il fut alors remplacé par la dieldrine, produit auquel *An. stephensi* devint aussi résistant. On eut alors recours à l'utilisation des larvicides, notamment au téméphos. Il semble qu'*An. stephensi* ait été éliminé dans les années 1960.

La province septentrionale, le long de la frontière irakienne, n'hébergeait qu'un seul vecteur, *An. superpictus*. L'incidence du paludisme était très faible et il fut éradiqué rapidement.

La province centrale, désertique, n'était pratiquement pas impaludée.

La province occidentale du Hedjaz (Arabie heureuse) le long de la mer Rouge qui contient les lieux saints de l'Islam (La Mecque) était connue pour ses épidémies de paludisme déjà signalées à Djeddah par Buxton (1944). En 1949, une épidémie toucha 830 personnes ; elle se prolongea en octobre-novembre 1949 avec 1 550 cas. En 1955, une épidémie due à *An. arabiensis* fut signalée à 250 km au nord de la Mecque. Cet anophèle, endophile, présentait un Is de 3,5 %. En 1957, *An. arabiensis* disparut et fut remplacé par *An. sergenti* qui était le vecteur habituel dans la province (Zahar et Dabbagh, 1959), alors qu'*An. arabiensis* se limitait au sud du 22^e parallèle.

Durant les années pluvieuses, *An. arabiensis* revenait en octobre-novembre après les pluies (Zahar, 1974 ; Farid, 1987). En 1958, une autre épidémie fut relevée dans une région voisine non traitée, Djeddah, lieu d'arrivée des pèlerins et point névralgique pour l'organisation sanitaire des pèlerinages.

En 1959, une forte épidémie avec 65 % de *P. falciparum* fit monter l'IP des bébés à 80 % (Mashaal, 1959). C'est à

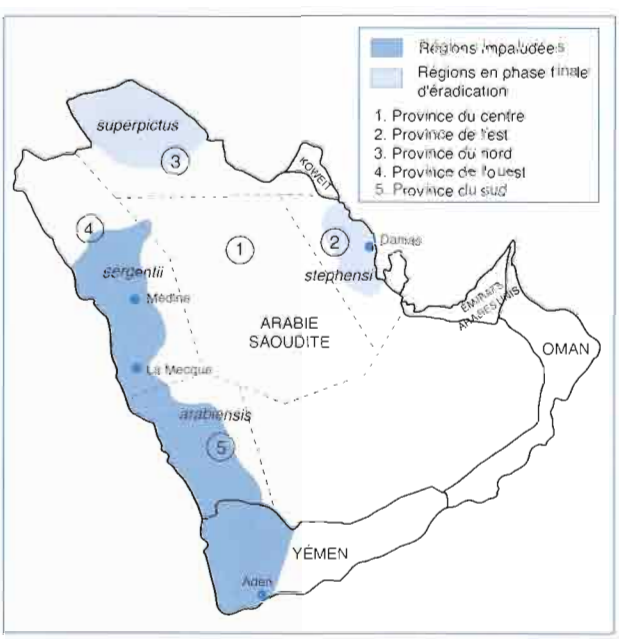


Figure 12. *Le paludisme en Arabie Saoudite et au Yémen en 1959 (d'après Zahar, 1959).*

la suite de cette épidémie qu'*An. arabiensis* fut éliminé de la région (Zahar et Dabbagh, 1959). Mais le problème des nomades a persisté car le traitement des tentes n'a jamais été très efficace.

La province méridionale, au nord du Yémen, était connue comme la plus impaludée d'Arabie Saoudite. La région du Gizan, au bord de mer (Tihama), avec 500 000 habitants et un développement agricole de haute technicité, était le siège d'un paludisme hypo- à méso-endémique, atteignant l'hyperendémie en certains points (OMS, 1999a). À

Mohayed, 136 600 habitants furents atteints en 1980 et les traitements domiciliaires furent transférés aux SSP. Alors que la prévalence était de 0,6 % en 1982, il se produisit une épidémie avec un IP de 24 %. A Lith, on enregistra le même phénomène avec un IP de 10 %.

L'épidémie de 1954 fut assez remarquable. Elle se produisit sur le versant oriental de la chaîne côtière, généralement très aride. Elle était due à de fortes pluies suivies d'inondations ; l'IP des bébés était de 43 %. Ces épidémies étaient provoquées par *An. arabiensis* accompagné d'*An. sergenti*, toujours en faible nombre.

Le désert du sud est pratiquement inhabité.

Le **Yémen** n'a été réunifié qu'en 1989 et l'OMS a fourni des statistiques séparées pour le nord et le sud jusqu'à cette date. Au plan biogéographique, ce pays appartient à la Région afrotropicale. Le vecteur principal est *An. arabiensis*, trouvé infecté à Taiz (Mount, 1953) ; *An. sergenti* et *An. culicifacies* sont moins importants (Delfini, 1985). Kouznetsov (1976) avait proposé une division du pays en quatre régions naturelles :

- la plaine côtière (Tihama), de 0 à 200 m d'altitude, où les pluies très irrégulières étaient à l'origine d'un paludisme éminemment instable, focalisé, où les prévalences allaient de l'hypo- à l'hyperendémicité suivant les foyers, les précipitations locales et les eaux de ruissellement des montagnes. Avec la sécheresse, la prévalence s'abaissait et le contraire se produisait les années pluvieuses. Les vecteurs étaient *An. arabiensis, An. culicifacies* cité sans conviction et *An. dthali* ;
- le piémont et la moyenne montagne, de 200 à 2 000 m, reçoivent de 800 à 1 200 mm de pluie. Dans la région de Taïz (Thuriaux, 1971), le paludisme se situait entre l'hypo- et la méso-endémicité avec des IP de 17 % et 8 % respectivement chez les enfants de moins et de plus de 10 ans ; le paludisme était responsable de 5 % des admissions à l'hôpital de Taïz. Le pic de transmission était avril-mai ;
- le plateau central, entre 2 000 et 4 000 m, ne récolte plus que 500 mm de pluie. *An. sergenti* entretient une endémie très faible ponctuée d'épidémies provoquées par *An. arabiensis* comme en 1946 et 1967 ;
- les pentes arides qui bordent le plateau à l'est et au nord et s'étendent jusqu'au désert arabique ne sont, en général, pas impaludées, sauf en cas de pluies anormales qui peuvent provoquer des poussées épidémiques.

Dans ce qui était le Yémen du Sud, la ville d'Aden (500 000 habitants) n'était pas impaludée mais le territoire qui la bordait au nord, jusqu'aux montagnes, présentait une prévalence de 20 % à Abyan (Colbourne et Smith, 1964). Delfini (1986) après Afridi (1984) confirmait la présence de paludisme dans toute la région d'Aden, sauf la ville, les déserts et la montagne. Dans l'Hadramaout, peuplé seulement de 50 000 habitants, dont 20 % de nomades, le paludisme s'étend jusqu'au désert.

Dans l'île de Socotra, Farid (1988), avait relevé 3 200 cas positifs sur 40 000 lames examinées : le vecteur était *An. culicifacies* A.

En 1996 et 1997, le *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* de l'OMS (1999a) (*Tableau VI*) a rapporté un brusque accroissement du nombre de cas de paludisme au Yémen, qui étaient passés de 37 000 cas en 1994 à 416 246 en 1996 et à 1 394 497 en 1997. En fait, au Yémen, pendant longtemps, le diagnostic avait reposé uniquement sur l'examen clinique. Les cas déclarés d'après les examens microscopiques, insuffisants en quantité et en qualité, étaient très loin de la réalité. L'OMS-EMRO considère que le nombre de deux millions de cas par an reflète mieux la réalité épidémiologique actuelle (Beljaev, comm. pers.), compte tenu de la détérioration des mesures de surveillance.

Au **Sultanat d'Oman**, les premières études détaillées sur la situation du paludisme (Farid *et al.*, 1973) montraient l'importance du problème de santé publique. La maladie présentait de très grandes différences suivant les régions ; méso-, voire hyperendémique, dans les zones côtières du nord-est (Batinah), elle n'était plus qu'hypo-endémique dans les oasis et négligeable dans le désert du Dhofar (sud-ouest). Elle touchait toutes les classes d'âges ; les adultes avaient peu ou pas d'immunité et 30 % d'entre eux présentaient au moins un accès par an. La transmission avait lieu toute l'année sauf pendant les mois très chauds (avril-mai) ; les vecteurs principaux étaient *An. culicifacies* sur la côte et dans les collines, *An. stephensi, An. sergenti* et *An. paltrinieri* dans les oasis et le Dhofar (Shidrawi, 1987). L'abondance des vecteurs était directement liée au fonctionnement des gîtes larvaires dépendant des pluies ou de l'irrigation.

Delfini (1987) a proposé une division du pays en cinq zones écologiques :

- la côte du nord-est, autour de Batinah, pôle de développement économique, était la région la plus impaludée du pays. L'irrigation contribuait fortement à la pullulation du vecteur *An. culicifacies* A ; aussi Muir (1988) proposait-il d'assécher les canaux d'irrigation une journée par semaine ;
- la région des collines (*foothill*) où les vecteurs étaient *An. culicifacies* A, *An sergenti* et *An. paltrinieri* ; cette dernière espèce, décrite des Émirats voisins, semble associée à la transmission palustre le long des ruisseaux (*wadi*) (Shidrawi, 1982). Dans la région du Dahira, Farid *et al.* (1973) avaient observé un IP brut de 27,9 % avec 27 % de *P. falciparum* ;
- les oasis, au sud sur la zone côtière, où *An. stephensi* et *An. sergenti* étaient les vecteurs principaux. On y a pratiqué des essais de larvicide ;
- le Dhofar, grande zone désertique du sud-ouest, a un potentiel paludogène très faible. On a relevé *An. stephensi* autour de Salalah, mais les études restent à faire, notamment en ce qui concerne le rôle des trous d'eau et des circulations souterraines d'eau aménagées par les Bédouins ;
- les îles du golfe Persique sont mentionnées par Delfini (1987), sans commentaire particulier.

Les différentes opérations de lutte antipaludique ont réduit considérablement l'incidence de la maladie, du moins si

l'on se réfère aux statistiques de l'OMS (1999a). Le nombre des cas qui s'établissait respectivement à 33 000 et à 16 000, entre 1983 et 1993, s'est brusquement écroulé à 7 000 cas en 1994, puis 1 800 cas en 1995 et 1 020 cas en 1997 (OMS, 1999a), sans qu'aucune explication ne soit donnée de cette baisse. En 1990 (OMS, 1990a), les prospections des zones protégées faisaient ressortir des IP très bas de 1,1 % sur la côte, 1,4 % dans les collines et 0,7 % dans les oasis.

Farid (1987) avait considéré le nombre de cas déclarés d'après le diagnostic microscopique (25 000 par an) comme sous-estimé ; 200 000 cas par an était un ordre de grandeur plus réaliste.

Mais, depuis la mise en place d'une lutte antilarvaire généralisée et d'une réorganisation de la surveillance en 1991, la transmission a fortement diminué ; en 1996, on a observé seulement 603 cas autochtones, en 1997, 129 cas et, en 1998, 114 cas, d'après l'OMS (Beljaev, comm. pers.), ce qui est très proche de la disparition. En revanche, les cas importés ont continué à augmenter : 662 en 1996 ; 897 en 1997 et 979 en 1998.

Il y a peu d'informations sur le paludisme qui sévissait dans les zones montagneuses de l'ouest des **Émirats arabes unis**, près de la frontière d'Oman.

Le rapport de Farid (1987) signalait que 300 000 personnes étaient exposées au risque palustre sur une population de 1 300 000 habitants (en 1987, mais 2 300 000 en 2000). Sur 70 000 lames prélevées, 3 070 étaient positives dont 669 pour *P. falciparum*. À l'est d'Abou Dhabi, *An. culicifacies* était le vecteur le plus important, à l'ouest c'était *An. stephensi*. La lutte antipaludique par *house spraying* a due être abandonnée par suite de la résistance des deux vecteurs, *An. culicifacies* et *An. stephensi*, au DDT et à la dieldrine. On est alors passé à la lutte antilarvaire par épandage d'abate.

Le nombre de cas autochtones, qui oscillait autour de 3 000 par an de 1984 à 1994, est tombé de 139 à 4 en 1996, 2 en 1997 et 0 en 1998 (WHO-EMRO). Le nombre des cas importés a aussi beaucoup baissé depuis que le Sultanat d'Oman, voisin, a développé des opérations de lutte antipaludique.

L'île de **Bahreïn** était considérée comme zone d'endémie jusqu'en 1980 (Afridi et Majid, 1938 ; Delfini, 1977 ; Anjawi, 1983). Depuis 1982, Bahreïn ne figure plus dans la liste des pays impaludés, mais le nombre de cas importés (232 en 1976) reste important, du fait de la forte immigration (Oddo et Payne, 1982), comme dans tous les États pétroliers du golfe Persique.

Le vecteur était *An. stephensi*, toujours présent, qui a deux pics d'abondance, en avril-juin et en septembre-décembre.

En 1959, Anjawi avait observé une augmentation de l'incidence de cas qui atteignait 50 ‰. En 1976, suite à l'exécution d'importants travaux de terrassement et à l'importation de main-d'œuvre asiatique, Delfini (1977) a signalé une petite épidémie de 35 cas autochtones.

La lutte antivectorielle basée sur les pulvérisations domiciliaires (DDT puis organo-phosphorés) s'est heurtée à l'hostilité de la population aux traitements et, d'une façon générale, à toute intrusion dans les foyers. On a procédé à du *street fogging* probablement totalement inefficace et à une lutte antilarvaire par l'abate. La dissémination du poisson larvivore *Aphanius dispar* ne semble pas avoir eu le succès espéré. Le paludisme semble avoir disparu de Bahreïn.

Le **Koweït** et le **Qatar** n'ont jamais été impaludés, semble-t-il, bien qu'*An. stephensi* y soit présent. En revanche, le paludisme d'importation représente un problème sérieux comme dans tous les États pétroliers. Une prophylaxie (600 mg chloroquine + 45 mg de pyriméthamine) a été appliquée à tous les immigrants jusqu'à la fin des années 1980.

Plaine mésopotamienne et plateaux irano-afghans

Écologiquement, il eût été légitime de séparer la plaine mésopotamienne des plateaux irano-afghans mais, pour préserver l'information épidémiologique très inégale d'un pays à l'autre, nous avons traité séparément les trois États : Iraq, Iran et Afghanistan.

Iraq

L'Iraq (*Figure 13*) a fait l'objet de diverses tentatives de classifications, soit écologiques (Christophers et Shortt, 1921 ; Pringle, 1954 ; Ossi, 1969), soit politiques. Au point de vue du paludisme et de sa transmission, il est raisonnable d'admettre, comme Pringle (1954), l'existence de trois « régions » qu'il a d'ailleurs subdivisées à des fins opérationnelles :

- le nord (Kurdistan), région montagneuse encastrée dans les plateaux iraniens, était le siège d'un paludisme mésovoire hyperendémique (indices spléniques en général supérieurs à 50 %) (Pringle, 1954). La transmission se produisait de mai à novembre (Macan, 1950) ; elle était due à *An. sacharovi*, *An. superpictus* et localement *An. maculipennis*. C'était la région la plus impaludée de l'Iraq. Pringle (1954) y avait qualifié le paludisme de « stable » pour l'opposer aux épidémies des zones alluviales. Le volume des précipitations (pluies et neiges), surtout hivernales, qui alimentaient de nombreux cours d'eau, entraînait des fluctuations de l'incidence du paludisme au cours de l'été suivant. Tous les anophèles présentaient un arrêt de développement hivernal qui n'était pas une diapause complète ;
- les plaines alluviales du Tigre et de l'Euphrate étaient caractérisées par un paludisme improprement qualifié d'épidémique, transmis en juin-juillet, puis en octobre-novembre, après la coupure de l'été torride, par *An. stephensi*, ainsi qu'*An. superpictus* dans la partie nord de ces plaines. Le foyer d'*An. sacharovi* du Chatt Al-Arab fut éliminé au début des années 1980. Il semble bien qu'une relation, appréciée par les relevés des centres de

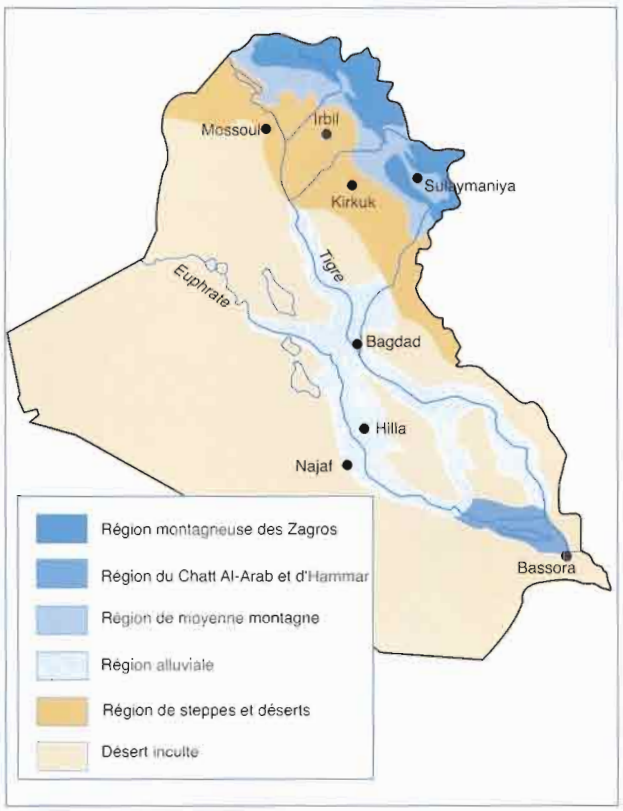


Figure 13. Stratification du paludisme en Iraq (d'après Pringle, 1954).

santé, ait pu exister entre les volumes d'eau charriés par le Tigre et l'Euphrate et l'incidence du paludisme. En 1926, le débit cumulé des deux fleuves atteignait 84,5 milliards de m^3 contre 38 milliards en 1925 ; le pourcentage des cas de paludisme était respectivement de 27 % et de 8 % des consultants au cours des deux années. Mais, en 1946, le débit cumulé des fleuves a été de 101 milliards de m^3, sans que ne soient signalées d'« épidémies ». Les systèmes d'irrigation qui ont un impact direct sur la production d'*An. stephensi* constituent le deuxième élément invoqué dans la genèse des épidémies ;

- les steppes qui bordent la plaine alluviale présentent une situation intermédiaire du point de vue de l'endémicité, qui varie considérablement d'un village à l'autre (Pringle, 1954) ; les vecteurs sont *An. sacharovi* et *An. superpictus* ; *An. stephensi* est rare en l'absence d'irrigation. Il y avait un nombre à peu près égal de cas dus à *P. vivax* et à *P. falciparum*, mais ces derniers ont diminué rapidement dès la mise en œuvre des opérations de lutte intradomiciliaire. Le foyer de *P. malariae* signalé par Covell (*in* Pringle, 1954) à Kirkuk n'a plus été mentionné.

La mise en place de programmes de lutte de 1954 à 1957 amena rapidement une régression du paludisme. En 1970 (Ossi, 1969, 1977), il ne persistait plus que dans des foyers, surtout dans le nord, et était à l'origine de 15 000 à 20 000 cas par an. En 1978 (Ossi, 1986), la transmission était interrompue dans le sud, mais persistait en quelques points du nord où l'on ne relevait que quatre cas de *P. falciparum*. Sur 1 800 000 lames examinées, seules 3 000 étaient encore positives. Le paludisme était presque éradiqué et la confirmation en était apportée par une enquête sérologique (Shihab *et al.*, 1987).

En 1987, il n'y avait plus de *P. falciparum* en Iraq (Farid, 1987 ; OMS, 1999a) et la plupart des cas étaient importés. De 1993 à 1996, on a constaté une forte poussée de paludisme en Iraq, atteignant 96 700 cas en 1995 suite à la guerre du Golfe. En 1997, la situation revenait à la baisse : 14 006 cas en 1997 (OMS, 1999a) (*Tableau VII*).

Iran

Les premiers rapports sur le paludisme en Iran datent de 1921 et de 1941, sur les frontières de l'Azerbaïdjan et au nord de la mer Caspienne (Latisheve, 1921 ; Amdizadeh, 1941), ainsi que dans la région pétrolière du Qhuzistan (Lindberg, 1936) ; ce sont en fait des sondages. La première vue d'ensemble de la situation du paludisme a été fournie par Gilmour en 1925 dans un rapport de la Ligue des Nations. Il notait que 60 % de la population, qui comptait alors 12 millions d'habitants, vivait dans des zones de haute endémicité où le paludisme entraînait 4 à 5 millions d'épisodes cliniques par an. La maladie était responsable de 30 % à 40 % des décès. Un tiers du budget du ministère de la Santé était consacré à l'achat de quinine. Ces premières étapes de la paludologie en Iran ont été rapportées par Motabar *et al.* (1975) et Manouchehri *et al.* (1992).

C'est la mise en place de la lutte antipaludique par pulvérisations d'insecticides organochlorés qui a amené l'Institut de Malariologie à produire, en 1949, une carte des zones d'endémicité, réactualisée en 1962, puis en 1971 pour rendre compte des progrès de l'éradication (Motabar *et al.*, 1975) (*Figure 14*).

Tableau VII. Nombre de cas de paludisme en Iraq de 1982 à 1998 (*Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 1990).

1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
3 300	2 400	3 340	4 770	2 953	3 724	6 830	3 420
1990	**1991**	**1992**	**1993**	**1994**	**1995**	**1996**	**1997**
3 924	7 105	5 534	41 071	96 368	96 738	58 345	14 006

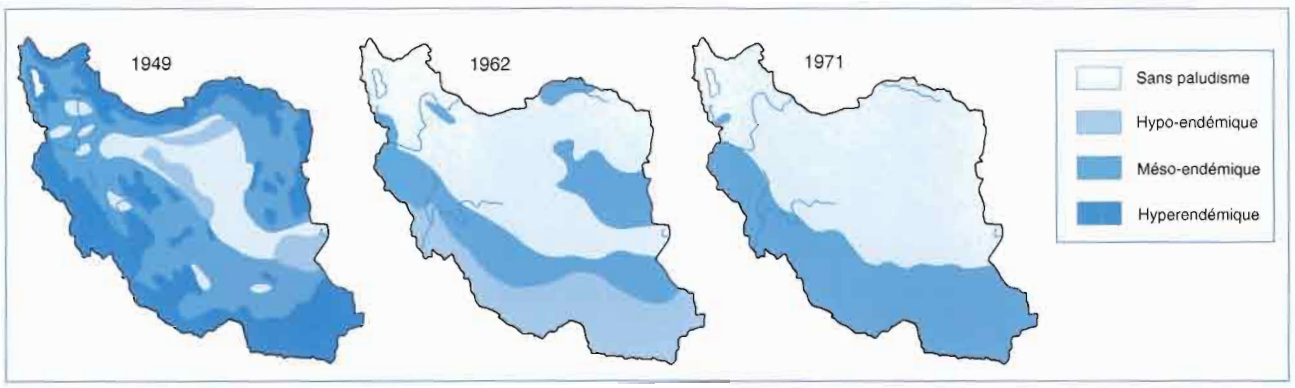


Figure 14. Réduction du paludisme en Iran de 1949 à 1971 (d'après Motabar et al., *1992).*

À partir de ces documents, les auteurs précédents essayèrent de produire ce qui était une stratification avant l'heure, introduisant le rôle des vecteurs dans leur analyse. On distinguait :

- les zones hyperendémiques : le long de la frontière d'Azerbaïdjan (vallée de l'Araxe), de la mer Caspienne (à climat méditerranéen) et de la frontière du Turkménistan. Les vecteurs étaient *An. maculipennis s.s.* et surtout *An. sacharovi*. Le versant occidental des Zagros, le Fars, les régions du sud riveraines du golfe Persique et de la mer d'Oman ainsi que le Baluchistan au sud-est, étaient également classés comme hyperendémiques. Outre *An. superpictus*, les vecteurs étaient *An. sacharovi* dans les montagnes de l'ouest, *An. fluviatilis, An. stephensi* et *An. culicifacies* A dans toutes les régions du sud ;
- les zones méso-endémiques doublaient, à l'intérieur, la ceinture hyperendémique ; les vecteurs étaient surtout *An. superpictus, An. stephensi* et *An. culicifacies* dans le sud ;
- les zones hypo-endémiques étaient peu étendues, sauf dans l'est ;
- les zones sans paludisme étaient les régions désertiques du centre du plateau iranien.

Les campagnes de lutte furent d'emblée un succès. Au bout de trois ans, en 1953, la prévalence était tombée à 0,75 % et le paludisme avait disparu dans la plus grande partie du pays ; sur la carte de 1962 (*Figure 14*), les zones hyperendémiques avaient disparu, notamment celles où les vecteurs étaient *An. sacharovi* et *An. maculipennis s.s.* ; en 1971 (*Figure 14*), le résultat se maintenait et il ne restait plus que des foyers méso-endémiques dans le sud-ouest et le sud (Motabar *et al.*, 1975). Ces résultats étaient confirmés par une enquête sérologique d'Edrissian *et al.* (1976) ; *P. falciparum* avait à peu près disparu et seul persistait *P. vivax* qui présentait, comme en Russie semble-t-il, une très longue période d'incubation en hiver.

Il apparut alors que les phases finales de l'éradication seraient rendues difficiles par les multirésistances des vecteurs aux insecticides, le comportement exophile de certains d'entre eux et des mouvements des populations, liés notamment au nomadisme. La double résistance d'*An. stephensi* au DDT et à la dieldrine nécessita l'emploi de composés organophosphorés plus chers et de rémanences plus réduites (malathion et fénitrothion). L'exophilie d'*An. superpictus,* qui durant le jour se reposait dans des grottes, a continué à maintenir la transmission dans le Khorassan (nord-est) ; au moins un spécimen de cet anophèle a été trouvé infecté dans des grottes (Charles, 1960). Dans le sud du pays, après la disparition d'*An. stephensi*, l'exophilie et l'exophagie d'*An. fluviatilis* posa un problème car la population a coutume de coucher dehors pendant les mois chauds.

Le nomadisme qui accompagne les migrations de pasteurs depuis le Zagros jusqu'au sud du Fars est toujours considéré comme un obstacle à la lutte antivectorielle et au traitement des malades (Motabar *et al.*, 1975).

En 1987, Zaïm, après avoir rappelé ces problèmes de la lutte antipaludique en Iran, faisait un état des lieux. Dans le nord (Zagros et plateau), 35 millions de personnes étaient en phase de maintenance. Sur 1 024 727 lames prélevées, seulement 5 246 étaient positives (soit un peu plus de 0,5 %) ; on y relevait 95 % de *P. vivax*, 3 % de *P. falciparum* et 1 % de *P. malariae*. Dans le sud, toujours en phase d'attaque, sur 1 600 000 lames prélevées, 20 400 étaient positives (1,4 %) avec 83 % de *P. vivax* et 16 % de *P. falciparum*.

Depuis 1982, le nombre de cas déclarés a oscillé d'un minimum de 26 363 cas en 1985 à 96 310 cas en 1991 pour redescendre à 38 680 cas en 1997 (OMS, 1999a). L'augmentation des cas de 1988 à 1994 pourrait être due à un afflux de réfugiés afghans fuyant les théâtres d'opérations.

S'il reste encore du paludisme en Iran, la situation actuelle ne permet plus de le considérer comme un problème majeur de santé publique. D'ailleurs, depuis 1975, il y a beaucoup plus de cas importés que de cas autochtones (Manouchehri *et al.*, 1992) (*Tableau VIII*).

Tableau VIII. Résultats des enquêtes autour des cas de paludisme dans deux zones impaludées en Iran (1975-1990) (*in* Manouchehri *et al.*, 1992).

	Région au nord des Zagros (nombre de cas)					Sud et sud-ouest de l'Iran (nombre de cas)				
Année	Autochtones	Introduits	Importés	Rechutes	Inconnu	Autochtones	Introduits	Importés	Rechutes	Inconnu
1975	932	54	1 652	232	19	842	191	742	746	34
1976	343	385	2 888	572	76	585	201	841	670	23
1977	61	68	3 088	470	24	624	15	1 061	741	25
1978	31	45	1 396	121	3	556	19	793	614	22
1979	211	5	591	65	2	510	59	469	381	10
1980	87	31	884	130	8	1 478	48	527	626	48
1981	37	28	917	156	12	1 153	49	607	927	124
1982	123	53	2 287	190	9	1 343	69	660	724	107
1983	38	169	3 440	103	12	1 091	46	918	815	52
1984	44	33	3 715	164	32	605	106	921	451	49
1985	244	36	4 563	142	15	481	24	1341	509	25
1986	378	41	4 279	317	4	267	69	929	237	23
1987	428	43	4 706	174	9	273	24	999	123	28
1988	574	69	3 125	160	19	172	36	213	85	15
1989	256	21	3 665	284	24	133	16	165	73	7
1990	83	99	3 654	225	14	158	14	157	48	9

Afghanistan

L'Afghanistan a déjà été traité, en ce qui concerne sa partie à l'est de l'Hindu Kush, dans la Région orientale. Il est donc impossible d'éviter quelques redondances dans la rédaction de ce texte.

D'après Dhir et Rahim (1957), deux millions des douze millions d'habitants vivaient dans des zones impaludées qui se répartissaient dans quatre régions (*Figure 15*) :

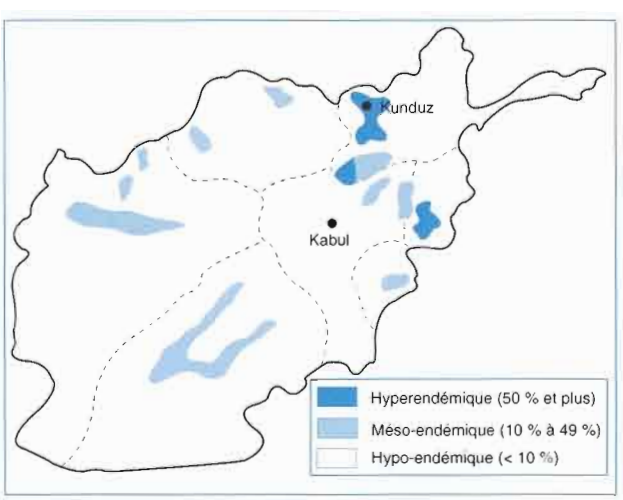


Figure 15. *Paludisme en Afghanistan en 1957 (d'après Dhir et Rahim, 1957).*

- la région de l'est, déjà traitée (*voir le chapitre* « Région orientale »), où les vecteurs d'origine orientale, *An. stephensi*, *An. culicifacies* et *An. fluviatilis* ainsi que *An. superpictus*, entretenaient une méso- ou hyperendémie avec une proportion croissante de *P. falciparum* qui aurait atteint 50 % ;
- la région du nord-est, entre 200 et 500 m d'altitude, où *An. hyrcanus* et *An. pulcherrimus* étaient les vecteurs d'un paludisme « réfractaire » aux traitements domiciliaires, dans les vallées rizicoles voisines du Tadjikistan ; le parasite était exclusivement *P. vivax*. En dehors du bassin de Kunduz, le vecteur était *An. superpictus* ;
- les plateaux à végétation steppique, d'une altitude de 500 à 2 000 m, sont le siège d'un paludisme méso- ou hypo-endémique, transmis par *An. superpictus*, vecteur considéré comme « complaisant » ; *P. vivax* constituait plus de 95 % des parasites ;
- les bassins du sud, d'une altitude de 200 à 1 000 m, à végétation steppique ou désertique souvent halophile, présentaient un paludisme méso- ou hypo-endémique dû à une large gamme de vecteurs : *An. superpictus*, espèce paléarctique et *An. stephensi*, *An. culicifacies* et *An. fluviatilis* d'origine orientale. Si *P. vivax* était le principal parasite impliqué, on a signalé depuis 1988 un accroissement de *P. falciparum*. D'une façon générale, le paludisme était localisé dans les vallées où se pratiquent les cultures.

La région de Kunduz dans le nord-est, très similaire au point de vue géographique du Tadjikistan voisin, a fait l'objet d'études très détaillées depuis 1970 (Onori *et al.*, 1975)

car les traitements domiciliaires s'y étaient révélés de peu d'efficacité. La région présentait quatre types de paysage : les rizières des vallées, les zones irriguées, les vallées de montagnes et les piémonts (Polevoy *et al.*, 1975). Les deux vecteurs, *An. hyrcanus* (identique aux formes d'Europe de l'Ouest) et *An. pulcherrimus*, étaient considérés comme peu performants parce que très zoophiles. La première espèce ne piquait plus dans la zone traitée au DDT mais continuait son activité dans les maisons non traitées ; cependant, elle était très exophile et se reposait à l'extérieur. La deuxième espèce, bien que continuant à piquer dans les maisons, se reposait à l'extérieur. Ce comportement « réfractaire » des vecteurs aurait entraîné une persistance de la transmission en dépit des pulvérisations intradomiciliaires. À partir des années 1980, on a utilisé largement les poissons larvivores pour neutraliser le foyer où l'agent pathogène était uniquement *P. vivax*.

Dans l'ensemble de l'Afghanistan, les Is des anophèles étaient très bas : 0,4 % chez *An. culicifacies*, de 0,4 % à moins de 0,1 % chez *An. superpictus* (Dhir et Rahim, 1957).

Les événements tragiques qui se déroulent en Afghanistan depuis 1980 ont désorganisé les services de santé. Aussi, les statistiques disponibles (OMS) présentent-elles de nombreuses lacunes. Déjà en 1987, Delfini s'interrogeait sur leur fiabilité ; le nombre de 428 128 cas était, pensait-il, sous-estimé et la barre des deux millions de cas lui paraissait très plausible. Depuis 1992, la situation ne semble pas s'être améliorée, bien au contraire. Il n'y a pas eu de rapport de 1992 à 1995, ni en 1997 et le chiffre de 1996 demande confirmation (OMS, 1999a).

Par exemple, dans la région du nord-est, sur 46 villages avec 42 000 habitants, l'incidence variait de 232 ‰ à 674 ‰ (Kouchasov, 1985, document OMS non publié). On a observé une forte morbidité à Kunar où le pourcentage de *P. falciparum* était supérieur à 30 % (Hoffman comm. pers.). On doit donc se contenter de bribes d'information.

Asie centrale

Nous avons réuni sous ce titre les Républiques asiatiques de l'ex-URSS et le territoire autonome du Xinjiang, en Chine, qui constituent un ensemble de 4 millions de km^2 entre les 36^e et 47^e degrés de latitude nord, entre la Caspienne à l'ouest et les plateaux de Chine à l'est. Toutes ces régions sont soumises à un climat continental extrême avec des hivers très froids et des étés torrides, au moins pendant la période diurne. Les précipitations, inférieures à 300 mm, ne permettent que le développement d'une végétation steppique, voire désertique. La vie se concentre autour des cours d'eau alimentés par les glaciers d'altitude ; ils sont abondamment utilisés et même surexploités pour l'irrigation.

Les républiques du Turkménistan, d'Ouzbékistan, du Tadjikistan, du Kirghizistan et du Kazakhstan, connues avant la Révolution russe sous le nom de Turkestan russe, constituent le prolongement vers le sud de la grande plaine sibérienne qui vient buter sur les plateaux iraniens, l'Hindu Kush, le Pamir et le Tian-Chan. Ces reliefs, qui peuvent atteindre 7 000 m dans le Pamir et le Tian-Chan, contrastent très fortement avec les plaines qui les bordent au nord et à l'ouest. Le territoire autonome du Xinjiang en Chine, connu autrefois sous le nom de Turkestan chinois, est une région de montagnes et de plateaux, creusée de cuvettes d'une altitude inférieure à 500 m qui communiquent largement avec le Kazakhstan, par la porte de Dzoungarie, ancienne route de la soie, drainée par la vallée de l'Ili qui joint la Chine au lac Balkhach.

La faune anophélienne est typiquement paléarctique. *An. martinius*, espèce très voisine d'*An. sacharovi* mais non vecteur, occupe toute la région concernée alors qu'*An. messae* se limite au nord du 40^e parallèle. Les deux espèces sont mentionnées du Xinjiang sur les cartes de White (1978), mais Zhou Zu-Jie (1981) ne fait état que de la deuxième espèce comme vecteur en Chine. *An. maculipennis s.s.* n'apparaît que dans le sud du Turkménistan. *An. superpictus* est signalé dans les cinq Républiques alors qu'*An. pulcherrimus* et *An. fluviatilis* sont cantonnés au sud de la mer d'Aral (Zahar, 1990). Enfin, en raison de la similarité des paysages, on doit inclure *An. hyrcanus* parmi les vecteurs (Polevoy *et al.*, 1975) dans le bassin supérieur de l'Amou-Daria, ainsi qu'*An. claviger* dans les vallées du Pamir au Tadjikistan.

Le paludisme était considéré comme endémique en Asie centrale. Favr (1903 *in* Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980) rapporte des incidences de 36,4 ‰ sur le Syr-Daria et de 25,3 ‰ à Samarkand.

Lysenko et Kondrashin (1999), sur une carte produite en 1934 à l'acmé de la pandémie, ont relevé des indices de 100 ‰ à 200 ‰ dans l'est du Kazakhstan et au Kirghizistan, de 50 ‰ à 100 ‰ au Tadjikistan, en Ouzbékistan et au nord du Kazakhstan et de 10 ‰ à 50 ‰ au Turkménistan.

Ces deux auteurs ont retracé la dynamique du paludisme au Tadjikistan (*Figure 16*). Dans cet État, le nombre de cas

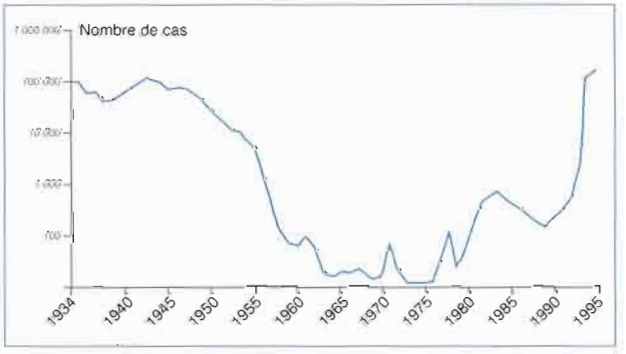


Figure 16. *Nombre de cas de paludisme au Tadjikistan de 1934 à 1995 (d'après Lysenko et Kondrashin, 1999).*

se situait autour des 100 000 de 1934 à 1950 ; de 1955 à 1960, il diminuait au-dessous de 100 durant la période d'éradication, objectif atteint en 1975. À partir de 1991, suite aux négligences des mesures de lutte dans un contexte de guerre civile, le nombre annuel de cas « s'envola » jusqu'à 120 000 en 1996, c'est-à-dire plus qu'en 1934, avant de redescendre, semble-t-il, à 30 000 en 1997 (OMS, 1999a). Cette épidémie est très liée à celle qui a sévi dans la région du Kunduz dans le nord-est de l'Afghanistan. Le paysage est très similaire dans les deux régions (Polevoy *et al.*, 1975), mais il semble qu'au Tadjikistan, le vecteur responsable de la vague épidémique soit *An. superpictus* (Kondrashin, comm. pers.).

Toujours dans le même pays, il faut noter aussi la réapparition de *P. falciparum* (16 % de *P. falciparum* associés à 84 % de *P. vivax*) qui avait été éliminé de la région en 1960 (Pitt *et al.*, 1998). Il semble que les rapports de surveillance aient sous-estimé les prévalences. En effet, dans le seul district de Boktus qui couvre 15 000 personnes, 499 des 700 lames examinées étaient positives.

Au Turkménistan, les 104 cas rapportés du district de Kuscha avaient été importés par des soldats de retour d'Afghanistan (OMS, 1999a).

Quelques cas isolés ont été signalés des différentes Républiques. Pour l'essentiel, il s'agirait de cas importés (Nemirovskaia *et al.*, 1975).

En Chine, dans le Xinjiang, Zhou Zu-Jie (1985) signale des épidémies saisonnières de *P. vivax*, occasionnellement associé à *P. falciparum*, dans la vallée de l'Ili où l'IP atteignait 5 %. Le seul vecteur mentionné était *An. messae*.

Sous-Région chinoise

Limites de cette sous-région

La Sous-Région chinoise occupe la partie orientale de l'aire paléarctique. Elle englobe la Chine à l'est du Tibet et au nord du 25e parallèle de latitude nord ; au sud de cette ligne, le territoire chinois est inclus dans la Région orientale ; les régions de haute altitude du Tibet et de Qinghai sont en dehors de la zone d'endémie, mais leur faune se rapproche de celle de la Sous-Région chinoise comme nous l'avons vu plus haut ; le territoire autonome du Xinjiang, à l'ouest du pays, se rattache à l'Asie centrale. Font également partie de cette Sous-Région chinoise, outre la Chine, le Japon (sauf les îles Ryukyu d'affinités orientales), la République de Corée (ROK) (Corée du Sud), la République populaire démocratique de Corée (Corée du Nord), et la Province maritime de Russie ; cette province est hors de la zone d'endémie mais *An. sinensis* est l'anophèle dominant. Le reste de la Sibérie appartient à la Sous-Région euro-sibérienne.

Le paludisme n'est pas signalé de Mongolie, dont la faune présente de fortes affinités avec celle de l'est de la Sibérie.

L'ensemble des territoires couverts par cette sous-région peut être estimé à 2 millions de km^2 et la population à près d'un milliard et demi d'habitants, la Chine comptant pour près de 80 % de la population totale.

L'approche que nous avons voulue biogéographique, écologique et épidémiologique nous a entraînés à partager la Chine en trois entités. Le Xinjiang à l'ouest, partie de la Région paléarctique (Sous-Région arabopersique), la Chine au sud du 23e parallèle partie de la Région orientale et la Chine du Centre et du Nord (Région paléarctique, Sous-Région chinoise).

Caractères généraux de la sous-région

Les premières descriptions du paludisme en Chine datent d'il y a quelque 3 500 ans et la maladie a marqué toute l'histoire de ce pays, mais avec d'énormes différences suivant les régions.

À l'ouest, les montagnes du Tibet, du Sichuan et du Qinghai, puis les déserts de Mongolie, isolent la Sous-Région chinoise. Le parasite le plus fréquemment rencontré était *P. vivax* qui pouvait se trouver jusqu'au delà de l'Amour. *P. falciparum* a beaucoup diminué et a presque été éliminé en Chine centrale. Il a probablement toujours été peu fréquent en Chine du Nord, en Corée et au Japon. *P. malariae* n'a jamais représenté plus de 1 % à 2 % de cas en Chine du Sud.

Le paludisme a été éliminé du Japon dès la fin de la Seconde Guerre mondiale et de Corée du Sud dès les années 1960, mais il est réapparu en 1994.

Chine

Stratification

Ho (1965), Zhou Zu-Jie (1981) puis Tang Lin-Hua *et al.* (1991) ont proposé une division de la Chine en cinq régions, fondée sur les caractéristiques climatiques et épidémiologiques du paludisme, corollaire de la distribution des diverses espèces de vecteurs (*Tableau IX*) : cette division, fondée sur l'épidémiologie, nous amène à quelques redites puisque, au point de vue biogéographique, la Chine appartient à trois régions ou sous-régions ; mais au risque de redondances, nous avons tenu à garder une vue d'ensemble du paludisme dans son immense territoire :

- du sud au nord le paludisme peut être stratifié en zones longitudinales qui suivent les isothermes au sud du 25e parallèle jusqu'aux frontières des États d'Indochine. Les vecteurs de cette aire tropicale sont *An. minimus* et *An. dirus*. Le paludisme était souvent lié à la forêt et se caractérisait par des foyers hyperendémiques dans des zones méso-endémiques. *P. falciparum*, qui était le parasite dominant, a subi une régression considérable depuis la mise en place de mesures de lutte appropriées ;
- une zone de climat tempéré s'étend du 25e au 33e parallèle nord ; à l'ouest, elle s'arrête aux montagnes du Sichuan. Le vecteur dominant est *An. anthropophagus*

Tableau IX. Quelques caractéristiques de la transmission du paludisme en Chine.

Région	Période de transmission	Espèce de *Plasmodium*	Vecteurs
Sud du 25e parallèle	9-12 mois 6-8 mois	*P. vivax* *P. falciparum* *P. malariae*	*An. minimus** *An. dirus** *An. candidiensis* *An. sinensis*
Du 25e au 33e parallèle	6-8 mois	*P. vivax* *P. falciparum* *P. malariae*	*An. sinensis** *An. anthropophagus** *An. candidiensis*
Nord du 33e parallèle	3-6 mois	*P. vivax*	*An. sinensis**
Ouest (Xinjiang)	3-5 mois	*P. vivax*	*An. messae***
Nord-ouest du 33e parallèle	Non endémique		

* Espèces principales, ** Espèces principales localisées

(ex-*An. lesteri* Baisas) qui est très anthropophile, vingt fois plus performant qu'*An. sinensis* qui fait figure de vecteur secondaire (Liu *et al.*, 1986). Dans les zones rizicoles, les larves d'*An. anthropophagus* se trouvent généralement dans les canaux alors qu'*An. sinensis* se tient dans les surfaces irriguées. La transmission dure de six à huit mois par an. Le paludisme était méso- ou hypo-endémique avec des poussées saisonnières à caractère épidémique. *P. falciparum* provoquait plus de 20 % des accès dans le Henan (Huang et Lin, 1986 ; Huang, 1987) ;

- au nord du 33e parallèle, n'apparaît plus qu'un seul vecteur, *An. sinensis*, très peu performant parce que très zoophile. La maladie a souvent pris un aspect épidémique comme en 1960 avec 10 millions de cas dans le nord de la Chine (Zhang *et al.*, 1998). Dans cette région, le seul parasite est pratiquement *P. vivax* qui n'est guère transmis que trois mois par an. À l'ouest, cette région est limitée par les montagnes du Qinghai et du Gansu, ainsi que par les déserts de Mongolie ;
- les régions sans paludisme sont essentiellement les montagnes de l'ouest du Sichuan et du Gansu ainsi que le Qinghai, le Tibet et le sud-ouest du Xinjiang. Les déserts de Mongolie sont également considérés comme non impaludés. Ces provinces ou régions autonomes hébergent seulement 7,9 % de la population ;
- les régions basses du Xinjiang qui s'ouvrent sur les plaines d'Asie centrale ont été traitées plus haut.

Évolution du paludisme

Avant la Seconde Guerre mondiale, des épidémies très meurtrières avaient été signalées sur la vallée du Yang-tseu-kiang, à la suite des inondations, en 1931, touchant 60 % des 28 millions d'habitants (Zhang *et al.*, 1998). En 1933, une épidémie au Yunnan tuait 33 000 personnes (Huang et Lin, 1986) ; ces informations manquent toutefois de précision car le paludisme au Yunnan était considéré comme stable.

En 1949-1950, Zhou Zu-Jie (1985) faisait état de 3,5 millions de cas annuels, assortis d'une morbidité de 6,46 % et d'une mortalité de 1 %. Zhang *et al.* (1998) colligaient toute une série d'informations sur la situation entre 1950 et 1980. En 1950, 80 % des comtés (*counties*) étaient endémiques. En 1955, on rapportait 6,97 millions de cas. En 1958, l'incidence baissait de moitié. En 1960, une épidémie de *P. vivax* ravageait toute la région hypo-endémique au sud de Pékin avec 10 millions de cas. En 1970, pendant les années noires de la Révolution culturelle, la lutte antipaludique fut abandonnée et le nombre de cas s'éleva à 24 millions.

En 1978, après le départ de la « bande des quatre », abondamment mentionné par les épidémiologistes, la lutte antipaludique fut reprise par les services anti-épidémiques provinciaux dans le cadre des soins de santé primaire (*Figure 17*).

Entre 1980 et 1990, le nombre de cas diminua de 3,3 millions à 117 000 ; l'incidence passa de 0,33 % à 0,1 %, mais le nombre de décès par paludisme ne suivit pas la même courbe et ne diminua que de 65 à 35, ce qui est presque négligeable à l'échelle de la Chine. Cette chute de la mortalité palustre résulte de la priorité accordée au traitement des cas graves.

Les dernières statistiques de l'OMS (1999a) confirment la bonne santé de la lutte antipaludique en Chine.

Le nombre de cas qui était encore de 204 100 en 1982 a été réduit à 86 000 en 1990 et à 26 816 en 1997.

En 1999, il n'y a plus de cas de paludisme dans les provinces du nord, et l'incidence générale est inférieure à 0,1 ‰. *P. falciparum* ne persiste plus que dans le sud, avec quelques cas isolés dans le centre ; il ne concerne plus que 8,9 % des cas confirmés.

Les autorités sanitaires sont remarquablement efficaces pour réduire les foyers résiduels et les importations qui peuvent être la source de cas introduits. Dans la province de Guangdong, par exemple, une petite épidémie toucha des travailleurs saisonniers et provoqua des infections de *P. vivax* dans 21% de la population du district. Ils furent immédiatement pris en charge et des mesures de lutte anti-vectorielle furent mises en place (Zhang, 1986).

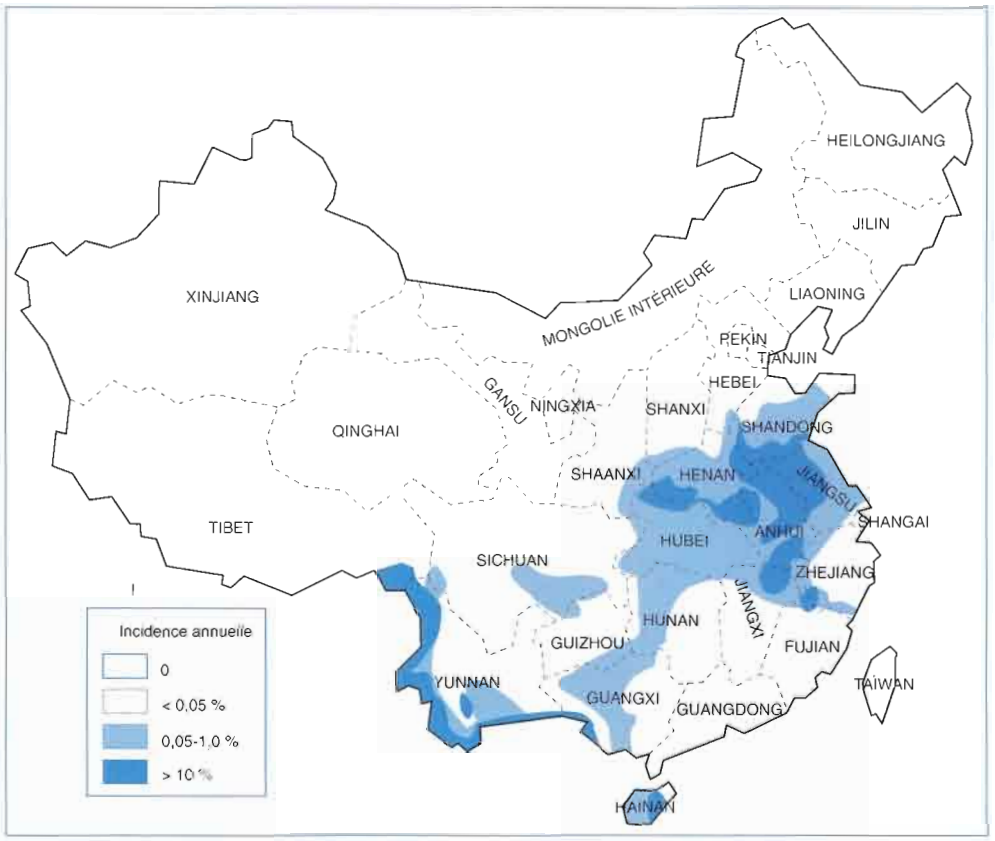


Figure 17.
Incidence annuelle du paludisme en Chine en 1979 (après la Révolution culturelle) (d'après Zhou Zu Jie, 1981).

C'est probablement un des meilleurs résultats enregistrés au cours du dernier quart de siècle.

Corée

Le paludisme a été signalé pour la première fois en Corée en 1913. Il s'agissait de *P. vivax* et c'est, d'ailleurs, le seul parasite qui ait jamais été décrit dans ce pays (Paik *et al.*, 1988). Les parasites présentaient une très longue période d'incubation (Shute *et al.*, 1977) ; les sujets, contaminés à la fin de l'été ou en automne, ne présentaient des accès qu'au printemps suivant, alors qu'il n'y avait pas de possibilité de transmission hivernale. Ces observations faites sur des soldats japonais rejoignent donc celles qui furent rapportées de Finlande et de Russie où le parasite avait été dénommé *P. vivax hibernans* (Renkonen, 1944 ; Garnham *et al.*, 1975). De 1931 à 1939, de nombreux cas étaient signalés avant le mois d'avril alors que les anophèles n'étaient pas encore actifs.

De 1922 à 1930, le nombre de cas avait beaucoup baissé du fait de l'amélioration de l'habitat (Païk *et al.*, 1988). Cependant, l'incidence était encore supérieure à 50 ‰ dans les montagnes boisées de l'est de la Corée du Sud.

Après la partition, le nombre de cas atteignait 19 500 en 1968, en **Corée du Sud** (OMS, 1983) mais, dès les premières aspersions intradomiciliaires, le paludisme fut éliminé.

Les statistiques de la Corée du Nord n'ont jamais été fournies à l'OMS et ce pays reste *terra incognita*.

Le seul vecteur signalé à ce jour est *An. sinensis* ; des Is de 0,006 % avaient été rapportés par Chow (1970) ainsi que par Chen *et al.* (1967). Son pouvoir vecteur était très faible du fait de sa zoophilie. Mais, dans les régions où il y a très peu de bétail, *An. sinensis* pique férocement l'homme sans que pour autant une transmission sensible ne soit enregistrée (Chen *et al.*, 1967).

La saison de transmission est courte, de trois à quatre mois. Les femelles hibernent dans les abris animaux et, éventuellement, prennent des repas de sang sans évolution ovarienne (Whang, 1961).

En 1993, a été signalée une réémergence du paludisme en Corée du Sud, le long de la ligne démilitarisée (Feighner *et al.*, 1998). Le nombre de cas ne cessa de croître de façon exponentielle, signant un véritable processus épidémique : 1 cas en 1993 (Chai *et al.*, 1994), 24 cas en 1994, 107 cas en 1995, 356 cas en 1996 et 1 724 cas en 1997.

Il eût été étonnant que la vague épidémique le long de la ligne démilitarisée ne se fût pas répercutée en **Corée du Nord**. En fait, une épidémie très sérieuse a sévi dans les six provinces du sud du pays. En 1998, 2 100 cas de *P. vivax* ont été rapportés dans les provinces de Kaesong, Hwanghae-Sud et Kangwon. En 1999, l'épidémie a été estimée à 100 000 cas, dont 900 cas enregistrés dans la

capitale à Pyongyang (Kondrashin, rapport à Roll Back Malaria, OMS, Genève, février 2000) ; 39 % des cas (y compris les rechutes) se produisirent au premier semestre, 29 % en juillet, 21 % en août et 11 % en septembre. Le diagnostic microscopique n'a été porté que dans 30 % des cas. La majorité des cas, 90 %, ont été détectés chez des adultes entre 20 et 45 ans, à égalité de sexe. Le seul anophèle concerné a été *An. sinensis*.

Il semble donc bien que les épidémies dans les deux pays relèvent d'un cheminement parallèle. Les causes de la réémergence du paludisme, après vingt-cinq ans d'éradication restent très obscures. L'introduction de sujets parasités est l'hypothèse avancée par les autorités de Corée du Nord, mais elle manque de consistance, eu égard à l'isolement politique du pays. Il est en revanche certain que les carences du système sanitaire et les difficultés nutritionnelles ne sauraient être ignorées.

Japon

Le paludisme, endémique au Japon jusqu'en 1945, a disparu à la fin de la Seconde Guerre mondiale. Il était dû à *P. vivax* et transmis par *An. sinensis* (Chow, 1970).

La dernière bouffée épidémique s'est, semble-t-il, produite en 1946, lors du retour des troupes des divers fronts d'opération (Sawada, 1949) ; plus de 460 000 cas de paludisme qui peuvent être considérés comme importés avaient été diagnostiqués.

Aux Ryukyu, *An. saperoi* fut considéré comme vecteur après la guerre.

On a signalé *An. lesteri* au Japon (Otsuru et Ohmori, 1960). Sans information complémentaire, il semble qu'il s'agissait de l'espèce type décrite des Philippines et non d'*An. anthropophagus* de Chine, longtemps confondu avec l'espèce précédente.

Extrême-Orient russe

La présence d'*An. sinensis* est signalée dans l'est de la Sibérie où il semble remplacer des espèces du groupe *Maculipennis*, notamment *An. messae* et *An. beklemishevi*.

D'après la carte du paludisme en URSS en 1934 (*in* Lysenko et Kondrashin, 1999), l'incidence du paludisme dans l'Extrême-Orient russe était très faible, inférieure à 100 pour 10 000. L'éradication y fut d'ailleurs réalisée dès 1958.

Régions américaines

Dans cet ouvrage, nous avons groupé les deux Régions américaines que sont la Région néarctique (Amérique du Nord jusqu'à l'isthme de Tehuantepec au Mexique) et la Région néotropicale (Caraïbes, Amérique centrale au sud de l'isthme de Tehuantepec, Amérique du Sud). La prise en compte du continent américain dans son ensemble permet ainsi de considérer la distribution globale de chaque vecteur, en particulier ceux dont l'aire de répartition couvre les deux régions, comme *Anopheles pseudopunctipennis* qui s'étend du Texas à l'Argentine. Ce regroupement se justifie d'autant plus que le paludisme n'est presque plus qu'un souvenir en Amérique du Nord.



Figure 1. *Les États des Amériques.*

L'ensemble des Amériques (*Figure 1*) a une superficie de 39 863 000 km^2 et sa population actuelle est de 807 millions de personnes (*Tableau I*). Le paludisme était une cause importante de mortalité jusqu'en 1943 ; en Amérique centrale et au sud du Mexique, le nombre des décès par paludisme se situait entre 200 et 500 pour 100 000 habitants avec des pointes à 1 000. Une baisse spectaculaire fut enregistrée à la suite des pulvérisations intradomiciliaires de DDT. En 1975, la maladie avait fortement régressé et était même proche de l'éradication dans plusieurs pays. Mais, depuis 1975, les pays en développement du continent américain doivent faire face à une augmentation du nombre de cas et à leur extension géographique (Roberts *et al.*, 1997). Cette recrudescence est principalement due à l'abandon ou à la réduction de la lutte antivectorielle suite aux difficultés rencontrées par les traitements intradomiciliaires de DDT. Il est en effet difficile, sinon impossible, de disposer d'insecticides alternatifs aussi efficaces et bon marché que le DDT proscrit dans de nombreux pays. Sont également impliqués dans cette reviviscence de la maladie, les mouvements de populations rurales ou minières qui vivent dans des habitations précaires dans lesquelles les vecteurs sont difficilement contrôlables. L'augmentation du paludisme, à partir de 1975, a amené certains pays et l'OMS à préconiser l'intégration de la lutte antipaludique dans les systèmes de soins de santé primaire qui privilégient le traitement des malades. Cette approche horizontale conforme à la Stratégie mondiale adoptée par la Conférence ministérielle d'Amsterdam (1992) s'est développée parallèlement ou au détriment des campagnes de pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides, opérations essentiellement verticales (Brown *et al.*, 1976).

Tableau I. Les États des Amériques (d'après *L'État du Monde en 2000*).

	Superficie (km^2)	Population	Densité		Superficie (km^2)	Population	Densité
Amérique du Nord	**21 306 436**	**400 200 000**	**18,8**	Canada*	9 976 130	30 500 000	3,1
États-Unis*	9 363 123	274 000 000	29,3	Mexique	1 967 183	95 700 000	48,6
Amérique centrale	**540 740**	**34 430 000**	**63,7**	Guatemala	108 900	10 800 000	99,2
Belize	22 900	230 000	10,0	Honduras	112 100	6 100 000	54,4
Salvador	21 040	6 000 000	285,2	Nicaragua	148 000	4 800 000	32,4
Costa Rica	50 700	3 800 000	75,0	Panama	77 100	2 700 000	35,0
Amérique du Sud	**17 782 940**	**335 607 000**	**18,9**	Colombie	1 138 900	40 800 000	35,8
Venezuela	910 250	23 240 000	25,5	Équateur	270 670	12 170 000	45,0
Pérou	1 285 200	24 800 000	19,3	Bolivie	1 088 600	7 950 000	7,3
Chili*	756 948	14 800 000	19,6	Argentine	2 766 900	36 100 000	13,0
Guyana	215 000	850 000	4,0	Surinam	163 270	430 000	2,6
Guyane française	91 000	167 000	1,8	Brésil	8 511 950	165 800 000	19,5
Paraguay	406 752	5 200 000	12,8	Uruguay*	177 500	3 300 000	18,6
Caraïbe	**232 681**	**36 928 923**	**158,7**	Bahamas*	13 900	296 000	21,3
Caymans (GB)*	260	36 000	138,5	Cuba*	110 800	11 116 000	100,3
Haïti	27 750	7 950 000	286,5	République Dominicaine	48 400	8 230 000	170,0
Jamaïque*	11 425	2 530 000	221,4	Porto Rico (États-Unis)*	8 897	3 810 000	428,2
St Kitts et Nevis*	269	50 000	185,9	Antigua*	442	85 000	192,3
Guadeloupe*	1 780	422 496	237,4	Dominique*	751	71 000	94,5
Martinique*	1 100	381 427	346,8	Ste Lucie*	616	150 000	243,5
St Vincent et Grenadines*	388	120 000	309,3	Barbade*	431	268 000	621,8
Grenade*	344	93 000	270,3	Trinité et Tobago*	5 128	1 320 000	257,4
				Total « Amériques »	**39 862 797**	**807 165 923**	**20,2**

* Pays dans lesquels le paludisme n'a jamais existé ou a été éradiqué

Introduction du paludisme dans les Amériques

La date et le mode d'introduction du paludisme sur le continent américain restent des sujets controversés. Dans les années 1940, la plupart des auteurs dont Boyd (1949), Gabaldon (*in* Boyd, 1949) et Bruce-Chwatt (1965) pensaient que les *Plasmodium* humains avaient été introduits par les Européens et les esclaves africains à partir du XVI^{e} siècle. En ce qui concerne *P. falciparum*, cette hypothèse est toujours admise. En revanche, l'hypothèse de la présence de *P. malariae* et *P. vivax* chez les Amérindiens, avant l'arrivée de Colomb, recueille de plus en plus de suffrages. Deux séries d'arguments, ethnologiques et parasitologiques, viennent à son appui. Tout d'abord, la présence de *P. malariae* et *P. vivax*, en l'absence de *P. falciparum*, chez des groupes d'Indiens très isolés du Pérou, a été mise en exergue par Sulzer *et al.* (1975). Par ailleurs, les deux espèces de *Plasmodium* simiens, *P. brasilianum* identifié chez des singes aotus et *P. simium* chez des saimiri, sont très proches respectivement de *P. malariae* et *P. vivax* ; la plupart des auteurs pensent même qu'ils sont identiques, ce qui plaiderait en la faveur d'un contact ancien entre parasites humains et simiens qui peuvent facilement passer d'un groupe d'hôtes à l'autre. L'autre hypothèse serait l'introduction des parasites du paludisme par des navigateurs venus d'Asie qui auraient abordé le continent américain par la côte Pacifique, bien avant Colomb (Bruce-Chwatt *in* Wernsdorfer et Mc Gregor, 1988). Toutes ces hypothèses demandent confirmation.

Historique, évolution et répartition du paludisme

En 2000, il est difficile d'imaginer ce que fut le paludisme entre l'arrivée des premiers colons et 1940, et d'estimer les ravages qu'il causa aussi bien dans les populations autochtones que chez les émigrants volontaires et les esclaves. Aussi, a-t-il paru nécessaire de réunir une information sur cette période qui s'est terminée avec la révolution du DTT, puis de suivre l'évolution de la maladie pour finalement dresser un tableau de la situation actuelle.

De Colomb au DDT

Les premières mentions du paludisme ou de fièvres intermittentes en Amérique figurent dans les chroniques des conquistadores : un ou plusieurs soldats de Cortez en auraient été victimes en 1542, mais on ignore s'il s'agissait de cas importés d'Europe ou autochtones. Les citations se multiplièrent ; soldats, colons, gouverneurs et ecclésiastiques en furent les victimes et alimentèrent la littérature des XVI^e^ et XVII^e^ siècles, sans oublier l'épisode de la découverte de l'action antipaludique de l'écorce de quinquina, mentionnée plus haut (*voir la partie* « Le paludisme, parasitose et maladie à transmission vectorielle »).

Il semble bien que ce soit entre 1850 et 1880 que le paludisme ait connu sa plus large distribution dans les Amériques, depuis les rives du Saint-Laurent et la Colombie-Britannique au Canada, jusqu'au 32^e^ parallèle sud à Cordoba en Argentine. En altitude, c'est à 2 770 m au-dessus de Cochabamba, en Bolivie, que fut observé le « plus haut » cas de paludisme à *P. vivax* (Hackett *in* Boyd, 1949 ; Hackett, 1945).

Amérique du Nord et Mexique

Canada

Au Canada, avant 1880, le paludisme était endémique en Colombie-Britannique à l'ouest, sur les rives du lac Ontario et du Saint-Laurent, à l'est. À partir de 1892, il amorça un retrait et disparut aux environs de 1900 (Faust *in* Boyd, 1949).

États-Unis

Aux États-Unis, importé par les pionniers et les esclaves, le paludisme, essentiellement rural, était endémique sur l'ensemble du territoire, à l'exception des zones montagneuses et désertiques. Son incidence aurait atteint son paroxysme en 1875. Il était transmis par *An. quadrimaculatus* à l'est et *An. freeborni* à l'ouest.

L'endémie diminua, spontanément semble-t-il , avec l'amélioration des conditions de vie de 1890 à 1920. Le parasite dominant était *P. vivax* sauf dans le Mississippi et la Floride où *P. falciparum* prédominait dans les États à forte proportion d'Afro-Américains.

En 1914, une estimation faisait état de plus de 600 000 cas. Les premiers rapports sur le nombre de cas par État étaient réalisés par Von Ezdorf (*in* Faust, 1949) en 1915 et 1916. Le Mississippi était un des États le plus impaludés avec 154 000 cas, puis l'Arkansas avec 145 000 cas (soit 8,53 % de la population), précédant la Louisiane (126 000 cas) et l'Alabama (85 000 cas, soit 3,75 % de la population). Parmi les 25 millions d'habitants des États de l'est, 13,28 % des lames étaient positives et le paludisme clinique touchait 4 % de la population. L'incidence variait de 17 ‰ en Alabama à 410 ‰ dans le delta du Mississippi.

Dans le Mississippi, la baisse du nombre de cas fut spectaculaire dès la mise en œuvre des mesures de lutte, comme le drainage et la quininisation. De 159 000 cas en 1916, il diminuait à 64 800 en 1929 et à 17 400 cas en 1948 (Faust, 1949). En 1943-1945, suite aux premières pulvérisations intradomiciliaires de DDT, le paludisme disparut du Mississippi, puis de l'ensemble des États-Unis (Gahan et Lindquist, 1945).

Le déclin de la maladie s'était amorcé dès le début du XX^e^ siècle avec la migration des populations des zones rurales, où sévissait le paludisme, vers les zones urbaines, mais aussi grâce à l'amélioration de l'habitat et des conditions de vie, au drainage des terres marécageuses et à une meilleure organisation des actions sanitaires avec la disponibilité des traitements à la quinine (PASB, 1969). À cela s'ajouta, en 1943, le programme de lutte antivectorielle par pulvérisations intradomiciliaires de DDT et par des larvicides (Gahan et Lindquist, 1945). Fin 1945, 300 000 habitations avaient été traitées. La surveillance conduite par le CDC conclut que l'éradication du paludisme aux États-Unis avait été atteinte dans les années 1950.

Mexique

Avant 1940, *P. vivax* était le parasite dominant au Mexique. Dans le nord et sur les hautes terres, il était transmis par *An. pseudopunctipennis* ; *An. aztecus* et *An. hectoris* étaient cités comme vecteurs secondaires non confirmés. Dans le sud néotropical, les vecteurs étaient *An. albimanus* et très localement *An. darlingi*. La mortalité par paludisme était supérieure à 990 pour 100 000 dans la partie tropicale, seulement de 100 à 500 pour 100 000 dans le centre, et très faible dans le nord. Dans la région de haute endémicité de Tabasco et d'Oxoaca, dans le sud, l'incidence des cas était supérieure à 500 ‰ et dans le nord elle était de 50 ‰. Sur l'ensemble du Mexique, elle était de 200 ‰ (Faust *in* Boyd, 1949) (*Figure 2*).

Amérique centrale et Caraïbe

Amérique centrale

Tous les pays y étaient impaludés et l'évaluation de la mortalité était le souci de tous les épidémiologistes de la première moitié du XX^e^ siècle. Au Guatemala, dans la région du Petén la plus infestée, la mortalité palustre atteignait 1 % (*Tableau II, Figure 3*) ; il y avait de gros écarts suivant les pays et les localités et, même, suivant l'appréciation des auteurs. Les responsables principaux de la transmission étaient *An. albimanus* et *An. pseudopunctipennis*,

Tableau II. Paludisme en Amérique centrale avant 1940.

Pays	Mortalité palustre (pour 100 000 hab.)	Prévalence	Observations	Références
Guatemala	1 000 (Petén) 500 et 100 (Cole)	25 %		Faust *in* Boyd, 1949
Belize	14 à 91	50% (en rural)		
Honduras	744	42 % (1932) 30 % (1937-1939)		Faust *in* Boyd, 1949
El Salvador			Incidence : 270 ‰ San Salvador 440 ‰ côte Pacifique *P. vivax* 26 % *P. malariae* 20 % *P. falciparum* 27 %	Sutter et Zuniga,1942
Nicaragua	451 (27 % ensemble des décès)	50%	*P. vivax* 79%	
Costa Rica		1%	*P. vivax* 22 % *P. malariae* 26 % *P. falciparum* 24 %	
Panama	88 (total pays) 1,2 (zone du canal)			

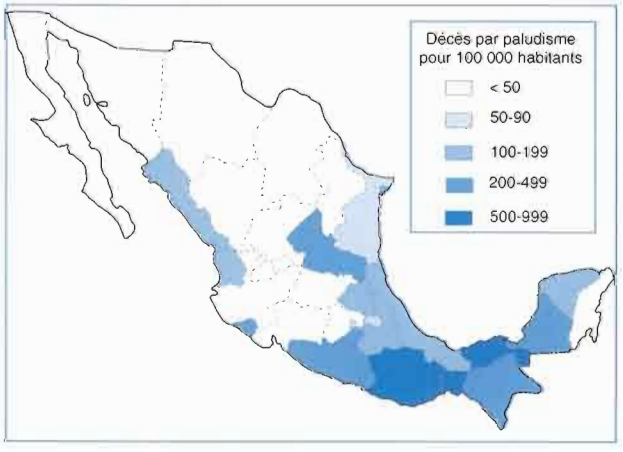


Figure 2. *Décès par paludisme au Mexique en 1940 (d'après Boyd, 1949).*

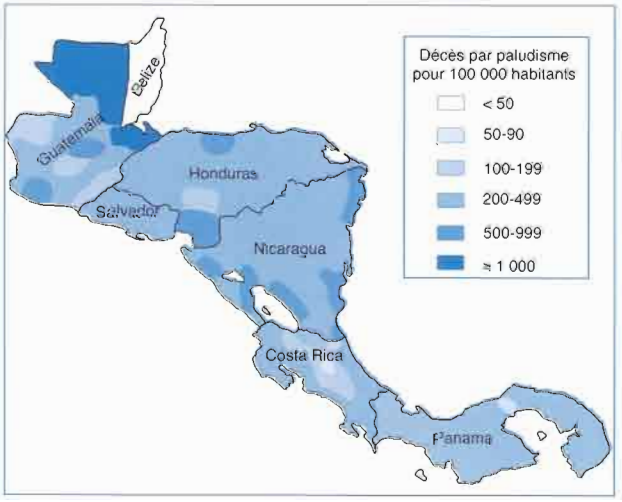


Figure 3. *Décès par paludisme en Amérique centrale en 1940 (d'après Boyd, 1949).*

secondés par *An. darlingi* au Guatemala, Honduras et Belize, et *An. vestitipennis* au Belize (*Tableau III*).

L'hétérogénéité des données, colligées par Faust pour la plupart, ne permet pas l'élaboration d'un tableau général cohérent du paludisme en Amérique centrale.

Caraïbe

En 1948, la Caraïbe ne comptait guère que 10 millions d'habitants sur une superficie de 230 000 km^2. Le paludisme était méso-endémique et localement hyperendémique en Haïti et dans la République Dominicaine (île d'Hispaniola). Dans la plupart des autres îles, il était hypo-endémique avec des foyers, en général méso-endémiques à la Jamaïque, à Porto Rico, à Trinidad et Tobago, et dans la plupart des petites Antilles. Les Bahamas n'étaient pas touchés par la maladie ; celle-ci ne se manifestait que sous forme de petits foyers côtiers à Cuba, Sainte-Croix et les Barbades (Gabaldon *in* Boyd, 1949). À Porto Rico, on avait déjà observé les effets négatifs de la riziculture, le taux de mortalité palustre étant de 387 pour 100 000 dans les zones irriguées contre 135 pour 100 000 dans les autres villages. Le développement d'*An. albimanus* à la Barbade, en 1927, constituait un des premiers exemples d'introduction d'anophèles par les transports rapides.

Tableau III. Paludisme dans la Caraïbe en 1940.

Pays	Prévalence		Parasites : F = *P. falciparum* M = *P. malariae* V = *P. vivax*	Vecteurs	Observations	Références citées par Gabaldon *in* Boyd, 1949
	Indices parasitaires	Indices spléniques				
Bahamas					Pas de paludisme	
Cuba		2 % sur 8 800 examens	F M V	*An. albimanus*	Paludisme limité aux côtes. 201 lames positives sur 42 000 prélèvements	Carret Hill, 1942
Jamaïque	8, 9 % 72 % localement	5,9 %	F : 90 % V : 9 %	*An. albimanus*	Pas de paludisme au-dessus de 800 m, très inégalement réparti Zones saumâtres	Muirhead-Thomson et Mercier, 1949 Faust, 1941
Haïti	46,3 % maximum 55 %	46 %	F : 87 % M : 8,9 %	*An. albimanus*	Le plus fort taux d'infection de la Caraïbe	Paul et Bellerive, 1947
République Dominicaine	16 %	8 % à 24 %	F : 56 % V : 29 % M : 11 %	*An. albimanus*	Paludisme très irrégulier suivant les années	Thomen *et al.*, 1943
Porto Rico	55 % par endroits	23 %	F V (suivant saison)	*An. albimanus*	Surtout en foyers côtiers	Earle, 1930
Iles Vierges Ste-Croix				*An. albimanus ?*	Faible mortalité palustre : 18 pour 100 000 Épidémie en 1931	- Faust, 1941 - Show, 1932
Antigua	7 %	5 % à 23 %	F : 88 % M : 9 %	*An. albimanus* *An. aquasalis*		Charles, 1943
Martinique	15 à 20%	6 %		*An. albimanus* *An. aquasalis*		Montestruc, 1936
Dominique	19,3%	9,8%	F : 67 % M : 30 %	*An. aquasalis*		Charles, 1943
Guadeloupe		2 % à 59 %		*An. aquasalis*	Micro-foyers côtiers	
Sainte-Lucie		11 % à 39 %	F : 56 % M : 38 %	*An. aquasalis*		Charles, 1943
Grenade	5,1%		F : 45 % V : 43 % M : 11 %	*An. pseudo-punctipennis*		Root et Andrews, 1938
Barbade				*An. albimanus* *An. aquasalis*	Épidémies introduites	Seager, 1927
Trinidad et Tobago		9,4 % (Afro-Américains) 7,2 % (Indiens)	F : 62 % V : 45 % M : 5 %	*An. aquasalis* *An. bellator*	Paludisme des Broméliacées	Downs *et al.*, 1943

* Résumé de la synthèse de Gabaldon *in* Boyd (1949). Beaucoup d'indices ne sont fournis que par des sondages qui n'intéressaient qu'une partie de l'île. Le paludisme ayant été éradiqué de cette région (sauf Hispaniola : Haïti et Dominique), ces chiffres ne servent qu'à donner un aperçu de ce que pouvait être la situation dans les Antilles.

Amérique du Sud

La revue sur le paludisme en Amérique du Sud par Gabaldon (*in* Boyd, 1949) reste la meilleure mise au point d'ensemble sur la maladie dans la Région néotropicale. Elle reflète bien les incertitudes de l'époque en ce qui concernait l'Amazonie, *terra incognita*, au plan épidémiologique. Alors que les vecteurs principaux, *An. darlingi*, *An. pseudopunctipennis*, *An. albimanus* et *An. aquasalis* étaient déjà identifiés, d'autres vecteurs dits secondaires étaient et sont toujours discutés. La balance entre *P. falci-*

parum, *P. vivax* et *P. malariae* faisait ressortir la prédominance de la première espèce dans la population afro-américaine des Guyanes, de certaines parties du Brésil et des régions côtières du Venezuela, de Colombie et d'Équateur. Toutefois, *P. vivax* restait le parasite le plus fréquent dans le reste de l'Amérique ; des foyers dans lesquels *P. malariae* atteignait plus de 50 % avaient été identifiés au Pérou (Sulzer *et al.*, 1975).

Comme tous les auteurs de l'époque, Gabaldon avait tenté d'établir une périodicité du paludisme sur cinq à huit ans, et de la relier à des événements climatiques ou écologiques ; il faut savoir aussi que le rôle d'El Niño n'était pas encore très connu. Les épidémies, signalées un peu partout, étaient difficiles à différencier des poussées saisonnières de paludisme, exacerbées certaines années par une pluviométrie excédentaire. Au cours de certaines d'entre elles, au Venezuela notamment, la mortalité atteignit 5,4 % (plus que la grippe espagnole), contre 0,1 % à 0,25 % les années ordinaires. On notait déjà les problèmes créés par l'irrigation de la canne à sucre et des rizières (Guyana, Pérou, Venezuela). La plupart de ces différences épidémiologiques disparurent à partir de 1945 avec la mise en route des pulvérisations intradomiciliaires de DDT.

Pays du Sud-Ouest : Argentine, Bolivie, Chili, Paraguay, Pérou

En **Argentine**, deux types de foyers fonctionnaient indépendamment au nord du 33e parallèle sud : le foyer du nord-est, dans le Territoire des Missions, relié aux foyers du Chaco (à la confluence de l'Argentine, du Paraguay, de la Bolivie et du Brésil), où le vecteur était *An. darlingi* et le foyer du piémont andin (jusqu'à 1 600 m), prolongement des zones d'endémie de Bolivie où le vecteur était *An. pseudopunctipennis*. Le parasite largement dominant était *P. vivax*.

En **Bolivie**, dans les terres basses, l'indice parasitaire (IP) était de 15 % à Tarija, près de la frontière argentine et le vecteur semblait être *An. darlingi*. Dans le piémont (Medioplano) et les vallées hautes (au-dessus de 1 500 m) des Yungas, le vecteur était *An. pseudopunctipennis* et le parasite *P. vivax*, avec de très importants foyers à *P. malariae*.

Au **Chili**, le paludisme localisé dans l'extrême nord, dans le région d'Arica, le long des rivières descendant des Andes à travers le désert d'Atacama, avait été éliminé en 1945, mais le vecteur *An. pseudopunctipennis* persistait. Le seul parasite était *P. vivax*.

Au **Paraguay**, pays resté sous-étudié au plan épidémiologique, le seul vecteur soupçonné était *An. darlingi*. L'IP était de 7,48 % d'après les quelques sondages rapportés par Gabaldon.

Au **Pérou**, sur la côte Pacifique, le long des vallées subandines, l'IP était de 10 % à 25 %. Des foyers de forte endémicité marquaient la présence des rizières et des cultures de canne à sucre (Paz Soldan, 1943 ; Villalobos, 1942). Dans les Andes, des épidémies d'altitude avaient été relevées jusqu'à 2 800 m (Hackett, 1945). De l'Amazonie péruvienne on ne savait pratiquement rien, si ce n'est la présence d'*An. darlingi* le long du fleuve Madre de Dios (Shannon, 1933).

Pays des Andes du Nord : Colombie, Équateur, Venezuela

L'**Équateur** marque la limite sud d'*An. albimanus* (qui déborde au nord du Pérou), responsable d'une méso-endémie sur la côte, avec des indices spléniques de 48 % en zone rurale et de 17 % à Guayaquil. Le parasite dominant était *P. falciparum* (62 % dans la population Afro-Américaine) ; des épidémies dues à *An. pseudopunctipennis* avaient été révélées au-dessus de 700 m jusqu'à 2 500 m sur la Cordillère ; seuls *P. vivax* et *P. malariae* étaient en cause. L'Amazonie équatorienne était supposée très impaludée et le vecteur était *An. darlingi*.

En **Colombie**, la zone côtière, avec *An. albimanus*, présentait des indices spléniques de 79 % et une dominance de *P. falciparum* chez les Afro-Américains. Ailleurs, le principal parasite était *P. vivax* et le vecteur en Amazonie et à la frontière du Venezuela était *An. darlingi* ; l'indice splénique était de 45 %.

Le **Venezuela** était le pays le mieux étudié de l'Amérique du Sud. Dans le sud-est, peu peuplé (< 2 habitants/km^2), l'indice splénique variait de 10 % à 50 % ; le vecteur était *An. darlingi*. Il faut noter son absence dans les fleuves de forêts, aux eaux acides, dont les rives n'étaient d'ailleurs pas impaludées. Dans le nord-ouest, se succédaient depuis la côte, *An. albimanus*, puis *An. darlingi* et enfin, dans la Cordillère, *An. pseudopunctipennis*. Dans les rizières côtières, l'indice splénique était supérieur à 50 %, alors que dans les zones de cultures pluviales, il était inférieur à 29 %. Dans les Llanos, des épidémies, dues à *An. albimanus*, marquaient les années à pluviométrie excédentaire.

Guyanes

En 1943, les Guyanes étaient les trois territoires d'Amérique du Sud qui n'étaient pas souverains. Après l'indépendance de la Guyana (ex-Guyane-Britannique) et du Surinam (ex-Guyane-Hollandaise), la Guyane française est restée un département français.

Dans les trois pays, d'une superficie totale de 469 000 km^2, on distinguait une zone côtière, plus ou moins déforestée, qui n'excédait pas 90 km de profondeur et qui bordait un plateau recouvert de forêt primaire à l'intérieur. Ses populations, d'origine exogène, Européens, Afro-Américains et métis (improprement dénommés « créoles »), Indiens, Indonésiens et Chinois, occupaient surtout les plaines côtières, seules terres cultivées et pénétraient le long des cours inférieurs des principales rivières. Les Amérindiens, peu nombreux, occupaient l'intérieur des terres, disséminés dans des villages à proximité des cours d'eau.

Les deux vecteurs étaient *An. aquasalis* dans les eaux saumâtres de la plaine côtière et *An. darlingi* le long des cours d'eau de l'intérieur et aussi de la côte, en l'absence d'eau saumâtre.

La **Guyana** (ex-Guyane-Britannique) est le plus grand et le plus peuplé des trois territoires des Guyanes. Les indi-

ces spléniques s'étalaient entre 20 % et 50 % dans les régions côtières ; ils dépassaient 50 % dans les savanes de Rupunuri (Giglioli, 1949). La prévalence dans ces derniers sites était supérieure à 37 %. Le pourcentage de *P. vivax* était de 75 % sur les côtes ; celui de *P. falciparum* de 53 % à l'intérieur des terres.

Au **Surinam** (ex-Guyane-Hollandaise), des indices spléniques de 20 % à 50 % avaient été relevés (Swellengrebel et Van Der Kuyp, 1940) ; ces indices étaient plus élevés à l'intérieur des terres (50-80 %) avec une forte proportion de *P. falciparum*.

En **Guyane française**, l'IP était de 6 % à Cayenne, la localité la plus saine, et de 24 % à Saint-Georges, sur l'Oyapock, de même qu'à Sinnamary sur la côte. *P. falciparum* constituait 85 % des parasites, *P. vivax* 15 % et *P. malariae* 10 %, compte tenu des infections mixtes (Floch et Lajudie, 1946).

Brésil

Le plus grand pays d'Amérique du Sud (8 512 000 km^2) a été divisé par Gabaldon en cinq régions :
- le bassin de l'Amazone au nord, couvert d'une forêt primaire qui déborde sur les États voisins et d'altitude inférieure à 300 m ;
- les régions du nord-est ;
- les régions de l'est ;
- les régions du sud ;
- les régions du centre-ouest.

Gabaldon (*in* Boyd, 1949), dans sa révision, a largement cité les résultats non publiés de Deane (1946), Causey et Deane (1946) et Pinotti (1946). Seul l'indice splénique semblait avoir été pris en compte dans la plupart des sondages et ne donnait qu'une image très succincte du paludisme.

En **Amazonie**, qui occupe 41 % du pays, la densité de population n'est que de 0,4 habitant/km^2. Les vecteurs sont *An. darlingi* et *An. aquasalis* sur les côtes et l'estuaire de l'Amazone ; *An. albitarsis*, bien qu'infecté, était considéré comme négligeable. Les indices spléniques se situaient entre 25 % et 50 %, plus bas dans les zones marécageuses du Moyen-Amazone où *An. darlingi* était rare, mais plus élevés au sud-est de Belém (50-75 %).

Dans le **nord-est**, les États de Maranhão et Piauí étaient bien arrosés, alors que les États orientaux de Ceara, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambouco (zone d'invasion d'*An. gambiae* en 1938), ne recevaient que 1 000 mm de pluies (ou moins) par an. Ils étaient marqués par des périodes d'extrême sécheresse, suivies de poussées épidémiques lors du retour des pluies. *An. aquasalis* était présent dans toutes les zones côtières, alors qu'*An. darlingi* était limité aux régions plus arrosées ; il semble même qu'il ait été absent de la zone envahie par *An. gambiae*. Dans l'État d'Alagoas, où *An. darlingi* était abondant, l'indice splénique était de 25-50 %.

La **région orientale**, rebord du « planalto », est bordée par une zone côtière dominée par l'omniprésence d'*An. darlingi* avec, en complément, *An. aquasalis* sur la côte. Les États de Sergipe et de Bahia étaient très impaludés au-dessous de 1 000 m d'altitude ; les indices spléniques étaient de 68 % d'après Pinotti (1946). Dans l'État de Minas Gerais, l'indice splénique n'était plus que de 20 % à 30 % ; dans les États d'Espírito Santo et Rio de Janeiro, le paludisme était apparemment localisé le long de certaines vallées (Rio Doco) où l'indice splénique était de 20 % à 50 %.

Dans la **région du sud**, partie méridionale du « planalto », les pluies sont abondantes dans les États de Sao Paulo, Paraná, Santa Catarina et Rio Grande do Sul, allant de 1 500 à 2 000 mm. Outre *An. darlingi*, dans l'État de Sao Paulo, *An. (K.) cruzii* et *An. (K.) bellator* étaient aussi vecteurs dans les plantations de café où les arbres de couverture étaient parasités par de nombreuses broméliacées épiphytes. Dans les foyers, presque exclusivement dus à *P. vivax*, l'indice splénique était de 20 % à 25 % ; *P. malariae* était fréquent dans l'État de Santa Catarina.

La **région du centre-ouest** représente le « planalto occidental » et le bassin du Paraná, dans les États de Goiás et de Mato Grosso. Le vecteur aurait été *An. darlingi* ; le paludisme, mal connu et provoqué par *P. vivax*, n'aurait eu qu'une faible prévalence. Un indice splénique de 16 % a été rapporté par Pinotti (1946, *in* Gabaldon, 1949) dans le bassin de la Plata.

Cette revue, plutôt fastidieuse, fait ressortir les lacunes de la répartition du paludisme en Amérique, plutôt qu'elle ne donne une photographie de ce qu'était le paludisme en 1945, et ce malgré les efforts de Gabaldon qui fut certainement un des plus sérieux paludologues de la période 1935-1999.

Période de l'éradication

Tel était l'état du paludisme dans les Amériques à la veille de la Seconde Guerre mondiale lorsque deux avancées technologiques vinrent bouleverser les méthodes de lutte antipaludique : les traitements intradomiciliaires imagocides et la découverte de l'effet insecticide du DDT. Les pulvérisations intradomiciliaires hebdomadaires de pyrèthrines naturelles avaient donné d'excellents résultats en Afrique du Sud (1936), puis en Hollande et au Brésil lors de l'éradication d'*An. gambiae* (Soper et Wilson, 1943), mais les difficultés logistiques et la répétition des traitements limitaient leur emploi. Après la découverte de l'effet insecticide rémanent du DDT en 1938 par Müller (1946), c'est aux États-Unis que furent employées, en vraie grandeur, les pulvérisations intradomiciliaires, en l'occurrence de DDT. Elles allaient permettre une élimination rapide de la maladie dans la vallée du Mississippi en 1943 (Gahan et Lindquist, 1945). Au Guyana (ex-Guyane-Britannique) (Giglioli, 1949) et au Venezuela (Gabaldon, 1949), cette nouvelle stratégie de lutte fut adoptée avec un succès qui dépassa les espérances. Galbadon estimait avoir augmenté la superficie de son pays, à savoir celle des zones cultivables, sans aucune guerre ; de plus, la couverture généralisée de toute la population était une **opération**

démocratique qui **bénéficiait à toutes les classes sociales, même les plus démunies.**

À la suite de ces succès, la 14e Conférence Panaméricaine de la Santé, en 1954, à Santiago du Chili, proposa d'étendre l'éradication à tout le continent. Elle répondait au vœu de la plupart des pays de l'hémisphère occidental. La phase d'attaque fut mise en place entre 1956 et 1959 dans tous les pays impaludés des Amériques.

En 1970, sur 491 millions d'habitants, la population des zones exposées au risque était de 176 millions, dont 119 millions en phase de consolidation et de 36 millions en phase d'attaque (*Figure 4*) ; seules n'étaient pas couvertes les zones d'insécurité tenues par les guérilleros en Colombie, soit 0,2 million. Le paludisme avait été éradiqué des États-Unis, de Porto Rico et de la plupart des Antilles (sauf Haïti et la République Dominicaine). Étaient près de l'éradication l'Argentine, le Paraguay et le Pérou. De fortes baisses de la maladie avaient été enregistrées au Brésil, Surinam, Guyane française, Venezuela, Guatemala, Mexique, Costa Rica, Salvador et Belize. Le paludisme persistait en Colombie, Honduras, Nicaragua et Haïti.

En 1969, *P. vivax* était de loin l'espèce dominante, mais *P. falciparum* persistait dans les Guyanes, au Brésil, en Colombie, à Panama et il était exclusif en Haïti.

En 1969, suite aux obstacles rencontrés par le Programme mondial d'éradication, la 2e Réunion du *PAHO Advisory Committee*, à Washington DC, s'inquiéta de l'allongement des délais dans le programme et des difficultés rencontrées dans son déroulement. Cependant, il maintint l'objectif de l'éradication après avoir défini un certain nombre de zones difficiles dans lesquelles d'autres stratégies devaient être employées.

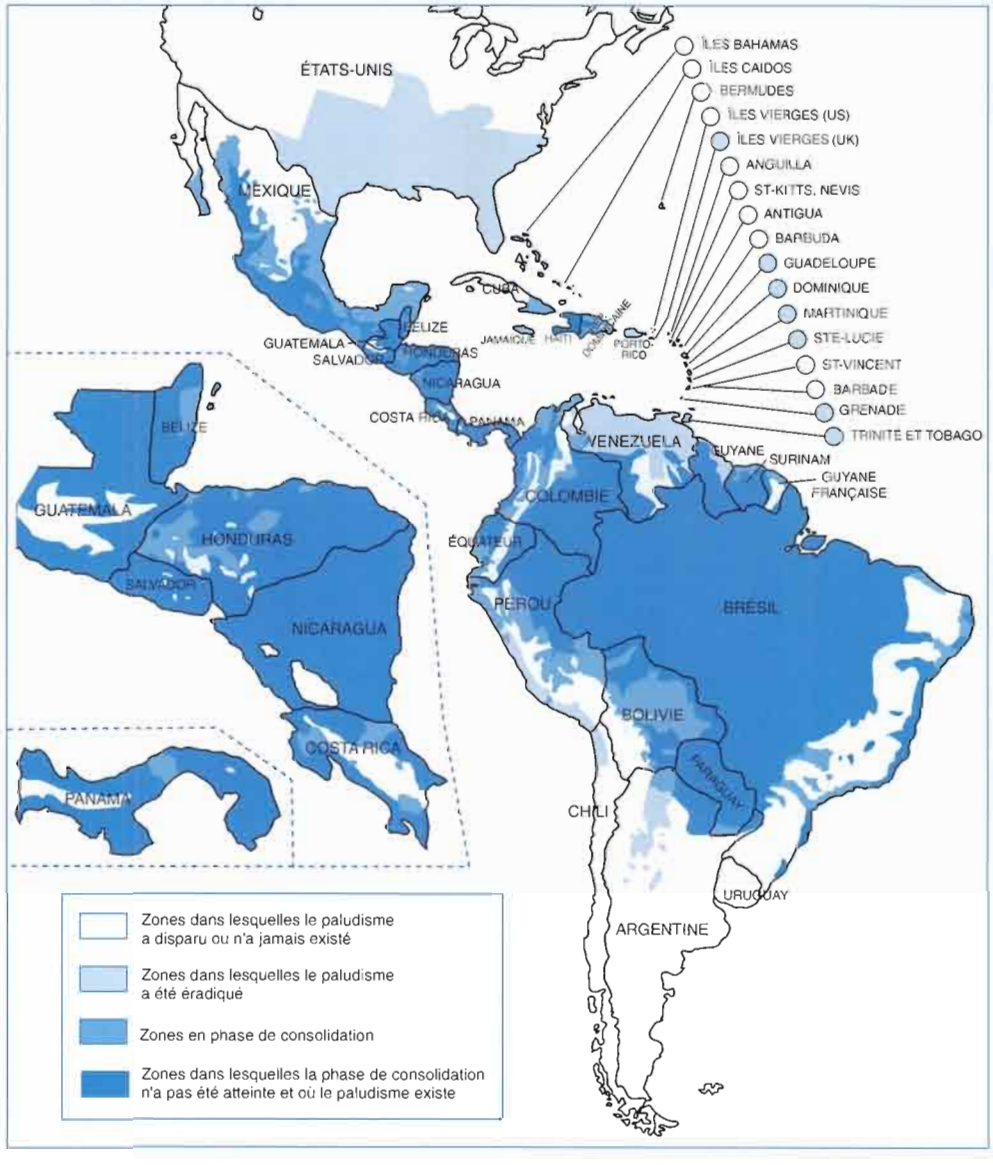


Figure 4. *L'éradication du paludisme en 1970 (d'après OMS).*

De nombreux problèmes apparurent : résistances au DDT et aux organophosphorés dans les zones à *An. albimanus* et résistances aux médicaments, chloroquine d'abord, puis localement sulfadoxine-pyriméthamine. Mais les ennuis vinrent surtout des mouvements migratoires vers l'Amazonie, à partir de 1970, à la suite de l'ouverture des voies de pénétration ; ils concernèrent les mineurs d'or (*garimpeiros*) et les colons qui s'établirent dans la forêt qu'ils défrichèrent. Dans le bassin de l'Amazone, les États du Roraima, de Pará, d'Amazonas, de Rondônia, d'Acre, de Mato Grosso et de Goiás (*pro-parte*) virent leur population se multiplier par quatre ou cinq ; des mouvements convergèrent des Andes vers l'Amazonie au Venezuela (mines de diamant), en Colombie, en Équateur, au Pérou et en Bolivie (après la fermeture des mines métalliques de l'Altiplano). Ces colons, logés dans des huttes, souvent sans mur, pendant les premières années de leur installation, étaient très exposés aux vecteurs et souvent loin de centres de soins ; ils furent les principales victimes du paludisme. Beaucoup de ces migrants ramenèrent leurs parasites dans leurs provinces ou leurs pays d'origine. Le traitement de ces groupes de population était difficile et les applications intradomiciliaires d'insecticides restaient peu efficaces dans des habitations sommaires. Le nombre annuel de cas dans les Amériques, colligé par l'OMS (1983) de 1962 à 1981, puis de 1982 à 1997 (OMS, 1999a), fait d'abord ressortir une baisse spectaculaire, puis, à partir de 1970, une remontée qui culmine autour d'un million de cas jusqu'en 1997. Ce nombre a diminué de 600 000 à 400 000 au Brésil depuis 1995, avec le ralentissement des mouvements migratoires, mais ce pays reste le principal pourvoyeur de paludisme en Région néotropicale, avec les Guyanes.

Mise en place de la Stratégie mondiale de lutte antipaludique

Après la Conférence ministérielle d'Amsterdam (1992), la plupart des pays américains ont adhéré à cette stratégie de lutte basée sur l'intégration des services antipaludiques spécialisés dans les Services généraux de santé. Les services spécialisés avaient une bonne connaissance des populations et du terrain, qui devait être profitable à la mise en place de la nouvelle stratégie.

Le diagnostic et le traitement précoce des cas sont à la base de l'action médicale. Mais, dans les formations périphériques, le diagnostic microscopique reste impossible dans plus de 80 % des cas (Najera, 2001). Dans ces conditions, le diagnostic clinique oriente les traitements en fonction de la disponibilité et de l'acceptation des médicaments disponibles.

De plus, la plupart des pays continuent à pratiquer les traitements intradomiciliaires dans les foyers actifs, en fonction de la sensibilité des anophèles aux insecticides (résistances d'*An. albimanus*) ; sous la pression des environnementalistes, les pyréthrinoïdes remplacent souvent le DDT, bien que ce produit ait le feu vert de l'OMS.

L'utilisation des moustiquaires imprégnées a du mal à se généraliser pour des raisons, d'une part, économiques (leur prix) et, d'autre part, sociologiques (leur acceptation).

État actuel du paludisme

Sur l'ensemble de la population des Amériques, 36 % vit dans des régions considérées à risque de paludisme dont les agents sont essentiellement *P. vivax*, puis *P. falciparum* et localement *P. malariae*. L'espèce *P. vivax*, avec ses variants (*P. vivax* VK210, VK247 et *vivax like*), prédomine sur le continent américain ; *P. falciparum* est le parasite dominant dans les régions où vivent des populations d'origine africaine (massifs guyanais, Haïti et République Dominicaine). Le paludisme est endémique dans vingt-et-un pays répartis du Mexique au nord à l'Argentine au sud, avec un foyer continu dans le Bassin amazonien et les massifs guyanais.

En Région néotropicale, le paludisme est passé de 269 000 cas confirmés en 1974, à plus de 1,3 million de cas en 1995 (PAHO, 1996). Dans le dernier état de 2000 (PAHO, 2001), le nombre de cas de paludisme reste stable à 1,14 million de cas. L'incidence la plus élevée est au Guyana (460 ‰), au Surinam (340 ‰) et en Guyane française (320 ‰) (Carme et Venturin, 1999). Au Brésil et en Amérique centrale, l'incidence est inférieure à 200 ‰ et dans le reste de l'Amérique tropicale à 100 ‰.

Zones écologiques

Parmi les essais pour relier les différents profils épidémiologiques du paludisme aux régions naturelles des Amériques, la tentative de Rubio-Palis et Zimmerman (1997) est l'une des plus intéressantes.

Ces auteurs reconnaissent cinq écorégions qui se définissent par leurs vecteurs et leurs caractéristiques environnementales. Les facteurs pris en compte sont principalement la pluviométrie, la température, la végétation, l'altitude et le type de paysage. Ces cinq écorégions comprennent la côte, la basse forêt intérieure, la savane, le piémont et les hautes vallées (*Figure 5, Tableau IV*).

Littoral

Cette écorégion est représentée par les bandes littorales atlantique et pacifique dont la température se situe entre 25 °C et 27 °C avec une humidité de 20 % à 70 %. D'une façon générale, les mois chauds se situent de janvier à mars et la période avec l'humidité relative la plus forte est en juillet-septembre. La pluviométrie dépasse en général 1 000 mm. La population humaine est concentrée le long du littoral en Amérique centrale et du Sud. Deux vecteurs sont inféodés à ce milieu halophile, *An. albimanus* et *An. aquasalis*. La première espèce se distribue du Mexique au Venezuela, jusqu'au nord du Pérou et aux Grandes Antilles (*Figure 5*). Elle est présente à basse altitude (< 500 m) et

Tableau IV. Écorégions dans les Amériques et leurs vecteurs (d'après Rubio-Palis et Zimmerman, 1997).

Écorégion	Caractéristiques			Vecteurs	
	Altitude (m)	Pluviométrie annuelle (mm)	Temp. annuelle moyenne (°C)	Régionaux	Locaux et/ou secondaires
Côte	< 550	> 1 000 (saisonnière)	25-27	*An. albimanus*, *An. aquasalis*, *An. darlingi*, *An. pseudopunctipennis*	*An. punctimacula*, *An. albitarsis*, *An. calderoni*, *An. braziliensis*, *An. neivai*, *An. bellator*, *An. cruzii*, *An. homunculus*
Forêt de plaine	100-500	1 500-6 000 (saisonnière)	26-28	*An. darlingi*	*An. albitarsis*, *An. nuneztovari*, *An. oswaldoi*, *An. trinkae*, *An. rangeli*, *An. neivai*, *An. bellator*, *An. cruzii*, *An. homunculus*
Savane	0-1 200	< 100-2 000 (variable, saisonnière)	20-27	*An. darlingi*, *An. nuneztovari*	*An. albitarsis*, *An. aquasalis*, *An. braziliensis*
Piémont					
- Est andin	200-1 500	400-4 000 (variable, saisonnière)	25-27	*An. nuneztovari*, *An. darlingi*, *An. pseudopunctipennis*	*An. oswaldoi*, *An. trinkae*, *An. rangeli*
- Ouest andin				*An. albimanus*, *An. pseudopunctipennis*	*An. nuneztovari*, *An. calderoni*
- Mexique, Amérique centrale				*An. albimanus*, *An. darlingi*, *An. vestitipennis*, *An. pseudopunctipennis*	*An. gabaldoni*, *An. punctimacula*
- Caraïbes				*An. albimanus*	*An. aquasalis*, *An. pseudopunctipennis*
Hautes vallées	1 500-3 200	800-2 000 (variable, saisonnière)	variable < 0 (1 mois/an)	*An. pseudopunctipennis*	
Amérique du Nord	0-500	< 100-1 000 (variable, saisonnière)	20-27	*An. freeborni*, *An. quadrimaculatus*	*An. hermsi*, *An. pseudopunctipennis*, *An. aztecus*, *An. punctipennis*

peut se trouver à des distances de plus de 100 km de l'océan. C'est le vecteur majeur du paludisme du sud du Mexique au nord du Pérou et le long de la côte Caraïbe de la Colombie au Venezuela, ainsi que dans l'île Hispaniola (qui comprend Haïti et la République Dominicaine) (Faran, 1980). *An. aquasalis*, vecteur beaucoup moins compétent que l'espèce précédente, a une distribution qui recouvre en partie celle d'*An. albimanus*, puisqu'il se retrouve du Nicaragua jusqu'en Équateur (Kroeger *et al.*, 1995) et du nord de la Colombie au sud-est du Brésil (Forattini, 1962) ; il est considéré comme un vecteur local de l'est du Venezuela jusqu'aux côtes du Brésil central et à Trinidad et Tobago (Forattini, 1962 ; Faran, 1980).

Deux autres vecteurs majeurs, *An. darlingi* et *An. pseudopunctipennis*, peuvent également transmettre le paludisme le long des côtes, mais sous certaines conditions. La première espèce nécessite une forte pluviométrie (1 500-4 000 mm), une humidité élevée (80 % à 85 %), une température autour de 26 °C et la présence de forêts tropicales humides proches de l'océan. Quant à *An. pseudopunctipennis*, il participe localement à la transmission de *P. vivax* dans les plaines côtières étroitement bordées de montagnes du Chiapas (Mexique) et les déserts côtiers (vallée de Lima, Pérou et autrefois dans les vallées de l'Atacama, Chili).

Forêts de plaine

Les forêts de plaine représentent la plus étendue des cinq écorégions. Elles couvrent toute la zone fluviale d'Amérique du Sud, dont le Bassin amazonien, et son altitude ne dépasse pas 500 m. Le vecteur régional est *An. darlingi* qui transmet essentiellement *P. vivax*, malgré une

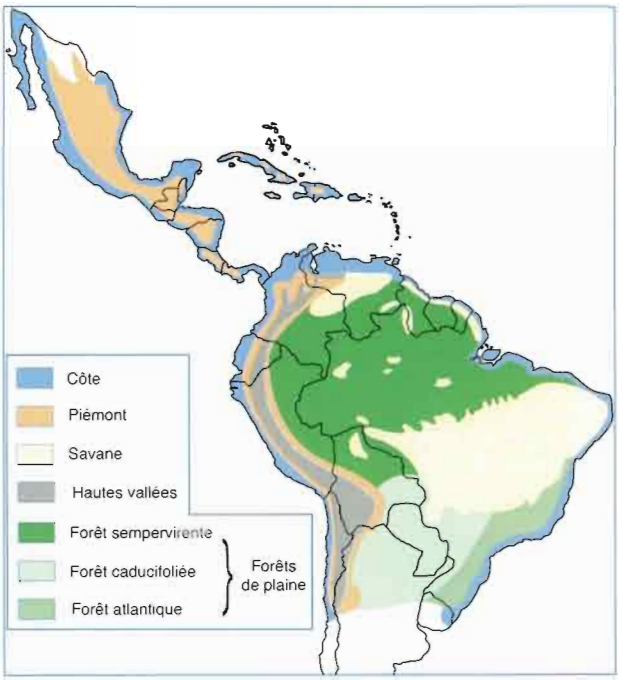


Figure 5. *Les écorégions dans les Amériques (d'après Rubio-Palis et Zimmerman, 1997).*

augmentation de la prévalence de *P. falciparum* dans certaines zones, en particulier en Guyanes (PAHO, 1996) et dans la forêt tropicale humide du Chocó (Colombie).

On distingue, dans cette écorégion, trois types de forêts : la *rain forest* à feuilles persistantes dans le Bassin amazonien, différentes formes de forêts à feuilles caduques, comme la forêt claire du Chaco (bassin du Paraná) et la forêt côtière du Medioplano brésilien. Leurs exigences sont différentes telles que, respectivement, une température moyenne de 26 °C ou de 28 °C et une pluviométrie de 2 000 à 4 000 mm sur au moins neuf mois ou de 1 500 à 2 500 mm répartie sur cinq à sept mois. Ces différences définissent deux situations épidémiologiques, l'une à paludisme stable* des zones à forêts sempervirentes et l'autre à paludisme instable propre aux zones de forêts caducifoliées.

Dans les forêts côtières du sud du Brésil et de la Colombie, les anophèles du sous-genre *Kerteszia* constituent une curiosité écologique et épidémiologique. Leurs larves se développent dans des phytotelmes, collections d'eau à la base des feuilles de broméliacées de la canopée dans les régions à forte pluviométrie (4 000-8 000 mm) et à humidité relative élevée (> 90 %) (Murillo *et al.*, 1988), et les femelles anthropophiles ont une activité diurne (Downs et Pittendrigh *in* Boyd, 1949). *An. (K.) bellator* était naguère responsable de la transmission du paludisme à Trinidad (Downs et Pittendrigh, 1946 ; Rozeboom et Laird, 1942) et *An. neivai* est vecteur sur la côte Pacifique colombienne (Astaiza *et al.*, 1988). *An. (K.) bellator, An. (K.) cruzii* et *An. (K.) homunculus* sont des vecteurs locaux dans la forêt humide de la côte brésilienne dans les États de Sao Paulo et de Santa Catarina où la pluviométrie atteint 3 000 mm (Coutinho *et al.*, 1944 ; Rachou, 1958 ; Forattini, 1962). Les indices sporozoïtiques (Is) de ces anophèles sont toujours très faibles et concernent souvent des infections isolées.

Savane

Cette écorégion est constituée de plusieurs zones inégales en taille, toutes réparties en Amérique du Sud. La zone la plus vaste se situe dans le centre du Brésil, d'autres plus petites sont localisées dans le nord du Venezuela et de la Colombie, ainsi que le long de la frange côtière des Guyanes. La savane est caractérisée par des étendues herbeuses allant du niveau de la mer à 1 200 m. La pluviométrie annuelle, répartie sur cinq à sept mois, s'élève à 1 000-2 000 mm et la température moyenne oscille entre 20 °C et 26 °C. L'humidité relative est très variable à cause de la saisonnalité, allant de 10 % à 80 %. Le vecteur majeur est *An. darlingi* (*Tableau IV*) dont la distribution ripicole et l'abondance sont fortement dépendantes de la pluviométrie annuelle, de la végétation et de la topographie.

Piémonts

La région des piémonts couvre l'intérieur de l'Amérique centrale et les contreforts de la Cordillère des Andes (*Figure 5*). C'est une interface entre les hautes vallées andines et les forêts basses intérieures. L'altitude se situe entre 200 et 1 500 m avec une température moyenne de 25 °C à 27 °C. Dans cette région, le paludisme varie de l'hyperendémie au Mexique à la méso-endémie du Venezuela jusqu'en Bolivie. La transmission, saisonnière, concerne essentiellement *P. vivax*. Toutefois, des cas à *P. malariae* ont également été répertoriés à 1 000 m d'altitude dans la vallée de Rio Erné (Pérou), ainsi que des cas de *P. falciparum* associés à la présence d'*An. darlingi* dans les parties inférieures du Piémont. Les vecteurs sont plutôt de tendance zoophile, exophage et exophile, sauf dans le cas d'*An. darlingi* (Zimmerman, 1992). Les populations d'anophèles se chevauchent et différentes situations épidémiologiques se télescopent, d'où la distinction de trois sous-régions du piémont : l'est andin, l'ouest andin et le Mexique-Amérique centrale-Caraïbes.

Est andin

Cette sous-région couvre le contrefort andin, du Venezuela à l'Argentine (*Figure 5*). Ses limites altitudinales sont floues et il est souvent difficile de la séparer des hautes

* Les auteurs américains ne donnent pas la même signification au terme de stable plutôt synonyme de pérenne, que Macdonald (1957) en parlant par exemple d'Afrique de l'Ouest ou du Sri Lanka (*voir la partie* « Le paludisme, parasitose et maladie à transmission vectorielle »).

vallées andines avec lesquelles elle forme un continuum. En Bolivie, par exemple, les « Sierrelas » qui bordent la plaine amazonienne entre 500 et 1 000 m se continuent par l'Alto Beni, de 800 à 1 500 m, puis par les vallées des Yungas, entre 1 000 et 3 000 m. Les vecteurs sont *An. pseudopunctipennis*, dans les parties hautes, et *An. darlingi* dans les parties basses (*Tableau IV*). Le rôle vecteur d'*An. nuneztovari* a été démontré au Venezuela et en Colombie (Rubio-Palis *et al.*, 1992), mais n'apparaît pas dans les autres pays andins. *P. vivax* est le parasite dominant.

Ouest andin

Les pays concernés vont du Venezuela au Pérou. *An. albimanus* est le vecteur principal du nord-est de la Colombie au nord du Pérou (*Tableau IV*), alors que, en altitude, *An. pseudopunctipennis* est le vecteur majeur, en particulier en Équateur et au Pérou.

Mexique, Amérique centrale et Caraïbes

Les deux vecteurs principaux sont *An. albimanus* et *An. pseudopunctipennis* et, localement, *An. vestitipennis* et *An. darlingi* (*Tableau IV*).

Hautes vallées

Ces hautes vallées sont réparties le long de la Cordillère des Andes, de la Colombie à l'Argentine (*Figure 5*). Le paludisme à *P. vivax* est transmis sur un mode saisonnier par *An. pseudopunctipennis* (*Tableau IV*) à des altitudes pouvant atteindre 2 800 m en Bolivie (Hackett, 1945 ; Gorham *et al.*, 1973). Toutefois, les vents d'altitude parfois violents font rapidement chuter la température, défavorisant alors le développement de cet anophèle. C'est souvent la seule espèce vectrice à une altitude supérieure à 600 m. La pluviométrie est variable, allant de 800 à 2 000 mm, et la température descend en-dessous de zéro au moins un mois par an (*Tableau IV*). La distribution d'*An. pseudopunctipennis* et la situation épidémiologique du paludisme peuvent varier d'une vallée à l'autre en fonction des conditions climatiques qui provoquent des épidémies les années à hiver doux suivi d'été légèrement pluvieux (Hackett, 1945).

Amérique du Nord

Deux foyers historiques ont été répertoriés, l'un à l'est et dans la vallée du Mississippi avec *An. quadrimaculatus* comme vecteur et l'autre en Californie avec *An. freeborni* et *An. hermsi*.

Anophèles vecteurs

Le genre *Anopheles* compte six sous-genres parmi lesquels trois présentent une importance nettement supérieure en Amérique (Harbach, 1994). L'un d'entre eux, *Nyssorhynchus*, ne comprend que des espèces du continent américain dont tous les vecteurs majeurs du paludisme de la zone néotropicale, tels qu'*An. darlingi*, *An. albimanus*, *An. aquasalis*, *An. nuneztovari*. Un autre de ces sous-genres, *Anopheles*, comprend des vecteurs comme *An. pseudopunctipennis*, *An. vestitipennis* et les espèces nord-américaines du complexe *An. maculipennis* (*Tableau V*). Le troisième sous-genre représenté en Amérique est *Kerteszia*, associé aux broméliacées.

Vecteurs régionaux

Anopheles darlingi

Il est, de loin, le vecteur le plus efficace en Région néotropicale à cause de son comportement anthropophile, endophage et souvent endophile. Cette espèce ripicole couvre une vaste aire géographique de basse altitude (< 450 m) en Amérique du Sud (du nord de l'Argentine au Venezuela), dont tout le Bassin amazonien, et une partie de l'Amérique centrale (du Honduras au sud du Mexique) (*Figures 6 et 7*). Elle a la particularité d'avoir une distribution discontinue puisqu'elle est absente du Panama, du Costa Rica et du Nicaragua. Ses gîtes larvaires sont localisés dans les rivières et ruisseaux partiellement ombragés et à courant lent ou aux étendues d'eau douce (lacs) qui leur sont associées. Les larves, difficiles à collecter car peu grégaires, se répartissent dans des amas flottants de débris végétaux (Manguin *et al.*, 1996a). Cette espèce est capable de voler à des distances importantes, jusqu'à 7 km, pour trouver son hôte et effectuer son repas sanguin. Aussi, la population vivant le long des rivières encourt-elle un risque paludéen élevé. Une étude génétique de la structure des populations d'*An. darlingi* d'Amérique du Sud et centrale a fait ressortir sa remarquable homogénéité génétique sur



Figure 6. *Distribution d'*An. darlingi.

l'ensemble de son aire de répartition (Manguin *et al.*, 1999a). Elle ne constitue donc pas un complexe d'espèces et son contrôle doit être considéré à grande échelle, c'est-à-dire sur l'ensemble de la zone néotropicale à l'exception des hautes vallées andines (Manguin *et al.*, 1999b). En Amérique centrale, les populations d'*An. darlingi* seraient originaires d'Amérique du Sud et leur implantation récente. Les traitements insecticides contre *An. darlingi* restent très efficaces car cette espèce ne semble avoir développé de résistance au DDT qu'en Colombie (Suarez *et al.*, 1990).

Tableau V. Les vecteurs dans les Amériques (d'après Darsie et Ward, 1981 ; Wilkerson *et al.*, 1990 ; Rubio-Palis et Zimmerman, 1997 ; Lounibos *et al.*, 1998).

Espèces d'*Anopheles*	Positivité			Pays											
		CSP													
	Glandes	Pf	Pv	Amérique du Nord	Mexique	Caraïbe	Amérique centrale	Venezuela	Colombie Équateur	Pérou	Bolivie	Brésil	Guyanes	Cône Sud
Sous-genre *Anopheles*														
quadrimaculatus	+		+	+	+									
hermsi			+	+										
freeborni			+	+	+									
vestitipennis	+	+			+		+							
gabaldoni			VK210				+							
pseudopunctipennis		?	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+ Argentine
Sous-genre *Nyssorhynchus*														
darlingi	+	+	+		+		+	+	+	+	+	+	+	+ Argentine, Paraguay
albimanus	+	+	VK210 VK247	+	+	+	+	+	+					
aquasalis	+					+	+	+	+			+	+ Guyana	
nuneztovari	+	+	+				+ Panama	+	+	+	+	+	+ pas infecté	
braziliensis									+			+		
oswaldoi	+	+	+				+					+ Amazonie		+
albitarsis	+											+		
marajoara (= *allopha*)	+	+	+				+ Costa Rica Panama					+		
deaneorum	+	+	+									+ Acre		
triannulatus	+	+	+				+					+ Amazonie		
strodei					+		+					+ Amazonie		
benarocchi	+									+				
galvaoi												+		
trinkae		+	+						+	+	+			
Sous-genre *Kerteszia*														
cruzii	+		+									+ Sao Paulo		
homunculus	+											+ Sao Paulo		
neivai	+		+		+		+		+					
bellator	+					+						+ Sao Paulo		

Pf : *P. falciparum* ; Pv : *P. vivax* ; CSP : présence de protéine circumsporozoïtique

Anopheles albimanus

An. albimanus (*Figures 8 et 9*) est un vecteur inféodé aux zones basses (0-400 m d'altitude) de l'Amérique centrale, du nord-ouest de l'Amérique du Sud et des Caraïbes. Sa capacité de vol atteint 3 km. Ses larves se trouvent dans des étendues d'eau douce ou saumâtre, généralement ensoleillées (pâturages inondés, lacs, étangs, marais), et elles colonisent une grande variété d'habitats larvaires (ruisseaux, fossés, flaques). Son écologie a été particulièrement bien étudiée par Rejmankova *et al.* (1993) qui ont montré que ses larves occupent préférentiellement les pâturages inondés avec la présence de phytoplancton au sud du Mexique, alors qu'au Belize, ce sont les marais permanents avec de larges amas flottants de cyanophycée (algue bleue) et une végétation émergente clairsemée du genre *Eleocharis* ou *Cladium* qui sont ses gîtes préférés. Son



Figure 7. Gîtes à An. darlingi.
A. *Brésil, État de Pará, forêt détruite (cliché Coosemans).*
B. *Belize (cliché Manguin).*
C. *Bolivie (cliché Mouchet* in *Danis et Mouchet, 1991).*

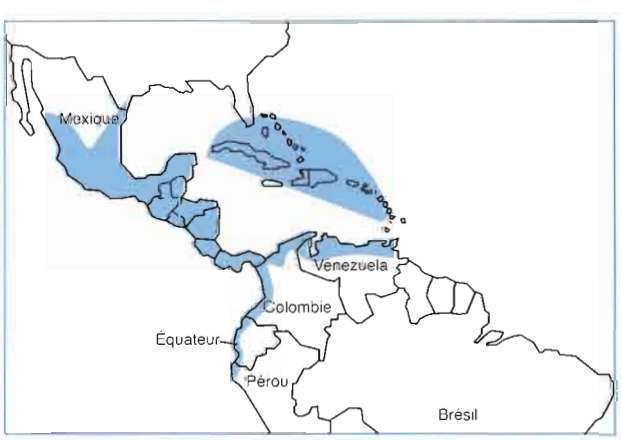


Figure 8. *Distribution d'*An. albimanus.



Figure 9. Gîte à An. albimanus, *Haïti (cliché Désenfant* in *Danis et Mouchet, 1991).*

comportement tend vers l'exophagie (> 65 %) et la zoophilie (80 % à 85 %), et sa capacité vectorielle repose essentiellement sur des densités de femelles généralement très élevées, en particulier à la fin de la saison des pluies. Des populations résistantes à la dieldrine sont apparues en 1965, puis au DDT, aux carbamates, aux organophosphorés dans les années 1970 (Georghiou, 1972 ; Ayad et Georghiou, 1975 ; Davidson et Sawyer, 1975), et depuis 1998 aux pyréthrinoïdes (Penilla *et al.*, 1998 ; Brogdon *et al.*, 1999).

Anopheles aquasalis

An. aquasalis couvre également la frange côtière du sud de l'Amérique centrale et principalement de l'est de l'Amérique du Sud et des Caraïbes (*Figure 10*), pénétrant jusqu'à 8-10 km à l'intérieur des terres en remontant le réseau fluvial grâce à ses capacités importantes de vol (8 km). Ses larves se développent dans des eaux en général saumâtres (lagunes, canaux, rizières, marécages), mais quelquefois douces. Son rôle de vecteur dépend de ses densités et de son comportement qui varient en fonction des zones géographiques. Il est zoophile, exophage et exophile sur la côte amazonienne et dans le sud-est brésilien, alors qu'il a été défini comme anthropophile et endophile au nord-est du Brésil. Il peut devenir un vecteur du paludisme lorsque ses densités sont fortes et en l'absence d'animaux domestiques, ses hôtes habituels. Au Guyana, la mécanisation de la riziculture a entraîné la disparition des buffles, principales sources de sang pour les anophèles qui se seraient reportés sur l'homme, ce qui aurait provoqué une montée du paludisme (Giglioli, 1951). À Trinidad, une épidémie à *P. vivax* transmis par *An. aquasalis* a été rapportée en 1990-1991 (Chadee et Kitron, 1999). Bien que la compétence vectorielle de cette espèce reste dix fois inférieure à celle d'*An. darlingi*, il est ou était vecteur le long de la côte brésilienne (Deane, 1986). En Guyane française, malgré ses densités impressionnantes sur la côte, il n'est pas associé à la transmission palustre (Silvain, 1979).



Figure 10. *Distribution d'*An. aquasalis.

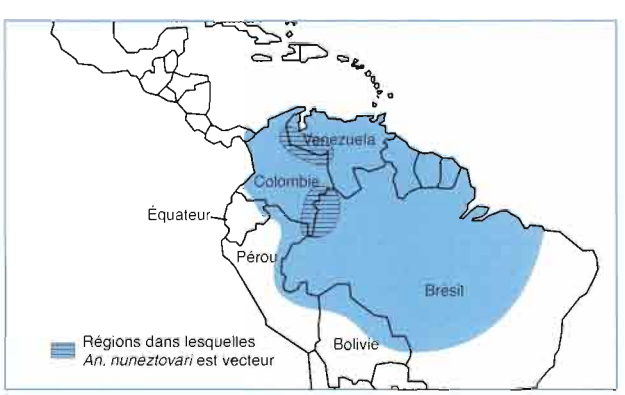


Figure 11. *Distribution d'*An. nuneztovari.

Anopheles nuneztovari

An. nuneztovari a une distribution de basse altitude (< 500 m), allant de l'est du Panama au nord, au Bassin amazonien en Amérique du Sud (Faran, 1980) (*Figure 11*). Ses stades immatures, concentrés dans la végétation flottante ou émergente, se développent en eau douce, le long des berges des lacs, des étangs et des ruisseaux généralement bien ensoleillés. Son comportement est variable en fonction du lieu géographique, pouvant être, soit fortement anthropophile (80 %) et exophile, reconnu comme un vecteur au Venezuela, en Colombie et au Pérou (*in* Gabaldon 1981 ; Hayes *et al.*, 1987 ; Rubio-Palis *et al.*, 1992), soit fortement zoophile et considéré comme un vecteur secondaire, voire non impliqué dans la transmission dans le reste de son aire de répartition, en particulier au Surinam (barrages de Brokopondo) et au Brésil (Panday, 1977 ; Tadei *et al.*, 1998 ; Tadei et Dutary Thatcher, 2000 ; Silva-Vasconcelos *et al.*, 2002). La recherche des antigènes circumsporozoïtes de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae* chez cette espèce au Brésil (États d'Amazonie) n'a pas permis de démontrer son efficacité en tant que vecteur car les cas humains se situaient dans des zones infestées par *An. darlingi* (Tadei *et al.*, 1998 ; Tadei et Dutary Thatcher, 2000). *An. nuneztovari* abonde durant et à la fin de la saison des pluies et pique préférentiellement en début de nuit, de 18 h à 21 h (Tadei *et al.*, 1998 ; Silva-Vasconcelos *et al.*, 2002). Les différences de capacité vectorielle, observées d'une région à l'autre, ont fait suspecter l'existence d'un complexe d'espèces. Les analyses comportementales (Renjifo et de Zulueta, 1952 ; Elliott, 1972), cytogénétiques (Conn *et al.*, 1993 ; Kitzmiller *et al.*, 1973), de l'ultrastructure des œufs (Linley *et al.*, 1996), de la morphologie du genitalia mâle (Hribar, 1994), isoenzymatiques (Scarpassa *et al.*, 1999 ; Scarpassa et Tadei, 2000) et moléculaires (Fritz *et al.*, 1994 ; Onyabe et Conn, 1999) montrent la présence d'au moins deux espèces cryptiques. L'une correspond aux populations d'*An. nuneztovari* du Venezuela et de Colombie, et l'autre provient de

la région amazonienne du Brésil. Le faible degré de divergence génétique entre ces espèces cryptiques suggère une spéciation récente (Onyabe et Conn, 1999 ; Scarpassa *et al.*, 1999).

Anopheles pseudopunctipennis

An. pseudopunctipennis est un vecteur important du Mexique au nord de l'Argentine. Sa vaste distribution géographique (*Figures 12 et 13*) s'étend au nord depuis les États-Unis (Kansas, Texas) (Darsie et Ward, 1981) jusqu'au nord de l'Argentine et du Chili. À l'est, il colonise certaines îles des Caraïbes, dont Haïti (Molez *et al.*, 1987) et Grenade d'où l'espèce fut décrite par Theobald (1901). Ses larves se développent dans les collections d'eau résiduelle, laissées par les rivières ou ruisseaux à l'étiage, bien exposées au soleil et colonisées par des algues filamenteuses vertes, spécialement du genre *Spirogyra* (Manguin *et al.*, 1996b). De ce fait, ses densités les plus fortes sont atteintes durant la saison sèche. Cette espèce, considérée comme le seul vecteur au-dessus de 600 m, se répartit du niveau de la mer jusqu'à des altitudes pouvant atteindre 3 200 m. Ainsi, la distribution du paludisme dans les Andes (*P. vivax*, plus rarement *P. malariae*) est calquée sur celle de ce vecteur. Son comportement est anthropophile et endophage (Gabaldon, 1949).

Trois groupements géographiques (Amérique centrale, Amérique du Sud et Belize, île de Grenade) ont été définis chez *An. pseudopunctipennis* sur la base d'une comparaison iso-enzymatique exhaustive (Manguin *et al.*, 1995). La population de Grenade, dont l'insularité ne semble pas entretenir un flux de gène suffisant avec les populations du continent, est maintenant considérée comme une espèce distincte (Coetzee *et al.*, 1999).

Anopheles vestitipennis

An. vestitipennis se répartit du sud du Mexique et de l'Amérique centrale au nord de l'Amérique du Sud, ainsi qu'à Cuba, en République Dominicaine et à Porto Rico. Ses habitats larvaires se situent dans des marécages à eau peu profonde et très ombragés, localisés dans des environnements soit forestiers, soit couverts d'une végétation herbacée haute et dense (Rejmankova *et al.*, 1998). Cette espèce, présente toute l'année, abonde durant la saison humide (Arredondo-Jimenez *et al.*, 1996), est endophage, endophile, avec, au Belize, un pic d'agressivité qui démarre juste après le coucher du soleil (18 h 45 à 21 h 45) et un pic de sortie des habitations qui se situe entre 23 h 45 et 4 h 45 (Grieco *et al.*, 2000). Elle a été trouvée infectée par *P. falciparum* et *P. vivax* VK210 au Chiapas, Mexique (Loyola *et al.*, 1991) et au Belize (Achee *et al.*, 2000). C'est un vecteur efficace (Roberts *et al.*, 1993) au Belize et au Mexique. Cet anophèle reste sensible aux insecticides et l'effet répulsif produit par les pulvérisations intradomiciliaires de deltaméthrine et/ou de DDT réduit respectivement de 66 % et de 97 % le nombre d'entrée des femelles d'*An. vestitipennis* dans les huttes (Grieco *et al.*, 2000).



Figure 12. *Distribution d'*An. pseudopunctipennis.



Figure 13. *Gîte à* An. pseudopunctipennis, *île de Grenade (cliché Manguin).*

Groupe *Maculipennis*

Ce groupe, qui occupe également l'aire paléarctique, comprend, dans les Amériques, treize espèces (Porter et Collins, 1996).

Le premier groupe est composé d'au moins deux espèces, *An. freeborni s.s.* couvrant tout l'ouest des États-Unis et le sud-ouest du Canada (Colombie Britannique) (Darsie et Ward, 1981) et *An. hermsi*, localisé en Californie. Ces deux vecteurs transmettent efficacement *P. vivax* (Porter et Collins, 1990) et, récemment, en 1986 et 1988, *An. hermsi* fut responsable d'épidémies ou plutôt de cas introduits de *P. vivax* à San Diego en Californie (Turley *et al.*, 1986 ; Barr et Guptavanij, 1988).

Le deuxième groupe réunit quatre espèces, *An. quadrimaculatus* A, B, C, et D (Kaiser *et al.*, 1988 ; Narang *et al.*, 1989), qui occupent les États-Unis à l'est des Rocheuses et au sud-est du Canada (Québec et Ontario) (Darsie et Ward, 1981). C'était, avant 1945, le principal vecteur de paludisme aux États-Unis. Il aurait transmis *P. falciparum* parmi les populations afro-américaines réfractaires à *P. vivax*.

An. aztecus n'est plus considéré comme vecteur au Mexique.

Vecteurs locaux

Le sous-genre *Kerteszia* ne regroupe que des espèces de la Région néotropicale et leur particularité réside dans l'originalité de leurs gîtes larvaires, associés aux broméliacées épiphytes. Ce sous-genre *Kerteszia* regroupe onze espèces, parmi lesquelles *An. bambusicolus*, *An. bellator*, *An. boliviensis*, *An. cruzii*, *An. homunculus*, *An. laneanus* et *An. neivai*. La première suggestion d'anophèles (*An. cruzii*) inféodés aux broméliacées et vecteurs du paludisme a été faite dans l'État de Sao Paulo au Brésil (Lutz, 1903). Depuis, le paludisme transmis par certaines de ces espèces a été décrit à Trinidad avec *An. bellator* et *An. homunculus* (Downs et Pittendrigh, 1946), en Colombie avec *An. neivai* (Astaiza *et al.*, 1988) et au Brésil avec *An. bellator*, *An. cruzii* et *An. homunculus* (Coutinho *et al.*, 1944 ; Rachou, 1958 ; Forattini, 1962). Dans les dissections de glandes salivaires (Downs et Pittendrigh, *in* Boyd, 1949), on a trouvé une fois des sporozoïtes chez *An. bellator* à Trinidad sur 2 150 dissections (Rozeboom et Laird, 1942) et une fois chez *An. cruzii* au Brésil sur 700 dissections (Corrêa et Renato, 1943). Ces vecteurs peuvent avoir un comportement très anthropophile, endophile et endophage (Forattini *et al.*, 1999). *An. bellator* et *An. homunculus* ont été décrits comme responsables d'épidémies palustres à *P. malariae* en 1994-1995 à Trinidad (Chadee et Kitron, 1999).

Dans le sous-genre *Nyssorhynchus*, de nombreuses espèces ont été considérées comme des vecteurs localisés ou secondaires, souvent sur la foi de la détection de protéine circumsporozoïtique ou de suspicions circonstancielles.

Après le démembrement d'*An. albitarsis*, il est apparu qu'*An. deaneorum* était un vecteur important dans les États de Rondonia et d'Acre dans l'ouest du Brésil (Rosa-Fraitas, 1989 , Branquinha *et al.*, 1996). *An. marajoara* (= *An. allopha*) joue un rôle important dans les zones déforestées de l'État d'Amapa, Brésil (Conn *et al.*, 2002). Les autres citations d'*An. albitarsis s.l.* manquent de précision.

An. triannulatus, *An. strodei* et *An. oswaldoi* sont fréquemment cités comme infectés en Amazonie et quelquefois en Amérique centrale.

An. trinkae a été considéré comme une des espèces les plus importantes sur les contreforts orientaux des Andes au Pérou (Hayes *et al.*, 1987).

Quelques espèces, *An. braziliensis*, *An. mediopunctatus*, *An. rangeli*, *An. forattinii* et *An. galvaoi*, présentent des infections isolées. La preuve n'a jamais été faite du rôle d'*An. punctimacula* signalé de toute l'Amérique centrale.

La question des vecteurs secondaires ou localisés en Amérique du Sud est loin d'être réglée ; beaucoup de ceux-ci n'ont qu'un rôle accidentel et ont peu ou pas d'impact sur la transmission (*Tableau V*).

Parasites

Sur le continent américain, sévissent trois espèces de *Plasmodium*, par ordre décroissant de fréquence : *P. vivax*, *P. falciparum* et *P. malariae*.

L'étude des protéines circumsporozoïtes a permis de différencier, chez *P. vivax*, plusieurs variants (Rosenberg *et al.*, 1989), tels que VK210, VK247. *P. vivax-like* qui serait identique à *P. simiovale*, parasite des macaques du Sri Lanka, a également été observé au Brésil chez l'homme (Qari *et al.*, 1993a et 1993b). Le degré d'isolement génétique de ces variants est en cours d'étude, de même que leur rôle épidémiologique. De plus, l'identité de *P. simium* des singes saïmiri et de *P. vivax* de l'homme a été affirmée par plusieurs auteurs.

Si ces trois variants de *P. vivax* ont une distribution mondiale, une étude récente fait état de deux sous-espèces, appelées Old et New World, dont la répartition géographique est distincte. La sous-espèce américaine a été dénommée provisoirement *P. vivax collins* (Li *et al.*, 2001).

P. falciparum, malgré son important polymorphisme, est toujours considéré comme une espèce monotypique.

L'identité de *P. malariae* de l'homme et de *P. brasilianum* des singes aotus semble admise. Ce parasite est peu fréquent chez l'homme, sauf dans les tribus d'Amérindiens où il semble se comporter comme une zoonose et où il atteint 10 %. Il faut rappeler ici que *P. malariae* parasitait plus de 50 % de la population, dans un groupe d'Amérindiens du Pérou (Sulzer *et al.* 1975).

Épidémiologie

En 1995, les trente-sept pays du continent américain rapportèrent 1,3 million de cas de paludisme. Depuis, la situation n'a pas beaucoup évolué puisque 1,14 million de cas ont été signalés en 2000 (PAHO, 2001). Il apparaît qu'approximativement 57 % de la population vit dans vingt-et-un pays où il y a transmission et où des programmes de lutte sont en place. Onze d'entre eux sont en Amérique du Sud : Argentine, Bolivie, Brésil, Colombie, Équateur, Guyana, Guyane française, Paraguay, Pérou, Surinam et Venezuela. Les dix autres pays sont à la fois répartis dans toute l'Amérique centrale : Belize, Costa Rica, Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua et Panama, ainsi qu'en République Dominicaine, Haïti et au Mexique. Dans ces vingt-et-un pays, approximativement 293 millions de personnes vivent dans des zones à risque.

Le niveau de risque de paludisme est classé de la façon suivante :
- risque élevé : > 10 cas pour 1 000 habitants,
- risque modéré : entre 1 et 10 cas pour 1 000 habitants,
- risque faible : < 1 cas pour 1 000 habitants.

En 2000, 89,6 % des 1,14 million de cas répertoriés dans les Amériques se répartissaient dans les dix pays suivants :
- la forte majorité se situait au Brésil : 53,6 %,
- puis la Colombie : 9,45 %,
- l'Équateur : 8,65 %,
- le Guatemala : 4,68 %,
- le Honduras : 3,08 %,
- la Bolivie : 2,76 %,
- le Venezuela : 2,61 %,
- la Guyana : 2,11 %,
- Haïti : 1,48 %,
- le Surinam : 1,15 %.

Ce sont ces mêmes pays qui avaient fourni la majorité des 1,2 million de cas rapportés en 1999.
Des 464 millions de personnes qui vivent dans ces vingt-et-un pays à transmission de paludisme, 79 millions (17 %) sont répartis dans les neuf pays formant le Bassin amazonien. Cette population est elle-même subdivisée selon que le risque épidémiologique est fort (16,4 %), moyen (16,4 %) ou faible (67,2 %).

L'autre sous-région regroupe les sept pays d'Amérique centrale et le Mexique, ce qui correspond à une population estimée à 89 millions de personnes vivant dans des zones où le risque d'être infecté est fort (35,3 %), modéré (28,9 %) ou faible (35,7 %). Sur les 3,5 millions de frottis sanguins examinés en 2000, 125 000 cas furent détectés. La répartition du nombre de cas par pays est la suivante :
- Guatemala : 53 311 cas (42,7 %),
- Honduras : 35 122 cas (28,1 %),
- Nicaragua : 24 014 cas (19,2 %),
- Mexique : 7 390 cas (5,9 %),
- Costa Rica : 1 879 cas (1,5 %),
- Belize : 1 486 cas (1,2 %),
- Panama : 1 036 cas (0,8 %),
- Salvador : 745 cas (0,6 %).

De ces chiffres, il ressort que le Guatemala, le Honduras et le Nicaragua sont à eux trois responsables de 90 % des cas dans cette sous-région.

En Amérique du Sud, en dehors du Bassin amazonien, le paludisme est endémique également en Argentine et au Paraguay avec respectivement 9,7 % et 57,9 % de la population vivant dans des zones à risque de transmission. En Argentine, 9,7 %, soit 3,5 millions de personnes, sont exposées à un risque moyen ou faible, alors que pour le Paraguay, des 3,2 millions de personnes exposées, 1,3 million vivent dans des zones à fort risque paludéen. En 2000, des 7 949 frottis sanguins examinés en Argentine, 440 étaient positifs. Au Paraguay, sur 97 026 frottis, 6 853 cas ont été confirmés.

En 2000, les vingt-et-un pays ont rapporté qu'environ 86 millions de personnes vivent dans des régions à risque haut et modéré, ce qui représente une augmentation de 9 millions par rapport aux 77 millions de 1999. Près de 94 % des 1,14 million de cas de paludisme ont été détectés dans des zones à risque élevé et modéré. L'API dans ces régions s'élève à environ 12,36 cas pour 1 000 habitants, taux inférieur à celui de 1999 qui était de 13,61 cas pour 1 000.

P. vivax est le parasite dominant sur le continent américain. Dans les zones classées à haut et modéré niveaux de risque, il était responsable de 82,2 % des cas en 2000, au lieu de 73,7 % en 1999. La grande majorité des cas dus à *P. falciparum* se rencontrent dans les populations à forte composante afro-américaine dans les Guyanes, en Haïti et sur les côtes du Venezuela, de Colombie et d'Équateur.

Au Mexique et en Amérique centrale, la proportion de chacune des trois espèces de *Plasmodium* se situe approximativement à 97 % pour *P. vivax*, 2,9 % pour *P. falciparum* et 0,1 % pour *P. malariae*. En Amérique du Sud, la prévalence de *P. vivax* par rapport à *P. falciparum* est variable, alors que celle de *P. malariae* reste très basse, voire nulle. Au Brésil, l'espèce dominante est *P. vivax* avec un nombre de cas qui a augmenté de 75,5 % en 1997 à 81,4 % en 2000. En Argentine et au Paraguay, *P. vivax* est à l'origine de tous les cas de paludisme. En revanche, en Guyana, en Guyane française et au Surinam, *P. falciparum* est l'espèce dominante responsable de 65,5 % des cas en 2000 (PAHO, 2001), alors que *P. vivax* touche surtout les Amérindiens.

Entre 1996 et 2000, la disponibilité des antipaludiques de première intention avec un accès relativement facile à une large gamme de médicaments s'est considérablement améliorée. Des cas de résistance à la chloroquine avaient déjà été signalés plusieurs dizaines d'années auparavant et une consommation accrue d'antipaludiques aurait, semble-t-il, accéléré le processus de développement de résistances.

Depuis 1993, date à laquelle les budgets nationaux et les fonds provenant d'autres sources dépassaient la somme de 185,4 millions de US $, il y a eu une constante réduction du budget global jusqu'en 1996 où il n'était plus que de $ 85,7 millions. Depuis, les fonds sont restés relativement constants, autour de $ 91,2 millions en 1999. En 2000, le lancement de l'initiative *Roll Back Malaria* (RBM) et l'augmentation des contributions et des emprunts dans certains pays ont entraîné une augmentation de 15 % des fonds disponibles dans cette région avec en moyenne un budget de $ 0,57 par personne vivant en région impaludée (PAHO, 2001).

Situation par pays

Amérique du Nord

Le paludisme n'est endémique qu'au Mexique, bien que les anophèles, comme *An. freeborni*, *An. hermsi* et *An. quadrimaculatus*, soient présents et souvent abondants en Amérique du Nord.

États-Unis

Depuis l'éradication du paludisme, atteinte dans les années 1950, la quasi-totalité des cas de paludisme aux États-Unis avaient été contractés à l'occasion de séjours à l'étranger ou importés par des immigrés. Toutefois, entre 1957 et 1994, 74 cas de paludisme transmis localement ont été recensés dans vingt-et-un États (Zucker, 1996), dont trois du nord des États-Unis (Oregon, New York et New Hampshire). Des différentes espèces de *Plasmodium* identifiées, la large majorité était *P. vivax* avec 80 % des cas, puis *P. malariae* avec 8 % et *P. falciparum* avec 7 % ; les 5 % restants n'ont pu être identifiés. Des 74 cas, 56 représentaient des épisodes distincts de transmission dont 77 % impliquaient un seul patient, 16 % deux patients et 7 % trois ou davantage de personnes infectées. Ces cas locaux peuvent survenir occasionnellement lorsque sont réunies en un même lieu à la fois la présence de porteurs de plasmodies humaines et celle de vecteurs compétents. Les épidémies les plus importantes ont eu lieu en 1986 et en 1988 dans le comté de San Diego (Californie), où respectivement 27 et 30 cas de paludisme à *P. vivax* ont été contractés localement et où le vecteur était *An. hermsi* (Turley *et al.*, 1986 ; Barr et Guptavanij, 1988). Ces micro-épidémies surviennent généralement en zones rurales (89 %), mais des épisodes d'origine indéterminée en zones semi-urbaines à fortes densités de populations, tels que les contaminations de *P. falciparum* à New York en 1993 (Layton *et al.*, 1993 ; Layton, 1996) et 2 cas autochtones à *P. vivax*, dans le Maryland et la Virginie en 2002 (Roberts, 2003, comm. pers.), sont signalés.

Canada

Aucun cas autochtone n'a été signalé dans les cinquante dernières années.

Mexique

Le paludisme est endémique dans la quasi-totalité du Mexique avec une forte proportion de *P. vivax* (98 %) et seulement 2 % de *P. falciparum* ; *P. malariae* est sporadique (Rodriguez *et al.*, 2000). Les parasites sont les polymorphes de *P. vivax*, VK 210 et VK 247, le premier surtout côtier, lié à la présence d'*An. albimanus* ; le second a une répartition plus générale surtout liée à *An. pseudopunctipennis*. Un facteur bloquant de la transmission (*transmission blocking immunity*) a été mis en évidence (Ramsey *et al.*, 1996) ; il est surtout efficace sur les rechutes. Les cas primaires présentaient 92 % de risque d'infection contre 4 % pour les rechutes. Ce facteur mal expliqué serait à prendre en compte dans l'évaluation du réservoir de parasites.

Pendant toute la période de l'éradication, le Mexique a connu des difficultés pour obtenir l'arrêt de la transmission. On avait d'abord soupçonné *An. aztecus* et *An. quadrimaculatus* d'entretenir une transmission exophile, ce que Bruce-Chwatt (1961) réfuta. Sur la côte sud du Pacifique, la transmission due à *An. pseudopunctipennis* persistait dans les villages ; au contraire, dans les maisons isolées, les résultats étaient bons. On avait alors incriminé l'effet excito-répulsif du DDT (de Zulueta et Garrett-Jones, 1965) ; le Chiapas avait été classé zone difficile. De plus, dans l'Oaxaca, les maisons très ouvertes étaient très favorables à la transmission. Divers traitements furent essayés dont un carbamate, le Bendiocarb®. Finalement, le choix se porta sur les pyréthrinoïdes, dont la lambdacyhalothrine, toujours employée.

Les vecteurs sont principalement *An. albimanus* dans les zones de bord de mer et les marais de basse altitude et *An. pseudopunctipennis* dans l'intérieur du pays ; c'est le vecteur majeur en altitude où il contribue à l'extension du variant VK 247 de *P. vivax* (Fernandez-Salas *et al.*, 1994). D'autres vecteurs peuvent également participer à une transmission plus locale, tels qu'*An. quadrimaculatus* dans le nord du pays, *An. vestitipennis* (Loyola *et al.*, 1991) dans le Chiapas (forêt de Lacandon) avec un Is (CSP) de 0,47 % et *An. darlingi* dans la région du sud-est (Loyola *et al.*, 1991 ; Manguin *et al.*, 1996a).

Une classification des zones à risque, dans la région côtière de Chiapas, a été tentée d'après la densité des populations d'*An. albimanus*, et en fonction de la superficie des gîtes larvaires constitués par les marais et les pâturages marécageux. L'utilisation de la télédétection, en particulier l'imagerie satellitaire, couplée à un Système d'information géographique (SIG) a permis d'identifier les zones à fortes densités de vecteurs. Les habitats d'*An. albimanus* et *An. pseudopunctipennis* ont été caractérisés par l'imagerie satellitaire pour développer un modèle prédictif de l'abondance de ces deux espèces au Chiapas et identifier les villages à haut risque paludéen sur lesquels doivent être focalisés les traitements insecticides (Beck *et al.*, 1994, 1997 ; Pope *et al.*, 1994 ; Rejmankova *et al.*, 1998 ; Roberts *et al.*, 1991 ; Savage *et al.*, 1990).

Au Mexique, cette stratégie entraîna une tendance générale à la diminution de l'incidence du paludisme. Après le pic de 1985, qui atteignait 133 700 cas, ce nombre s'est stabilisé autour de 5 000 à 7 000 cas (7 300 en 2000). Cette forte réduction du paludisme est attribuée au renforcement de la stratification épidémiologique, aux efforts constants de lutte antivectorielle par pulvérisations intradomiciliaires de DDT ou de pyréthrinoïdes (lambdacyhalothrine), ainsi qu'à la prise en charge précoce des patients.

Amérique centrale

Le paludisme en Amérique centrale, au cours des vingt dernières années, a été résumé dans le *Tableau VI* qui fait état du nombre annuel de cas. Ces données amènent à rappeler que la plupart des diagnostics sont seulement cliniques, dans plus de 80 % des cas en Amérique centrale ; cela implique une marge possible d'erreur importante (> 50 %).

Seul le Salvador a suivi une courbe constamment dégressive de 1982 à 2000, après avoir connu une période de troubles avant 1980. Au Nicaragua, de 1983 à 1985, pendant la guerre insurrectionnelle, le nombre de cas de paludisme

a augmenté du fait de la désorganisation des services de santé (Garfield *et al.*, 1987), mais l'impact du réajustement structurel macro-économique a eu plus d'incidence négative que la guerre sur la lutte antipaludique (Garfield, 1999). L'instabilité de la situation économique a amené plusieurs pays à changer leur méthode de lutte et/ou leur méthode d'évaluation. On manque quelque peu d'informations pour expliquer les différences qui se produisent d'une année ou d'une période à l'autre, par exemple en 1995 où tous les chiffres (sauf le Guatemala et le Panama) ont augmenté ; il serait notamment intéressant de connaître l'impact du changement de politique. Il faut également noter que, dès 1993, fut adoptée la Stratégie mondiale de lutte inspirée de la Conférence d'Amsterdam (OMS, 1992a).

Il est difficile de savoir si les variations du nombre des cas d'une année ou d'une période à l'autre reflètent réellement des modifications épidémiologiques ou simplement des changements dans le système de notification ou même des modifications des stratégies de lutte.

Guatemala

L'incidence du paludisme a fortement chuté au Guatemala avec une baisse d'un facteur de 3,8 entre 1982 (77 375 cas) et 1996 (20 268 cas). Depuis, la tendance est repartie à la hausse avec deux fois plus de cas enregistrés en 2000 qu'en 1995. En 2000, 48 213 cas ont été notifiés, soit une augmentation de 7 % en un an. Les agents pathogènes sont *P. vivax* pour 98 % des cas et *P. falciparum* pour 2 % (PAHO, 2001). Les trois principaux vecteurs sont *An. albimanus*, *An. pseudopunctipennis* et *An. vestitipennis*. Défini comme vecteur local, *An. darlingi* a également été collecté le long de différents systèmes fluviaux (Kumm *et al.*, 1943 ; Manguin *et al.*, 1996a). La transmission est favorisée par des conditions environnementales propices au bon développement des vecteurs et des parasites, ainsi que par les migrations, l'insuffisance des programmes de lutte, la participation locale trop faible et une éducation de santé très limitée. Pour améliorer leur motivation et leur rendement, le rôle des collaborateurs volontaires a été redéfini : ils sont devenus des *medicators volunteer* qui administrent les traitements présomptifs et exécutent les prélèvements sanguins dans le cadre de la surveillance épidémiologique (Ruebush-Trenton *et al.*, 1994). L'effort fourni par le programme national de lutte antipaludique a reçu le support de ceux du Belize, du Salvador et du Mexique.

Belize

Dans les années 1980, le nombre de cas de paludisme oscillait entre 2 700 et 4 500 par an, puis, dans les années 1990, l'incidence de cette maladie a fortement augmenté pour passer à près de 10 000 cas en 1994 sur une population totale de 200 000 habitants. Cette augmentation est imputable au manque de ressources financières qui auraient été nécessaires pour contrôler la transmission. Depuis la reprise des traitements intradomiciliaires de DDT en 1995, le nombre de cas de paludisme a chuté de 85 %, ce qui représente une diminution de 9 413 (en 1995) à 1 486 cas (en 2000). Les infections dues à *P. falciparum* avaient été éliminées en 1972, mais elles réapparurent en 1978 et s'étendirent à de nombreuses localités jusqu'à atteindre 13,8 % du nombre total d'infections en 1983. Depuis lors, la proportion de *P. falciparum* s'est considérablement réduite pour se situer à 1,3 % en 2000 et, inversement, celle de *P. vivax* s'est accrue à 98,7 % (PAHO, 2001) avec la circulation des deux souches *P. vivax* VK210 et VK247 (Achee *et al.*, 2000). Les principaux vecteurs du paludisme au Belize sont au nombre de quatre : *An. darlingi*, *An. albimanus*, *An. vestitipennis* (Achee *et al.*, 2000) et *An. pseudopunctipennis* (Roberts *et al.*, 1993).

An. darlingi et *An. pseudopunctipennis* sont ripicoles et leurs larves se développent respectivement le long des cours d'eau et dans les mares résiduelles riches en algues filamenteuses en saison sèche ; les larves d'*An. albimanus* occupent les mares avec des amas flottants de cyanophycées ((Rejmankova *et al.*, 1993).

L'acquisition des données entomologiques, épidémiologiques, environnementales et spatiales fondamentales a permis de cibler et d'optimiser les opérations de lutte dans les villages à risque paludéen (Roberts *et al.*, 1999, 2002b).

Tableau VI. Évolution du nombre annuel de cas dans les sept États d'Amérique centrale de 1982 à 2000 (PAHO, 1994, 1996, 2001).

Pays	1982	1988	1995	2000
Belize	3 868	2 725	9 413	1 486
Costa Rica	110	1 016	4 515	1 879
El Salvador	86 202	9 095	3 362	753
Guatemala	77 375	52 561	24 178	48 213
Honduras	57 482	29 737	59 446	34 736
Nicaragua	15 601	33 047	69 444	20 381
Panama	334	1 000	730	1 036

Honduras

La situation du paludisme au Honduras fluctue depuis 1975 entre 20 000 et 75 000 cas annuels. Une chute de 32 % du nombre de cas a été enregistrée en 2000, mais elle semble, en grande partie, due à la réduction de 30 % du nombre d'examens microscopiques comparativement à 1999. Depuis 1985, la proportion de *P. falciparum* varie de 1 % à 5 % et celle de *P. vivax* de 99 % à 95 %. Des transformations écologiques très importantes sont intervenues dans ce pays au cours des trois dernières décennies. Le sud du pays (Choluteca), soumis au surpâturage et à la culture intensive de la canne à sucre et du coton, s'est réchauffé et desséché, entraînant une diminution du nombre des anophèles et une baisse de 75 % du paludisme. La population s'est déplacée alors vers le nord et a défriché la forêt pluviale du nord-est où le nombre des cas de paludisme a beaucoup augmenté (Almendares *et al.*, 1993).

Par ailleurs, une épidémie, survenue en janvier 1997 et liée à des changements d'environnement, a entraîné une forte augmentation du paludisme à *P. falciparum* au nord du pays (Colon) ; le pourcentage de positivité des lames à ce parasite s'élevait à 21 % contre 79 % à *P. vivax* (Palmer *et al.*, 1998).

L'immigration des pays limitrophes représente un facteur de risque important difficile à contrôler.

Les vecteurs majeurs sont *An. darlingi*, *An. albimanus*, *An. pseudopunctipennis* et *An. vestitipennis*.

On doit signaler les essais sur le terrain de diagnostics avec des *dipsticks* (OptiMAL® test) qui permettent de différencier les cas dus à *P. vivax* de ceux dus à *P. falciparum* (Palmer *et al.*, 1998).

Salvador

Depuis 1980, l'incidence du paludisme a considérablement diminué au Salvador, passant du pic de 95 835 cas à 86 202 cas en 1982, puis à 9 095 cas en 1988, 3 362 en 1995 et 753 cas en 2000, sur une population actuelle de 6 millions d'habitants, soit une chute de 99,2 % en vingt ans. Les activités de lutte contre le paludisme, focalisées sur les zones d'hyperendémie qui hébergent 80 % des infections du pays, ont fortement contribué à cette réduction drastique. Elles sont basées sur le renforcement de la surveillance épidémiologique et entomologique (traitements insecticides et élimination des gîtes larvaires) et le diagnostic et le traitement immédiat des cas présomptifs. Les vecteurs principaux sont *An. albimanus* et *An. pseudopunctipennis* ; quelques spécimens d'*An. darlingi* ont également été répertoriés (Manguin *et al.*, 1996a). L'incidence du paludisme dans ce pays est la plus faible d'Amérique centrale.

Le Salvador s'est rendu célèbre par la multiplicité des résistances, d'abord au DDT, puis aux organophosphorés et enfin aux carbamates (propoxur) qui sont apparues dans la plaine côtière vouée à la monoculture du coton et qui recevait jusqu'à trente traitements insecticides par an. En 1973, les populations d'*An. albimanus* étaient résistantes à tous les produits utilisables en pulvérisations intradomiciliaires (Mason et Hobbs, 1978). Ces études ont focalisé l'attention sur le rôle des traitements agricoles dans le développement des résistances chez les vecteurs (Georghiou, 1982 ; Mouchet, 1988). Les résistances n'étaient pas le seul problème rencontré au Salvador. L'habitat précaire des ouvriers saisonniers, simples huttes ouvertes à tous vents, favorisait la transmission (Rachou *et al.*, 1966) par *An. albimanus* qui pique en début de nuit. Contrairement aux zones côtières, les anophèles des collines où l'on cultivait le café, en particulier *An. pseudopunctipennis*, n'étaient pas résistants.

Nicaragua

La transmission du paludisme se produisait dans les zones rurales et autour des grandes villes de mai à décembre. Pendant la période sandiniste, de 1983 à 1987, grâce à la participation très motivée des communautés et à une surveillance accrue, il y a eu une baisse de 62 % du paludisme dans les zones qui n'étaient pas touchées par la guerre et, semble-t-il, une augmentation dans les zones de combats (Garfield *et al.*, 1987). Après la guerre, il y a eu un relâchement généralisé des mesures de lutte du fait des réductions imposées aux services de santé par l'ajustement structurel macro-économique. Les prélèvements sur lames ne se faisaient plus régulièrement et certains infirmiers et/ou collaborateurs volontaires vendaient les médicaments (Garfield, 1999).

Depuis cette période, le paludisme au Nicaragua a subi deux fortes augmentations ces vingt dernières années avec un pic à 46 000 cas en 1989 et à près de 70 000 en 1995. Depuis, la tendance est à la baisse avec 20 381 cas répertoriés en 2000 sur une population totale de 4,6 millions d'habitants. Cependant, il faut noter qu'il y a eu une réduction de 11 % des examens microscopiques en 2000, ce qui expliquerait, même partiellement, la chute de 37,5 % de l'incidence du paludisme comparativement à 1999. Des réductions de 38,2 % et 24,3 %, respectivement de *P. vivax* et *P. falciparum*, ont été enregistrées au Nicaragua et les proportions des deux espèces se situent respectivement autour de 94 % et 6 % (PAHO, 2001). La surveillance des zones à *P. falciparum* a été fortement entravée par les conflits sociaux régionaux qui entraînent des difficultés logistiques telles que l'inaccessibilité aux services de santé et le manque de ressources humaines et financières.

Les deux vecteurs principaux sont *An. albimanus* et *An. pseudopunctipennis* (Heinemann et Belkin, 1977a).

Costa Rica

C'est un des pays où l'incidence du paludisme est la plus faible d'Amérique centrale. La transmission avait presque été interrompue en 1975 (Warren *et al.*, 1975). Dans les villages de la côte Pacifique, la plus exposée, une enquête sérologique avait conclu à une prévalence presque nulle chez les sujets de moins de 15 ans.

Le paludisme représentait quelques centaines de cas dans les années 1980, mais une tendance à l'augmentation était amorcée et elle atteignait un pic à 6 951 cas en 1992. Depuis, la tendance s'est inversée avec une réduction de l'incidence de 73 % ces huit dernières années et 1 879 cas répertoriés en 2000 (PAHO, 2001). Le paludisme reste un des plus bas de la région. Diagnostics et traitements sont effectués dans les laboratoires et les centres de santé répartis dans tout le pays en un réseau décentralisé.

Les deux vecteurs principaux sont *An. albimanus* et *An. pseudopunctipennis* (Heinemann et Belkin, 1977).

Panama

L'incidence du paludisme au Panama fluctue depuis plus de vingt ans entre des valeurs allant de 125 cas (1984) à plus 1 000 cas (1986-1988, 1991 et 2000) pour une population actuelle de 2,7 millions d'habitants. Les 1 036 cas répertoriés en 2000 représentent une légère augmentation de 10 % en une année. Après l'obtention d'une forte réduction de l'incidence du paludisme depuis 1991, ce pays concentre à présent ses efforts sur les populations amérindiennes ; les facteurs culturels et les difficultés d'accessibilité aux centres de santé entravent l'efficacité du

programme national de lutte antipaludique. Les proportions de *P. vivax* et de *P. falciparum* semblent assez variables allant respectivement de 77,5 % à 98 % et de 12,5 % à 2 %, sans que soit dégagée de tendance à la hausse pour *P. falciparum*. Les vecteurs principaux sont *An. albimanus* et *An. pseudopunctipennis* (Heinemann et Belkin, 1977a).

Caraïbes

La plupart des îles des Caraïbes se sont probablement infectées lors du flux d'esclaves amenés d'Afrique de l'Ouest, mais le paludisme s'est progressivement éteint dans bon nombre d'entre elles. Dans d'autres îles, des programmes d'éradication ont éliminé cette maladie, en particulier à la Martinique et en Guadeloupe entre 1952 et 1955, à Grenade, Cariacou et Sainte-Lucie en 1962, à Trinidad et Tobago en 1965, à la Dominique et à la Jamaïque en 1966, à Porto Rico et aux îles Vierges (États-Unis) en 1970, ainsi qu'à Cuba en 1973 (Haworth *in* Wernsdorfer et McGregor, 1988). Le paludisme n'est plus endémique qu'en Haïti et en République Dominicaine.

Haïti et République Dominicaine

L'île d'Hispaniola, la première terre du Nouveau Monde découverte par Christophe Colomb, est partagée entre la République d'Haïti pour son tiers occidental et la République Dominicaine pour les deux tiers orientaux. Ce sont les deux seuls pays de la Caraïbe dans lesquels le paludisme est encore endémique. Le pourcentage de *P. falciparum* atteint 99 %, avec quelques cas sporadiques à *P. malariae* et *P. vivax*. Le vecteur majeur est *An. albimanus* ; *An. pseudopunctipennis* est très localisé.

En **Haïti**, malgré le manque de fiabilité des statistiques officielles, suite aux troubles internes, il faut constater une baisse très sérieuse du paludisme depuis 1982 où 65 000 cas avaient été déclarés. Les 18 000 cas déclarés en 1993 semblent se rapprocher de la réalité (OMS, 1999a). Le parasite quasi exclusif est *P. falciparum* et son vecteur, *An. albimanus*, est surtout localisé dans les parties basses et très arrosées de l'île ; son Is est toujours très bas (Molez *et al.*, 1998). Un autre vecteur est présent dans l'île, *An. pseudopunctipennis*, mais on ignore s'il joue un rôle épidémiologique (Molez *et al.*, 1988). Le paludisme y est en général focal ; des villages dans lesquels le pourcentage de positivité des lames (SPR = *slide positive rate*) dépasse 10 % peuvent voisiner avec des localités dans lesquelles le SPR est nul (Duverseau *et al.*, 1989 ; Kachur *et al.*, 1998), suivant les conditions environnementales. Dans une enquête faite en 1995 dans les centres de santé périphériques, le SPR était en moyenne de 4 %, variant de 5,5 % chez les adultes à 0,16 % chez les enfants de 1 à 5 ans, ce qui dénotait une quasi-absence d'immunité chez les adultes. Sur les quarante-et-une unités de santé enquêtées, six présentaient un SPR supérieur à 10 %, cinq avaient un SPR entre 5 % et 10 %, huit entre 0,1 % et 5 %, et vingt-deux n'avaient pas de sujets parasités. Il faut insister sur le fait que le SPR n'est pas représentatif de la population générale, mais seulement des sujets se présentant aux centres de santé, donc avec une tendance à la surévaluation. Les difficultés politiques d'Haïti sont une entrave aux activités normales de lutte contre le paludisme. Les données prévisionnelles de 2000 faisaient état de 17 000 cas mais, la surveillance épidémiologique étant très limitée, les données de morbidité et mortalité recueillies ne sont que partielles (PAHO, 2001). Toutefois, les pronostics très sombres, émis en 1995 par une mission de l'USAID, ne semblent pas s'être réalisés et le paludisme paraît stabilisé à un des niveaux les plus bas depuis 1945.

En **République Dominicaine**, le paludisme est contenu près de la frontière occidentale avec Haïti. Le parasite est, en grande majorité, *P. falciparum*, ce qui confirme la responsabilité du pays précédent dans son introduction. Le vecteur est *An. albimanus*. Les foyers épidémiques ont été contrôlés depuis 1985 et la tendance actuelle oscille entre 356 cas en 1990 et 1 808 cas en 1995 ; en 2000, 536 cas ont été notifiés. Cette réduction est attribuée à l'amélioration de la surveillance, à la stratification et à des interventions ciblées sur les zones touchées, ainsi qu'à la surveillance des cas importés par les travailleurs venant d'Haïti.

Cuba, Jamaïque, Porto Rico, Petites Antilles, Grenade, Trinité et Tobago

Ces différentes îles hébergent des anophèles potentiellement vecteurs mais, en l'absence de plasmodies humaines, il n'y a plus de transmission. Cependant, les cas importés représentent un risque de voir la maladie se réinstaller. *An. albimanus* se trouve dans la plupart des îles des Grandes Antilles : Porto Rico, Cuba, Jamaïque, Hispaniola, et dans les îles du nord de l'arc des Petites Antilles dont la Martinique et la Dominique. Dans les îles du sud des Petites Antilles, *An aquasalis* est signalé de la Dominique et de la Guadeloupe jusqu'à Trinidad.

En **Jamaïque**, le vecteur était *An. albimanus*, surtout abondant sur le côté sud de l'île dans les marais côtiers saumâtres où l'IP atteignait 72 % avant les aspersions d'insecticides (Muirhead-Thomson et Mercier, 1952a, b). Le parasite était surtout *P. falciparum* dans une population afro-américaine.

À **Grenade**, *An. pseudopunctipennis* et *An. aquasalis* font partie de la faune anophélienne (Manguin *et al.*, 1993).

L'île de **Trinidad** était particulièrement impaludée avec 18 000 cas en 1949 ; après les opérations d'éradication, onze cas seulement étaient signalés en 1960. La transmission était le fait d'*An. aquasalis* dans les zones côtières et d'*An. bellator* dans l'intérieur et les plantations où ce vecteur se développe dans les broméliacées (*voir plus haut*) (Faust *in* Boyd, 1949). Le mouvement de population entre la côte et les plantations entretenait un flux de paludisme entre l'intérieur et la côte. Les populations d'*An. bellator* échappant aux mesures de lutte antivectorielle, une chimioprophylaxie compléta les mesures d'éradication. Une épidémie de *P. vivax* se déclara en 1992, vingt-cinq ans après l'éradication. Les 9 cas introduits étaient dus à *An. aquasalis* à partir d'un cas importé du Venezuela (Chadee *et al.*, 1992).

En **Martinique**, Montestruc (1936) montra la localisation du paludisme autour de la baie du Lamentin et plus sporadiquement à l'est (Le Robert) et au sud (Sainte-Anne). L'IP était de 14 % au Lamentin et 15 % à Rivière Salée ; les trois espèces de *Plasmodium* y étaient présentes. En 1955, il mentionna l'utilisation de la quinine en chimioprophylaxie. Les premières opérations de pulvérisations intradomiciliaires furent entreprises dès 1951-1952. Le seul vecteur semblait être *An. aquasalis* et le paludisme disparut.

En **Guadeloupe**, les IP étaient entre 5 % et 20 % d'après Léger (1932) et le paludisme était en progression ; quatre foyers avaient été identifiés par Languillon (*in* Aldighieri, 1953) qui avait dressé une carte du paludisme en 1951, avant le début de la campagne de lutte. Une action chimioprophylactique utilisant la quinine avait été menée. Les vecteurs étaient *An. albimanus* et *An. aquasalis* en Guadeloupe et à Marie-Galante, mais Saint-Barthélemy n'était pas impaludée. La lutte antivectorielle basée sur des pulvérisations de DDT fut entreprise dans les habitations et les gîtes larvaires voisins. Le paludisme disparut entre 1952 et 1955. Un cas soi-disant autochtone, déclaré à la Guadeloupe, semble avoir été importé en 1999, probablement d'Haïti.

À **Cuba**, en 1940, une enquête basée sur l'indice splénique (Carr et Hill, 1942) montrait la faible prévalence du paludisme avec un maximum de 16 % dans la province du Camaguey ; neuf seulement des 134 municipalités avaient un indice splénique supérieur à 20 %. La faible incidence du paludisme était due à la porosité des sols, favorisant l'assèchement des gîtes larvaires. Là où le paludisme n'était pas endémique, des poussées saisonnières (fausses épidémies) et des épidémies se produisaient à intervalles irréguliers. Elles étaient d'origine anthropique. Le vecteur était *An. albimanus*. Le paludisme disparut de Cuba en 1963 après quelques cycles de pulvérisations de DDT.

À **Porto Rico**, la mortalité par paludisme de 1939 à 1943 s'étageait de 60 à 120 pour 100 000 habitants. L'éradication fut réalisée au début des années 1950, après quelques pulvérisations intradomiciliaires au DDT.

Amérique du Sud

On a proposé une division politique et linguistique des États de l'Amérique du Sud en :

- **États andins**, traversés sur une partie de leur territoire par la Cordillère des Andes. Les États du nord, Venezuela, Colombie, Équateur et Pérou, présentent une façade maritime (Atlantique pour les deux premiers, Pacifique pour les deux suivants) et une façade continentale amazonienne ; les États du Sud, souvent regroupés sous le nom de Cône sud, rassemblent la Bolivie et le Paraguay enclavés, le Chili sur la côte Pacifique, l'Argentine et l'Uruguay sur la côte Atlantique. Tous ces États sont hispanophones ;
- **Guyanes** : elles étaient ou sont des territoires sous contrôle européen ; leurs langues officielles sont l'anglais, le néerlandais et le français. Elles sont peuplées par des Afro-Américains ou des immigrants indiens ou indonésiens, à côté d'une population amérindienne clairsemée. Elles se distinguent de tous les autres pays américains par l'incidence très élevée du paludisme et souvent de *P. falciparum* ;
- **Amazonie** : elle couvre une grande partie du Brésil, qui est le centre lusophone de l'Amérique du Sud, et déborde largement sur les pays andins limitrophes.

Pays andins

Venezuela

Le Venezuela est le premier pays d'Amérique à avoir étendu la lutte antipaludique, basée sur les pulvérisations intradomiciliaires de DDT, à l'ensemble de la population. Après des succès initiaux remarquables, force fut de constater que la transmission persistait et persiste toujours dans certains foyers du nord-ouest, du nord-est et de l'Amazonie. Depuis les années 1980, le nombre de cas est passé de 4 000 au pic de 47 000 en 1990, puis suivit une tendance à la régression qui s'est stabilisée autour de 20 000 cas ; les dernières statistiques de 2000 font état de 26 049 cas (PAHO, 2001).

Dans les foyers du nord, le parasite en cause est *P. vivax* pour plus de 90 % des cas, tandis que *P. falciparum* peut atteindre 50 % et *P. malariae* 1 % dans les territoires du sud. Dans la zone amazonienne au sud du pays, où le vecteur majeur est *An. darlingi* (Gabaldon, 1965), les prévalences de *P. vivax* et de *P. falciparum* sont égales.

La faune anophélienne est particulièrement variée au Venezuela ; *An. albimanus* se trouve dans toutes les régions côtières et sub-côtières, *An. aquasalis* sur la côte du nord-est, *An. pseudopunctipennis* sur les contreforts andins (où le paludisme a souvent disparu) et *An. darlingi* dans toute la partie amazonienne du sud le long des rivières dont les eaux ne sont pas trop acides. *An. nuneztovari*, vecteur confirmé dans le nord-ouest du Venezuela, y entretenait, peut-être avec *An. oswaldoi*, un foyer réfractaire à la lutte antivectorielle. Sur 60 000 anophèles traités pour la recherche de la CSP de *P. vivax*, six spécimens étaient positifs, soit 0,019 %. Le taux d'inoculation entomologique (TIE) était de 10 piqûres/homme/an (Rubio-Palis *et al.*, 1992). Le foyer était peuplé de colons qui défrichaient la forêt et vivaient dans un habitat précaire, très ouvert, où les traitements intradomiciliaires étaient peu efficaces. *An. nuneztovari* piquait dans les maisons ou à l'extérieur, mais ne s'y reposait pas, ce qui expliquerait sa faible vulnérabilité aux traitements insecticides (Gabaldon *et al.*, 1963 ; Scorza *et al.*, 1976). Le parasite du foyer était *P. vivax*.

Dans le nord-est du pays, une ré-émergence du paludisme s'est manifestée au pied de la chaîne côtière de mai à décembre 1985 (Barrera *et al.*, 1999), après vingt ans de répit. Le vecteur était *An. aquasalis*. En 1988, suite à La Niña qui provoqua de fortes pluies, le paludisme augmenta de 36 % (Bouma et Dye, 1997) et les efforts de lutte restèrent vains.

Dans la province de Bolívar, la découverte de gisements diamantifères amena un afflux de mineurs ; une épidémie

de paludisme avec un fort pourcentage de *P. falciparum* éclata dans cette population mouvante à l'habitat précaire (Berti *et al.*, 1998). Le vecteur était *An. darlingi*.

En Amazonie vénézuélienne, on a recensé 37 900 Amérindiens dont 9 000 appartiennent aux ethnies Yanomani dont les villages s'échelonnent dans la Sierra Parima à la frontière avec le Brésil. Depuis quelques années, ces peuples sont devenus des sujets d'étude pour les ethnologues, les biologistes et, à degré moindre, les épidémiologistes. Leurs territoires traditionnels sont envahis par des chercheurs d'or, surtout brésiliens, qui menacent leur existence même, d'après MSF. *P. vivax* est présent dans la plupart des villages où il se perpétue grâce aux rechutes, disent les auteurs, mais cette condition n'est pas indispensable. Au contraire, *P. falciparum* apparaît sous forme de flambées à la suite d'importations par des étrangers au village (Laserson *et al.*, 1999a). Le paludisme est présent chez les Yanomani depuis plus d'un siècle, introduit par les chercheurs d'or ; le vecteur est *An. darlingi* mais d'autres vecteurs secondaires sont peut-être impliqués.

Au cours d'une épidémie chez les Yanomani, en novembre 1994, deux isolats de *P. falciparum* présentaient la même composition allélique des *merozoite surface proteines* (msp). Cela suggère qu'un seul génotype de *P. falciparum* était présent et demeurait constant au cours de l'infection. Une population de parasites à structure clonale, génétiquement monomorphe de *P. falciparum*, était donc responsable de l'épidémie (Laserson *et al.*, 1999b).

Les anémies ferriprives toucheraient 91 % de la population Yanomani (Perez, 1998). Les splénomégalies hyperactives avec des formes hémolytiques aiguës sont fréquentes et seraient dues à des réponses auto-immunes. On observait 44 % de splénomégalies, alors qu'il n'y avait que 3 % de porteurs de parasites (Torrès *et al.*, 2000).

En 1999, à l'est de l'État de Guyana, 51 % des souches étaient sensibles à la chloroquine et 80 % au Fansidar®. Les résistances (6 %) ne concernaient que le premier produit (Caraballo et Rodriguez-Acosta, 1999).

Des essais d'utilisation de la méthode de *quantitative buffy coat analysis* (QBC) montrèrent que la sensibilité était meilleure que la goutte épaisse pour la détection des parasites, mais elle ne différenciait pas *P. vivax* de *P. falciparum* (Bosch *et al.*, 1996).

Dans le cadre de la prévention des épidémies, le phénomène ENSO (*El Niño/Southern oscillation*) doit être pris en compte. Il se traduit par des périodes de sécheresse pendant El Niño, dans le nord de l'Amérique du Sud, suivies l'année suivante par des pluies excédentaires, surtout lorsque se manifeste La Niña. Ce phénomène est cyclique, mais irrégulier. L'alternance de sécheresse durant El Niño et d'une forte pluviométrie pendant La Niña se traduirait par une augmentation de 36 % de la mortalité par paludisme. Le risque provoqué par l'ENSO pourrait être prévu à partir des changements de température de la surface de l'océan (SSTs : *sea surface temperatures*) (Bouma et Dye, 1997), tout au moins les météorologistes l'espèrent-ils (*voir la partie* « Dynamique spatiotemporelle du paludisme »).

Colombie

Depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, la Colombie vit dans un état d'insécurité provoqué par les guérilleros et, plus récemment, les narcotrafiquants, ce qui altère la plupart des activités sociales dont la lutte antipaludique. À cela s'ajoute la colonisation anarchique de nouvelles terres, les mouvements continuels d'une main-d'œuvre à la recherche d'emplois quelquefois illégaux, les difficultés d'accès aux foyers palustres, etc., tous facteurs qui compromettent le bon déroulement des opérations de santé en zones rurales.

Le nombre annuel de cas reste à plus de 100 000, voire 180 000 (en 1991, 1992, 1995, 1997), sur une population actuelle de 40 millions d'habitants (PAHO, 2001). Les déclarations officielles sous-estiment le nombre de cas en l'absence de déclarations dans certaines régions. Le paludisme est présent dans tout le pays à l'exception des régions de haute altitude.

P. vivax, l'espèce la plus répandue dans les vallées de l'ouest andin, est à l'origine de 65 % à 70 % des cas, *P. falciparum* de 25 % à 30 %, en particulier sur la côte Pacifique et dans la jungle du sud ; *P. malariae* est anecdotique. En 2000, suite à des mouvements de populations et des changements d'environnement, de petites épidémies à *P. falciparum* ont été répertoriées dans des zones considérées comme étant à risque modéré.

De plus, il a été noté que le paludisme augmente d'environ 17 % dans les années à El Niño et de 35 % l'année suivante. La connaissance et la prédiction du phénomène El Niño pourraient être utilisées comme indicateur de poussées de paludisme comme indiqué ci-dessus.

Les vecteurs sont *An. albimanus*, localement *An. aquasalis* sur le littoral, *An. neivai* dans la forêt sur la côte Pacifique, *An. pseudopunctipennis* sur les reliefs andins, *An. nuneztovari* dans l'est du pays et *An. darlingi* en région amazonienne.

Le paludisme urbain a été peu évoqué jusqu'ici dans les Amériques. À Buenaventura, le principal port sur la côte Pacifique, le nombre de cas a augmenté de 576 en 1987 à 3 296 en 1991 (Olano *et al.*, 1997) ; il est transmis par *An. albimanus* qui constitue 90 % des captures dans les maisons ; son taux de parturité n'est que de 55 % ; l'espèce marque un pic péri- et intradomiciliaire entre 18 h et 20 h. Les gîtes de cet anophèle sont très abondants dans les excavations des mines et les bassins d'aquaculture (crevettes).

En ville, sur un échantillon de 1 380 sujets, la prévalence était de 4,4 % et baissait avec l'âge ; 93 % des cas avaient été contractés dans la ville même, le reste lors des travaux de forestage au voisinage. L'incidence variait de 1 ‰ à 3 ‰ sur l'ensemble de la ville, mais elle était de cinq à six fois plus élevée en périphérie que dans le centre. En revanche, l'API en zone rurale était de 60 ‰ à 100 ‰ (Mendez *et al.*, 2000). Cette structure centripète du paludisme urbain

est très analogue à celle des villes africaines où les espèces du complexe *An. gambiae* sont les vecteurs.

Sur la côte Pacifique, dans les régions forestières (région de Chocó), l'accent a été mis sur le rôle d'*An. neivai, Kerteszia* inféodée aux broméliacées. Ce moustique pique le soir entre 18 h et 19 h pour les jeunes femelles et à l'aube, de 5 h 30 à 6 h 30, pour les femelles âgées, que ce soit autour ou à l'intérieur des maisons (Astaiza *et al.*, 1988). Les femelles sont dotées d'une très forte longévité, puisque 1,5 % d'entre elles présentaient des traces de dix pontes, ce qui est exceptionnel. Dans le village de Charambira (près de Chocó), où le paludisme était pérenne, on avait récolté 4 720 *An. neivai* contre 5 *An. albimanus*. La recherche de CSP (circumsporozoïtes) avait montré huit infections à *P. falciparum* et une infection à *P. vivax* chez *An. neivai* (Carvajal *et al.*, 1989).

Dans un village à forte prévalence (Zubaletas), 20 % des lames recueillies étaient positives avec 73 % de *P. falciparum* et 27 % de *P. vivax*. Le nombre de cas symptomatiques n'était que de 8 % (Gautret *et al.*, 1995).

Dans une région de faible transmission et de paludisme instable, on avait pu établir une corrélation négative entre pluie et paludisme. Sur 319 sujets examinés, 8 étaient porteurs de parasites, dont 6 asymptomatiques ; les symptômes cliniques étaient très atténués du fait, d'après les auteurs, d'une certaine prémunition (Gonzales *et al.*, 1997). Les sérologies montraient un contact avec *P. falciparum* dans 90 % des cas. Le vecteur était *An. neivai* qui constituait plus de 60 % de la faune anophélienne. Durant le mois de plus forte transmission, le TIE était de quatre piqûres/homme/mois (Gonzales *et al.*, 1997).

En Amazonas, à la frontière avec le Pérou, à Arica sur le Putamayo, 8 % des fiévreux étaient positifs au paludisme ; la prévalence était peu élevée sauf chez les cultivateurs de coca (27 % de positifs). Il n'y avait pas d'*An. darlingi* et le seul vecteur potentiel était *An. oswaldoi*. Il y avait 76 % de *P. vivax* contre 24 % de *P. falciparum* (Perez *et al.*, 1999). Le paludisme était considéré comme instable mais, dans une localité voisine, à Tarapaca, la transmission était pérenne (Perez *et al.*, 1999).

Le désir d'améliorer et d'automatiser les diagnostics, souci permanent de tous les pays américains, a amené à comparer trois méthodes : la goutte épaisse (technique de référence), le QBC et la PCR. La prévalence de *P. falciparum* était de 5,8 % par goutte épaisse, de 7,3 % par QBC et de 21,8 % par PCR. Cette dernière méthode a certainement la plus grande sensibilité, notamment pour détecter les faibles parasitémies (Carrasquilla *et al.*, 2000) mais sa signification clinique est sujette à discussion.

Équateur

D'après les statistiques de l'année 2000, l'Équateur serait le pays d'Amérique du Sud (hormis les Guyanes) où l'incidence du paludisme serait la plus élevée avec 50 % de la population vivant dans les régions impaludées. Le paludisme touche trois zones éco-géographiques :

- la côte du Pacifique, où le vecteur est *An. albimanus* qui a trouvé des gîtes d'élection dans les bassins d'aquaculture de crevettes le long de la côte ;
- la plaine amazonienne, à l'est des Andes, où le vecteur est *An. darlingi* ;
- les pentes des Andes et le sud du sillon inter-andin où *An. pseudopunctipennis* transmet *P. vivax* (Reyes, 1992).

Il y a peu ou pas de cas autochtones dans les provinces andines d'altitude ; les îles Galápagos ne sont pas impaludées et n'hébergent pas d'anophèle jusqu'à maintenant.

Depuis 1982, le nombre des déclarations a beaucoup fluctué : 14 633 en 1982, 78 599 en 1984, 23 274 en 1989, 71 670 en 1990, 11 882 en 1996 et 98 598 cas en 2000 (OMS, 1999a ; PAHO, 2001). De telles variations correspondent à des biais dans les déclarations plutôt qu'à des variations réelles de l'incidence.

La détérioration de la situation du paludisme a été attribuée à l'instabilité politique avec son corollaire, le dysfonctionnement des services sanitaires. Les changements de l'environnement avec une intense déforestation ont été mis en cause, ainsi que des changements climatiques qui restent imprécis. Par exemple, de septembre 1982 à juillet 1983, El Niño a entraîné des précipitations anormalement élevées qui auraient provoqué une augmentation du nombre des cas de 14 000 à 51 000. De plus, des épidémies ont été recensées dans des zones normalement non impaludées avec une augmentation graduelle du nombre de cas et de l'étendue géographique des infections à *P. falciparum*.

Il faut rappeler que c'est à Loja, dans le sillon andin, que, au XVII^e^ siècle, le premier Européen fut traité par l'écorce de quinquina que lui avait administré un tradipraticien autochtone (Riofrio, comm. pers.).

Pérou

En 1944, le Pérou déclarait 95 000 cas de paludisme ; en 1965, après la mise en route du programme d'éradication, ce chiffre était tombé à 1 500 ; en 1988, au niveau le plus bas, 641 cas étaient déclarés dont aucun dû à *P. falciparum*. À partir de 1991, la tendance s'inversait et 140 cas de *P. falciparum* étaient signalés ; en 1996, la maladie culminait à 213 132 cas. Dans le seul département de Lloreto, en Amazonie, 128 269 cas, dont 54 280 dus à *P. falciparum*, étaient notifiés ; ils s'accompagnaient de 85 décès (Guarda *et al.*, 1999). Cette montée spectaculaire de l'incidence était d'abord due à la diminution des pulvérisations intradomiciliaires suite au bannissement du DDT, alors qu'il avait été appliqué régulièrement jusqu'en 1990, et à son remplacement, très partiel, par les pyréthrinoïdes. Étaient également incriminées les modifications des eaux de surface avec le développement de la riziculture irriguée et, enfin, le défrichement de la forêt amazonienne, appuyé par une immigration importante.

Devant cette situation, le Pérou a fourni de gros efforts de contrôle en application de la Stratégie mondiale de lutte antipaludique. Le diagnostic fut amélioré et 95 % des cas étaient confirmés microscopiquement ou par tests « *dipstick ParaSight F* » dans les situations difficiles (Forney *et al.*,

2001). Les cas furent traités par la chloroquine associée à la primaquine pour *P. vivax*, et par le Fansidar® associé à la primaquine pour ce qui concerne les cas ordinaires de *P. falciparum* ; ces médicaments étaient administrés dans 94,5 % et 92,8 % des cas respectivement. Les cas graves furent traités par la quinine ou des associations d'artésunate (ou de composés dérivés) et de méfloquine. Ces mesures se traduisirent par une baisse de 58 % de la mortalité palustre, de 69 % du nombre de cas de *P. falciparum* et de plus de 50 % de ceux de *P. vivax*.

Le paludisme est très inégalement réparti au Pérou en fonction de l'altitude, du climat et de la distribution des espèces anophéliennes. Sur la côte Pacifique, au nord de 8° sud, le paludisme est transmis par *An. albimanus* (comme en Colombie et en Équateur). Au sud de 8° sud, les précipitations se raréfient et une zone désertique suit la côte jusqu'au 30° sud au Chili. Ce désert, un des plus arides du monde, est la conséquence du courant froid de Humboldt, venu de l'Antarctique, qui longe les côtes américaines. Il empêche toute précipitation au-dessous de 600 m d'altitude. Les seules eaux de surface sont des torrents qui descendent des Andes et qui créent de véritables oasis le long de leurs parcours. Ils sont le domaine d'*An. pseudopunctipennis* qui transmet *P. vivax* depuis les pentes andines jusqu'à la mer.

Sur les pentes andines péruviennes, *An. pseudopunctipennis* aurait été rencontré jusqu'à 3 200 m d'altitude (Hackett, 1945), mais le paludisme se semble pas dépasser 2 600 m ; le seul parasite est *P. vivax*. Sur les pentes orientales des Andes, au-dessous de 1 000 m, *An. nuneztovari* a été trouvé infecté dans la région de Junin.

Mais la source de la plupart des impaludations reste la région amazonienne qui occupe 50 % du territoire péruvien. La seule province de Lloreto couvre 25 % de la surface du pays, bien qu'elle n'héberge que 3,4 % de la population nationale, soit 820 000 habitants. L'incidence dans cette province, en 1997, était de deux cas par personne et par an (Roper *et al.*, 2000). Il y avait 60 % de cas chez les hommes (chasseurs, pêcheurs, cultivateurs) contre 40 % chez les femmes plus sédentaires. La prévalence est hyperendémique, mais la population ne présente apparemment pas d'immunité. De 1994 à 1998, le taux de létalité palustre a varié de 1,3 ‰ à 1,8 ‰. La saisonnalité du paludisme est rythmée par le niveau des cours d'eau, maximal en fin de saison des pluies (janvier à juillet). Par exemple, à Padre Cocha, le niveau du Rio Nonay varie de 10 m entre l'étiage et les hautes eaux.

Les vecteurs sont *An. darlingi* qui compose 90 % de la faune anophélienne autour d'Iquitos, *An. benarrochi* (sous-groupe *Strodei*) dans l'ouest de la province de Lloreto et *An. triannulatus* dans l'est. Dans la région de Junin, sur les derniers contreforts des Andes, dans la forêt amazonienne, la recherche de sporozoïtes par dissection a permis d'incriminer, outre *An. nuneztovari* et *An. pseudopunctipennis*, vecteurs bien connus, *An. trinkae*, le plus important dans la région, *An. oswaldoi*, *An. rangeli* et une espèce proche d'*An. fluminensis* (*An.* sp. nr. *fluminensis* de la série *Arribalzagia*) (Hayes *et al.*, 1987).

Enfin, il faut rappeler le foyer hyperendémique de *P. malariae* avec une prévalence de 63 % dans le sud-est du Pérou, chez des Amérindiens très isolés du groupe Campas (Sulzer *et al.*, 1975). Dans l'environnement, les singes étaient parasités par *P. brasilianum* qui était alors considéré comme différent de *P. malariae*.

Bolivie

Ce grand pays de plus d'un million de km^2 n'est peuplé que de 7,9 millions d'habitants, une des densités les plus faibles (7,3 habitants/km^2) d'Amérique du Sud. Adossée à la Cordillère des Andes occidentales, la Bolivie n'a pas d'accès à la mer.

Trois zones écologiques, définies par leur altitude, s'étagent de 200 à plus de 5 000 m :

- l'Altiplano est un haut plateau de 3 500 à 4 500 m d'altitude, surplombé à l'est et à l'ouest par les Cordillères occidentale et orientale qui culminent à plus de 5 000 m. Le nord du plateau est occupé par le lac Titicaca et le sud par des « *salars* », lacs salés plus ou moins asséchés. Cette région est le centre historique du pays qui hébergeait près des deux tiers de la population (Aymara, Quechua et Hispaniques plus ou moins métissés). Il tirait une grande partie de ses ressources de l'exploitation des mines métalliques d'argent, étain, platine, tungstène, etc. San Luis de Potosi fut, au XVII^e siècle, une des plus grandes villes du monde. La fermeture graduelle des mines, à partir de 1970, a provoqué un exode de la population vers les terres basses ; elle est alors entrée en contact avec les maladies tropicales, paludisme et leishmaniose, qui n'existaient pas en altitude ;
- le piémont et les hautes vallées andines, seules voies de pénétration dans le massif montagneux, situées respectivement entre 500 et 1 200 m, puis entre 1 200 et 3 000 m, constituent une strate intermédiaire dans laquelle faune et flore présentent une remarquable biodiversité et dont l'inventaire est loin d'être terminé. Cette zone est marquée par le contraste entre les *talwegs* où se développe *An. pseudopunctipennis*, surtout en saison sèche, et les pentes couvertes de champs de coca ;
- la plaine entre 500 et 200 m est le domaine de la forêt amazonienne au nord (départements du Pando et du Beni) d'une exceptionnelle richesse faunistique et floristique ; au sud, sur le bassin du haut Paraná, les paysages sont plus contrastés et la végétation a souvent une allure savanicole ; les marais et les savanes, périodiquement inondés, couvrent de grandes parties des départements de Santa Cruz et de Tarija. Le vecteur principal, sinon exclusif au sud-est, est *An. darlingi*.

En 1955 (Villaroel, comm. pers., 1999), le paludisme sévissait dans les plaines, le piémont et les hautes vallées andines jusqu'à 2 700 m. À Cochabamba, à 2 600 m, des épidémies sévères à *P. falciparum* sévirent en 1930, 1936, 1941 et 1946. Dans les vallées « chaudes », entre 1 000 et 2 500 m, dans les Yungas de la Paz et d'Iquiziti, le

Chiaparé, la vallée de Mizqué, le Rio Chico, la forte mortalité infantile était rendue responsable de la dépopulation des terres, autrefois florissantes (Moscoso Carrasco, 1963). La morbidité palustre était de 820 ‰ et la mortalité de 35 pour 100 000. Les vecteurs impliqués étaient *An. darlingi*, au-dessous de 500 m et *An. pseudopunctipennis* au-dessus de cette altitude.

En 1956-1957, lors de la période de pré-éradication, des sondages à travers l'ensemble du pays faisaient ressortir une prévalence de 6 % sur plus de 25 000 sujets examinés. Pour l'ensemble de la Bolivie, les parasites se répartissaient comme suit : 65 % *P. vivax*, 23 % *P. falciparum*, 12 % *P. malariae* (Moscoso Carrasco, 1963). *P. falciparum* était cantonné au Bassin amazonien, bien que sa présence fût signalée à Cochabamba, et *P. vivax* occupait toute la zone impaludée, en particulier les sites d'altitude.

De 1963 à 1975, la morbidité était descendue à 1 ou 2 cas pour 1 000 habitants ; ces cas résiduels étaient dus aux mouvements très importants de colonisation de nouvelles terres, suite aux changements des pôles de l'activité économique (de minière à agricole). Depuis cette date, il semble que le nombre de cas reste stationnaire, entre 10 000 et 2 000, suivant les opérations de lutte (Villaroel, comm. pers.).

En 1990, il y a eu toutefois une petite épidémie de *P. vivax* à Arque, à 2 700 m d'altitude, près de Cochabamba, suite à un cas introduit. En 1992, alors que le pays était censé être protégé, dans huit villages autour de Camiri (département de Santa Cruz), les IP étaient de 1,59 % en saison sèche et de 25 % en fin de saison des pluies ; le seul parasite était *P. vivax* (Cancrini *et al.*, 1992). En 1997 et 1999, de nombreux cas de *P. vivax* furent observés à Pazuela, dans les Yungas d'Inquiziti, à 1 800 m (Villaroel, comm. pers.). Ces derniers exemples montrent la vulnérabilité des vallées andines au paludisme.

Après la mise en place du plan d'éradication, dans les années 1960, le paludisme disparut des Yungas et diminua considérablement dans les plaines basses. À partir de 1982, le paludisme reprit sa progression jusqu'en 1997 (OMS, 1999a), suite à la diminution des pulvérisations domiciliaires et à la colonisation des terres basses. Depuis les trois dernières années, une diminution importante du nombre de cas confirmés et de l'IP annuel a été relevée avec des valeurs respectives qui sont passées de 73 764 cas en 1998 à 31 468 cas en 2000. Le nombre des déclarations diminua de 60 % après la mise en application de la Stratégie mondiale de lutte antipaludique ; les traitements intradomiciliaires continuent dans les foyers à risque.

Cône Sud

On réunit sous ce nom les États du sud du continent américain : Chili, Argentine, Paraguay et Uruguay (avec parfois la Bolivie).

Chili

Le Chili marque la limite sud du paludisme à l'ouest des Andes ; la zone endémique était limitée à la région d'Arica, 19e parallèle sud, à la frontière avec le Pérou. Dans cette région du désert de l'Atacama, les gîtes larvaires à *An. pseudopunctipennis* sont limités aux bords des ruisseaux qui descendent des Andes, en particulier le Rio Lluta et secondairement le Rio Azapa, qui forment de véritables oasis tout le long de leur parcours jusqu'à la mer (Manguin *et al.*, 1996b). La lutte antipaludique, basée sur le traitement et la prophylaxie des cas (quinine) ainsi que sur la lutte antilarvaire, débuta en 1937. Dès sa commercialisation, le DDT fut utilisé et mit un point final au paludisme dès le début des années 1950 (Reyes, 1999).

Argentine

L'Argentine marque la limite sud du paludisme à l'est des Andes, à hauteur de Cordoba, sur le 32e parallèle sud. Il faut remarquer qu'à l'ouest des Andes, la limite du paludisme au Chili est beaucoup plus septentrionale.

Le paludisme était endémique dans le nord-ouest (provinces de Salta et de Jujuy) dans le prolongement des foyers boliviens de Tarija et dans le nord-est (Missiones). Dans cette dernière région, la résurgence du paludisme est due au retour d'*An. darlingi*. Les migrants boliviens constitueraient un facteur de risque, très contestable, pour les provinces du nord.

Dans un pays que beaucoup considéraient comme « éradiqué », le nombre de cas, principalement dus à *P. vivax*, reste très bas avec un maximum de 2 000 en 1986 et 1996, suivi d'une forte baisse à 500-600 cas depuis 1997. En 2000, sur les 484 cas répertoriés, 80 % étaient importés (PAHO, 2001).

Du fait de sa position aux limites latitudinale (Cordoba) et altitudinale du paludisme, l'Argentine est très concernée par l'impact éventuel que pourraient avoir les changements climatiques sur la distribution et l'abondance des vecteurs, et donc sur le paludisme ; des simulations avaient été proposées en 1993 (Burgos *et al.*, 1994a). En 2002, il n'y a pas d'évidence qu'elles se soient vérifiées ou soient en voie de se vérifier.

Paraguay

Le Paraguay, État enclavé, est en revanche considéré comme endémique dans sa totalité. Environ 3,2 millions de personnes (57,9 %) vivent dans des zones à risque de transmission de paludisme dont 1,3 million dans des régions à risque élevé (23,5 %). Les populations les plus affectées appartiennent au groupe Guarani qui souffre de l'inaccessibilité aux services de santé. Le nombre de cas se situe au-dessous de 1 000 par an, à l'exception d'une poussée à 5 200 cas, tous dus à *P. vivax*, en 1999. Le seul vecteur signalé est *An. darlingi*. Ce pays fait figure de zone de transition entre les États andins (Bolivie et Argentine) et le Brésil.

Uruguay

L'Uruguay n'est pas considéré comme une terre impaludée et tous les cas signalés ont été importés.

Bouclier des Guyanes

Les Guyanes, qui comprennent le Guyana* (ex-Guyane-Britannique), le Surinam (ex-Guyane-Hollandaise) et la Guyane française (département d'outre-mer), sont les trois pays d'Amérique où le paludisme présente ses plus hautes incidences, supérieures à 500 ‰ en Guyana et à 700 ‰ sur le bassin de l'Oyapock en Guyane française (*Tableau VII*).

Ces trois pays sont géographiquement situés sur le bouclier des Guyanes qui correspond à un affleurement du socle précambrien de l'ancien Gondwana, comme le bouclier de Goyas au Brésil ; il contraste avec le bassin de l'Amazone, d'origine alluvionnaire récente. Ces terres « anciennes » des Guyanes, en majorité recouvertes de forêts, recèlent une flore et une faune d'une biodiversité remarquable. Le vecteur majeur, omniprésent le long des cours d'eau et dans les parties boisées de la plaine côtière, est *An. darlingi* ; dans les eaux saumâtres de la côte, *An. aquasalis* est un vecteur peu performant malgré les énormes densités qu'il peut atteindre. *An. nuneztovari*, présent partout et extrêmement abondant dans les retenues des barrages, comme à Brokopondo au Surinam, n'est pas vecteur dans cette partie de l'Amérique du Sud (Panday, 1977).

Les populations se concentrent sur les bandes côtières, alors que l'intérieur des terres est presque vide. Les populations se composent de :

- Amérindiens, minoritaires, concentrés (ou repoussés) dans l'intérieur des terres, le long des fleuves et dans quelques enclaves côtières ;
- Afro-Américains, descendants d'esclaves, qui occupent surtout les zones côtières et les cours inférieurs des fleuves où se trouvent les plantations ; ils sont, soit revenus à leurs coutumes tribales, notamment pour les Boni en Guyane française et les Djukas le long du Maroni au Surinam et en Guyane française (aussi dénommés Noirs « marrons »), soit installés dans les régions côtières et souvent métissés avec les Caucasiens, formant une population, faussement dénommée « créole » ;
- Asiatiques, Indiens et Indonésiens, amenés comme main-d'œuvre en Guyana et au Surinam à la fin du XVIII^e^ et au XIX^e^ siècle ;
- quelques migrants plus récents, comme les Hmongs du Laos, installés en Guyane française. Ils ont gardé de leurs anciens colonisateurs l'organisation des services de santé, et plus précisément de la lutte antipaludique.

Ce *melting pot* se traduit dans la répartition des parasites ; *P. falciparum* est le parasite dominant chez les Afro-Américains, presque exclusif le long du Maroni ; au contraire, *P. vivax* touche surtout les Amérindiens et les émigrés d'origine asiatique.

Guyana

L'ex-Guyane-Britannique, maintenant le Guyana*, membre du Commonwealth, est le plus grand État des Guyanes et le plus peuplé (215 000 habitants en 1999 contre 70 000 en 1970) (*Tableau I*). Les Indiens (d'Inde) et les Afro-Américains s'y disputent le pouvoir. Ces deux groupes vivent surtout dans les régions côtières où 90 % des habitants sont concentrés sur 18 % du territoire. L'intérieur est peu peuplé ; une jungle épaisse et la grande forêt couvrent l'essentiel du territoire.

En 1945, alors qu'il était sous administration britannique, ce territoire fut l'un des premiers à entreprendre la lutte antipaludique. Son succès, très médiatisé, fut rapide ; dès 1951, non seulement le paludisme, mais aussi son vecteur, *An. darlingi*, disparurent des régions côtières (Giglioli, 1951). Mais, en 1963, une petite épidémie se manifesta aux environs de Georgetown ; le vecteur était *An. aquasalis* (Lobel *et al.*, 1977), naguère négligeable, qui avait été contraint à une anthropophilie quasi obligatoire lors de la disparition de son hôte préférentiel, le buffle, suite à la mécanisation de la riziculture (Giglioli, 1963).

Cependant, la transmission persistait encore chez les Amérindiens dans les savanes de Rupununi à l'intérieur du pays, région très peu peuplée. Elle était assurée par *An. darlingi*, au comportement exophile du fait de l'habitat ouvert qui empêche, de surcroît, tout traitement domiciliaire. De plus, dans les régions très pluvieuses de l'ouest, *An. bellator*, anophèle bromélicole, aurait été à l'origine de petits foyers (Charles, 1959).

En 1977, une enquête séro-épidémiologique, basée sur deux passages à un an d'intervalle, montrait l'absence de transmission ; le paludisme avait disparu de l'intérieur des terres suite à l'élimination des foyers côtiers (Lobel *et al.*, 1977).

Tableau VII. Évolution du nombre de cas de paludisme dans les Guyanes de 1963 à 2000.

Pays	1963	1968	1973	1978	1983	1988	1993	1995	2000
Guyana	476	61	42	927	2 102	35 470	33 172	59 311	24 018
Surinam	716	1 555	1 948	876	1 943	2 691	4 704	6 606	12 321
Guyane française	70	50	484	266	1 051	3 188	3 974	4 711	3 416

* Suivant les auteurs, on voit utiliser le terme de Guiana ou Guyana pour désigner l'ancienne Guyane-Britannique. Depuis 1970, le terme officiel est « République Coopérative de Guyana » (Anonyme, 1999 ; *État du Monde*, 2000).

À partir de 1980, le paludisme reparut avec, d'abord, des cas de *P. vivax* signalés sur la côte et impliquant *An. darlingi* dans une région assainie depuis plus de vingt ans (Rambajan, 1984), suivi du retour en force de *P. falciparum* (Rambajan, 1994). L'API passait de 260 ‰ en 1986 à 776 ‰ en 1991 et à plus de 1 000 ‰ à la fin de la décennie. Le nombre de cas augmentait de 927 en 1978 à 3 200 en 1980, puis passait à 7 900 en 1985, à 16 388 l'année suivante et à 35 470 en 1988. Cette remontée du paludisme s'est poursuivie jusqu'en 1995 avec 59 311 cas, puis le nombre de cas est redescendu à 24 018 en 2000 (PAHO, 2001). Le développement de la résistance à la chloroquine, introduite à partir du Brésil avec la mobilité des populations, n'explique pas une dégradation aussi rapide et profonde de la situation. La réduction des opérations de lutte en porte la plus grande part de responsabilité.

Deux agents pathogènes se partagent la totalité des infections palustres, *P. falciparum* et *P. vivax*. Jusqu'en 1985, les proportions de *P. vivax* étaient supérieures (70 %) à celles de *P. falciparum* (30 %) mais, de 1986 à nos jours, le nombre de cas dus à *P. vivax* et à *P. falciparum* est devenu à peu près identique. Aucun *P. malariae* n'a été signalé.

Surinam

Depuis 1980, le Surinam, ex-Guyane-Hollandaise, a traversé une longue période d'instabilité politique et sociale. Les dispensaires le long du Maroni, par exemple, étaient périodiquement fermés et la population, surtout des Djukas, venait se faire soigner en Guyane française. Aussi, les statistiques sanitaires ne doivent-elles être considérées qu'avec réserve.

Le principal vecteur est *An. darlingi* (Rozendaal, 1987, 1990 ; Hudson, 1984), abondant le long de toutes les rivières ; sur les bords du Maroni, il représentait 85 % des anophèles, alors qu'en forêt intérieure, le long des petits cours d'eau, il n'en représentait que 20 % contre 63 % d'*An. nuneztovari* et un faible pourcentage d'*An. oswaldoi*. À la suite de la construction du barrage de Brokopondo, *An. nuneztovari*, présent dans tout le pays, a été envisagé comme vecteur d'autant plus que c'était la seule espèce présente lors d'une épidémie à *P. falciparum* en 1976 chez les Amérindiens (Panday, 1977, 1980), mais son rôle n'a pas été confirmé, pas plus que ceux d'*An. aquasalis* sur la côte et d'*An. oswaldoi* en forêt (Panday, 1980).

Entre 1985 et 1990, le nombre de cas tournait autour de 1 600 ; en 1996, il était de 18 800, puis est descendu et s'est stabilisé autour de 12 000 en 1997 (PAHO, 2001). Les guerres civiles qui ravagent le pays depuis plus de dix ans ne facilitent ni les traitements antipaludiques, ni l'établissement de statistiques sanitaires, de ce fait, très aléatoires. *P. falciparum* est le parasite très largement dominant, en particulier chez les Djukas, groupe afro-américain, variant de 72 % (1996) à 99 % (1992 et 1993) de l'ensemble des parasites. De très fortes poussées de paludisme se sont manifestées en 1978-1980, chez les Djukas du Maroni, considérées peut-être à tort comme des épidémies (Rozendaal, 1992).

Le pourcentage de *P. vivax*, qui atteint surtout les Amérindiens de la forêt et les émigrés asiatiques de la côte (Rozendaal, 1987), ne dépasserait guère 20 % actuellement. *P. malariae* est peu représenté (< 6 %).

Guyane française

C'est le seul département français d'outre-mer dans lequel le paludisme est endémique et où il persiste malgré une lutte antivectorielle opérationnelle et une prise en charge de tous les cas, d'où la très faible mortalité. Parmi les 4 000 cas déclarés chaque année, deux décès en 1986 et 1989, moins de cinq par an de 1991 à 2001, ont été à déplorer. En 1986, par exemple, les deux décès enregistrés concernaient des marginaux qui avaient refusé les soins. En 1997, Hommel *et al.* retraçaient le cursus de 71 cas sévères au cours des quinze dernières années, dont beaucoup importés d'Haïti. Ces chiffres semblent toutefois très élevés d'après les praticiens locaux.

La Guyane française a une faible densité de 1,8 habitants/km^2, bien que l'immigration ait amené son doublement au cours des quinze dernières années. La population est concentrée, pour plus de 80 %, dans la bande côtière. Les Amérindiens, bien qu'en progression démographique, sont moins de 5 000 le long de l'Oyapock, à la frontière brésilienne, de la Litani (haut Maroni) à la frontière avec le Surinam et dans quelques bourgades de la côte. Des Noirs dits « marrons » (Boni et Djukas), fuyant autrefois l'esclavage, ont repris une vie semi-tribale le long du Maroni. Les « créoles », fortement métissés, occupent la zone côtière mais les immigrations récentes de Surinamiens, d'Haïtiens, de Brésiliens, de Laotiens (Hmongs) et de Métropolitains ont créé un mélange ethnique, surtout autour des pôles d'attraction de Cayenne et de Kourou.

Comme dans toutes les Guyanes, deux écorégions se succèdent ; la grande forêt primaire sempervirente, secondarisée le long des fleuves et sur ses bordures orientales, et la bande côtière, la plus peuplée, où se succèdent savanes plus ou moins marécageuses et anthropisées, et mangrove. Hormis quelques élevages dans les savanes côtières, l'agriculture se borne aux plantes vivrières à usage domestique.

À la fin des années 1950, on avait considéré le paludisme comme éradiqué en Guyane (Floch et Lajudie, 1946), suite aux pulvérisations intradomiciliaires de DDT ; on peut douter de l'efficacité de ces traitements dans des habitations amérindiennes qui n'ont pas de murs.

La répartition actuelle du paludisme est très discontinue. En 1989, on distinguait en Guyane trois types de foyers (Mouchet *et al.*, 1989) :

- les foyers amérindiens le long de l'Oyapock à la frontière du Brésil, et du Litani (haut Maroni) à la frontière du Surinam ; l'incidence annuelle était de 300 ‰ à 900 ‰, suivant les villages et les quartiers, avec 1,5 accès par personne et par an, autour de Saint-George, par exemple.

En général, 65 % des cas étaient dus à *P. falciparum* et 35 % à *P. vivax* ;
- les foyers du Maroni, à Maripasoula et en aval, peuplés de « Noirs marrons » (Boni et Djukas), où le seul parasite était *P. falciparum* ; les mouvements continuels de la population avec le Surinam, de part et d'autre du fleuve, ne permettaient pas de calculer l'incidence, et la prévalence parasitaire était de 3 % (d'après une seule enquête) ;
- les foyers côtiers, autrefois méso-endémiques, ont disparu (Floch et Lajudie, 1946) à l'exception de l'île de Cayenne où persiste une transmission, surtout due aux migrants haïtiens et brésiliens. Une petite épidémie de *P. vivax* se produisit dans le village de Hmongs laotiens, en 1987, touchant un tiers de la population (Mouchet *et al.*, 1989).

Le seul vecteur est *An. darlingi* (Pajot *et al.*, 1977). Dans la zone côtière halophile, *An. aquasalis* est très abondant et représente une nuisance sérieuse pour l'homme, mais sa faible espérance de vie ne permet guère de l'envisager comme un vecteur (Silvain et Pajot, 1981). *An. (K.) neivai* a été soupçonné de transmission, sans preuve décisive, dans un village amérindien (Pajot *et al.*, 1978).

Les aspersions de DDT, auxquelles les punaises de lit étaient résistantes, ont été remplacées par des traitements aux pyréthrinoïdes. Mais les Bonis du Maroni acceptent mal les traitements de leurs maisons, pourtant rudimentaires, et les habitations des Amérindiens n'ont toujours pas de murs.

Entre 1991 et 2001, le nombre des cas s'est stabilisé entre 3 000 et 4 700 (PAHO, 2001). Le pourcentage de *P. vivax* a chuté de 51 % à 19 % et *P. falciparum* est, de ce fait, le parasite dominant.

La recherche de *P. brasilianum* chez les singes, par examen microscopique et par PCR, a révélé sa présence chez *Alouatta seniculus, Saguinus midas, Pithecia pithecia* et *Ateles paniscus*. L'examen de sang et la PCR révèlent des taux de positivité respectivement de 5,6 % et 11 %. La présence de *P. malariae* est rare dans la population humaine (< 5 %) et le passage des parasites simiens à l'homme (s'il se produit) ne pourrait être que très discret (Fondeur *et al.*, 2000).

Brésil - Amazonie

Au total, 99,7 % des cas du Brésil concernent la région amazonienne et 74 % des cas sont concentrés dans trois des neuf États de cette région (Rondônia, Mato Grosso et Pará) (*Figure 14*). Le nombre de cas annuels, recensés depuis 1985, oscille entre 400 000 et plus de 600 000 (*Tableau VIII*), majoritairement dus à *P. vivax* (80 %), puis à *P. falciparum* (20 %), et sporadiquement à *P. malariae* (0,1 %). La situation du paludisme au Brésil est très hétérogène et sous l'influence de nombreux facteurs que nous tentons d'énumérer ci-après.

Migrations et changements épidémiologiques récents

En 1940, le nombre de cas de paludisme au Brésil était estimé entre 4 et 5 millions pour une population de 55 millions d'habitants, soit près de 10 %. Après la mise en place du programme d'éradication, le nombre de cas ne cessa de diminuer et, en 1970, 54 600 cas seulement étaient recensés (OMS, 1988) ; hors de l'Amazonie, la maladie semblait éradiquée (SUCAM, 1970). Avec l'ouverture des routes transamazoniennes à partir de 1975, et la mise en valeur des terres naguère boisées, ainsi que la recherche de l'or, le paludisme entama une courbe ascendante avec 614 430 cas en 1990. Depuis lors, le nombre de cas a diminué à 392 000 en 1997 (OMS,1999a) ; il faut souligner que, depuis 1995, les migrations vers les terres de coloni-



Figure 14. Régions brésiliennes avec de forts taux de transmission du paludisme en 1985 (d'après Marquès, 1987).

Tableau VIII. Nombre de cas de paludisme dans la région légale de l'Amazone en 1983 (Marquès, 1986).

Unité administrative	Nombre de cas	Proportion de cas autochtones (%)
Rondônia	168 690	96
Mato Grosso	128 832	63
Pará	113 649	76
Maranhão	37 889	48
Roraima	15 830	96
Amazonas	11 198	63
Acre	10 120	70
Amapá	7 460	98
Tocantins	6 928	39
Reste du Brésil	14 859	7
Total en 1983	515 455	

sation s'étaient sérieusement ralenties à la suite d'échecs économiques.

Pendant la période 1980-1995, 99 % des cas avaient été contractés dans la « région légale de l'Amazone » (États d'Amazonas, Rondônia, Acre, Pará, Roraima, Amapá, Mato Grosso et, *pro parte*, Maranhão et Goiás). En 1984, 41 % des cas venaient des régions de colonisation agricole du Rondônia et 35 % des mines d'or du Pará (Tauil, 1986). Il faut insister sur la distribution focale des cas. Sur 483 municipalités, 78 (soit 17 %) hébergeaient 81 % des cas.

Dans l'État de Pará, les mines d'or de São Félix do Xingu déclaraient 3 000 cas sur les 112 000 de l'État. Dans l'État du Rondônia, le projet d'Ariquemes fournissait 34 % des patients. La dénomination de foyer hyperendémique était exagérée car la prévalence était inférieure à 25 % (Marquès, 1986).

Les mineurs étaient peu affectés par le paludisme car les exploitants leur distribuaient de la chloroquine ou d'autres antipaludiques. Mais les fermiers, très pauvres, souvent isolés, avaient un accès aux soins très aléatoire et ils étaient très affectés pendant les défrichements et les récoltes. Le paludisme n'avait jamais diminué le flux migratoire, son impact était donc très limité dans ce phénomène social et économique. Les migrants, de retour dans leurs États d'origine, diffusaient les parasites dont ils étaient porteurs (Marquès, 1987). Alors que 14 000 cas étaient observés hors de l'Amazonie en 1985, 13 000 provenaient précisément d'Amazonie. Il pouvait même se former des foyers secondaires de transmission (vingt-six foyers dans six États en 1985) (*Figure 15*).

Paludisme chez les Amérindiens

Il y a peu d'information sur les tribus indiennes de la forêt. Dans le nord de l'État d'Amazonas, quatre groupes ethniques ont été étudiés. L'incidence du paludisme y était très faible et la parasitémie était en moyenne de 0,2 %. Les quatre groupes (Arana, Parakana, Asurini et Metuktine) avaient un haut niveau d'anticorps (AC) antisporozoïtiques (90 % des Asurini et tous les adultes Metuktine). Les singes étaient à plus de 50 % positifs à *P. brasilianum* ; dans les villages, ils sont considérés comme animaux de compagnie et pourraient représenter des réservoirs du parasite. Sur 755 spécimens d'*An. darlingi* pris dans les camps, trois étaient positifs pour *P. brasilianum-P. malariae* et un pour *P. falciparum* (Arruda *et al.*, 1989). Dans la réserve de Vale de Javari, à l'extrême ouest de l'État d'Amazonas, peuplé de 3 000 habitants, une épidémie éclata en 1993 ; l'incidence fut de 98,9 ‰. En 1994, la prévalence grimpa de 4,5 % à 25 %. Seul *P. falciparum* était impliqué, il aurait pu être introduit par les prospecteurs (Sampaio *et al.*, 1996).

Dans les villages riverains du Rio Machado, dans le Rondônia où la majorité des habitants étaient nés sur place, Alves *et al.* (2002) ont détecté par PCR et par microscopie un nombre très important de porteurs asymptomatiques, 49,5 % de porteurs de *P. vivax* et 10 % de porteurs de *P. falciparum*. Ces porteurs constituent des sources permanentes de réinfection pour les migrants.

Le groupe Yanomani, de la Sierra Parima, dont le territoire est à cheval sur le Brésil et le Venezuela, a déjà été évoqué à propos de ce dernier pays. À l'hôpital de Boa Vista, à la Casa del Indio, le paludisme était considéré comme la maladie qui faisait le plus de victimes avec 15 cas sur 495 patients en 1987, 65 cas en 1988 et 74 cas en 1989, et 23 % de décès dans les paludismes graves. Les malades vivaient, pour la plupart, au voisinage des chercheurs d'or (Pithan *et al.*, 1991). D'après Veeken (1993), c'est effectivement la pénétration des mineurs qui constituerait le plus grand risque pour ce groupe ethnique, malgré tout l'appui médical que leur apporte MSF.

Paludisme des primates

Le paludisme des primates revêt une importance particulière en Amérique du Sud, et au Brésil en particulier, puisque deux espèces, *P. brasilianum* et *P. simium*, sont transmissibles à l'homme. Le premier parasite est une espèce proche de *P. malariae* et, pour beaucoup d'auteurs, il s'agirait de la même espèce qu'ils désignent sous le nom de *P. brasilianum-P. malariae*. L'autre cas de ressemblance concerne *P. simium* et *P. vivax* ; il est moins fréquent que le cas précédent et l'identité des deux espèces est quelquefois discutée (Deane *et al.*, 1966).

Dans les forêts sub-côtières de l'État de Sao Paulo, le paludisme simien est enzootique chez certaines espèces de primates, en particulier les singes hurleurs (*Alouatta fusca*), dont près de 60 % étaient infectés au parc floral de Cantareira. Sont également parasités les capucins (*Cebus apella*), les marmousets (*Callithris anita*) et les *Callicebus personatus*. Le vecteur était *An. cruzii* avec un Is de 2 % (en l'absence d'humain). Ces anophèles acrodendrophiles (vivant dans les sommets des arbres) ont de fréquents échanges avec le sol et peuvent transmettre les parasites du singe à l'homme. *P. brasilianum* est le plus fréquent, mais *P. simium* est également présent (Deane *et al.*, 1966). Dans les forêts côtières, souvent réduites à des bosquets, des États d'Espirito Santo, de Santa Catarina et du Rio Grande do Sul, le paludisme simien se manifeste également chez les singes hurleurs. La présence d'habitations voisines se traduit par des infections humaines. Comme les vecteurs (en particulier *An. cruzii*) attaquent surtout au crépuscule, la population évite ces îlots boisés (Deane *et al.*, 1984).

Dans le nord de l'Amazonie et au Rondônia, les singes *Saimiri ustus* et *Ateles paniscus* hébergent surtout *P. simium* (jusqu'à 8 %). Les vecteurs seraient des sous-genres, d'une part, *Nyssorhynchus* avec *An. nuneztovari*, *An. oswaldoi* et *An. triannulatus*, et, d'autre part, *Anopheles*, série *Arribalzagia*, avec *An. shannoni* et les trois espèces jumelles, *An. mediopunctatus*, *An. forattinii et An. costai* (Sallum *et al.*, 1999 ; Wilkerson et Sallum, 1999). Le principal vecteur humain, *An. darlingi*, fréquente peu la forêt et serait peu impliqué (Lourenço de Oliveira et Luz, 1996 ; Lourenço de Oliveira et Deane, 1995). .

Dans l'État de Santa Catarina, la présence de *P. simium* a été observée à la fois chez les primates (surtout les singes

hurleurs) et les anophèles du sous-genre *Kerteszia* (Deane *et al.*, 1966).

L'attractivité des singes pour les anophèles dépend de leur poids corporel et de la taille des dortoirs, donc du volume d'odeurs émises (Davies *et al.*, 1991)

Épidémiologie régionale

Les opérations de lutte antipaludique organisées depuis 1950, puis les grands mouvements migratoires de 1970 à 1995, ont profondément modifié la cartographie du paludisme. Actuellement, 90 % des cas sont notifiés dans la région légale de l'Amazone ou en sont issus. Mais dans cette super-région, qui couvre plus de la moitié de la superficie du Brésil, les États sont diversement concernés.

Le **Rondônia**, État de 238 512 km^2, est celui qui a reçu le plus d'immigrants et sa population a été multipliée par dix entre 1970 et 1992 ; elle est composée de 66 % d'immigrants. Dans les années 1980, plus de 50 % des cas de paludisme déclarés au Brésil y avaient été recensés. Depuis 1990, le mouvement migratoire s'est stabilisé mais, en

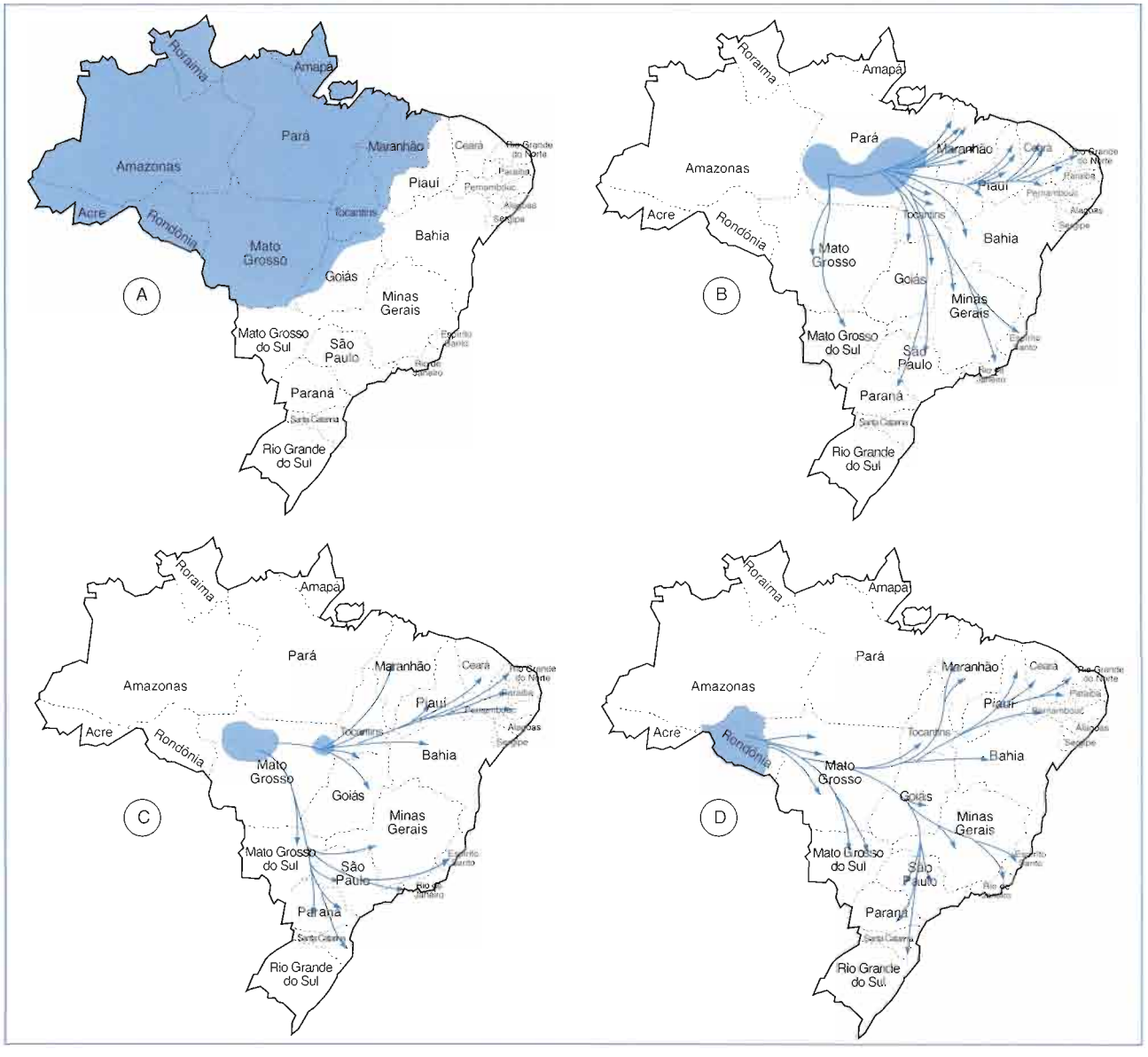


Figure 15. *Les mouvements migratoires du Brésil de 1980 à 1995 (d'après Marquès, 1987).*
A. *Amazonie* versus *le reste du Brésil*. **B**. *Migrations dans l'État de Pará*.
C. *Migrations dans le Mato Grosso*. **D**. *Migrations dans le Rondônia*.

1992, l'incidence était toujours élevée, 111 ‰ (Camargo *et al.*, 1994, 1996, 1999).

Avant 1970, la population était concentrée par petits groupes isolés, très sédentaires, vivant le long des rivières de la pêche, de la cueillette et de quelques cultures. Sur le Rio Madeira, une étude de ces populations riveraines à Portuchuelo montrait un fort impact du paludisme avec une incidence parasitaire annuelle (API) de 292 ‰, soit trois fois plus que pour l'ensemble du Rondônia. Le parasite dominant était *P. vivax* (66 %). La population, composée en majorité de sujets nés sur place, présentait une certaine immunité. La prévalence la plus élevée était observée chez les enfants de moins de 16 ans (1,9 %) et surtout les nouveau-nés (6,8 %). La transmission était pérenne et le paludisme stable*. La transmission se faisait dans ou autour des habitations par *An. darlingi*, mais l'intervention d'autres espèces plus exophiles n'était pas exclue. Ces villages constituaient des sources permanentes d'infection pour les migrants (Camargo *et al.*, 1999).

Dans les zones de colonisation agricole, le long des grands axes routiers, le paludisme était hypo-endémique et instable, présentant une poussée saisonnière annuelle (improprement dénommée « épidémie ») en saison sèche, due à *An. darlingi*. Pendant les trois premières années après leur installation, les colons vivaient dans des abris de fortune, où ils étaient très exposés aux anophèles. Ce paludisme pionnier concernait surtout les hommes (70 % à 85 %) travaillant à l'extérieur. L'incidence annuelle était de 130 ‰ à 140 ‰ ; la prévalence augmentait avec l'âge : 1,5 % chez les moins de 1 an, 6,5 % chez les adultes de 16 à 40 ans. En plus d'*An. darlingi*, le rôle des vecteurs exophiles comme *An. oswaldoi* ou *An. triannulatus* était toujours évoqué (Camargo *et al.*, 1996).

Après cette phase pionnière, les colons qui décidaient de rester s'installaient, soit dans des fermes isolées, soit dans des villages ou autour des villages. À Candeiras, à 20 km de Porto Velho, bourgade de 7 000 habitants, des cas « importés » s'ajoutaient aux cas autochtones. On considérait comme importé (en ville) tout cas observé chez un sujet qui avait passé les quinze jours précédents en zone rurale. Autour des villages, la forêt avait fait place à des pâturages et à de maigres cultures. Des postes de santé périphériques traitaient les cas ordinaires ; les cas graves étaient envoyés dans les hôpitaux.

Ces trois exemples résument l'essentiel des situations rencontrées dans le Rondônia (Camargo *et al.*, 1999). Les mouvements migratoires s'estompèrent à partir de 1991 et le paludisme, à l'origine rural, prit un aspect « villageois », voire urbain, avec toute une gamme de situations dans les complexes agro-industriels, notamment autour d'Ariquemes. Cette ville de 102 000 habitants présentait un paludisme urbain, centripète, où *An. darlingi* était le principal vecteur en saison sèche ; la transmission était beaucoup plus importante dans la périphérie d'Ariquemes qu'au centre.

Dans le Rondônia, le paludisme était le plus souvent asymptomatique, surtout en ce qui concernait *P. vivax*. Sur 190 sujets parasités, 133 (70 %) ne présentaient pas de fièvre. Au contraire, la fièvre était observée chez 22 (3 %) des 689 sujets non parasités (McGreevy *et al.*, 1989).

D'après les dissections des glandes salivaires et/ou la recherche d'anticorps circumsporozoïtes (CSP), six espèces d'anophèles furent incriminées (Oliveira-Ferreira *et al.*, 1990, 1992a). Sur 13 000 anophèles testés, 61 spécimens (0,47 %) présentaient des CSP, 41 (67 %) de *P. falciparum* et 20 (33 %) de *P. vivax* ; soit 47 *An. darlingi*, 5 *An. triannulatus*, 4 *An. albitarsis* (mentionné sous la synonymie d'*An. allopha*), 2 *An. braziliensis*, 2 *An. strodei* et 1 *An. oswaldoi*. *An. darlingi* était la seule espèce présente dans les sites où la transmission avait été confirmée et il était, par conséquent, le vecteur principal.

Les anémies, déterminées d'après les hématocrites, ont été étudiées dans le village de Candeiras. Sur 1 086 sujets examinés, 23 % étaient anémiques, soit 70 % chez les bébés de 6 à 12 mois, 38 % chez les enfants de 1 à 6 ans et 41 % chez les femmes enceintes. Sur dix sujets atteints de paludisme, huit présentaient des anémies (Cardoso *et al.*, 1992).

L'**Acre** est un État situé au nord-ouest du Rondônia et à l'extrême ouest du Brésil. Malgré sa superficie modeste (153 150 km^2), il déclarait 3,2 % des cas du Brésil, c'est-à-dire plus que l'État du Mato Grosso qui est près de six fois plus grand (906 800 km^2) (Tauil, 1986).

L'intérêt a été retenu par le rôle, apparemment primordial dans certaines parties de l'État, d'*An. oswaldoi* et *An. deaneorum* (Branquinho *et al.*, 1996). Ces deux espèces étaient les mieux représentées dans les captures : 2 610 individus de la première, 361 pour la seconde contre 24 *An. darlingi*. Dans une des trois localités prospectées, le taux d'infection d'*An. oswaldoi* par *P. falciparum* était de 3,4 %, par *P. vivax* de 2,26 %, par *P. vivax* VK-247 de 1,22 % et par *P. malariae* de 0,42 %. Les taux d'infection d'*An. deaneorum* étaient de 2,7 % pour *P. falciparum*, de 0,55 % pour *P. vivax* et 0,82 % pour *P. vivax* VK-247. Il faut rappeler qu'*An. deaneorum*, appartenant au groupe *Albitarsis*, a été décrit de l'Acre (Rosa-Freitas, 1989).

Pour la première fois, la présence d'anticorps circumsporozoïtes de *P. vivax-like*/*P. simiovale* a été observée chez des vecteurs, *An. oswaldoi* et *An. deaneorum* (Marrelli *et al.*, 1998).

Le **Pará**, État de 1 253 000 km^2, fournissait, en 1985, 35 % des cas du Brésil, qui provenaient pour l'essentiel de la région des mines d'or de São Félix do Xingu avec 31 000 cas sur les 120 000 cas de l'ensemble de l'État (Marquès, 1986). Les mineurs constituaient une population très mobile qui contaminait de ses parasites les États

* Le terme de « stable » est l'équivalent de pérenne (Camargo *et al.*, 1999).

voisins. Ce paludisme n'avait pas une très grande importance économique car les sujets fébriles étaient immédiatement traités avec de la chloroquine ou de la sulfadoxine-pyriméthamine par des infirmiers, par leurs patrons ou par automédication.

En quittant le Pará, les mineurs se dirigeaient vers les États du nord-est et de Minas Gerais, alors que les agriculteurs du Roraima entretenaient des échanges privilégiés avec les États du sud.

La moitié sud du Pará est considérée comme une région à haute transmission (Marquès, 1986) du fait des activités minières et de la présence de zones de colonisation (*Figure 16*).

En 1985, la prévalence était de 16 % pour *P. falciparum* et de 20 % pour *P. vivax* (Arruda *et al.*, 1986). Sur 9 046 anophèles testés, l'antigène circumsporozoïtique de *P. falciparum* était présent chez 2,7 % à 4,2 % des spécimens d'*An. darlingi* et d'un petit nombre d'*An. oswaldoi* ; celui de *P. vivax* était présent chez *An. darlingi*, *An. triannulatus*, *An. nuneztovari* et *An. albitarsis* (mentionné sous un de ses synonymes *An. allopha*), à des pourcentages de 0,9 % à 12 % suivant les espèces.

Dans l'**Amazonas**, vaste État de 1 577 800 km^2, la prévalence n'a cessé de baisser de 1970 à 1980, sauf à Manaus et le long des axes transamazoniens, en particulier Manaus/Boa Vista et Manaus/Porto Velho, où se sont établies des zones de colonisation d'où proviennent 56 % des patients hospitalisés à Manaus (Ferraroni et Hayes, 1979). Le groupe le plus infecté était celui des hommes de 30 à 45 ans (> 70 %) avec 32 infections (6,7 %) sur 480 lames examinées (Dixon *et al.*, 1979).

Les cas de paludisme urbain sont rares en Amérique. À Manaus, sans paludisme jusqu'en 1975, des cas autochtones ont fait leur apparition dès 1988 avec le retour d'*An. darlingi*. Depuis, leur nombre de cas n'a cessé d'augmenter (Roberts *et al.*, 2002c). Le paludisme se maintient à présent toute l'année avec une recrudescence de juillet à octobre, pendant les mois chauds et pluvieux.

L'État du **Roraima**, d'une superficie de 225 116 km^2, était considéré comme à haut risque de transmission après l'établissement de projets de développement autour de Boa Vista (Marquès, 1986) et une prospection minière incontrôlée dont l'incidence sur les populations de Yanomani a été rappelée plus haut. La population de cet État, le plus septentrional du Brésil, avait doublé de 1980 à 1985. L'incidence du paludisme était extrêmement variable d'une municipalité à l'autre, suivant la composition de la population et les activités agro-industrielles. Cependant, il ne semblait pas y avoir de corrélation entre l'accroissement de la population et l'incidence du paludisme (Chaves et Rodrigues, 2000).

L'**Amapá**, État de 143 453 km^2, figure comme une zone de transmission élevée, au moins dans les environs de la municipalité de Macapá, du fait des activités agricoles et minières (Marquès, 1986). *An. marajoara* est un bon vecteur dans les zones déforestées.

Le **Mato Grosso**, d'une superficie de 906 800 km^2, arrivait au second rang (*Tableau VIII*) dans la liste des États impaludés avec 128 832 cas (Marquès, 1986). La recherche aurifère, en particulier dans la région de Colider, provoquait un fort brassage de populations et 63 % seulement des cas étaient autochtones. Dans un camp de chercheurs d'or, vingt des quatre-vingt-dix-huit sujets examinés étaient positifs, mais quatorze étaient asymptomatiques (Andrade *et al.*, 1995).

Les États de **Goiás** et du **Tocantin**, situés à la limite de la région amazonienne (superficies respectives de 341 289 km^2 et 278 420 km^2) avaient déclaré moins de 7 000 cas dont 39 % seulement étaient autochtones (Marquès, 1986). Une statistique des décès par *P. falciparum*, de 1981 à 1993, montrait que 46 % des cas étaient observés chez des sujets de 20 à 50 ans, 35 % étaient des agriculteurs et 14 % des mineurs. Le taux de morbidité palustre était de 0,24 ‰, le taux de mortalité palustre de 0,005 ‰ et le taux de létalité de 2,3 ‰ (Pineli *et al.*, 1997).

Le **Maranhão**, État de 333 365 km^2, seulement partiellement amazonien, avait déclaré 37 300 cas en 1985, ce qui le plaçait au 4^e rang dans le palmarès du paludisme. Ce fut l'un des premiers États où la vague migratoire se fit sentir dans les années 1970.

Depuis 1985, pendant toute la période de colonisation, le nombre de cas n'a cessé de croître jusqu'en 1991 où il a atteint 614 431 cas (OMS, 1999a). Depuis le réajustement de la lutte antipaludique en 1993, le nombre des cas est en baisse constante ; le diagnostic précoce des cas et leur prise en charge immédiate se sont révélé très positifs dans les zones où les traitements domiciliaires n'avaient pas donné satisfaction (Gusmao, 2002).

En dehors de l'Amazonie, une forte immigration urbaine semble avoir provoqué une épidémie de paludisme à Camacari, dans l'État de **Bahia** (Souza *et al.*, 1988). C'est une des rares mentions de paludisme urbain en Amérique (avec Manaus et la Colombie). Dans l'État de **Minas Gerais**, de 1980 à 1992, l'incidence était très basse, de

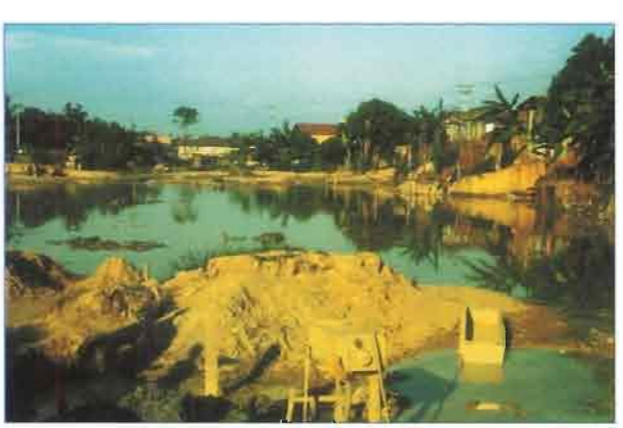


Figure 16. *Exploitation minière, Brésil, Pará (cliché Coosemans).*

0,08 ‰ à 0,27 ‰ avec un maximum de 0,25 ‰ en 1985. Les cas importés de l'Amazonie constituaient 93 % du total et seuls 10 cas étaient autochtones ; 87 % des malades étaient des hommes, dont 26 % des chercheurs d'or. *P. vivax* constituait 75 % des cas ; 26 foyers d'infection s'établirent et provoquèrent 471 cas autochtones. Dans l'État de **Pernambouc**, des migrants de retour d'Amazonie réintroduisirent le paludisme et environ 100 cas furent déclarés (Menelau *et al.*, 1981).

Le paludisme des anophèles *Kerteszia* liés aux broméliacées est presque devenu une spécialité des forêts atlantiques côtières, en particulier dans l'État de **Sao Paulo** où ce milieu très particulier est protégé. Une des espèces, *An. cruzii*, est toujours à l'origine de cas sporadiques (2 % des cas de l'État), bénins, à faible parasitémie, dus à *P. vivax*. Sur plus de 2 000 *An. cruzii*, 0,17 % étaient positifs aux antigènes circumsporozoïtes de *P. vivax* et 0,08 % à son variant VK-247. La faible infectiosité des vecteurs était compensée par leur grand nombre et leur agressivité (Branquinho *et al.*, 1997). Le rôle d'un autre *Kerteszia*, *An. bellator*, est toujours discuté, mais ses remarquables endophilie et endophagie plaident en faveur de son rôle épidémiologique (Forattini *et al.*, 1999). Le cœur du problème est l'importation des cas (95 %) à partir des mines et des zones de développement agricole de l'Amazonie ; il touche surtout les hommes (80 %) de 24 à 40 ans et, pour 60 % à 70 %, implique *P. vivax*. La létalité des cas de *P. falciparum* est de 6,6 % et la mortalité par paludisme atteignait 5 ‰ de l'ensemble des patients (Wanderley *et al.*, 1994). Dans la municipalité de Campinas, par exemple, sur 2 780 cas recensés de 1980 à 1995, 95 % des infections provenaient d'Amazonie ; il n'y avait que 5 cas locaux et 9 cas dus à des transfusions (5), à l'usage de drogues (3) et congénital (1) (Alves *et al.*, 2000).

Sur le plateau de Sao Paolo s'étaient formés des foyers secondaires où le vecteur était *An. darlingi*. Dans le Mato Grosso do Sul, frontalier du nord Paraguay, aucun cas autochtone ne fut relevé depuis 1990 (Matsumoto *et al.*, 1998), mais les retours de migrants demandent surveillance dans les régions où *An. darlingi* est abondant. Dans l'État de Paraná, la densité d'*An. darlingi* a beaucoup augmenté après la construction du barrage d'Itaipu ; elle s'accompagne d'une élévation de l'incidence du paludisme, essentiellement à *P. vivax* (Consolim *et al.*, 1991). À la frontière avec l'Argentine et le Paraguay, le retour d'*An. darlingi* serait à l'origine de la remontée du paludisme côté argentin (Casa et Isabel, 1992).

Conclusions sur le paludisme dans les Amériques

Une comparaison de l'endémie palustre en 1945 (avant l'éradication) et en 2000 fait ressortir une diminution drastique de la maladie malgré la persistance des foyers des Guyanes (en majorité dus à *P. falciparum*), de l'Amérique centrale (dus à *P. vivax*), de l'Amazonie et, à un degré moindre, des États andins (Colombie, Pérou, Équateur, Bolivie). L'adoption de la Stratégie mondiale, depuis 1993, semble avoir entraîné une baisse de l'incidence dans certains pays, comme le Brésil, alors que l'arrêt des pulvérisations est considéré par quelques auteurs comme responsable d'une reviviscence d'autres foyers (Roberts *et al.*, 2002b).

Il n'y a pratiquement plus de foyers hyperendémiques et la mortalité due au paludisme est très basse depuis que le traitement des cas a été généralisé. L'instabilité politique en Colombie, en Équateur et au Surinam reste toujours un facteur de risque palustre important.

Si l'éradication n'a pas été obtenue dans les Amériques, le problème de santé publique constitué par le paludisme est néanmoins sérieusement contenu dans l'ensemble de la région et l'avenir peut être à l'optimisme.

Dynamique spatiotemporelle du paludisme

Climat, homme et paludisme dans une perspective planétaire

La dynamique du paludisme sur la planète est liée à deux séries d'événements :

- l'évolution des climats, en particulier pendant les 15 000 dernières années ;
- l'apparition de l'homme moderne (*Homo sapiens sapiens*), il y a 100 000 ans pense-t-on, et sa remarquable évolution jusqu'à nos jours (Coppens et Picq, 2001). En effet, depuis la révolution néolithique entre –8000 et –9000, il a remanié la surface du globe pour développer les cultures et l'élevage et s'est groupé en agglomérations qui n'ont cessé de s'agrandir, au point que 60 % de la population du monde est urbaine.

Face à la lente évolution des climats, le développement démographique s'est réalisé de façon exponentielle ; il est devenu l'un des problèmes majeurs de l'humanité de demain.

Les changements technologiques ont provoqué, au moins depuis le début de l'ère industrielle vers 1850, les modifications de l'enveloppe atmosphérique. Elles se traduisent par l'augmentation des émissions de gaz : dioxyde de carbone produit par la combustion des carbures fossiles, méthane, vapeur d'eau et oxyde d'azote, qui participent à l'effet de serre. Il s'ensuivrait, dans les prochaines décennies, une augmentation de la température de la planète de 1,5 °C à 6 °C suivant les projections actuelles. Pour la première fois, le climat serait influencé par les activités humaines.

Le paludisme, parasitose à transmission vectorielle, demande à être positionné dans cette spirale évolutive. Les *Plasmodium* humains sont très proches parents de ceux des anthropoïdes africains et rien ne permet de supposer qu'ils n'aient pas co-évolué, en Afrique, jusqu'à la séparation des *Hominini** et des ancêtres des chimpanzés, il y a 6 à 8 millions d'années ; puis les lignées de parasites ont évolué pour leur propre compte lorsque les *Hominini*, bipèdes savanicoles, ont quitté le milieu forestier. Les anophèles savanicoles, complexe *An. gambiae* et *An. funestus*, qui ne fréquentent pas les sous-bois, ont alors assumé la transmission des plasmodies des hommes. *Homini* et anthropoïdes ont été écologiquement ségrégués avec leurs parasites. Ces hypothèses sont largement spéculatives car les momies sur lesquelles des traces d'ADN de *P. falciparum* ont été observées en Égypte ne datent que du troisième millénaire av. J.-C. (Miller *et al.*, 1994).

Le passage du parasite chez le moustique constitue le chaînon faible, très vulnérable aux facteurs climatiques et d'environnement, de la chaîne épidémiologique. L'« Histoire » du paludisme est donc indissociable de celle de ses vecteurs et c'est encore eux qui sont visés dans la perspective d'un réchauffement planétaire.

La prise en compte des divers déterminants du paludisme ne se limite pas aux seuls facteurs climatiques, si importants soient-ils. Les transformations anthropiques du milieu, modifications des couverts végétaux, manipulations du réseau hydrographique, modifications des méthodes culturales, élevages… changent en permanence le cadre et l'intensité de la transmission.

* Généralement, on classe dans les *Hominini* (ou *Homininés* suivant les auteurs) les Australopithèques et les diverses formes d'*Homo* qui se sont succédé au cours des deux ou trois derniers millénaires jusqu'à l'apparition de l'Homme moderne (*Homo sapiens sapiens*). Les *Paninés*, chimpanzés, bonobas, gorilles, se seraient séparés des *Homininés* il y a 7 à 10 millions d'années, et auraient gardé leurs mœurs forestières.

Actuellement, l'homme au cours de ses migrations et avec ses moyens de déplacements de plus en plus rapides est capable d'introduire parasites et vecteurs dans tous les États du monde en moins de 48 heures. Leur devenir est heureusement souvent une impasse mais le risque existe.

À la fin de l'âge glaciaire de Wûrm, dès –8500, la transmission du paludisme était déjà possible dans le Bassin méditerranéen. C'est à partir de –8000, suivant la plupart des auteurs, que débuta la révolution néolithique. Le développement des cultures et de l'élevage autour de sites favorables fut suivi de la sédentarisation et du regroupement des hommes. On a daté Jéricho à –7000. Les agglomérations jouèrent un très grand rôle dans l'endémisation et, éventuellement, l'épidémisation du paludisme et probablement d'autres maladies transmissibles. Elles permirent un échange rapide et continu des germes pathogènes, en particulier des *Plasmodium*, entre les hommes ; de plus, les cultures en général ensoleillées furent des terrains favorables aux vecteurs, au moins en Afrique et dans le Bassin méditerranéen (Fenner, 1970).

C'est au Ve siècle av. J.-C. qu'Hippocrate décrivit les effets pathogènes des fièvres intermittentes, fièvres tierces bénignes provoquées par *P. vivax* et fièvres quartes par *P. malariae*. Apparemment, ce n'est qu'entre le IIIe siècle av. J.-C. et le début de l'ère chrétienne qu'apparut, dans le Bassin méditerranéen, la fièvre tierce maligne provoquée par *P. falciparum* et dont les effets létaux furent observés par Celsus* à Rome. La capitale du monde occidental devint de plus en plus insalubre à partir du IIIe siècle.

La Méditerranée n'avait pas l'apanage des fièvres qui s'étendirent à toute l'Europe et à l'Amérique du Nord. Dans les pays tropicaux, et en particulier en Afrique, les fièvres apparurent comme indissociables des « Grandes Découvertes ». Ce n'est d'ailleurs qu'après la découverte de la quinine, ou plutôt de l'effet antipaludique de l'écorce de quinquina dans les Andes, que les Européens « colonisèrent » de nombreuses régions du globe.

Il fallut attendre la fin du XIXe siècle pour que l'agent pathogène des « fièvres » soit identifié (Laveran, 1880) et sa transmission vectorielle éclaircie (*Voir la partie* « Le paludisme, parasitose et maladie à transmission vectorielle »). Pendant deux millénaires et demi, les « fièvres intermittentes » restèrent entourées d'un halo mystérieux.

Déterminants du paludisme

On entend, sous le nom de déterminants du paludisme, l'ensemble des facteurs qui interviennent dans la transmission de la parasitose et dans le développement de ses manifestations cliniques.

Quelle que soit la classification adoptée, la plupart des déterminants sont entremêlés ; par exemple, la répartition des vecteurs, critère biogéographique, est modulée par les modifications de l'environnement ; la survie des anophèles en altitude, déterminant biologique, augmente en fonction de la qualité de l'habitat et de la présence de bétail. Il est quasiment impossible d'isoler chaque déterminant ; leur prise en compte globale est indispensable pour envisager l'ensemble des événements qui interviennent dans l'expression du paludisme.

Nous avons tenté de classer succinctement les principaux facteurs mis en jeu :

- facteurs biologiques intrinsèques liés au parasite et à son cycle ;
- facteurs de transmission liés au comportement du parasite chez le vecteur ;
- facteurs biogéographiques qui régissent la répartition des vecteurs et éventuellement des parasites ;
- facteurs climatiques : variations des températures et des précipitations ;
- facteurs environnementaux : modifications des couvertures végétales, manipulation des eaux de surface, urbanisation, pratiques culturales et élevage ;
- facteurs humains : ethniques, démographiques, occupationnels ou migratoires ;
- facteurs opérationnels : développement et/ou cessations de la lutte antipaludique.

* Celsus (ou Celse). *De Medicina* (trad. Spencer) Loeb Classical Lib. Henemann Lend, 1935.

Climat et paludisme

Impact direct de la température et des précipitations sur le paludisme

Dans un site où existent des anophèles compétents pour assurer la transmission du paludisme, celle-ci dépend du nombre de piqûres reçues par chaque sujet dans le site et du taux d'infection de ces espèces. Le produit des deux séries de facteurs est le taux d'inoculation entomologique (TIE). Il est représenté par la formule **TIE he = ma.s** (s : indice sporozoïtique ; ma : nombre de piqûres reçues par chaque homme en 24 heures) (*voir la partie* « Le paludisme, parasitose et maladie à transmission vectorielle »).

Le **nombre de piqûres** que reçoit un sujet dépend directement de la **production des gîtes larvaires**, étant donné que, sans apport hydrique, les anophèles ne sauraient se développer. Le **nombre de gîtes** dépend de phénomènes géographiques : présence de cours d'eau et collections d'eaux stagnantes. Le **fonctionnement des gîtes** est lié aux **précipitations**, aux **écoulements** des cours d'eau et aux accumulations d'**eaux stagnantes** de toutes tailles et de toutes origines. Inversement, la **sécheresse**, saisonnière ou prolongée, amène le tarissement des gîtes. Mais l'**arrêt saisonnier des écoulements** peut entraîner la formation de **collections d'eau résiduelle** d'une grande signification épidémiologique.

L'**infectiosité des anophèles** est l'autre paramètre majeur de la transmission. Elle dépend de la durée du **cycle sporogonique** qui varie en fonction de la température du site dans lequel se déroule le cycle. Entre des limites inférieures de 15 °C pour *P. vivax*, 18 °C et 19 °C pour *P. falciparum*, et une limite supérieure de 35 °C, l'optimum thermique est de 22 °C pour *P. vivax* et 25 °C pour *P. falciparum*. Au-dessous de cet optimum, la durée du cycle s'allonge, la proportion des spécimens atteignant l'âge épidémiologiquement dangereux diminue et donc la transmission diminue. Au contraire, elle augmente lorsque la température s'élève au-dessus des minima de transmissibilité. L'influence de la température sur le taux d'infection des anophèles a été modélisée, au moins depuis Macdonald (1957). C'est ce modèle qu'ont utilisé la plupart des futurologues pour faire des projections sur l'augmentation de la transmission en cas de réchauffement planétaire (*voir la partie* « Le paludisme, parasitose et maladie à transmission vectorielle »).

La température présente des variations microclimatiques. L'une des plus constantes est l'augmentation de la température dans les locaux, pendant la nuit et en altitude. Des différences de 3 °C à 5 °C entre les maisons et l'extérieur sont courantes dans les montagnes d'Afrique orientale (Meyus *et al.*, 1962) et sur les plateaux de Madagascar (Mouchet *et al.*, 1997) ; la présence de bétail dans les habitations réchauffe encore leur intérieur. En Hollande, la survie hivernale des anophèles permettait le maintien d'une transmission dans les fermes et les maisons en saison froide (Swellengrebel et Buck, 1938).

Température et pluviométrie sont deux des facteurs climatiques majeurs du paludisme, constamment évoqués dans toute rétrospective épidémiologique comme dans les projections, à court et moyen termes, sur l'évolution de la maladie.

Paludisme depuis le quaternaire

Apparition des hommes et du complexe pathogène du paludisme

L'ère quaternaire ne s'étend que sur 2 à 3 millions d'années, une partie infime des 5 milliards d'années que compte notre planète. En ce laps de temps très court, elle a été marquée par un phénomène biologique majeur, l'évolution des *Hominini*, et par des perturbations météorologiques considérables, les glaciations.

Apparues il y a, croit-on, 4 millions d'années, diverses formes d'*Hominini* : australopithèques, *Homo habilis, Homo erectus, Homo ergaster* puis enfin *Homo sapiens sapiens,* se sont différenciées en Afrique de l'Est (hypothèse la plus probable) et se sont répandues sur la planète.

Le passage de l'*Homo erectus* est marqué en Chine et à Java par les pithécanthropes. En Europe, ses derniers descendants seraient les Hommes de Neandertal qui disparurent entre –70000 et –40000 d'après les restes fossiles. Il fut supplanté par l'homme moderne apparu entre –100000 et –50000, c'est-à-dire très récemment, en Afrique de l'Est. Après une étape au Moyen-Orient, il connut une expansion extraordinairement rapide comparée aux autres *Hominini*. En –40000, avant la glaciation würmienne, il occupait l'Europe méridionale où ses vestiges découverts dans la grotte de Cro-Magnon en France, servent de repaire chronologique. En –30000, il avait atteint l'Australie et, en –25000, grâce à la baisse du niveau des océans, il passait le détroit de Behring. Les « Cro-Magnon » ont-ils éliminé les Neandertaliens ou se sont-ils métissés avec eux ? Les progrès de la biologie moléculaire permettront sans doute de trancher.

D'après ce que nous savons de l'écologie des parasites et de leurs vecteurs, l'évolution de l'homme moderne n'a pu se faire, à ses débuts en Afrique, que dans un environnement impaludé, si l'on admet que le climat d'Afrique orientale a peu changé au cours des 30 000 dernières années et que les mêmes espèces d'anophèles (complexe *An. gambiae* et *An. funestus*) n'ont cessé d'y être présentes. Après l'étape que l'homme moderne semble avoir faite au Moyen-Orient, sa marche en avant l'a amené dans des climats très différents, tempérés ou chauds, favorables ou non, à la transmission du paludisme.

Nous envisagerons successivement les glaciations et leurs conséquences dans la Région holarctique, puis l'évolution générale des climats des zones tropicales, avant d'aborder la situation actuelle avec le réchauffement planétaire et les grandes perturbations météorologiques.

Glaciations et période postglaciaire dans les régions holarctiques

Le quaternaire a été marqué par une succession de glaciations d'une durée de 100 000 ans environ, entrecoupées de périodes interglaciaires de 10 000 à 20 000. Depuis la fin de la glaciation de Würm, datée de –10000, la planète est entrée dans une période interglaciaire (Gribbin, 1989) (*Figure 1*).

Les quatre âges glaciaires bien connus, définis dans les Alpes (mais il y en a eu au moins une vingtaine durant le quaternaire) se nomment par ordre d'ancienneté décroissante : Guntz, Mindel, Riss et Würm. Ils coïncident avec ceux déterminés sur les moraines en Amérique du Nord ; ainsi, le Wisconsin correspond au Würm. Depuis les résultats du programme CLIMAP (*Climate long-range investigation mapping and prediction*), on admet que les glaciations furent en phase dans les deux hémisphères et cela est en conformité avec le résultat des analyses faites sur les carottes de glace de l'Antarctique et du Groenland.

C'est Milutin Milankovitch qui a donné, dans les années 1940, une explication astronomique aux phénomènes des glaciations en montrant que la quantité de chaleur reçue par la terre dépendait de trois facteurs : la variation périodique de « l'excentricité » de l'orbite que décrit la terre autour du soleil (100 000 ans), le changement de l'orien-

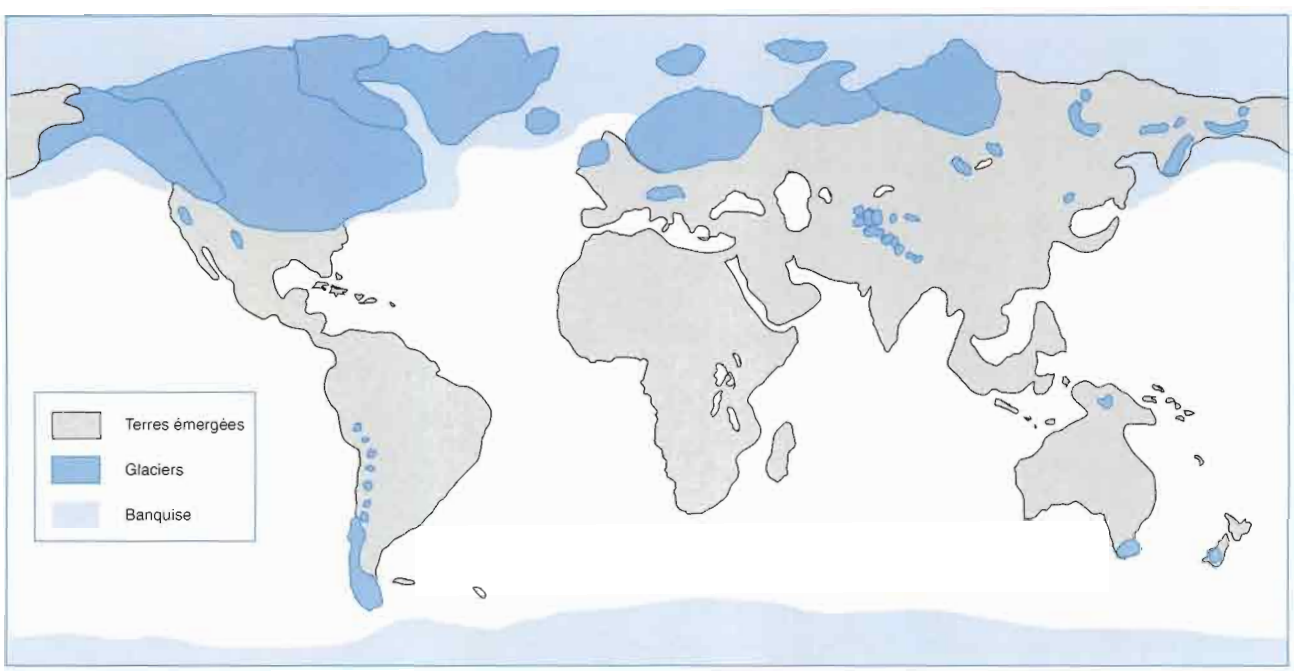


Figure 1. *Glaciation de Würm.*

tation de l'axe des pôles par rapport au plan de l'écliptique (21 000 ans) et la variation du paramètre d'obliquité que fait l'axe polaire avec la perpendiculaire au plan de l'écliptique (40 000 ans). Toutefois, la théorie astronomique n'explique pas les variations très rapides de température qui peuvent se produire en moins d'un siècle, et parfois en quelques décennies, d'après les carottages du Groenland (Dansgaard et Oeschger, 1989).

L'évolution des glaciations s'est accompagnée de changements de la teneur en CO_2 de l'atmosphère, mesurée d'après le carottage des calottes glaciaires. Elle a été minimale vers –20000, à l'acmé de la glaciation de Würm, avec une teneur de l'ordre de 200 ppm. Elle a commencé à s'élever vers 16000 av. J.-C. lorsque les glaces ont commencé à fondre, pour se stabiliser vers –10000. Elle est restée, semble-t-il, autour des mêmes valeurs jusqu'à l'âge préindustriel vers 1850 (275 ppm). Elle a alors augmenté constamment, de plus de 30 %, jusqu'à maintenant (367 ppm environ) et les projections des modèles pour le XXI^{e} siècle font ressortir un accroissement considérable avec un taux, en 2100, compris dans la fourchette 540 à 970 ppm, selon les troisièmes conclusions du groupe de travail I (Bases scientifiques) du Groupe intergouvernemental d'étude sur le climat (GIEC ou IPCC en anglais) début 2001.

Les glaciations se sont accompagnées d'une baisse généralisée du niveau des mers qui a atteint 120 m en –20000 le long des côtes du vieux continent (référence stable), permettant des passages de l'Asie à l'Amérique, entre les îles de l'Indonésie, des Philippines et du Pacifique occidental et, plus près de nous, entre les îles britanniques et le continent. C'est le dernier grand remaniement biogéographique avant l'intervention de l'homme (*Tableau I*).

Variations climatiques récentes dans l'aire paléarctique

Pendant la glaciation de Würm, la température de l'Eurasie était de 6 °C à 7 °C inférieure à la température actuelle et seules les parties méridionales étaient habitables.

Dès 8300 av. J.-C., les températures étaient proches des valeurs actuelles (Dansgaard et Tauber, 1969), la plupart du continent ayant été libéré des glaces.

De 8000 à 6000 av. J.-C. l'optimum post-glaciaire entraîna une augmentation de température de 2 °C (Dansgaard *et al.*, 1993) par rapport à l'époque actuelle, ce qui démontre une certaine instabilité climatique (Planton, 1999). Après une stabilisation au début de l'ère chrétienne, il se

Tableau I. Chronologie des événements climatiques et du paludisme en Europe.

Datations	Glaciation, interglaciaire et homme	Température	Paludisme
–60000	Glaciation de Riss, Neandertaliens		
–30000 à –10000	Glaciation de Würm arrivée de l'homme moderne Cro-magnon niveau de la mer : –120 m	– 8 °C à – 10 °C par rapport aux températures actuelles	
–10000 à –8000	Fin de la glaciation de Würm	Températures actuelles	
–8000 à –6000	Optimum postglaciaire	+ 2 °C	
–800 à –300	Période hellénique	1 °C à 2 °C plus fraîches que les températures actuelles	Hippocrate décrit *P. vivax* et *P. malariae* en Grèce
–300 à +500	Fin période gréco-romaine. Grandes invasions	Températures actuelles	Arrivée de *P. falciparum*. Péjoration du paludisme en Europe méridionale
1000 à 1200 entre 1200 et 1500 ?	Moyen Âge	Réchauffement température	Paludisme dans tout le continent européen
1500 à 1700	Renaissance	Petit âge glaciaire. Températures les plus basses depuis l'ère chrétienne	Acmé du paludisme en Europe continentale
1700 à 1850	Début de l'ère industrielle	Recul des glaciers. Température en augmentation	Début de la régression spontanée du paludisme
1850-1950	Ère industrielle	Température stable, tendance augmentation	Régression du paludisme sauf dans les presqu'îles méditerranéennes
1945-1985		Même tendance	Éradication du paludisme en Europe
1985-2002		Augmentation de la température au cours des dernières décennies, *global warming*	Sans effet sur le paludisme, déjà éradiqué. Les réémergences ne sont pas dues au climat

produit un optimum climatique entre 750 et 1250, marqué par un fort réchauffement aux XI[e] et XII[e] siècles, puis survient, aux XVI[e] et XVII[e] siècles, le petit âge glaciaire (Lamb, 1995). Ce fut probablement la période la plus froide depuis la fin de la glaciation, marquée par l'extension des glaciers et de la banquise ; les Eskimos abordèrent même en Écosse ! À partir du milieu du XVIII[e] siècle, le climat reste à des valeurs sensiblement plus fraîches qu'actuellement (un degré de moins) mais avec une certaine variabilité. Ce n'est qu'à partir de 1850 que l'on observe un recul significatif des glaciers (comportement des glaciers alpins, par exemple) et les données instrumentales, avec l'installation de réseaux généralisés de mesures de la température, permirent alors de chiffrer l'évolution de la température moyenne actuelle. Il apparaît, sur les cent quarante dernières années, une augmentation de 0,6 °C ± 0,2 °C, avec un fort gradient entre 1910 et 1945 puis depuis 1975 (Troisièmes conclusions du GIEC). Il est probable que, dans l'hémisphère nord, la dernière décennie ait été la plus chaude du siècle et que l'année 1998 ait connu les températures les plus élevées depuis les débuts de la période instrumentale, soit 1861.

A partir de –8000, les conditions climatiques permettaient la transmission du paludisme dans la Région méditerranéenne, le Moyen-Orient et les côtes d'Europe de l'Ouest.

Au V[e] siècle av. J.-C., en Grèce, le paludisme décrit par Hippocrate était peu sévère, seuls *P. vivax* et *P. malariae* étant mis en cause. Puis, à partir du II[e] siècle, la situation se péjora, à Rome notamment où Celsus (trad. 1935) décrivit les fièvres tierces malignes (*P. falciparum*). Les historiens des sciences (Grmek, 1994) pensent que cette aggravation de la situation n'était pas due au climat mais à l'arrivée de nouveaux vecteurs plus performants, *An. labranchiae* en Italie et *An. sacharovi* dans les Balkans. Il n'y a aucune trace tangible de l'importation de ces deux vecteurs si ce n'est l'arrivée de *P. falciparum* et l'intensification du paludisme qui resta à un niveau élevé dans les deux péninsules jusqu'à la fin du XIX[e] siècle.

Au XVII[e] siècle, le petit âge glaciaire, le plus important accident météorologique de l'ère chrétienne, ne se traduisit pas par une baisse du paludisme en Europe occidentale. L'*ague*, nom anglais des fièvres intermittentes, connut son paroxysme à cette époque dans le sud de l'Angleterre (Reiter, 2000).

Mais, à partir du milieu du XVIII[e] siècle, le paludisme amorça une régression spontanée alors même que la température générale augmentait. Le paradoxe s'explique par l'amélioration du niveau de vie et de l'habitat, en particulier avec la séparation des locaux de stabulation et d'habitation. Cette régression de la maladie se poursuivit jusqu'à sa disparition en 1945, à l'exception des péninsules Méditerranéennes d'où elle ne fut éliminée qu'après 1945 et de l'ex-Union soviétique qui connut la plus grand pandémie de son histoire entre 1929 et 1936, mais elle n'était pas la conséquence de phénomènes climatiques (Lysenko et Kondrashin, 1999).

Variations climatiques récentes dans les régions tropicales

À l'inverse des régions holo-arctiques et des basses latitudes de l'hémisphère sud, **toutes les régions tropicales conservèrent une température compatible avec l'évolution des *Plasmodium*.**

Les glaciations des hautes et moyennes latitudes n'eurent qu'un impact limité sur les montagnes d'Afrique où les glaciers s'étendaient sur 800 km^2 en Afrique de l'Est (Éthiopie, Mont Elgon, Kilimandjaro, Mont Kenya, etc.) il y a 15 000 ans. Ils ne couvrent plus que 10 km^2 actuellement (Hastenrath, 1984) et sont en diminution rapide. Les glaciers des Andes et de l'Himalaya diminuent également mais tous ces glaciers se situent très au-dessus de la limite altitudinale du paludisme.

Au maximum glaciaire de Würm, les grands lacs du Rift connaissaient des niveaux relativement bas avec des comportements endoréiques. Ils connaîtront ensuite, avec le réchauffement, une lente remontée de leurs niveaux avant une phase optimale de remplissage entre 10000 et 8000 av. J.-C. (Butzer *et al.*, 1972).

L'étude du comportement du Sahara, au sens large, au cours de ces vingt derniers millénaires, est instructive sur les nombreuses alternances de périodes sèches et humides qui se sont produites. Les paléoclimatologues commencent à mieux apprécier la chronologie de ces événements mais il existe de nombreux cas particuliers (littoral atlantique, massifs montagneux, bassins hydrographiques) qui expliquent la diversité des comportements du climat suivant les régions et l'absence d'un synchronisme général des phases humides ou sèches sur cette vaste région, sauf pour les derniers millénaires.

Une période d'aridité prolongée, culminant vers 18000 av. J.-C., contemporaine de la glaciation würmienne, semble s'être prolongée jusqu'à la fin du pléistocène (étage Ogolien, Rognon, 1989). Les températures devaient être inférieures de 3 °C à 4 °C aux valeurs actuelles et les vents violents. La progression des sables obstrua les grands fleuves tels le Sénégal ou le Niger.

Vers le début de l'holocène (–11000 en Mauritanie, –9000 en Arabie), la région devint beaucoup plus humide, les pluies semblent avoir été assez bien réparties sur toute l'année et les températures étaient plus fraîches que maintenant (– 2 °C). L'abondance des vestiges lithiques témoigne de la densité des peuplements humains en certaines régions et une civilisation néolithique s'est développée sur les bords des lacs sahariens d'alors. De très nombreux taxons d'origine soudanienne ont envahi la Région sahélo-soudanienne au moins au sud d'une ligne Aïr, Ténéré, Tibesti. Toutes les conditions étaient réunies pour la présence d'un paludisme de type tropical dans des régions comme le Ténéré au Niger. C'était la période du Sahara vert, constitué sans doute d'une mosaïque de zones restant peu propices à la vie (regs, par exemple) et de zones privilégiées de savanes, peuplées de grands herbivores (éléphants, girafes)

représentés dans les peintures rupestres. Entre 7500 et 6500 av. J.-C., existe une petite phase sèche. À partir de 6500 av. J.-C., apparaît l'élevage de taurins qui va se développer avec une nouvelle phase relativement humide. Celle-ci semble présenter une répartition modifiée des pluies (longue saison sèche) avec des intensités fortes et des températures supérieures à celles de l'époque actuelle. En Mauritanie, une phase humide localisée, pendant laquelle se sont créés les lacs de Nouakchott, s'est manifestée plus tardivement entre –5000 et –2500. Mais, dès –4000/–3500, s'amorce en certains points du Sahara une désertification progressive qui va établir une **barrière entre les Régions afrotropicale et méditerranéenne**.

Cette barrière a eu et continue à avoir un rôle considérable dans la séparation de l'Afrique du Nord méditerranéenne avec la Région afrotropicale : séparation des flores, des faunes, des ethnies et de l'épidémiologie du paludisme (stable, hyper ou holo-endémique, au pire méso-endémique au sud du Sahara, instable, méso- ou hypo-endémique, voire épidémique, au nord). Le parasite très largement dominant au sud du Sahara est *P. falciparum* (entre 80 % et 95 % des cas) alors que *P. vivax* est ou était la principale espèce du Maghreb et de l'Égypte. Vu sous l'angle du paludisme, il y a deux Afriques, celle au sud du Sahara et celle au nord, ce que reflète d'ailleurs la division biogéographique en Région paléarctique et en Région afrotropicale.

Après la séparation saharienne, l'Afrique a continué de connaître des périodes humides et des périodes sèches, comme en témoignent les variations du niveau du lac Tchad et, pour le dernier siècle, les relevés hydrologiques. On a également pu utiliser les chroniques arabes à partir du XIII^e siècle, les traditions orales et les enquêtes historiques sur les pratiques culturales (Olivry et Chastanet, 1986).

On a ainsi relevé de fortes crues dans le bassin du Tchad au XVII^e siècle et de graves sécheresses vers 1680 et 1750 (Nicholson, 1980, 1981). Depuis le début du XX^e siècle, des données instrumentales permettent de mesurer les précipitations et le débit des écoulements. Pour la région sahélienne, l'une des mieux étudiées, trois périodes sèches ont été identifiées en 1913, 1940 et de 1970 à 1998, face à deux périodes à pluviométrie excédentaire de 1925 à 1935 et de 1950 à 1965 (Mahé et Olivry, 1991). Dans le bassin du Sénégal et du Moyen Niger, la pluviométrie accuse, pour 1980-1990, un déficit supérieur à 20% par rapport à 1951-1960. La zone guinéenne plus au sud, bien que plus humide, a été touchée par les paroxysmes de 1972-1973 et 1983-1984. La superficie du lac Tchad a diminué de 23 000 km^2 en 1963 à 2 000 km^2 en 1988. D'une façon générale, l'Afrique sub-saharienne a connu la plus forte diminution des précipitations du monde depuis plus de trente ans (Hulme, 1999).

Les effets s'en sont fait sentir sur la faune anophélienne et la transmission palustre. L'un des principaux vecteurs, *An. funestus*, a disparu de la zone sahélienne et les densités d'*An. arabiensis* ont considérablement baissé. Il s'en est suivi une réduction de 60 % à plus de 80 % des indices paludométriques (IP) et de l'incidence de la maladie au nord du Sénégal et du Niger (Faye *et al.*, 1995a ; Mouchet *et al.*, 1996) (*Figure 2, Tableau II*).

L'Afrique de l'Ouest et le Sahara nous ont servi de modèle dans l'étude de l'évolution du paludisme en fonction des variations climatiques. Mais le monde tropical tout entier a connu des successions de périodes sèches et humides jusqu'au XVI^e siècle, qui se sont traduites sur la prévalence et l'incidence du paludisme (sauf en Amérique du Sud où il n'y avait pas de paludisme à *P. falciparum* jusqu'au XVI^e siècle). En Asie du Sud-Est et en Chine, les disettes ou les famines après les années sèches, et les épidémies après les années humides, émaillent toutes les chroniques. En dehors de l'Afrique, la majorité du monde tropical a été sous l'influence du paludisme, mais celle-ci ne fut ni aussi généralisée ni aussi marquée qu'en Afrique tropicale ; en Asie du Sud-Est, par exemple, le paludisme, lié pour l'essentiel aux forêts, a probablement été marqué par

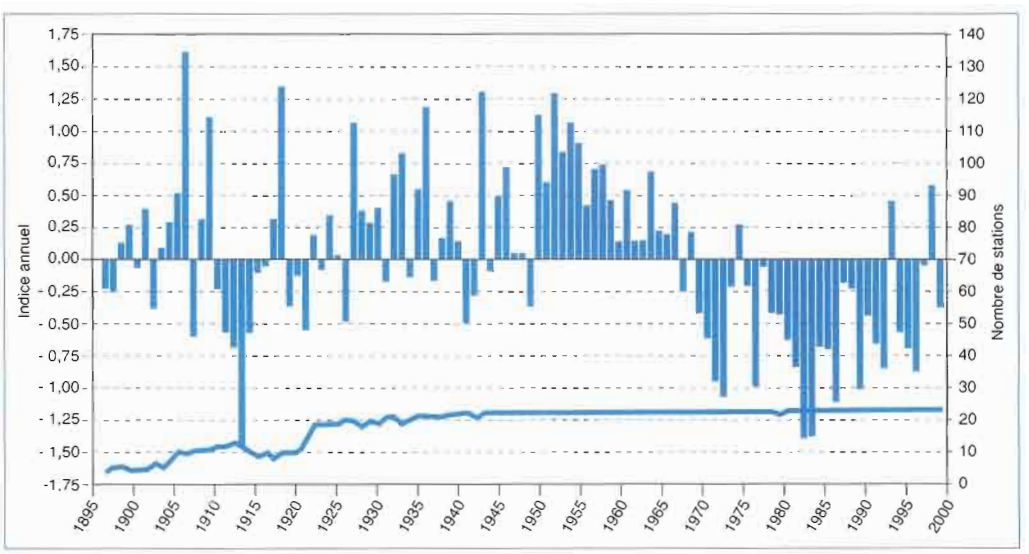


Figure 2.
Variation d'un indice pluviométrique annuel au Sahel (haut) et nombre de stations prises en compte (bas) (d'après L'Hôte et al., 2002).

Tableau II. Évolution du climat au Sahara de –30000 à +2000.

Période géologique	Datations	État écologique	Niveau des mers	Pays	Auteurs
Pléistocène	–30000 à –21000	Aridité		Arabie	
	–18000 (max. Würm)		– 100 m	Gabon	Delibrius
	–19000 à –12000	Aridité	– 120 m	Mauritanie	Descamps
	–11000 à –8000	Humide		Mauritanie	Descamps
Holocène	–9000 à –5000	Sahara vert	Voisin niveau actuel	Arabie - Ténéré	Mahé et Olivry, 1991
	–7500 à –6500	Petite phase sèche			Maley, 1981
	–5000 à –2500	Phase humide (lacs de Nouakchott)		Mauritanie (localisée)	Nicholson, 1980
	–4000 à –3500	Début désertification			
	–2500	Désertification Sahara jusqu'à l'époque actuelle			
Événements climatiques récents dans les zones saharo-sahélienne et sahélo-soudanienne	V^e au XII^e siècle	Conditions plus humides que les actuelles	+10 à 20 cm	Sahel	Olivry et Chastanet, 1986
	XIII^e siècle	Aridité du Sahel			Mahé et Olivry, 1991
	XIV^e à XVI^e siècle	Amélioration climatique			
	XVII^e et XVIII^e siècles	Aridité sahélienne et humidité soudanienne		Sahel et zone soudanienne	Nicholson, 1981
	XIX^e siècle	Optimum humide		Sahel	
	XX^e siècle 1913, 1954 et 1968-2000	Périodes sèches		Sahel-Soudan	Olivry, 1993 Hulme, 1999 Sircoulon, 1990 GIEC, 2001
	1925-1935 et 1950-1968	Périodes humides		Sahel-Soudan	

des régressions de grande ampleur avec la déforestation et le développement de la riziculture en plaine (*voir le chapitre* « Région orientale »).

Réchauffement planétaire contemporain : Global warming

L'effet de serre provoqué par la chape gazeuse entourant les basses couches de l'atmosphère est en soi une bénédiction, puisqu'il permet de maintenir la surface de la terre à une température moyenne de + 15 °C, alors que celle-ci s'abaisserait à – 18 °C en son absence. On sait que l'énergie solaire reçue par la terre correspond à un rayonnement de courte longueur d'onde ; après réflexion, une partie de cette énergie est restituée en rayonnement thermique de grande longueur d'onde (infrarouges) qui est absorbé par les molécules de certains constituants de l'atmosphère (dioxyde de carbone, méthane, oxyde nitreux, vapeur d'eau…). Le concept de *Global warming* (réchauffement global de la planète sous l'effet de l'augmentation des gaz à effet de serre dans l'atmosphère) date de plus d'un siècle (Svante Arrhenius en 1896). L'idée d'une augmentation de l'effet de serre par suite du déstockage du carbone fossile, de la destruction des forêts et des pratiques agricoles s'est fait jour dès 1930 (Houghton, 1995). Elle a été renforcée par la constatation d'une augmentation, dans l'atmosphère, du taux de CO_2 de l'ordre de 30 % depuis 1850 ; la station de Mauna Loa, à Hawaï, chiffre sa croissance régulière depuis 1958. D'après les Troisièmes conclusions du GIEC, un tel taux n'a jamais été atteint au cours des 420 000 années qui précèdent. En un siècle et demi, le taux de méthane est passé de 750 à 1 750 ppm et le taux d'oxyde nitreux de 270 à 310 ppm.

La température moyenne annuelle du globe a augmenté de 0,6 °C ± 0,2° C depuis un siècle avec la distinction de quatre périodes :
- des fluctuations modérées entre 1860 et 1910,
- une hausse de 0,4 °C entre 1910 et 1945,
- une baisse significative entre 1945 et 1975 (– 0,2 °C),
- puis une hausse depuis 1976, s'accélérant au cours de la dernière décennie.

La baisse observée durant une trentaine d'années, alors que le taux de CO_2 continuait à croître, confortait les tenants des cycles astronomiques de Milankovitch (1940) qui prédisaient que la terre allait connaître un nouvel épisode glaciaire. Cela explique que, lors de la Première conférence mondiale sur le climat à Genève en 1979, une majo-

rité de scientifiques penchaient encore pour la thèse d'un refroidissement à venir. Mais, dix ans plus tard, lors de la Deuxième conférence mondiale, la tendance était inversée dans l'opinion. Néanmoins, les premières conclusions des travaux du GIEC rendues officielles en 1992 étaient très prudentes quant à la confiance à accorder aux résultats fournis par les modèles climatiques. Divers scenarii donnaient une fourchette de 1 °C à 3,5 °C d'augmentation de la température à l'horizon 2100.

En 1995, les Deuxièmes conclusions du groupe étaient déjà plus fermes sur la probabilité d'un réchauffement et les résultats fournis par les modèles climatiques plus convergents.

Début 2001, après une décennie 1990-1999 qui présente les sept années les plus chaudes depuis 1861, les Troisièmes conclusions du GIEC chiffrent avec beaucoup plus de certitude l'augmentation de la température du globe à l'horizon 2100 dans une fourchette de 1,5 °C à 6 °C, en estimant que les simulations données par les modèles climatiques sont de plus en plus fiables. On admet une influence de l'homme sur le climat.

Parmi les faits mis en exergue dans le rapport, on peut relever : « En moyenne entre 1950 et 1993, le minimum journalier de température terrestre nocturne a augmenté de 0,2 °C par décennie, soit deux fois le taux d'augmentation de la température maximale journalière (0,1 °C).

Le niveau moyen des mers est monté de 10 à 20 cm au cours du XX^{e} siècle.

Il est très probable que les précipitations ont augmenté de 0,5 % à 1 % par décennie au XX^{e} siècle aux moyennes et hautes latitudes sur les continents de l'hémisphère nord, et que la pluie a augmenté de 0,2 % à 0,3 % par décennie sur les zones terrestres équatoriales (entre 10° N et 10° S). En revanche, au niveau des tropiques, il n'y a pas d'évidence d'une augmentation des pluies au cours des dernières décennies. Il est aussi probable que la pluie a diminué au-dessus des continents de l'hémisphère nord, entre 10° et 30° N, de 0,3 % par décennie.

Pas de changements systématiques n'ont été détectés dans l'hémisphère sud, ni assez de données pour estimer les tendances en pluie sur les océans.

Enfin, les épisodes chauds du phénomène ENSO sont plus fréquents, persistants et intenses depuis la mi-70, comparés avec ceux des cent ans qui précèdent. »

Dès que le réchauffement planétaire a été à l'ordre du jour, divers groupes scientifiques, en particulier des épidémiologistes, ont envisagé une extension du paludisme dans les hautes altitudes et latitudes en se basant sur le modèle de Macdonald ou des modèles similaires privilégiant l'aspect température.

Loevinshon (1994) avait vu un effet du *Global warming* dans une simple corrélation entre une variation de la température pendant huit ans au Rwanda et le nombre de patients dans un hôpital. C'était peut-être oublier un peu vite que les déterminants du paludisme constituent un ensemble complexe en évolution continuelle.

En 2000, dans un colloque sur les déterminants du paludisme, tenu à Lausanne, il apparut que le *Global warming* n'avait jusqu'à cette période aucun effet sur la prévalence et l'incidence du paludisme. Ni la limite altitudinale du paludisme ni ses limites latitudinales n'avaient été franchies en Afrique, en Asie ou en Amérique du Sud. Des conclusions très proches avaient été émises par Mouchet et Manguin (1999) et plus récemment par Hay *et al.*, (2002a et b).

Il faut néanmoins suivre la situation avec beaucoup de vigilance, en particulier si de fortes augmentations de température s'accompagnaient d'une augmentation de la pluviométrie.

C'est précisément cette éventualité qui fera l'objet des paragraphes suivants.

El Niño, La Niña et l'ENSO

Trouver une périodicité dans le déroulement des phénomènes climatiques et l'apparition des épidémies a été le souci de nombreux hygiénistes dans l'espoir d'établir des prévisions. Sergent (1932) avait envisagé un rythme de vingt ans dans l'apparition des épidémies de paludisme en Algérie. Les faits n'ont pas confirmé cette hypothèse. De même, certains scientifiques avaient cru avoir trouvé un cycle de trente ans dans les précipitations en Afrique de l'Ouest et prédisaient ainsi un optimum pluviométrique au milieu des années 1980 ; c'est l'inverse qui s'est produit au Sahel…

Les climats fonctionnent comme un système pendulaire rythmé par l'alternance des saisons chaudes/froides dans les zones tempérées et sèches/humides sous les tropiques. La vie des hommes est adaptée à ces alternances. Mais, à certaines périodes la machine présente des dérèglements. L'océan Pacifique équatorial et de larges parts de l'atmosphère qui l'entourent marchent à un rythme différent, perturbant l'écologie de la flore, de la faune et, par voie de conséquence, des êtres humains qui en dépendent. Cet événement climatique de grande ampleur se produisant à des intervalles irréguliers est l'ENSO (*El Niño Southern oscillation*). La *Southern oscillation* correspond au balancement est-ouest (du Pacifique équatorial) des masses d'air et se définit par un indice (*Southern oscillation indice* : SOI) qui est la différence de pression, au niveau de la mer, entre Darwin (Australie) et Tahiti. Comme la *Southern oscillation* est assez étroitement liée avec le phénomène El Niño, on a pris l'habitude de combiner sous le terme *El Niño Southern Oscillation* le phénomène marin chaud ou froid et le phénomène atmosphérique de balancement des masses d'air qui règnent sur le Pacifique équatorial.

Dès que les mécanismes de son déclenchement sont observés, il est possible de modéliser avec une certaine exactitude son évolution et ses impacts. On peut ainsi établir une prévision climatique sur plusieurs mois dans les régions

qu'il affecte habituellement pour essayer de se prémunir contre ses effets dévastateurs (inondations, famines, etc.). Cette prévision a cependant ses limites car aucun ENSO n'est vraiment exactement comparable au précédent.

Ce sont les pécheurs sud-américains qui ont donné son nom à ce phénomène car ils avaient remarqué, depuis des centaines d'années, l'apparition d'eaux « chaudes » le long des côtes d'Équateur et du Pérou autour de Noël (*el Niño* : enfant Jésus). Celles-ci se maintenaient pendant plusieurs mois, provoquant une raréfaction des poissons privés des éléments nutritifs des eaux froides du courant de Humbolt.

Ce n'est qu'au cours du XX^{e} siècle que l'on a progressivement compris (grâce aux travaux de Walker et de Bjerknes puis aux grandes campagnes internationales de mesures comme TOGA) que ce phénomène mettait en jeu l'ensemble de l'océan Pacifique équatorial et que ses répercussions étaient planétaires (Voituriez et Jacques, 1999).

• En conditions « normales », une vaste zone de basses pressions recouvre l'Indonésie où se produisent de fortes précipitations alors qu'une zone de hautes pressions s'étend au-dessus du Pacifique-est. Les alizés soufflent d'est en ouest, poussant les eaux chaudes de surface vers le centre du Pacifique et provoquant des remontées d'eau froide (*upwelling*) le long du littoral sud-américain où règnent des conditions très arides, précisément du fait de la présence du courant froid de Humbolt (*Figure 3*).

• En conditions d'El Niño, ou épisode chaud, on observe une diminution de la force des alizés, voire un renversement de direction de ceux-ci, et une répartition géographique inversée des hautes et basses pressions entre les deux bords du Pacifique équatorial. Le littoral Pacifique sud-américain, où les eaux chaudes s'accumulent, reçoit alors des précipitations importantes alors que, au-dessus de l'Indonésie et de l'Australie, la sécheresse règne. Les années à El Niño se traduisent aussi en général par une panne de mousson sur l'Inde et Ceylan ; à l'ouest de l'océan Indien, des pluies diluviennes et tout à fait anormales tombent sur l'Afrique orientale alors que, plus au sud, de sévères sécheresses sévissent en Afrique australe.

• La Niña, ou épisode froid, correspond à une accentuation des conditions normales, c'est-à-dire à une température de surface de la mer dans le Pacifique-est nettement inférieure aux valeurs normalement observées. Cela explique qu'un épisode El Niño n'est pas forcément suivi d'épisodes de La Niña, qui sont donc plus rares. En situation de La Niña, on note un renforcement des alizés, un important *upwelling* équatorial avec une accumulation d'eaux chaudes à l'ouest du Pacifique, provoquant une augmentation des pluies dans cette zone ; la mousson indienne est très humide, l'Afrique orientale reçoit des pluies voisines des normales et l'Afrique australe est très arrosée. Le long des côtes sud-américaines, les eaux océaniques très froides favorisent la subsidence des masses d'air froid et l'aridité prédomine.

• Le « cycle » ENSO a une période de deux à sept ans avec une moyenne de quatre ans et le phénomène El Niño au sens strict dure de douze à dix-huit mois en moyenne mais avec une forte variabilité de la durée d'un épisode à l'autre.

Depuis 1950, on note de forts épisodes El Niño en 1951-1952, 1965-1966, 1972-1973, puis une activité accrue dans les décennies 1980 et 1990, soit 1982-1983, 1986-1987, 1991-1992, 1994-1995 et 1997-1998. Durant ces quinze années, se placent les deux El Niño majeurs du siècle (1982-1983 et 1997-1998) ainsi qu'un épisode El Niño pratiquement continu de 1991 à 1995. Au cours de ces quinze années, se produisirent également trois épisodes de La Niña, en 1984-1985, 1988-1989 et 1995-1996. Depuis la fin de 2002, un nouvel épisode El Niño est en route.

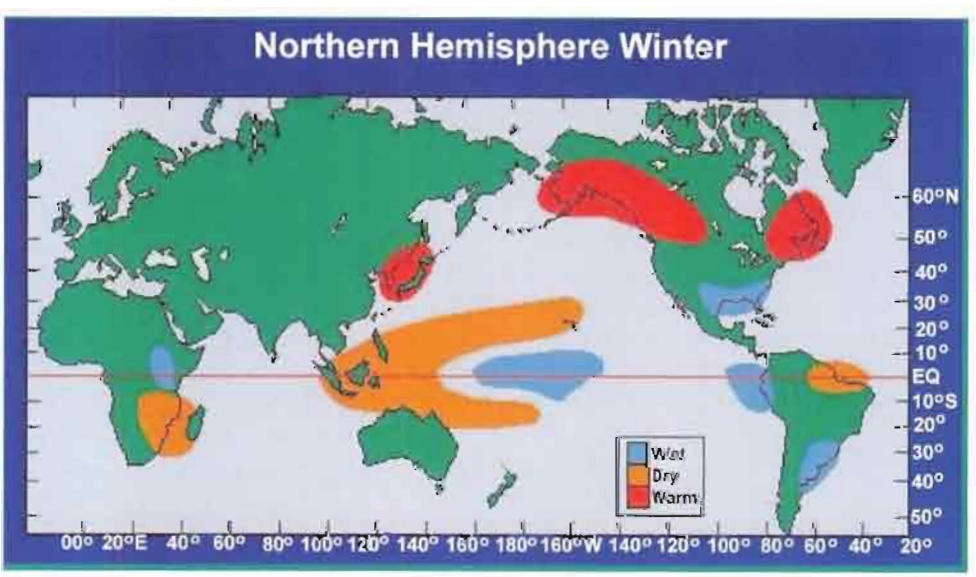


Figure 3.
Effets d'El Niño sur les températures et les précipitations (http://nsipp.gsfc.nasa.gov/enso/primer/images/primer7.jpg)

Effets généraux de El Niño (événements chauds) sur le climat global

Les régions les plus concernées sont celles du contour tropical du Pacifique, mais de nombreuses autres zones géographiques de la planète sont touchées par ces événements climatiques.

- Pendant l'hiver, au sens large, de l'hémisphère nord (octobre à mars), El Niño provoque des précipitations abondantes sur les côtes du Pérou et de l'Équateur, le sud du Brésil, le sud des États-Unis côté Caraïbes, dans le Pacifique central et en Afrique orientale, de la Somalie à la Tanzanie. Une sécheresse intense règne sur l'Indonésie et les Philippines, la Nouvelle-Guinée et le nord de l'Australie, le nord-est du Brésil, et du Mozambique à l'Afrique du Sud. Des températures plus chaudes que la normale s'observent sur les provinces maritimes du Canada, l'Alaska, la Corée et le Japon.
- Pendant l'été, au sens large, de l'hémisphère nord (avril à septembre), les précipitations abondantes subsistent sur le Pacifique central et affectent l'ouest des États-Unis alors que la sécheresse règne toujours en Indonésie, s'étend à toute la partie orientale de l'Australie, affecte l'Amérique centrale, la Colombie et le Venezuela et une grande partie sud de l'Inde et Ceylan.

Des épisodes de La Niña suivent en général El Niño. Dans le sous-continent indien, ils suivent les sécheresses provoquées par El Niño et sont marqués par des précipitations excédentaires (Bouma, 1995). Leur chronologie et leur importance dans le cadre de l'ENSO ne sont pas toujours claires.

Impacts régionaux : avec le Sahel

Un impact des événements El Niño ou La Niña du Pacifique équatorial sur la mousson de l'Afrique de l'Ouest n'apparaît pas de façon évidente et les relations peuvent sembler marginales, voire contradictoires (Janicot, 2000). Sur les cinquante dernières années, deux périodes sont à considérer. Durant la période 1954-1973 qui correspond à une phase humide au Sahel puis à la transition vers la phase sèche, les variations de précipitations sont liées essentiellement à l'évolution des températures de surface de l'océan dans l'Atlantique tropical. Mais, sur la période 1970-1989, incluse dans le déficit pluviométrique persistant au Sahel, cette influence s'estompe et il apparaît des corrélations négatives avec la situation dans le Pacifique-est. Depuis 1975, on observerait ainsi une baisse progressive des indicateurs Atlantique et une hausse significative de ceux du Pacifique.

Impacts régionaux : avec l'Afrique australe

La relation entre les précipitations en Afrique australe et le phénomène El Niño a été remarquée depuis longtemps. Les impacts d'El Niño sont maxima dans le sud-est du continent au cœur de l'été austral de janvier à mars. Toutefois, ces épisodes chauds ne sont pas toujours accompagnés de déficits pluviométriques et les corrélations semblent instables dans le temps. Les températures de surface de l'océan (TSO) jouent un rôle capital, mais on observe une modification des structures d'anomalies de température associées aux sécheresses à la fin des années 1960. Avant cette date, les sécheresses australes étaient liées à des anomalies négatives de TSO localisées sur les océans Indien et Atlantique et, depuis 1970, ce sont les anomalies plus chaudes de TSO dans le Pacifique-est et central, l'océan Indien tropical et l'Atlantique équatorial qui interviennent (Trzaska, 2000).

Événements exceptionnels El Niño de 1997-1998

Le climat du globe a été profondément marqué par le développement exceptionnel de l'épisode chaud de l'ENSO (WMO, 1998, 1999 ; Ropelewski, 1999) qui a provoqué d'importants dommages et de nombreuses pertes en vies humaines (l'épisode El Niño 1997-1998 : rétrospective scientifique et technique, contribution de l'équipe spéciale interinstitutions sur El Niño, 1999). Le *Compendium of climate variability* indique, avec les réserves qui s'imposent quant à la difficulté de rassembler des données homogènes et complètes, que, sur le seul continent africain, 13 325 personnes sont décédées à cette occasion, que la morbidité a touché 107 300 personnes et que près de 10 millions de personnes ont été affectées ou déplacées par les effets désastreux de ce phénomène.

Les spécialistes du climat ont suivi de près l'élévation rapide de la température des eaux de surface du Pacifique équatorial fin 1996 et début 1997. Il est vite apparu que l'épisode chaud en préparation serait exceptionnel... Cet El Niño débuta véritablement en mars-avril 1997 et se développa très rapidement au cours des deux mois qui suivirent ; au cours du second semestre, il dépassa en intensité l'épisode 1982-1983 puisque, de mai à décembre, les eaux équatoriales au large de l'Amérique du Sud ont été d'au moins 5 °C au-dessus de la température normale. L'année suivante, les effets d'El Niño continuèrent à se faire sentir et ce jusqu'aux mois de juin-juillet 1998 où l'on nota un abaissement rapide de la température des eaux de surface dans le centre du Pacifique équatorial et l'implantation progressive d'un épisode modéré de La Niña. L'ampleur de cet épisode chaud a eu des répercussions sensibles sur la température moyenne du globe en accentuant la tendance générale au réchauffement. L'année 1997 dépasse ainsi de 0,43 °C la température moyenne terrestre prise sur la base de la période 1961-1990, et celle de l'année 1998, la plus chaude du siècle, est de 0,57 °C au-dessus de cette normale trentenaire.

Si l'effet du *Global warming* sur le paludisme n'a pas été prouvé jusqu'à maintenant, l'ENSO a eu des conséquences épidémiologiques majeures et souvent dramatiques que nous avons évoquées tout au long de la partie « Biogéographie épidémiologique du paludisme ». Au Pakistan, Bouma (1995) a observé que, avant 1945 (début des pulvérisations intradomiciliaires), la plupart des épidémies de la vallée de l'Indus se produisaient pendant des périodes humides (probablement La Niña) qui succédaient aux épisodes secs d'El Niño. Au Sri Lanka, au contraire,

c'est pendant la période sèche d'El Niño que se produisaient les épidémies ; elles étaient provoquées par la multiplication des vecteurs, *An. culicifacies* E, dans les mares résiduelles lors de l'arrêt de l'écoulement des cours d'eau. Un arrêt des mesures de lutte antivectorielle pourrait se traduire par des épidémies.

Au Viêtnam (Schapira, 2002), la sécheresse due à El Niño en 1997 avait détruit les récoltes et poussé les paysans à chercher leur subsistance dans les forêts où ils furent contaminés par le paludisme transmis par *An. minimus* ; cet anophèle avait proliféré à l'étiage, créant une situation dangereuse. En même temps, les feux de forêt constituaient une catastrophe écologique.

En Afrique de l'Est, l'épisode ENSO 1997-1998, avec ses inondations catastrophiques, a provoqué une forte épidémie de paludisme dans le sud de la Somalie et de l'Éthiopie, et au nord-est du Kenya ; ses effets se sont fait sentir jusqu'en Ouganda (*voir la partie* « Biogéographie épidémiologique du paludisme »).

En Afrique australe, les épidémies fréquentes avant la généralisation de la lutte antivectorielle semblent avoir été souvent liées à El Niño.

Facteurs climatiques face aux autres déterminants du paludisme

Ce chapitre peut sembler assez long mais il a paru indispensable d'insister sur les facteurs climatiques qui ne sont pas toujours familiers aux épidémiologistes et aux entomologistes. La variabilité du paludisme au cours de l'évolution de l'humanité en fonction des climats est en soi un sujet passionnant mais, surtout, elle montre la plasticité du cadre. Il est d'autant plus difficile de prédire l'évolution de l'endémie avec le réchauffement de la planète que, à côté des phénomènes climatiques, il faut garder à l'esprit les continuelles variations des environnements d'origine anthropique et les actions spécifiques menées par l'homme pour réduire la maladie.

Modifications anthropiques de l'environnement et paludisme

Étapes du développement démographique et technologique

Comme nous l'avons dit, l'**homme moderne** (*Homo sapiens sapiens*) est d'apparition récente sur la terre, entre –100000 et –50000.

Chasseurs-cueilleurs intégrés dans les écosystèmes comme prédateurs ou consommateurs de végétaux, les hommes étaient peu nombreux. On estime que, vers –10000, à la fin de la glaciation de Würm, ils ne dépassaient pas 250 000 (Lutz, 2002).

Entre –10000 et –7000, s'est produite la révolution néolithique. Les chasseurs-cueilleurs ont commencé à s'affranchir des contraintes du milieu naturel en cultivant les plantes alimentaires et en domestiquant certains animaux. Pour se protéger des ennemis extérieurs (souvent d'autres hommes), et développer les cultures, ils se sont réunis en agglomérations organisées et se sont sédentarisés près de leurs champs. Les premières villes sont apparues en Mésopotamie vers –7000.

Nous avons vu plus haut le rôle de l'agglomération des populations dans l'endémisation et l'expansion du paludisme (Fenner, 1970).

À partir de la révolution néolithique, la population du globe n'a cessé de croître. Le milliard d'individus a été atteint en 1750. Deux cent cinquante ans plus tard, en 2000, le seuil des 6 milliards d'individus était atteint. La population a plus que doublé de 1950 à 2000 (x 2,4 fois).

La révolution scientifique et industrielle

À partir de la fin du XVIII^e^ siècle, la plus grande partie de la planète avait été explorée ; en 1850, les connaissances géographiques étaient suffisantes pour penser que le paludisme s'était installé sur toutes les terres où la transmission était possible (Hackett *in* Boyd, 1949). Son expansion spatiale était alors à son apogée.

La succession des découvertes scientifiques qui ont marqué la deuxième partie du XIX^e^ et le début du XX^e^ siècle s'est traduite par un développement considérable de l'hygiène et de la médecine curative. Il a entraîné une forte diminution de la mortalité infantile et un allongement de la durée de vie qui se sont répercutés sur une croissance démographique exponentielle.

Les pays les moins avancés technologiquement ont été les derniers à bénéficier de cette amélioration de la santé et le déséquilibre entre pays riches et pays pauvres est toujours flagrant. L'histoire de l'évolution du paludisme et de la lutte antipaludique en est un exemple permanent. Après une période de régression de 1960 à 1975, la maladie connaît un regain d'activité lié, *in fine*, à des problèmes économiques.

Les conséquences du développement démographique et technologique ont provoqué des modifications environnementales considérables. De nouvelles surfaces ont dû être mises en culture pour nourrir une population de plus en plus nombreuse, en même temps que l'abondance des productions favorisait le développement démographique, les deux phénomènes étant inter-dépendants. Ces « nouvelles terres » furent « gagnées » sur le milieu naturel primaire par l'abattage des forêts, le défrichement des formations herbacées, le drainage des marais, etc.

Les besoins en eau de nombreuses cultures ont conduit à modifier le cours des eaux de surface avec la construction de barrages et/ou réservoirs qui alimentent, entre autres, les surfaces irriguées. L'irrigation est connue depuis le troisième millénaire av. J.-C. dans le Croissant fertile* ; elle s'est considérablement développée pour la création de rizières, à la base de l'alimentation d'un tiers de la population humaine.

* Nom sous lequel sont désignées les plaines des vallées du Tigre et de l'Euphrate en Mésopotamie.

Le développement des surfaces cultivées s'est accompagné de l'amélioration des méthodes culturales et des plantes elles-mêmes. La révolution verte au début des années 1960, associée aux progrès de la génétique, a mis à la disposition des agriculteurs des variétés hautement productives. La mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés (OGM) est au centre de débats philosophiques autant que scientifiques. Les nouvelles variétés sont souvent sensibles aux parasites et ont des exigences nutritionnelles très supérieures aux variétés autochtones. Cela entraîne la nécessité de l'utilisation d'engrais et de pesticides, polluants pour l'environnement et quelquefois nocifs pour la santé humaine et animale. Les nitrates rendent l'eau impropre à la consommation, non seulement dans les pays industrialisés mais dans certaines zones de cultures intensives des pays du Sud. Les pesticides agricoles sont à l'origine de la sélection de populations d'insectes résistantes au DDT, aux pyréthrinoïdes, ou à divers pesticides qui rend aléatoire leur contrôle chimique ; c'est le cas des anophèles dans certains pays.

La production intensive d'animaux domestiques, en attendant leur clonage, est sujette à des controverses très vives, qui sortent du cadre de notre étude.

Enfin, le développement urbain qui a changé de dimension au siècle dernier, est en train de modifier la répartition spatiale des populations en les agglomérant dans des cités de plus en plus tentaculaires. D'ores et déjà, plus de 50 % de la population du globe vit dans des villes.

Il est probable que les environnements ont plus changé au cours des cinquante ou cent dernières années que depuis le début de l'humanité. Les grands points qui interfèrent sur l'épidémiologie du paludisme sont :
- la modification des couvertures végétales ;
- les manipulations des eaux de surface ;
- les changements des méthodes culturales et les pollutions agrochimiques ;
- l'urbanisation galopante.

Altération des couverts végétaux

Déforestation

La forêt et ses habitants

Le passage de la forêt, milieu à trois dimensions, très compartimenté et peu éclairé, à la savane ou à la steppe, milieux à deux dimensions, très ouverts, directement insolés, constitue un événement écologique considérable. En ce qui concerne les anophèles, ce changement provoque une ségrégation entres espèces de forêt et espèces de savane qui n'utilisent pas les mêmes types de gîtes larvaires. L'opposition est très nette entre, par exemple, les espèces du complexe *An. dirus* qui quittent peu le couvert forestier en Asie du Sud-Est et *An. gambiae s.l.*, d'Afrique, héliophile, qui ne se développe pas sous le couvert arboré.

Mais la forêt est entrecoupée de solutions de continuité que sont les villages et leurs plantations et les voies de communication. C'est ainsi que des espèces héliophiles, comme *An. gambiae s.s.* en Afrique, occupent les villages au sein de la zone forestière. Inversement, des espèces considérées comme forestières (*An. minimus*, *An. dirus complex*) peuvent envahir les villages plus ou moins éloignés de couvert forestier. En parlant des anophèles de forêt ou du paludisme de forêt tel qu'il est défini en Asie du Sud-Est ou en Afrique, il est nécessaire de préciser s'il s'agit de la zone forestière ou du milieu effectivement boisé.

Pendant longtemps, la forêt n'a été peuplée que de chasseurs-cueilleurs, peu nombreux et intégrés dans ce milieu écologique : Pygmées d'Afrique centrale, Amérindiens d'Amazonie, Oran Asli de Malaisie, Dayaks de Bornéo, Aborigènes des Philippines et de Nouvelle Guinée, etc.

Puis des populations repoussées par les Indo-Européens en Inde, par divers envahisseurs en Chine et dans le Sud-Est asiatique, trouvèrent refuge dans les régions forestières, terres moins productives et refuges naturels : *Tribes* de l'Inde, minorités ethniques de Chine et d'Indochine. Beaucoup continuent à y pratiquer une agriculture sur brûlis, peu rentable et écologiquement désastreuse du fait de l'augmentation de la population.

En Asie du Sud-Est, les habitants de la forêt et de ses abords étaient et sont toujours soumis à un très fort risque palustre de par la présence d'excellents vecteurs comme *An. minimus* et *An. dirus* en Indochine, et *An. fluviatilis* en Inde (*voir le chapitre* « Région orientale »). Plusieurs auteurs (Perry, 1914) ont considéré qu'ils servaient de protection contre les intrus non immuns. En Thaïlande (Somboon *et al.*, 1998), des villageois des régions forestières passent une partie de l'année dans des huttes de culture à l'orée de la forêt. Ils présentent une incidence de paludisme très supérieure à celle des sédentaires des villages.

Dans le milieu forestier d'Afrique centrale, au Cameroun, la prévalence diminuait avec le niveau d'isolement des villages et le nombre des gîtes anthropiques (fosses d'emprunt de terre, ornières des pistes, placers aurifères, etc.), très favorables au développement d'*An. gambiae s.s.* (forme « Forêt »). On a pu écrire que le paludisme était lié aux activités humaines qui permettaient l'ensoleillement des gîtes (Livadas *et al.*, 1958).

Chez les Pygmées qui vivaient à l'orée ou dans la forêt, les vecteurs étaient rares et la prévalence du paludisme très basse au Cameroun (Languillon *et al.*, 1955) en République centrafricaine (Carnevale, obs. pers.) et dans l'Ituri au Congo (Schwetz *et al.*, 1934).

En Amazonie, le paludisme, dû pour l'essentiel à *P. vivax*, ne semblait pas un problème majeur pour les Amérindiens qui vivaient pour la plupart le long des cours d'eau (*voir le chapitre* « Régions américaines »).

Exploitation de la forêt

Depuis la seconde moitié du XX^{e} siècle, et surtout au cours des vingt-cinq dernières années, l'exploitation de la forêt est devenue une source de revenus très lucrative pour répondre à la demande en bois de construction et en pâte

à papier, secondairement pour dégager des terrains de culture. Le mode d'exploitation a changé, passant du prélèvement sélectif d'essences nobles en 1950 à l'arasage complet de la forêt en 2000, en Asie et en Amérique du Sud.

En Asie, le bûcheronnage est une activité en général temporaire, pratiquée par les gens des villes ou des plaines surpeuplées. Dénués de toute immunité car vivant hors des zones de transmission, ces « saisonniers » sont souvent victimes de paludisme grave car ils séjournent sans protection au contact direct des vecteurs. Devant le péril écologique du déboisement, la plupart des États de la région ont pris des mesures de restriction du forestage. Au Viêtnam, au Cambodge et en Thaïlande, on a considéré que les travaux forestiers étaient à l'origine de la majorité des cas de paludisme grave.

En Afrique, les bûcherons, pour la plupart originaires de zones holo-endémiques, présentent en général une solide prémunition.

En Amazonie jusqu'en 1975, la population était très clairsemée. Elle se composait d'Amérindiens et des habitants de quelques centres commerciaux et administratifs, pour la plupart établis le long des rivières. Après le percement des routes transamazoniennes, s'établit un formidable mouvement migratoire pour la mise en valeur de ces « nouvelles terres », soutenu par des subsides gouvernementaux (*voir le chapitre* « Régions américaines »). Plusieurs millions de personnes s'investirent dans le défrichement de la forêt, en particulier dans les États de l'Ouest (Rondônia, Pará, Roraima, Acre) que l'on regroupe sous le nom d'Amazonie légale. Ce mouvement dura jusqu'en 1991, période où la rentabilité de ces colonisations fut remise en question et où les subsides se tarirent. Le défrichement se produisit surtout le long des grands axes routiers. Il se fit en deux temps : une période pionnière où les colons vivaient dans des « carbets » ouverts à tout vent et sans grande protection sanitaire ; puis, ensuite, construction de maisons dans les lotissements ou les villages voisins. Dans ces installations permanentes, ils bénéficiaient d'une couverture sanitaire.

C'est surtout pendant la période pionnière que le paludisme connut son acmé. En effet, le défrichement avait favorisé le développement des vecteurs, notamment *An. darlingi* dans les ruisseaux au milieu des chablis. Une fois la population stabilisée, le nombre de cas diminua et, surtout, la prise en charge des malades fut améliorée. Dans les années 1980-1990, plus de 90 % des cas de paludisme au Brésil étaient déclarés en Amazonie. De plus, les migrants contaminés essaimèrent dans les autres États (Cruz Marquez, 1986, 1987).

Des mouvements migratoires en direction du bassin de l'Amazone se manifestèrent en Bolivie, au Pérou et en Colombie. L'ensemble des problèmes liés au paludisme amazonien a été revu dans le chapitre « Régions américaines ».

Destruction de la forêt

L'arasage de la forêt est le terme ultime de la destruction de ces écosystèmes. À mesure que les villages grandissent et s'entourent de cultures, ils perdent leur caractère forestier.

En Afrique occidentale et centrale, à la forêt ont succédé des faciès post-forestiers, mosaïques d'îlots boisés et d'étendues savanisées de plus en plus vastes à mesure que se développe l'exploitation du milieu. La prolifération d'*An. gambiae s.s.* et, par endroits, d'*An. funestus* se traduit par un holo-endémisme généralisé du paludisme. Le nombre de piqûres infectantes, par habitant et par an, dépasse souvent 300 et peut atteindre 1 000 (Carnevale, 1979 ; Trape et Zoulani, 1987a).

En Asie du Sud-Est, on avait proposé le terme de *forest malaria* pour désigner l'ensemble des phénomènes épidémiologiques qui intéressaient le milieu forestier et son exploitation. La situation est en train de changer avec l'exploitation intensive de la forêt, voire son arasage en Thaïlande ou au Viêtnam par exemple. En contre-partie bien maigre, les plantations d'hévéas ont créé des faciès néo-forestiers dans lesquels se développe *An. dirus*. Dans le raz de marée du déboisement, les mesures de lutte contre *An. dirus* préconisées par Phan (1991) et McArthur (1947), et basées sur la déforestation périvillageoise paraissent biens désuètes. Dans les zones arasées, les espèces du complexe *Maculatus* (*An. maculatus, An. pseudowillmori, An. sawadwongporni*) sont des vecteurs confirmés en Thaïlande (Harbach *et al.*, 1987b).

Altération des strates herbacées

La forêt n'est plus le seul milieu menacé. Dans les savanes, la répétition des feux de brousse amène un lessivage des sols qui peut aller jusqu'à une désertification écologique. La dénomination d'« Île Rouge » appliquée à Madagascar décrit ce décapage des sols des Plateaux inutilisables en agriculture ; la vie se concentre autour des vallons occupés par des rizières.

Deux phénomènes récents méritent une attention particulière, le surpâturage des zones sèches et la transformation des zones marécageuses humides.

Surpâturage des zones sèches

Les régions sèches, sur la bordure méridionale du Sahara et au Kalahari, sont des zones d'élevage traditionnel. La multiplication des forages a permis l'accroissement des troupeaux, quelquefois au-delà de la capacité écologique des milieux. Lors des périodes de sécheresse, les troupeaux affamés se groupent autour des puits, « cimentant » le sol par leur piétinement. Lorsque les pluies surviennent, l'eau s'infiltre mal et le sol est jonché de collections d'eau dans lesquelles prolifère *An. arabiensis* ; des poussées de paludisme ont été ainsi observées en 1988 au Botswana et au Sahel, puis en 1997 au Botswana, dans des populations peu ou pas immunisées.

Assèchement des zones humides

Dans les montagnes d'Afrique centrale (Rwanda, Burundi, Ouganda, Kenya), les fonds de vallées étaient naguère occupés par des grandes formations de papyrus. Ces plantes sécrètent une huile essentielle qui forme, à la surface de l'eau, un film iridescent limitant le développement des larves de moustiques (McCrae, 1975). Les seuls anophèles de ces régions d'altitude, de 1 500 à 2 500 m, *An. chrystii*, *An. cinereus* et *An. marshalli*, n'étaient pas des vecteurs.

À partir de 1945, la mise en valeur des vallées s'est fondée sur l'arrachage des papyrus, le drainage des bas-fonds, la construction de bassins de pisciculture et la culture de plantes vivrières. Ces dépressions furent alors envahies par des vecteurs de paludisme, d'abord *An. funestus* (Jadin et Fain, 1949) puis, plus récemment, *An. gambiae s.s.* (Mouchet *et al.*, 1998 ; White, 1972). Cette dernière espèce est spatialement limitée aux villages qui bordent le fond des vallées, mais sa capacité vectorielle est remarquablement élevée.

En Afrique de l'Ouest, la disparition d'*An. funestus* suite à la sécheresse, a été évoquée plus haut. Elle s'est faite en deux temps dans les Niayes du Sénégal (Faye *et al.*, 1995a). Au paroxysme de la sécheresse, les anophèles et, en particulier, *An. funestus* disparurent ; pour utiliser l'humidité qui persistait dans les zones déprimées, les paysans arrachèrent la végétation aquatique et plantèrent des cultures vivrières. Lors de la mise en eau ultérieure, pendant les années plus humides, *An. funestus*, privé des abris que constituait la végétation verticale (roseaux), ne se réinstalla pas jusqu'à ce jour (sauf dans les zones irriguées).

Au Bangladesh, les zones marécageuses dans lesquelles se développait *An. philippinensis* (ou *An. nivipes*), le vecteur local de paludisme, furent transformées en rizières où proliféra *An. aconitus* (Elias *et al.*, 1983 ; Maheswary *et al.*, 1992) dont on ignore localement le rôle vecteur.

Actuellement, se dessine un grand courant pour la protection des zones humides. Il faut rester vigilant pour que ces très honorables actions de protection de la nature n'aient pas un impact négatif sur la transmission des maladies à vecteurs.

Manipulation des eaux de surface

Forages

Dans les régions sèches, les techniques actuelles permettent aisément d'effectuer des forages profonds qui atteignent les nappes d'eau douce fossiles, plus ou moins importantes, mais de volume limité. L'arrivée en surface de ces eaux douces permet le développement d'espèces dulçaquicoles dans des régions où la minéralisation des eaux de surface ne permettrait pas leur maintien. Dans la République de Djibouti, par exemple, il n'y avait pas de paludisme autochtone du fait de l'absence d'anophèles du complexe *An. gambiae* de 1905 à 1975 (Courtois et Mouchet, 1970) ; à partir de 1975, le paludisme devint endémique dans tout le territoire et *An. arabiensis* très fréquent dans nombre de collections d'eau, et même dans des puits peu profonds (Rodhain *et al.*, 1977). Les explications de ce changement éco-épidémiologique sont balbutiantes, mais l'arrivée d'eaux douces en surface grâce aux forages peut être impliquée dans le développement de ce vecteur dans une région désertique.

La multiplication des forages profonds au Fezzan, Libye, n'a pas eu d'incidence épidémiologique à ce jour, l'anophèle le plus fréquent, *An. multicolor*, n'étant pas vecteur.

Citernes et puits

Dans certaines régions au sol perméable, comme la Grande Comore, il n'y avait pratiquement pas d'eau de surface et donc pas de vecteur. L'édification généralisée de citernes, vers 1920, a permis l'installation d'*An. gambiae s.s.*, ce qui a provoqué une terrible épidémie de paludisme de 1920 à 1923 (Raynal, 1928). Depuis, le paludisme se maintient à un niveau méso- ou hyperendémique dans toute l'île, bien que bon nombre de citernes soient désaffectées au profit de canalisations d'eau douce (Blanchy *et al.*, 1987, 1999).

En Somalie, les réservoirs semi-enterrés (« Tanks » du Haud) sont des gîtes à *An. arabiensis* dans les provinces du nord (Alio *et al.*, 1985 ; Choumara, 1961). Les impluviums domestiques destinés à collecter les eaux de pluie dans le sud aride de Madagascar ont été envisagés comme des gîtes à *An. arabiensis*. Ils sont remplacés par des structures villageoises à plus grosse capacité qui se prêtent mal au développement des anophèles.

Les puits ne sont favorables aux anophèles que s'ils sont peu profonds et reçoivent la lumière du jour ; c'est du moins ce qui ressort de la plupart des études. Dans les villes de l'Inde, en particulier du sud, les puits sont, avec les réserves d'eau domestique, quelquefois des citernes, les gîtes de production d'*An. stephensi* et *An. subpictus* ; le premier est à l'origine du paludisme urbain (*voir le chapitre* « Région orientale »).

Il faut noter la présence d'*An. culicifacies* A dans les citernes d'Assab, en région désertique de l'Érythrée. C'est la seule localisation de cet anophèle asiatique en Afrique.

Barrages et bassins d'arrosage

Les petits barrages en terre, à usage villageois, se sont multipliés un peu partout, surtout dans les régions sèches où ils constituent des réserves d'eau pour la population, le bétail et éventuellement l'arrosage. Au Maghreb, les très fortes densités d'*An. labranchiae* dans ces barrages n'ont pas, jusqu'ici, donné naissance à une reprise du paludisme en Tunisie (Bouchité *et al.*, 1991) ni au Maroc d'où la maladie a disparu (Carnevale, obs. pers.).

En Afrique de l'Ouest, les bords des petits barrages, piétinés par le bétail, sont de remarquables gîtes pour les anophèles du complexe *An. gambiae*. Il en est probablement ainsi dans la majeure partie de la Région afrotropicale, notamment au Swaziland (Mouchet, 1987) où ils sont

utilisés comme bassins de stockage de l'eau pour l'arrosage de la canne à sucre. Comme ils se trouvent dans des régions de forte endémicité, l'impact sur le paludisme n'est pas modifié.

En ville, à Pikine, Sénégal (Vercruysse et Janclos, 1981), à Ouagadougou, Burkina Faso (Rossi *et al.*, 1986) ou à Niamey, Niger (Julvez *et al.*, 1997a), les bassins d'arrosage sont des sites de production et de dispersion des anophèles urbains.

Les retenues des grands barrages constituent des masses d'eau considérables, où seuls les bords et les queues, sujets à des variations saisonnières de niveau, hébergent des anophèles. En Afrique, suivant les zones écologiques, ce sont des gîtes à *An. arabiensis* et/ou *An. gambiae s.s.* ; *An. funestus* est cantonné aux parties où croît une abondante végétation dressée (roselière par exemple). À l'exception du lac Nasser en Égypte et au Soudan, la plupart des grands barrages en Région afrotropicale sont situés dans des zones de paludisme stable où leur présence ne modifie pas l'endémicité. Quelques réserves peuvent être faites pour les barrages situés en région de paludisme instable (Kariba sur le Zambèze, Senna au Soudan) où leur présence a augmenté la prévalence palustre. Les nombreuses études disponibles manquent souvent de clarté et de conclusions.

Au Brésil et au Surinam, après la mise en eau des barrages de Tucuaru et de Brokopondo respectivement, on attendait leur occupation par *An. darlingi*. En fait, ce fut *An. nuneztovari* qui pullula, apparemment sans conséquence épidémiologique (Panday, 1977), la forme incriminée n'étant pas vecteur.

En Turquie, la prolifération d'*An. sacharovi* dans les barrages sur l'Euphrate a probablement joué un rôle dans la réémergence du paludisme (Clarke, 1984 ; Mather et That, 1984).

Dans la péninsule Indochinoise et en Malaisie, il n'y a pas de vecteurs importants dans les barrages. En Inde, la situation est moins claire dans le sud, où les espèces du complexe *An. culicifacies* semblent proliférer dans les zones d'aménagement agricole du Tamil Nadu. Au Viêtnam et au Laos, la construction des barrages n'a pas eu de conséquences directes mais a entraîné le déplacement des villages vers des zones forestières, hautement endémiques, où la population a été très affectée par le paludisme. Au Laos, dans la province de Vientiane, ces déplacements ont eu des conséquences sanitaires non négligeables (Pholsena, 2001, com. pers.).

Canaux et surfaces irriguées

Dans la plupart des travaux, la faune anophélienne des canaux a été traitée conjointement avec celle des surfaces irriguées. À Madagascar, sur les Plateaux, on avait considéré qu'*An. funestus* se développait surtout dans les drains plutôt que dans les rizières elles-mêmes ; Marrama (1999) a amplement démontré le contraire et le rôle quasi exclusif des rizières dans le développement de ce vecteur.

Dans la province de Guangdong, Chine du Sud, *An. anthropophagus*, bon vecteur anthropophile, se développe plutôt dans les canaux, alors qu'*An. sinensis*, médiocre vecteur zoophile occupe les rizières elles-mêmes (Li Zu Zi, 1992, com. pers.).

À Java, Indonésie, *An. aconitus* colonise les deux types de collections d'eau, en particulier les canaux bouchés, stagnants (Sundararaman *et al.*, 1957). La même remarque vaut pour *An. gambiae s.s.* en Afrique de l'Ouest (Robert *et al.*, 1988b) et probablement pour beaucoup d'autres espèces qui n'ont pas fait l'objet d'études écologiques approfondies.

Rizières

Les rizières sont les surfaces irriguées les plus importantes dans les régions tropicales et elles sont en extension pour répondre à l'urgence alimentaire. C'est une production intensive à haut rendement, nécessitant une main-d'œuvre abondante localement disponible dans les pays du Sud.

La rizière est un milieu dont les caractéristiques écologiques évoluent avec la croissance du riz. Ainsi se succèdent la pépinière, le repiquage, la montaison, l'épiaison, la maturation, la moisson et la jachère (Marrama *et al.*, 1999). Durant les trois premières phases, la rizière inondée et ensoleillée est propice au développement des espèces héliophiles ; pendant les trois phases suivantes, dominent les espèces qui recherchent l'ombre et la protection de la végétation dressée ; la jachère est un milieu intermédiaire. Ainsi se succèdent plusieurs séries d'espèces, suivant les régions biogéographiques, l'altitude, la salinité et les méthodes culturales. Le risque sanitaire des rizières varie en fonction des espèces qui s'y développent et de la situation épidémiologique actuelle et préexistante.

En Asie du Sud-Est, dans la péninsule Indochinoise, en Malaisie et aux Philippines, le paludisme n'est pas lié aux rizières. Les vecteurs majeurs, complexes *An. minimus* et *An. flavirostris* dans les eaux courantes, complexes *Dirus* et *Balabacensis* dans le sous-bois forestier, sont indépendants des surfaces irriguées. C'est d'ailleurs pour cette raison que l'on a opposé les plaines rizicoles saines aux forêts impaludées (*voir le chapitre* « Région orientale »). Il y a certes plusieurs espèces d'anophèles dans les rizières : *An. culicifacies B, An. sinensis, An. subpictus, An. tesselatus*, etc., mais ils sont surtout zoophiles et ne sont pas infectés. Quelques exceptions sont signalées, notamment une épidémie due à *P. vivax* transmise par *An. subpictus* dans le delta du fleuve Rouge au Viêtnam, et quelques cas de même origine dans le delta du Mékong (Phan, 1998). Les cas de paludisme signalés au Laos dans des zones de rizières enclavées dans les forêts peuvent être dus aux anophèles de la forêt voisine aussi bien qu'à *An. nivipes*, vecteur suspecté (Kobayashi *et al.*, 2000). En Indonésie, à Sumatra, Java et Bali, *An. aconitus* est considéré comme le vecteur le plus répandu ; il transmet surtout *P. vivax*, alors que *An. sundaicus*, espèce d'eau saumâtre indépen-

dante de l'irrigation, reste beaucoup plus performante en ce qui concerne *P. falciparum*.

En Chine et en Corée, le paludisme à *P. vivax*, associé à *An. sinensis* dans les rizières, remontait jusqu'à l'Amour. Après son éradication de Corée, il a réémergé en Corée du Nord et du Sud (Feighner *et al.*, 1998 ; Kondrashin, 2000), mais les causes de sa réapparition sont encore mal établies.

En Chine, au sud du 32e parallèle, *An. sinensis* et *An. anthropophagus* ne sont actuellement vecteurs que de *P. vivax*. Le recours à l'irrigation intermittente, dans les régions où l'engrais humain est utilisé, a été envisagé pour la lutte contre les moustiques de rizières (Lu Bao Lin, 1984) mais ne semble pas avoir dépassé le stade expérimental.

En Inde, *An. culicifacies* A semble bien installé dans les projets de développement du Tamil Nadu.

Dans le nord-est de l'Afghanistan (région de Kunduz), le développement des rizières a été tenu pour responsable du paludisme. Les deux vecteurs, *An. hyrcanus* et *An. pulcherrimus*, de médiocre compétence vectorielle, sont entièrement exophiles et difficiles à contrôler (Anufrieva *et al.*, 1977 ; Onori *et al.*, 1975) par les traitements domiciliaires ; les poissons larvivores ne semblent pas avoir eu une action déterminante.

En Turquie, *An. sacharovi* prolifère dans toutes les surfaces irriguées, aussi bien dans la partie européenne du pays que dans la partie asiatique, surtout dans les zones de développement agricole d'Adana et du haut Euphrate. Ces projets ont été considérés comme responsables du retour massif du paludisme en Turquie.

En Espagne, la culture du riz avait été interdite par les Rois catholiques au XVIIe siècle parce que « génératrice » de fièvre (Najera, 1999).

Au Portugal, avant 1940, la pullulation d'*An. atroparvus* dans les rizières, suivie d'une péjoration du paludisme, avait justifié des essais d'irrigation intermittente (Hill et Cambournac, 1941). En France, les rizières de Camargue, qui hébergent surtout *An. hyrcanus*, ne sont pas impaludées.

En Région afrotropicale, les anophèles du complexe *An. gambiae*, *An. funestus* et *An. pharoensis*, sont les hôtes les plus marquants des rizières.

Dans le delta du fleuve Sénégal, sur les terrains salés, les espèces du complexe *Gambiae* étaient toujours présentes (*An. arabiensis*) mais peu abondantes. En revanche, *An. pharoensis* était pléthorique et positif par CSP. La transmission restait cependant très modeste, comme dans les régions alentour (Faye *et al.*, 1995 c).

Au Burkina Faso, dans la vallée du Kou, le vecteur quasi exclusif était *An. gambiae s.s.* forme « Mopti » ; cette forme qui, en laboratoire, semble un bon vecteur, est associée dans la boucle du Niger à un paludisme méso- ou hypo-endémique. Dans la vallée du Kou, la transmission était sept fois inférieure à celle qui sévissait dans les villages de culture pluviale où le vecteur était *An. gambiae s.s.* cytotype « Savana ». Cependant, l'excédent de transmission était tel que le paludisme était holo-endémique et stable comme dans toute cette région soudanienne.

Au nord Cameroun, dans la vallée du Logone et de la Benoué (Robert *et al.*, 1985), sur le plateau du Kenya, à Kisumu (Highton *et al.*, 1979) et au Burundi dans la vallée de la Rusizi (Coosemans, 1985), le vecteur dans les rizières était *An. arabiensis* ; dans les deux premiers pays où le paludisme était déjà holo-endémique, la prévalence et l'incidence du paludisme restèrent sans changement. Mais dans la Rusizi, région hypo-endémique, la riziculture provoqua une forte augmentation de l'incidence de la maladie qui tranchait sur la situation de faible endémicité dans le reste de la vallée vouée aux cultures pluviales (Coosemans, 1985).

Dans la région soudanienne de Côte-d'Ivoire où le paludisme est stable et holo-endémique, les rizières n'ont pas fondamentalement modifié la prévalence et l'incidence de la maladie transmise par *An. gambiae s.s.* forme « Savana » (Carnevale *et al.*, 1999).

À Madagascar, la situation est différente de celle de l'Afrique continentale. Sur les plateaux, c'est l'introduction de la riziculture irriguée qui a provoqué l'endémisation du paludisme dans des régions considérées comme saines jusqu'en 1860, date de la première épidémie d'altitude. Le vecteur est *An. funestus* ; *An. arabiensis*, zoophile, n'a qu'un rôle très accessoire. À moyenne altitude (800-900 m) dans la région du lac Alaotra et sur la côte occidentale, régions de culture intensive du riz, la part d'*An. arabiensis* semble plus importante (Laventure *et al.*, 1995).

Dans les Amériques, la culture du riz, bien qu'en expansion, est restée limitée. En Guyana, les rizières créées par les immigrants indiens étaient le domaine d'*An. aquasalis*, zoophile et piètre vecteur. La situation aurait changé lors de la mécanisation des cultures qui a fait disparaître les buffles et accrut l'anthropophilie d'*An. aquasalis* devenu à son tour vecteur ; ces informations déjà anciennes (Giglioli, 1964) demanderaient à être réactualisées. En Amazonie péruvienne (Iquitos), la riziculture se traduisait par une augmentation des populations d'*An. darlingi*.

Cette revue du rôle épidémiologique des rizières voudrait attirer l'attention sur la diversité des situations et éviter les généralisations d'une partie du monde à l'autre, voire d'une région à l'autre.

Méthodes culturales et élevage

Méthodes culturales

L'évolution des méthodes culturales modernes n'a eu que peu d'influence directe sur le paludisme. Nous avons discuté plus haut de l'incidence de l'irrigation intermittente sur les anophèles des rizières.

En revanche, l'agriculture utilise de plus en plus d'engrais et de pesticides pour augmenter les rendements et protéger les récoltes des ravageurs. C'est le prix à payer pour

cultiver des variétés à haut rendement, souvent moins rustiques. Les pesticides employés pour la culture cotonnière et, à degré moindre, le riz sont à l'origine de la sélection de la plupart des souches d'anophèles résistantes au DDT, aux pyréthrinoïdes, aux organophosphorés et aux carbamates. On pense que la sélection se fait sur les larves qui se développent dans les dépressions du terrain, dans ou en bordure des champs de coton. Ces champs, traités jusqu'à trente fois par an pendant la saison des pluies, sont soumis à une pression insecticide permanente. C'est ainsi que l'on explique les résistances d'*An. gambiae s.s.* en Afrique de l'Ouest, d'*An. culicifacies* A au Moyen-Orient, d'*An. sachavori* en Grèce et en Turquie, et d'*An. albimanus* en Amérique centrale.

La résistance au DDT est due, soit à des processus enzymatiques provoqués par des oxydases, soit à des processus d'origine physiologique par altération du canal sodium qui bloque l'accès du pesticide aux centres nerveux de l'insecte. Ce dernier mécanisme est sous l'influence du gène *kdr* (*knock-down resistance*). Ce gène *kdr* entraîne aussi la résistance aux pyréthrinoïdes ; mais cette dernière peut également être d'origine enzymatique.

En Afrique de l'Ouest, on a ainsi découvert des *An. gambiae s.s.* résistants aux pyréthrinoïdes dans des régions où ces produits n'avaient jamais été utilisés en santé publique (Elissa *et al.*, 1994) ; c'était en quelque sorte un héritage de la résistance au DDT (Chandre *et al.*, 1999). En Afrique orientale, la résistance d'*An. gambiae* au DDT n'est pas due au gène *kdr* et les souches sont toujours sensibles aux pyréthrinoïdes. En Afrique du Sud et au Mozambique, la résistance d'*An. funestus* aux pyréthrinoïdes est due à un mécanisme enzymatique et les souches sont toujours sensibles au DDT. Ces faits soulignent la nécessité d'identifier le mécanisme de résistance pour adapter la lutte antivectorielle à l'évolution des processus de résistance.

Les mécanismes de résistance aux organophosphorés ont été abondamment décrits en Amérique centrale chez *An. albimanus* (Georghiou, 1982). Au Soudan, la résistance d'*An. arabiensis* au malathion serait due à la décarboxyestérase qui agît sur les chaînes latérales du pesticide.

La résistance à la dieldrine apparut rapidement après l'emploi de ce produit en Afrique de l'Ouest ; elle toucha d'abord *An. gambiae*, puis *An. funestus*, et devint générale dans la plupart des espèces d'anophèles, au point d'arrêter l'utilisation de cet excellent insecticide. Elle ne semble pas due à son utilisation en agriculture, mais bien directement aux traitements de santé publique (Hamon et Garrett-Jones, 1963 ; OMS, 1981a). Elle est croisée avec la résistance au fipronil.

Deux faits illustrent bien le rôle de l'agriculture dans le développement des résistances. En Turquie, *An. hyrcanus*, qui n'est pas vecteur et n'entre pas dans les maisons, est devenu résistant au DDT au même titre qu'*An. sachavori*, anthropophile et endophile ; les deux espèces ont leurs gîtes larvaires dans les rizières et autour des plantations de coton. Inversement, en Thaïlande, où le pays tout entier a été couvert par les pulvérisations domiciliaires, *An. minimus*, espèce d'eau courante, et *An. dirus*, hôte du sous-bois forestier, sont toujours sensibles au DDT après plus de trente années d'utilisation de ce produit. Il n'y a pas de culture de coton dans la région et les deux espèces, de par leur écologie, ne sont pas en contact avec les insecticides agricoles (Mouchet, 1988).

Tout au long de l'histoire de « l'éradication », l'apparition des résistances, surtout au DDT, a été marquée par des recrudescences de paludisme. L'effet de ces résistances est à évaluer avec pondération, car elles n'ont pas toujours conduit à l'arrêt complet des traitements. En effet, à l'effet toxique direct du DDT s'ajoute son effet répulsif. On a beaucoup écrit sur l'effet d'évitement (*avoidance*) des surfaces traitées, de fuite rapide des maisons traitées avant ou après la prise du repas de sang. Zulueta (1959) avait déjà observé que, malgré la résistance, le DDT restait efficace pour le contrôle du paludisme. Plus récemment, Roberts *et al.* (2002b) ont repris les mêmes conclusions qui conduisent à une réévaluation du produit dans le contrôle de la maladie.

En Inde et au Salvador, Chapin et Wasserstrom (1981) ont prétendu que, suite à la révolution verte, l'accroissement de l'utilisation des pesticides avait entraîné un développement de la résistance qui s'était traduit par un retour en force du paludisme. Sharma et Mehrotra (1983) ont finalement conclu que la montée du paludisme en Inde était due à la diminution des aspersions après l'arrêt du programme d'éradication et n'avait rien à voir avec les conséquences de la révolution verte sur le développement des résistances chez les anophèles.

Depuis trente ans, les résistances des vecteurs sont devenues sujets d'actualité. C'est effectivement une réalité qui pose un problème à la lutte antipaludique ; il faut éviter qu'elle ne devienne une excuse pour ne plus pratiquer de lutte antivectorielle.

Élevage

Vis-à-vis du paludisme, le bétail, surtout bovins et équidés, a un rôle très ambivalent. D'une part, comme source de nourriture, il participe au maintien de densités anophéliennes élevées et, d'autre part, de par son attractivité propre, il détourne les anophèles de leurs hôtes humains. Il y a une balance entre ce double rôle suivant les préférences trophiques propres de chaque espèce ou forme, les conditions d'environnement et le contexte épidémiologique. On peut ainsi distinguer :

- les espèces ou formes anthropophiles qui se nourrissent presque exclusivement sur l'homme. C'est le cas d'*An. gambiae s.s.* (forme « Forêt ») dans la forêt camerounaise où il n'y a ni bovins ni chevaux, par suite de la présence de glossines. C'est aussi le cas d'*An. minimus* A, en Indochine, qui, malgré la présence de bétail, pique surtout l'homme. C'est enfin le cas d'*An. darlingi* en Amérique du Sud, au moins jusqu'au développement de l'élevage

extensif. Du fait de leur comportement qui implique un passage quasi obligatoire dans les maisons, ces espèces, excellents vecteurs de paludisme, ont aussi été très vulnérables aux traitements insecticides intradomiciliaires, au Cameroun (Livadas *et al.*, 1958), dans la péninsule Indochinoise (Phan, 1998 ; Vien *et al.*, 1992) et en Amazonie (Roberts *et al.*, 2002b). Dans tous ces cas, les performances de la lutte antipaludique ont été remarquables, s'approchant très près de l'éradication ;

- les espèces ou formes amphophiles (qui piquent indifféremment l'homme et le bétail, suivant l'expression de Roubaud), à forte capacité vectorielle, ont été bien étudiées dans les savanes humides d'Afrique. Leur comportement vis-à-vis des traitements insecticides a été considéré comme l'une des causes principales de la persistance de la transmission. Les populations anophéliennes se maintiennent à un niveau très élevé malgré les traitements, puisqu'elles ne sont pas obligées d'entrer dans les maisons pour se nourrir. Elles sont alors disponibles pour exploiter la diminution d'activité des dépôts insecticides pariétaux pendant les mois qui s'écoulent après le traitement (Cavalié et Mouchet, 1962). C'est le cas d'*An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis* dans les savanes d'Afrique de l'Ouest (Carnevale et Mouchet, 1990) ;
- les espèces surtout zoophiles, à faible compétence vectorielle du fait de leur attirance préférentielle pour les animaux, ont été utilisées comme éléments de prophylaxie. Le bétail placé entre les gîtes larvaires et les hôtes humains détourne les anophèles de l'homme. Cette zooprophylaxie, utilisée en Europe vis-à-vis des espèces du groupe *An. maculipennis*, n'a jamais été évaluée sérieusement.

La cohabitation ou le proche voisinage de l'homme avec des espèces plutôt zoophiles ont été considérés comme favorables à la transmission. À Madagascar, on a ainsi pensé que la stabulation du bétail au rez-de-chaussée des habitations, pour le préserver des voleurs, a été un facteur d'amplification de l'épidémie de 1986 dans les régions où *An. arabiensis* était pratiquement le seul vecteur (Mouchet *et al.*, 1997).

Inversement, en Europe, l'amélioration de l'habitat humain et sa séparation des locaux de stabulation ont été considérés comme des éléments essentiels de la disparition spontanée du paludisme dans ce continent (Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980).

La disparition du bétail peut entraîner un changement de comportement des anophèles dont l'anthropophilie devient alors obligatoire et dont la capacité vectorielle augmente. Dans l'URSS après 1921, la famine a poussé la population à manger tout le bétail. Des espèces comme *An. messae*, piètre vecteur, ont alors assuré une transmission du paludisme jusqu'au cercle arctique (cas de *P. falciparum* à Arkhangelsk). Il semble établi que la raréfaction du bétail a été un élément décisif de la grande pandémie de paludisme dans ce pays, qui s'est prolongée jusqu'en 1935 avec 9 millions de cas par an (Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980 ; Lysenko et Kondrashin, 1999).

Il faut toujours rester très prudent sur les modifications des préférences trophiques des vecteurs et leur incidence épidémiologique car la représentativité des échantillons récoltés au cours des enquêtes, par rapport à l'ensemble de la population anophélienne, reste souvent sujet à discussion.

Habitat, urbanisation et activités professionnelles

Habitat

Habitats et habitations

Hippocrate, dès le Ve siècle av. J.-C., conseillait de construire les villages loin des marais pour éviter les fièvres. Cette recommandation fut plus ou moins suivie en Europe où les anophèles du groupe *Maculipennis* sont effectivement inféodés aux eaux stagnantes. Pour autant que l'on sache, le choix des sites d'habitations était guidé tout autant par le désir de fuir les piqûres de moustiques que par celui d'éviter les fièvres, la liaison anophèles-paludisme n'ayant été démontrée qu'à la fin du XIXe siècle.

Dans plusieurs régions du globe, des interdits semblent marquer les zones impaludées. Au Cameroun, dans la région de Bafoussam libre de paludisme, entre 1 200 et 1 500 m d'altitude, il était interdit de passer la nuit dans la vallée de Noun, à 500 m en contrebas, où le paludisme était hyperendémique (Mouchet et Gariou, 1960). En Chine du Sud, il était interdit de passer la nuit en forêt « hantée » par des dragons ; or, c'est dans les forêts que se trouvent les vecteurs de paludisme, *An. minimus* et *An. dirus*. Il faut rester prudent avant de relier ces interdits aux « fièvres » car ils peuvent avoir d'autres origines.

En Afrique du Sud, les Boers considéraient la présence du *fever tree* (*Acaccia xantholacca*) comme un marqueur des zones impaludées, donc à éviter. En Europe, on connaissait depuis longtemps les zones « malsaines » en Italie (marais pontins, Sardaigne, etc.), en France (Dombes, Camargue, côte orientale de la Corse, marais vendéen), en Hollande (polders de Zélande), en Allemagne (Frise occidentale), en Grèce, en Albanie, etc. Les habitants de ces foyers palustres dans lesquels l'espérance de vie était semble-t-il, très diminuée restèrent jusqu'au XIXe siècle sans défense face à leur destin dans l'impossibilité où étaient la plupart d'entre eux d'occuper des régions plus saines. L'exposition au risque palustre faisait partie de leurs conditions de vie.

Dans les régions holo-endémiques d'Afrique, le paludisme est une composante de l'environnement. Tout habitant est infecté en permanence de sa naissance à sa mort et ne doit sa survie que grâce aux défenses qu'il développe. Le risque peut être considéré comme généralisé et permanent dans les zones de paludisme stable (Mouchet et Carnevale, 1998).

De très nombreuses populations n'ont pas choisi leur habitat. Il leur a souvent été imposé par des envahisseurs ; elles ont alors dû s'adapter aux régions où la possibilité leur était donnée de subsister. Tel est le cas des *Tribes* de l'Inde et des minorités de Chine, d'Indochine et d'Indonésie. Repoussées dans des régions montagneuses ou inhospitalières, elles présentent une incidence de paludisme très supérieure à celle des ethnies majoritaires et résisteraient mieux à la maladie. On a écrit depuis longtemps que le paludisme « protégeait » ces minorités contre les incursions de leurs voisins majoritaires (Perry, 1914), mais c'est une explication un peu simpliste.

Beaucoup de cultivateurs en Afrique, en Asie du Sud-Est, en Amérique centrale ou du Sud, possèdent des habitations secondaires, en général simples abris contre les intempéries, près des zones de cultures. Ce sont souvent des zones de transmission très dangereuses en Thaïlande (Somboon *et al.*, 1998), au Viêtnam (Marchand *et al.*, 1997) et dans de nombreuses régions. De plus, ces « cases de cultures », de repérage quelquefois difficile, posaient un problème aux organismes de lutte, au Cameroun (Livadas *et al.*, 1958), au Burkina Faso (Choumara *et al.*, 1959) et dans de nombreux programmes de lutte.

En Irian Jaya (partie occidentale de la Nouvelle-Guinée), Indonésie, les Javanais venant de régions peu impaludées, après avoir été victimes d'un paludisme sévère, ont bâti en deux ans une immunité contre les parasites locaux qui

montre une adaptation rapide à un nouvel environnement (Baird *et al.*, 1999).

Construction des habitations

Elle varie suivant les matériaux disponibles : chaume, bois, pisé, pierre, tôles, etc. et le plan de construction. Aux simples abris, souvent dépourvus de parois comme chez les Amérindiens d'Amazonie et les huttes de culture d'Asie du Sud-Est, se substituent, suivant les niveaux de développement, des demeures étanches, divisées en pièces, aux murs recouverts d'enduit, séparées des cuisines et des abris des animaux. Les maisons en « dur » à toit de tôles ou de tuiles deviennent de plus en plus nombreuses dans les pays du Sud.

Aucune habitation n'est réellement étanche aux anophèles, même pas les demeures climatisées et grillagées, d'entretien onéreux. Il ne m'a jamais été donné de voir, au cours de plus de cinquante ans de recherches, une maison réellement « *mosquito-proof* » (Mouchet, obs.pers.). Mais suivant le niveau de développement des structures d'habitation, les occupants sont plus ou moins exposés aux piqûres. Toutefois, on n'a jamais pu trouver de corrélation entre le niveau d'exposition des habitants d'une maison et l'incidence du paludisme chez les occupants. En effet, il varie beaucoup plus suivant la position de la demeure par rapport aux gîtes larvaires que suivant la structure de la construction.

Les habitations elles-mêmes peuvent être à l'origine de la production d'anophèles. À Maurice, les toits en terrasse, qui gardent l'eau après les pluies par suite d'un mauvais écoulement, constituent les gîtes les plus productifs à *An. arabiensis* (Gopaul et Konfortion, 1988). Le rôle des citernes, puits et autres réserves d'eau incluses dans les habitations a déjà été traité plus largement à propos du paludisme urbain en Inde.

La construction des édifices en pisé nécessite l'apport de terre prélevée dans des fosses d'emprunt qui sont parmi les gîtes les plus productifs en anophèles du complexe *Gambiae* dans toute la Région afrotropicale. Les mêmes types de fosses d'emprunt sont utilisés pour prélever les matériaux pour la réfection des voies de communication. Lors de la construction des villes, par exemple à Brazzaville, les travaux de terrassements sont souvent responsables de fortes poussées de paludisme, faussement dénommé urbain, qui se stabilisent après la construction (Trape et Zoulani, 1987b). À Madagascar, on a suggéré que la construction massive d'édifices religieux au milieu du XIX^{e} siècle avait entraîné une forte production d'anophèles, en même temps qu'était amenée sur les Plateaux une main-d'œuvre impaludée originaire de la côte ouest (Raison, 1984), provoquant ainsi, en 1879, l'arrivée du paludisme dans les régions précédemment saines. Sans vouloir nier l'importance de l'événement, il ne faut pas oublier que la première épidémie de paludisme a coïncidé avec le développement de la riziculture irriguée et que la saisonnalité des épidémies s'est calquée sur celle d'*An. funestus*, hôte quasi exclusif des rizières (Laventure *et al.*, 1996), et non sur celle d'*An. arabiensis* qui se développe dans les fosses d'emprunt.

Urbanisation

Le développement urbain est un phénomène social majeur qui a accompagné la croissance démographique au cours du XX^{e} siècle. Alors que le taux de croissance de la population générale était de 3 % dans les pays du Sud, celui de la population urbaine était de 6 %, voire 9 %, dans certains pays d'Afrique. Ce mouvement ne s'est pas fait au détriment de la population rurale qui est restée stable, mais il en a absorbé le surplus. D'ores et déjà, plus de 50 % des humains vivent dans des villes de plus de 5 000 habitants. Plusieurs projections prévoient que 70 % d'entre eux vivraient dans les villes en 2020 (Lutz, 2002).

On a proposé de multiples définitions de la ville suivant que leurs auteurs prenaient en compte les aspects architecturaux, économiques ou sociologiques. Dans notre étude, nous considérerons d'abord l'écologie des anophèles dans le milieu urbain et son incidence dans la transmission du paludisme. L'importance des parasites amenés par des migrants à partir des zones rurales n'est qu'un phénomène marginal qui ne perdure qu'en présence de vecteurs éventuels.

La ville se situe dans le territoire d'un écosystème défini par sa faune, sa flore, son environnement, autrement dit, sa situation biogéographique. Une partie importante de ce territoire est occupée par des infrastructures, habitations et annexes, locaux de stockage, voies de communication, effluents des eaux usées, etc. La faune primitive de l'écosystème, en particulier les anophèles, imprègne plus ou moins le tissu urbain suivant son maillage. D'une façon générale, l'abondance des anophèles, voire même leur présence, diminue de la périphérie vers le centre, à mesure que se densifient les structures et que les eaux de surface sont remplacées par des effluents pollués. Parallèlement, une faune spécifique se développe dans les infrastructures, différente de la faune des régions rurales environnantes.

On est ainsi amené à distinguer le paludisme urbain, le paludisme urbanisé et les agglomérations sans paludisme.

Paludisme urbain

Le paludisme urbain a été décrit depuis le début du XX^{e} siècle à Madras par Christophers (1931). C'est presque un classique de l'épidémiologie du paludisme en Inde. Le sujet a été repris par de très nombreux auteurs, dans les différentes villes d'Inde : Salem, Bangalore, Calcutta, Bombay, etc. (*voir le chapitre* « Région orientale »). Il est transmis par *An. stephensi* qui se développe dans les réserves d'eau et les citernes dans les habitations, quelquefois dans les puits voisins. Il est souvent accompagné par *An.*

subpictus qui, apparemment, n'a pas ou peu de rôle vecteur (Das *et al.*, 1979).

Jusqu'ici, les seuls exemples connus de paludisme strictement urbain sont ceux de villes de l'Inde du Sud. Leur caractère le plus remarquable est l'**absence de paludisme dans les zones rurales qui les entourent**.

Paludisme urbanisé

Nous avons proposé ce terme pour désigner des cas de paludisme contractés dans le milieu urbain par des anophèles qui se rencontrent également dans le milieu rural environnant impaludé. Il se distingue du paludisme urbain tel que défini plus haut par la continuité entre les milieux ruraux et urbains.

Dans la Région afrotropicale, ce paludisme urbanisé est généralement transmis par les espèces du complexe *An. gambiae* : *An. arabiensis* en région sèche, *An. gambiae s.s.* en région humide et forestière. Il suit en cela la distribution générale des espèces de ce complexe. Une exception est cependant à noter : la présence d'*An. arabiensis* dans les villes à climat forestier du Nigeria, notamment à Benin City (Coluzzi *et al.*, 1979).

La densité des vecteurs diminue de la périphérie vers le centre, le nombre des agressions s'abaisse à mesure que le tissu urbain se densifie. À Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, le nombre de piqûres infectantes d'*An. gambiae s.s.* par homme et par an était de 350 dans les villages suburbains, 4,6 dans les quartiers périphériques et 0,4 dans le centre ville (Robert *et al.*, 1986). La prévalence du paludisme, de 90 % à 65 % en milieu rural, s'abaissait de 48 % à 21 % au centre ville (Gazin *et al.*, 1987). Au Congo, la même diminution centripète des vecteurs et de la prévalence du paludisme a été notée à Brazzaville (Trape et Zoulani, 1987c). À Cotonou, ville construite sur un cordon littoral, la transmission était intense dans toute l'agglomération (Chippaux *et al.*, 1991a).

Le deuxième centre de diffusion des anophèles urbains est constitué par les masses d'eau incluses dans la ville. À Niamey, les densités d'anophèles diminuent en s'éloignant du fleuve Niger et des bassins d'arrosage permanents (Julvez *et al.*, 1997a). À Ouagadougou, Burkina Faso, le nombre d'anophèles diminue en s'éloignant des bassins de retenue des eaux (Sabatinelli *et al.*, 1986b). À Pikine, Sénégal, en zone sèche, les bassins d'arrosage sont des points de diffusion de l'infection palustre (Trape *et al.*, 1992 ; Vercruysse et Jancloes, 1981).

Du fait de la pollution des eaux de surface des villes et de l'occupation du sol par les infrastructures urbaines, les possibilités de gîtes pour les anophèles sont réduites par rapport aux campagnes. Mais, de plus en plus de villes s'agrandissent en absorbant des villages satellites entre lesquels s'installent des jardins familiaux, voire même de petites rizières comme à Bouaké, en Côte-d'Ivoire. La définition des limites du milieu urbain peut devenir très floue et la prévalence du paludisme se rapprocher fortement de celle du milieu rural (Dossou-Yovo *et al.*, 1998a).

Il faut signaler la présence, assez exceptionnelle, d'*An. funestus* dans les faubourgs de Yaoundé, cette espèce n'étant généralement pas considérée comme urbaine (Manga *et al.*, 1997b).

Au Brésil, à Manaus, la ville s'étend de plus en plus sur la forêt ou plutôt ce qu'il en reste, et *An. darlingi* se rencontre maintenant dans les faubourgs. Sur la côte Pacifique de Colombie, à Buenaventura, la maladie était transmise par *An. albimanus* mais n'occupait que les faubourgs (*voir le chapitre* « Régions américaines »).

En Inde du Nord, à Gurgaon, on a observé des *An. culicifacies* dans les faubourgs de la ville, dans des gîtes naturels, conjointement avec *An. stephensi* cantonné dans les citernes et puits (*voir le chapitre* « Région orientale »).

Dans les villes, la densification de la population amène le partage du risque (qui provient d'un nombre limité de gîtes d'anophèles) par un plus grand nombre d'individus (moins piqués) et une baisse de risque par habitant.

Villes sans paludisme

Le paludisme est absent d'une grande partie des villes de la zone d'endémie. Dans la péninsule Indochinoise, en Malaisie, en Indonésie et aux Philippines, les villes furent considérées comme saines et ne furent jamais traitées pendant la période de l'éradication. Il en fut de même dans le Bassin méditerranéen, le Moyen-Orient et les Régions américaines. Les anophèles qui s'y rencontraient, bien que très abondants par places, n'étaient pas vecteurs. C'est le cas d'*An. subpictus* à Djakarta, Indonésie, d'*An. aquasalis* à Cayenne, Guyane française, d'*An. vagus* dans les villes de l'Inde du Nord, etc. En **milieu urbain**, il faut **éviter d'assimiler la présence d'anophèles** et, *a fortiori*, d'autres culicidés **à celle du paludisme**.

Sans vouloir négliger le risque que constitue le paludisme dans les villes, il faut le relativiser, compte tenu de la moindre incidence des cas urbanisés et des facilités d'accès aux traitements en ville. La maladie reste encore essentiellement une endémie rurale.

Travaux de terrassement

Les travaux de terrassement ne se limitent pas à la construction des édifices, ils sont à la base de la construction des voies de communication et des mines.

La construction des routes demande des apports de matériaux prélevés dans des fosses d'emprunt, qui persistent le long des voies de communication, créant des gîtes larvaires, d'abord sans végétation puis encombrés de végétation verticale. Dans l'île de Mayotte, océan Indien, les gîtes à *An. gambiae s.s.* s'étaient multipliés dans les fosses d'emprunt le long des routes fraîchement construites, provo-

quant une réactivation du paludisme en 1981 (Julvez *et al.*, 1987).

Les ornières des pistes, dans la région forestière du Cameroun, constituaient des sources très importantes d'*An. gambiae s.s.*, quelquefois les seules (Livadas *et al.*, 1958) ; la simple réfection d'une piste entraîna la disparition des anophèles dans les villages voisins.

Le percement des grands axes routiers d'Amazonie a été accusé de la responsabilité de la reprise du paludisme. En fait, il s'agit le plus souvent des déforestations le long des routes et de l'installation de colons plutôt que de la responsabilité des travaux publics.

Les mines d'or ou de pierres précieuses utilisent beaucoup d'eau pour laver le minerai et/ou les gemmes. Dans et autour des mines, se constituent d'énormes gîtes très productifs pour les anophèles du complexe *An. gambiae* en Afrique. Dans un camp de chercheurs d'or, au cœur de la forêt camerounaise près de Batouri, la densité d'*An. gambiae* par hutte pouvait atteindre plusieurs milliers, ce qui est exceptionnel en milieu forestier (Mouchet, obs. pers.). Dans les montagnes de l'Ouganda, à Kanungu, où la recherche de l'or est illégale, les villageois travaillaient la nuit et ils étaient directement infectés à l'extérieur par les anophèles qui se développaient dans les excavations d'extraction du minerai. Cette localité était à la limite altitudinale de la transmission et les personnes qui ne quittaient pas leur maison la nuit n'étaient pas infectées.

Au Brésil, les immenses excavations, creusées par les *garimpeiros* à la recherche de l'or sont à l'origine de la prolifération d'*An. darlingi* en plusieurs États d'Amazonie, notamment le Pará. La forte exposition des mineurs logés dans des abris précaires augmente la transmission, mais les propriétaires ou gérants de mines traitent les ouvriers par la chloroquine ou autres chimioprophylaxies dès les premiers symptômes et souvent la maladie reste bénigne.

Dans les montagnes d'Indochine, les chercheurs de gemmes dans la jungle, venus des villes, sont victimes de paludisme grave. Les travaux de terrassement ne sont pas en cause mais ces travailleurs sont infectés par *An. dirus* et *An. minimus*, abondants sous tout le couvert forestier.

L'homme, diffuseur du paludisme et de ses vecteurs

L'homme est présent dans toutes les régions habitables de la planète, mais chaque espèce d'anophèles n'occupe qu'un espace géographique défini. Nous connaissons assez bien la répartition géographique de chaque espèce, voire de chaque forme. Elle est l'aboutissement d'un processus évolutif d'adaptation aux facteurs d'environnement dont nous ne cernons pas tous les déterminants. L'homme, en modifiant l'écologie, a quelquefois modifié la répartition des espèces, mais il n'en a pas changé les grandes lignes. Toutefois, il a pu transporter certaines espèces loin de leur foyer originel et elles ont trouvé dans leurs nouveaux environnements des conditions favorables à leur développement durable.

C'est sur ces deux axes, diffusion du parasite par l'homme et introduction de vecteurs par l'homme, que nous fonderons ce chapitre, étant entendu que les conséquences épidémiologiques resteront nos objectifs de base.

Diffusion des parasites et de la maladie

Grandes migrations historiques

Déplacements de populations à l'aube de l'humanité

Dès leur apparition sur terre, les hommes ont été en continuelle expansion. Le ou les *Homo erectus*, partant de leur(s) foyer(s) africain(s), avaient atteint la Chine et l'Indonésie d'où ils disparurent tout comme le firent, plus tard, les Neandertaliens en Europe, en Asie occidentale et en Afrique du Nord.

L'*Homo sapiens sapiens* ou « Homme moderne » apparût, il y a 100 000 ans au maximum, au pléistocène supérieur, très vraisemblablement en Afrique de l'Est (Coppens et Picq, 2001).

Le nouvel arrivant occupa rapidement les espaces disponibles. On trouve les traces de son passage au Moyen-Orient, dans le Croissant fertile ; de là, il diffusa en Europe, d'une part, et en Asie, d'autre part, d'où il gagna l'Amérique par le détroit de Behring et l'Australie par les îles de la Sonde.

Cette occupation graduelle de la planète s'est faite par migrations successives, de proche en proche, étant donné l'absence de moyens de déplacement.

À partir de l'époque protohistorique et de la révolution néolithique, des groupes plus ou moins structurés entreprirent des migrations plus importantes à la recherche de meilleures terres, souvent déjà occupées, ou pour fuir ennemis ou calamités naturelles (séismes, volcanisme, sécheresse, sauterelles, etc.). On ne peut que conjecturer sur le paludisme à l'époque protohistorique. Mais la révolution néolithique qui avait favorisé l'endémisation du paludisme a pu permettre l'amplification et le transport de la maladie par des migrants originaires des premiers foyers. Cela n'exclut pas la possibilité de la présence des parasites dans les petits groupes de chasseurs-cueilleurs.

Les migrations se sont succédé tout au long de l'Histoire pendant cinq à six millénaires. Nous n'entendons pas en faire l'inventaire, qui serait d'ailleurs impossible, mais rappeler quelques-uns des événements qui ont contribué à modeler la géographie du paludisme au moins jusqu'en 1850 (Hackett, 1949).

Migrations en Région afrotropicale

L'Afrique orientale et australe était occupée par des peuples Koi-San ou San (Bochimans, Hottentots et apparentés) dont on pense avoir retrouvé les racines à Oldoway en Tanzanie. Ils n'étaient pas d'origine mélano-africaine. Les descendants de ces peuples constituent des reliques, 50 000 environ, cantonnées dans le Kalahari et ses abords en Namibie, Botswana et République d'Afrique du Sud ; des petits groupes subsistent aussi en Tanzanie (Hamza) ; ils possèdent l'antigène Duffy et sont sensibles à tous les *Plasmodium* humains.

La réduction de l'aire géographique des Khoisans est concomitante ou concurrente de l'expansion des Bantous et des groupes mélano-africains partis du Bar el Ghazal ou de la Bénoué (Nigeria, Cameroun) suivant les auteurs (Cornevin, 1963). Ils ont progressivement occupé l'Afrique orientale et l'Afrique australe. Il s'agit plus d'occupation de proche en proche que de conquêtes organisées, encore que certains groupes comme les Zoulous aient été des conquérants. On pense que, parmi ces ethnies, les Digoya ont atteint le Transvaal au XVI[e] siècle, les Zoulous le Natal vers 1670, les Herero la Namibie vers 1700. Les Kikuyus étaient au Kenya vers 1550. Le golfe de Guinée ne fut atteint qu'à la fin du XVIII[e] siècle. Toutes ces dates sont imprécises et souvent contredites par les travaux des linguistes. Ce qui intéresse le paludologue est le statut génétique de ces Bantous qui, comme tous les Mélano-Africains, sont dépourvus de l'antigène Duffy et donc réfractaires à *P. vivax* ; par ailleurs, vivant dans un milieu de paludisme hyper ou holo-endémique, ils présentaient une remarquable adaptation à *P. falciparum* avec lequel ils cohabitaient comme en témoigne le nombre très important (plus de 90 %) de porteurs asymptomatiques. Ils constituent des véritables réservoirs de parasites. Les Bantous sont associés à un paludisme stable dans la Région afrotropicale. On peut se poser la question de savoir si leur équipement génétique et enzymatique a favorisé leur concurrence avec Koi-San, sachant que, par ailleurs, la possession d'un outillage en fer leur conférait une supériorité technique. Les migrations bantous constituent un événement majeur des deux derniers millénaires en Afrique.

Les Pygmées sont des groupes humains de petite taille, de plusieurs origines ethniques, qui peuplent la forêt équatoriale et ses abords. Il semble qu'ils soient les vestiges de groupes plus nombreux occupant certaines zones de savane (Tikar au Cameroun). Par ailleurs, le mythe des autres nains a été repris par de très nombreuses cultures. Tous les Pygmées étudiés ont montré leur appartenance au groupe Duffy négatif, c'est-à-dire qu'ils sont réfractaires à *P. vivax* comme l'ensemble de la population mélano-africaine. Les différences de prévalence du paludisme, observées au Cameroun par exemple (Languillon *et al.*, 1956) et en République centrafricaine, sont dues à la différence de leur habitat, forestier, qui limite leur contact avec les vecteurs. Ils ne semblent pas représenter un cas épidémiologique particulier dans l'ensemble mélano-africain. Les Pygmées africains sont sans rapport avec les hommes de petite taille des îles Andaman, de Bornéo et des Philippines.

De très nombreuses migrations ont affecté les populations d'Afrique de l'Ouest et du Haut Nil, sans changer l'épidémiologie du paludisme dans ces régions où il est stable et holo-endémique.

Il est probable que le paludisme ait beaucoup limité l'extension marocaine au sud du Sahara, de même que l'activité des Yéménites installés sur les Hautes Terres d'Éthiopie. Mais les historiens font plus que volontiers état des activités guerrières et/ou politiques que des problèmes épidémiologiques rencontrés par ces migrants d'origine exogène. Cependant, non immuns pour la plupart, ils n'ont pas pu échapper au risque palustre dans leurs zones d'extension.

Migrations en Asie du Sud-Est

En Inde, des Indo-Européens, qui se désignent eux-mêmes comme Aryens, venus des plateaux irano-afghans vers le deuxième millénaire av. J.-C., introduisirent l'hindouisme et le système des castes. Ils se mélangèrent avec les populations autochtones, surtout dans le sud du Deccan, et marginalisèrent tous ceux qui n'acceptaient pas ce système socioreligieux. Les tribus animistes, nombreuses dans le Deccan, le Madya Pradesh et les États du Nord-Est (les *Tribes*), perdirent leur statut social et furent réduites à une extrême pauvreté. Actuellement, ce sont elles qui sont les principales victimes du paludisme, auquel par ailleurs elles « résistent » beaucoup mieux que la majorité hindoue. Le même phénomène est observable au Népal. Beaucoup de ces peuples laissés pour compte poursuivent une guérilla dans tous les États du nord-est de l'Inde.

Les Birmans et les Thaïs, à partir du X[e] siècle apr. J.-C., chassés de Chine par les Mongols dit-on, occupèrent les plaines de Birmanie, de Thaïlande et du Laos, repoussant quelquefois non sans combat les Shang, les Karen, les Meo, les Li et les Lao-Teung. Les Viêtnamiens (Khins), originaires de la plaine du fleuve Rouge, conquirent graduellement tout le Viêtnam. Partout, les minorités ethniques furent repoussées dans des zones de forêt, très fortement impaludées, alors que les ethnies dites majoritaires, Birmans, Thaïs et Lao-Thaï, Khin, occupaient les plaines fertiles sans paludisme. Dans l'île d'Hainan en Chine, la même limite entre Han (Chinois) et Li, sépare les rizières saines des premiers au nord et les terres impaludées des seconds au sud. Cette partition entre plaines riches, sans paludisme, souvent surpeuplées, et régions de montagnes ou de collines très impaludées est le caractère dominant de l'épidémiologie du paludisme en Asie du Sud-Est, déjà mentionné.

Outre les exemples cités, il en est de même au Cambodge, en Malaisie, à Bornéo et aux Philippines, etc., d'où certains groupes ethniques ont presque disparu.

Ces disparités sont le résultat final de diverses migrations, pacifiques ou guerrières, qui ont créé ces mosaïques de zones à haut risque voisinant avec des zones saines.

Arrivée des Européens et de leurs esclaves en Amérique

L'arrivée des Européens en Amérique et l'importation de leurs esclaves africains est le début d'une migration ininterrompue à ce jour. Beaucoup d'auteurs pensent que le paludisme n'existait pas chez les populations précolombiennes (Boyd, 1930). Certains pensent, au contraire, que *P. malariae*, et éventuellement *P. vivax*, auraient préexisté à l'arrivée des Espagnols, notamment au Pérou où des foyers de *P. malariae* hyperendémiques persistent en l'absence de *P. falciparum* (Sulzer *et al.*, 1975). Mais tous s'accordent

à considérer que *P. falciparum* a été importé avec la traite des esclaves noirs (Gabaldon, 1949a).

Migrations récentes et contemporaines

Objectifs et ampleur des différents mouvements de populations

Les déplacements de populations peuvent se classer suivant :
- leur durée : temporaires, saisonniers, définitifs ;
- leur distance : dans la région, dans le pays, dans d'autres pays, voire d'autres continents ;
- leurs objectifs : recherche de terres cultivables ou d'emplois rémunérateurs, tourisme, pèlerinages (Kondrashin et Orlov, 1985).

Quelle que soit la classification adoptée, elle n'évite pas les dichotomies. Par exemple, les déplacements à la recherche d'emploi peuvent se faire à proximité de la résidence de départ ou dans un pays étranger ; ils peuvent être saisonniers ou justifier une installation de plusieurs années. Plutôt que d'adopter une attitude systématique, nous essaierons de passer en revue les phénomènes migratoires les plus fréquents actuellement.

Exode rural

L'exode rural vers les villes constitue le plus fort mouvement migratoire actuel. L'entassement des populations dans les espaces urbains est à l'origine du paludisme urbain dont nous avons donné les principales caractéristiques au chapitre précédent. Souvent, les nouveaux arrivants gardent des liens étroits avec leurs villages ou ethnies d'origines et se regroupent au niveau de chaque quartier. Il peut se créer une mosaïque de situations épidémiologiques dans un espace urbain, suivant la topographie et la situation géographique des quartiers ainsi que la densité des vecteurs, bien étudiée à Brazzaville (Trape et Zoulani, 1987c) à Khartoum (El Sayed *et al.*, 2000) ou à Kinshasa (Coene, 1993 ; Mulumba *et al.*, 1994).

Recherche de terres cultivables

Face à la pression démographique, la recherche de nouvelles terres cultivables est devenue un impératif pour de nombreuses communautés. En Asie du Sud-Est, le défrichement de la forêt, souvent une des seules issues pour les « minorités », est fréquemment un phénomène de proximité. Dans les pays andins, notamment la Bolivie, la fermeture des mines métalliques a amené les Aymara et les Quetchua à s'installer dans le piémont andin et le Bassin amazonien, en restant dans le même pays et en gardant des liens très étroits avec les villages de l'Altiplano dont ils étaient issus. Au Brésil, ce sont les paysans du nord-est et du sud-est qui défrichent l'Amazonie. Le même phénomène s'observe au Pérou et en Colombie. En Afrique, au Burkina Faso, les Mossi, très pacifiques, défrichent le reste du pays et la Côte-d'Ivoire. Au Cameroun, les Bamiléké des montagnes de l'ouest ont mis en valeur l'essentiel de l'ouest du pays. En Indonésie, les Javanais s'installent dans l'Irian Jaya, à Kalimantan et à Sulawesi.

Les nouveaux occupants peuvent se sédentariser dans les nouvelles terres ou simplement en assurer l'exploitation pendant quelques années. Ces occupations temporaires ont un résultat désastreux pour l'environnement, par suite de la destruction des couvertures végétales qui ne se reconstituent pas toujours (cas des Mossi en Côte-d'Ivoire). Des pays, de plus en plus nombreux, tentent de canaliser les migrations dans des projets de développement organisés où les colons trouvent une assistance médicale et des aides financières comme le Programme de transmigration en Indonésie (Irian Jaya) et les nombreux Projets de développement de la riziculture en Afrique de l'Ouest ou encore l'établissement des Hmongs originaires du Laos en Guyane française où, en vingt-cinq ans, ils ont atteint un statut social très enviable.

La liste de ces migrations pour la quête de terrains de culture ou d'élevage serait longue à établir. Nous nous sommes limités à quelques exemples dont les conséquences épidémiologiques sont connues. Au Brésil, les programmes de *resettlement* ont provoqué un regain du paludisme qui était en voie d'éradication ; en Côte-d'Ivoire, en zone de paludisme holo-endémique stable, la situation des migrants n'a pas subi de changement vis-à-vis de la population locale ; en Irian Jaya, les migrants javanais ont présenté une incidence importante du paludisme, beaucoup plus élevée que celle de la population autochtone.

Réfugiés et personnes déplacées dans leur pays

En 1994, on estimait à 20 millions le nombre de réfugiés à l'extérieur de leurs frontières et à 25 millions le nombre de personnes déplacées à l'intérieur des États, soit une masse de 45 millions de personnes, 6 ‰ de la population mondiale.

On sépare souvent les **réfugiés économiques** qui ont fui les calamités naturelles (sécheresses, inondations...) en restant pour la majeure partie dans leur pays d'origine et les **réfugiés politiques** qui ont quitté leur pays ou certaines régions pour fuir l'oppression politique au sens large. Parmi ces derniers, il faut faire une place à part aux divers **détenus politiques**, placés souvent dans des conditions très dures, véritables condamnés à mort en sursis.

La majorité des réfugiés ont été regroupés dans des camps, dans leur pays ou les pays voisins. Ils bénéficient en général de l'aide d'organisations internationales et/ou caritatives, qui assurent leur survie et souvent un minimum de soins médicaux, en particulier des distributions d'antipaludiques (Luxemburger *et al.*, 1996).

Les réfugiés économiques regagnent en général leur terre d'origine lorsque la situation climatique redevient normale. C'est ce qui se produit après les inondations. Mais les sécheresses prolongées, comme celle du Sahel de 1973 à nos jours, peuvent avoir des conséquences irréversibles. Au Niger, une grande partie des Touareg qui avaient perdu

leurs troupeaux sont restés autour de la capitale Niamey, où ils se sont « clochardisés ».

Les réfugiés politiques sont contraints à un exode qui dure ce que durent les événements politiques qui avaient provoqué leur départ. Au Cambodge, les réfugiés des camps de la frontière Thaï-Khmer, ont pour la plupart regagné leur pays après la défaite des Khmers Rouges. Mais les Karen de la frontière thaï-birmane étaient encore nombreux dans les camps de Thaïlande en 1999, en l'absence d'un règlement politique de leurs différents.

Après le génocide des Tutsi au Rwanda, les populations considérées comme plus ou moins responsables de la tragédie ont fui massivement dans des camps, dont la situation est incertaine, en République démocratique du Congo.

Le devenir des réfugiés est sous la dépendance totale des événements politiques et/ou des calamités climatiques. Il demande une réactualisation permanente, tenue à jour par les organisations spécialisées des Nations unies, organismes à consulter pour avoir un état du problème.

En général, le paludisme ne présente pas un problème majeur pour les réfugiés qui sont assez bien approvisionnés en antipaludiques dans les camps.

Migrations temporaires, saisonnières ou à long terme

Sous cette rubrique, nous avons groupé tous les migrants cherchant à améliorer leur statut économique en recherchant des emplois, temporaires ou à long terme, à proximité de leur résidence ou à des distances parfois considérables.

Les nomades qui se déplacent avec leurs troupeaux à la recherche de pâturages représentent un système social archaïque. Encore importants sur les bordures septentrionales et méridionales du Sahara, en Somalie ainsi qu'en Iran et, à un degré moindre, en Afghanistan et au Pakistan, ils sont souvent en voie de sédentarisation. Ces migrants continuels sont difficiles à classer, mais leurs déplacements sont bien dus à des motifs économiques. Ils sont souvent vulnérables aux épidémies et leur isolement ne facilite pas la prise en charge des malades. La lutte contre le paludisme chez les nomades a fait l'objet de nombreux travaux, surtout en Iran (Manouchehri *et al.*, 1992).

La main-d'œuvre des pays en développement s'établit pour des durées très variables dans les pays industrialisés (Europe, golfe Persique, Amérique du Nord). Elle constitue une masse migratoire de plusieurs dizaines de millions de personnes. Beaucoup de ces « travailleurs immigrés » gardent des liens très étroits avec leur pays d'origine, où ils assurent la subsistance de leur famille. Mais ils cherchent de plus en plus à s'établir dans les pays d'accueil où les conditions de vie sont meilleures que dans leur patrie. Cet apport de main-d'œuvre indispensable aux pays industrialisés est généralement pris en charge par les pays d'accueil.

Les ouvriers qui louent leurs bras pour les travaux agricoles : riziculture, récolte du thé, saignage des hévéas... constituent des groupes de migrants très importants dans les pays du Sud. En Turquie, par exemple, il y a plus d'un million de travailleurs saisonniers dans la région d'Adana et sur le Haut Euphrate. Cette main-d'œuvre est souvent mal payée, mal logée, peu protégée médicalement ; elle vit d'autant plus chichement que les ouvriers économisent une partie de leur salaire pour subvenir aux besoins de leur famille restée au village natal. Les travailleurs saisonniers sont le plus souvent originaires des pays où ils travaillent ou des pays voisins ; en Turquie, ils sont les principales cibles du paludisme, de même qu'en Inde où les autorités se montrent plus discrètes.

Le forestage, pratiqué individuellement ou par des entreprises, est une activité à haut risque en Asie du Sud-Est, en Malaisie et en Indonésie (*voir le chapitre* « Région orientale »).

La recherche des gemmes en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud, du diamant en Afrique et en Amérique du Sud, de l'or dans les Amériques et en Afrique, sont autant d'activités mal contrôlées où se côtoient mineurs individuels et entreprises, suivant les techniques employées. Il s'agit de groupes mal fixés, à la recherche d'un profit immédiat, fréquemment illusoire ; ils sont à haut risque de paludisme.

La pêche, en général pratiquée par des ethnies spécialisées, comme les Bozo dans la boucle du Niger, revêt un caractère saisonnier. Elle s'accompagne du séchage et de la commercialisation du poisson. Au Zimbabwe, dans un lac de barrage situé dans une région où le paludisme avait disparu depuis trente ans, le braconnage de nuit a provoqué une épidémie localisée de paludisme chez les jeunes adultes (Mouchet, obs. pers., *voir le chapitre* « Région afrotropicale »). Dans le Bassin amazonien, la pêche est une activité communautaire destinée à la consommation immédiate, d'incidence épidémiologique mineure.

La chasse, indissociable du braconnage, est en train de faire disparaître une grande faune qui, dans de nombreux pays d'Afrique, d'Asie et même d'Amérique, ne subsiste plus que dans les parcs nationaux ou réserves ; elle n'a pas d'influence épidémiologique mais la visite touristique des parcs, et notamment du Kruger's Park en Afrique du Sud, est à l'origine de plusieurs milliers de cas de paludisme chaque année (*voir le chapitre* « Région afrotropicale »).

Voyages

Si le retour d'Ulysse à Ithaque avait duré vingt ans, la durée de la plupart des voyages s'est considérablement raccourcie. La marine à voile n'est plus qu'une distraction de régatiers. Les caravanes de sel de Taoudenni (Mali) ou de Bilma (Niger) risquent de ne plus avoir qu'un caractère folklorique. Les transports maritimes sont réservés aux marchandises. En revanche, les transports routiers et surtout aériens réduisent considérablement les distances, si bien qu'il est possible à un parasite ou à un vecteur d'atteindre n'importe quel point du globe en moins de 48 heures.

Les voyages sont à objectif professionnel, religieux (pèlerinage) ou touristique. Le formidable essor du tourisme

d'un continent à l'autre a donné naissance à une discipline particulière : la médecine des voyages. Elle s'attribue un rôle préventif en informant tout voyageur des risques qu'il court dans un pays donné et en proposant une prévention adéquate. Son rôle est aussi d'informer les autorités des pays d'accueil et les pays d'origine sur le traitement des maladies que les touristes pourraient contracter.

Risque migratoire

Les migrations présentent, au plan sanitaire, un double risque, individuel pour les migrants eux-mêmes, d'une part, et pour la collectivité qui les reçoit, d'autre part.

Risques encourus par les migrants

Le risque varie considérablement suivant l'origine et la destination du migrant.

Pour les sujets originaires de régions non impaludées

Les coopérants et touristes originaires, majoritairement, des pays industrialisés du Nord (Amérique du Nord, Europe, Asie septentrionale) ou de l'extrême Sud (Australie, Nouvelle-Zélande, cône Sud de l'Amérique) constituent les groupes à risque par excellence, cibles prioritaires de la médecine des voyages. Mais les différences de risque sont très importantes suivant que le voyageur se rend dans des villes ou des zones rurales dans un même pays, suivant le mode de vie qu'il y mène et l'habitation où il demeure.

Les conséquences des migrations des montagnards vivant au-dessus de la limite de transmission vers les plaines impaludées ont été bien décrites en Éthiopie (Gebre Mariam, 1988 ; Teklehaimamot, 1994) et sur les piémonts des Andes (Bolivie, Pérou, Colombie). Ces mouvements de population, progressifs, ne provoquent en général pas de choc épidémiologique. Par exemple, les populations Baliméké de l'ouest du Cameroun, qui ont occupé graduellement le sud-ouest du pays, n'ont jamais semblé plus vulnérables que les populations autochtones de la zone holo-endémique.

En revanche, les mouvements massifs et brutaux de populations, plus ou moins organisés, ont souvent été marqués par des épidémies comme lors des transmigrations de Javanais en Irian Jaya ou à Kalimantan, en Indonésie (Baird *et al.*, 1993), de même que dans les transferts de populations montagnardes d'Éthiopie, dans la vallée de l'Awash ou la région de Gambella (Kloos, 1990 ; Gebre Mariam, 1988).

La plupart des programmes de réinstallation des populations dans des zones endémiques sont confrontés à un risque palustre d'autant plus important que les colons sont originaires de régions non impaludées (Roundy, 1985) que ce soit en Asie, en Afrique ou dans les Amériques (au Brésil par exemple).

Peut-être plus sournois sont les risques encourus par les personnes habitant des parties non impaludées des régions endémiques lorsqu'ils pénètrent dans les régions de haute endémicité. Le cas a été longuement évoqué dans la péninsule Indochinoise. Le paludisme des cueilleurs de thé saisonniers à Darjeeling, Inde, est connu depuis soixante ans (Gilroy, 1939).

Pour les sujets originaires des zones endémiques

Transplantés dans des régions sans transmission, les migrants sont à l'abri de tout risque palustre nouveau. La plupart des sujets malades ou simplement parasités guérissent spontanément.

Le statut immunologique des populations des régions endémiques peut varier considérablement suivant l'intensité de la transmission. Si le migrant provient d'une région où la situation épidémiologique est analogue à celle de la région d'accueil, le risque ne changera pas. S'il provient d'une région de moindre transmission, il peut présenter des accidents palustres plus ou moins graves suivant la différence entre la situation du pays d'origine et celle du pays d'accueil.

Paludisme chez les réfugiés

Les réfugiés constituent des groupes très exposés aux risques sanitaires, en particulier dans les pays pauvres, que leur exode soit dû à des raisons économiques ou politiques. En Afrique, le taux de mortalité des réfugiés est très supérieur à la moyenne. Dans les cas particuliers des populations déplacées du nord de l'Éthiopie en 1985 et du sud du Soudan en 1988, ce taux était supérieur de soixante fois (Toole et Waldman, 1990 et 1997). On a fait état de mortalités supérieures à cent fois chez les réfugiés du Rwanda en République démocratique du Congo en 1995, mais l'information demanderait à être confirmée. Les maladies qui touchent le plus ces groupes sont la malnutrition, les diarrhées, la rougeole, les infections respiratoires et le paludisme.

La plupart des informations disponibles sont fragmentaires et doivent être considérées simplement comme indicatives.

Dans un camp de 22 000 réfugiés du Burundi, au nord-ouest de la Tanzanie, la mortalité par paludisme atteignait 10 à 20 personnes par semaine avec un pic à 37 (Crowe, 1997) ; ces réfugiés provenaient des montagnes du Burundi, peu impaludées.

Dans la région de Gedaref au nord-est du Soudan, de nombreux réfugiés éthiopiens et érythréens s'installèrent dans des camps à partir de 1969 et fondèrent des familles. L'incidence était de 80 ‰ comme dans la population locale autour des camps (Lienhardt *et al.*, 1990). Après une période d'installation très difficile pour les migrants, les habitants du camp adoptèrent un nouveau mode de vie où le risque diminuait considérablement.

Une nouvelle vague de réfugiés éthiopiens, venus du Tigré en 1985, présenta les mêmes risques que ceux encourus en 1969 et 1974, à savoir une mortalité de 0,89 ‰ par jour. Le paludisme y contribuait pour une part importante (Shears *et al.*, 1987) ; l'incidence était de 112 ‰ chez les moins de 5 ans et de 84 ‰ chez les sujets de 14 ans et plus.

L'étude des réfugiés afghans au Pakistan a montré que ceux-ci se contaminaient à leur arrivée et n'avaient pas importé les parasites avec eux (Suleman, 1988) ; il semble

même que cette contamination soit plus précoce que celle de la population locale, parce que les premiers sont plus exposés aux piqûres infectantes d'anophèles. La formule parasitaire s'établissait à 70 % de *P. vivax* contre 30 % de *P. falciparum* (Rowland *et al.*, 1997).

Les camps de la frontière du Cambodge et de Thaïlande ont hébergé de 216 000 à 248 000 personnes entre 1983 et 1985. L'incidence du paludisme a varié de 37 ‰ dans les camps de plaine sans végétation, à 562 ‰ dans les zones de montagnes et de bush peu arrosées et à 2 073 ‰ dans les forêts de montagnes traversées de cours d'eau. Elle est directement fonction de la densité des vecteurs *An. minimus* et surtout *An. dirus*. L'API (pourcentage de lames positives) était de 359 ‰ à 116 ‰ (suivant la classe d'âge) dans les camps, contre 5 ‰ à 6 ‰ pour l'ensemble de la Thaïlande.

Sur la frontière thaï-birmane, les camps de réfugiés Karen ont perduré. L'organisation des traitements dans les camps et les opérations de lutte antivectorielle ont amené une baisse rapide du paludisme (Shanks *et al.*, 1990).

Risque épidémiologique pour les pays d'accueil

Si le pays d'accueil n'est pas réceptif, c'est-à-dire s'il n'héberge pas de vecteurs compétents, il ne s'établira pas de chaîne de transmission. Mais un paludisme d'importation peut s'observer, soit chez les migrants, soit chez des voyageurs de retour dans leur pays d'origine. À ce titre, le paludisme occupe actuellement une place importante dans la pathologie des pays industrialisés. Nous leur consacrerons un chapitre.

Dans les pays où le paludisme a été éradiqué, mais qui restent réceptifs (présence de vecteurs), on peut observer soit des cas introduits, soit une reprise de la transmission.

Les cas introduits n'intéressent en général que quelques sujets vivant au voisinage de cas importés, surtout si des mesures de lutte sont prises rapidement. C'est le cas des vingt-deux observations de *P. vivax* en Corse en 1961 et en 1971 (Sautet et Quilici, 1971 ; Ambroise-Thomas *et al.*, 1972) et de diverses observations en Californie ; en 1986, vingt-huit cas de *P. vivax* y avaient été introduits par des ouvriers mexicains. Le vecteur de cette mini-épidémie était *An. hermsi* (du groupe *An. maculipennis*) (Maldonado *et al.*, 1990). D'autres cas de *P. vivax*, apparemment introduits, ont été signalés dans le New Jersey et au Texas aux États-Unis (Zucker, 1996) ; ils impliquaient *An. quadrimaculatus*. Les cas de paludisme de New York en 1993 sont considérés comme introduits mais, en l'absence de vecteur, il pourrait s'agir de paludisme d'aéroport (Layton *et al.*, 1995). En revanche, un cas de *P. vivax* à Maremma, Italie (Baldari *et al.*, 1998) pourrait être considéré comme introduit.

Dans l'île de La Réunion, des cas introduits sont observés chaque année (Julvez *et al.*, 1982), sans que, étant donné la faible capacité vectorielle du vecteur, *An. arabiensis*, ne s'établisse une réelle transmission.

Il n'y a pas d'exemple documenté à ce jour, où ces cas introduits ou, plus généralement, la seule introduction de parasites par des migrants, aient été à l'**origine d'une réémergence** réelle du paludisme. Celle-ci se produit lorsque l'**apport de parasites** accompagne une **augmentation des possibilités de transmission**, c'est-à-dire du nombre et de la compétence des vecteurs présents dans la zone d'introduction. Actuellement, la cause la plus fréquente de l'augmentation de la densité vectorielle est la cessation de la lutte antivectorielle. Ce fut le cas au Swaziland (Fontaine, 1987 ; Mouchet, 1987) où l'arrêt des aspersions au DDT fut suivi d'une sérieuse reprise épidémique du paludisme ; l'arrivée de migrants venus du Mozambique n'a été qu'un épiphénomène très limité spatialement dont la signification épidémiologique est improbable (Packard, 1986). Les réémergences du paludisme lors de la dislocation de l'URSS, dans les Républiques d'Arménie, d'Azerbaïdjan et de Tadjikistan, sont concomitantes de très forts mouvements de populations et de troubles sociaux, mais aussi de la disparition de toute lutte antivectorielle et du dysfonctionnement des systèmes sanitaires. On ne peut valablement déterminer le rôle des migrations dans la réémergence du paludisme qu'après une étude au cas par cas.

Paludisme d'importation

Situation du problème

On classe sous le nom de **paludisme d'importation** les cas contractés en zone d'endémie et dont le diagnostic a été porté dans un pays non endémique (OMS, 1964). Ils se différencient des cas de **paludisme introduit** secondaires qui représentent la première étape d'une transmission locale éventuelle.

Les cas de paludisme importé ne dépassent guère 10 000 par an (d'après les données officielles). Ils constituent cependant un problème de santé publique pour les pays industrialisés ainsi que pour les pays dans lesquels le paludisme est à un stade avancé d'éradication. Ces cas, souvent graves chez les sujets non immuns, peuvent entraîner une issue fatale, d'où l'intérêt de réaliser un diagnostic rapide qui ne s'impose pas toujours au vu des seuls symptômes.

Impact en santé publique

La plupart des cas de paludisme importé se rencontrent, soit chez des gens originaires de régions non endémiques de retour d'un voyage dans une région endémique, soit chez des migrants originaires de régions endémiques, mais résidant en région non endémique, à la suite d'un voyage dans leur pays d'origine.

Un état des cas de paludisme importé recensés dans les pays industrialisés, de 1985 à 1995, a été dressé par Muentener *et al.*, (1999) et les résultats sont colligés dans le *Tableau I*.

Environ 100 000 cas ont été recensés pendant cette période, soit 10 000 par an. Avec 2 200 cas par an (maximum 2 350

Tableau I. Nombre de cas de paludisme importés dans les pays industrialisés (1985-1995).

	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	Nombre moyen de cas par an	Nombre total de cas
Europe													
Autriche	82	92	52	83	98	112	111	58	89	75	80	85	932
Belgique	208	298	258	271	272	264	314	249	320	423	304	289	3 181
Tchécoslovaquie	9	11	20	26	28	7	8	7	8	n/a	n/a	14	124
Danemark	128	178	138	142	125	114	110	110	113	136	175	134	1 469
Finlande	30	28	19	n/a	52	46	33	39	31	49	31	36	358
France	631	1 125	1 143	1 664	1 863	1 491	1 165	905	769	824	1 167	1 159	12 747
Allemagne	591	1 137	794	1 030	1 143	976	900	773	732	830	941	895	9 847
Grèce	34	39	47	52	48	28	45	29	35	27	24	37	408
Irlande	22	21	28	30	23	12	11	15	9	12	9	17	192
Italie	178	191	287	350	468	521	471	499	688	782	743	471	5 178
Luxembourg	7	3	5	n/a	8	7	5	1	4	6	6	5	52
Malte	4	5	2	2	10	3	5	0	4	2	6	4	43
Pays-Bas	137	167	153	259	244	248	272	179	223	236	312	221	2 430
Norvège	53	68	47	53	52	60	71	36	76	73	80	61	669
Pologne	15	14	16	21	22	21	16	17	27	18	20	19	207
Portugal	62	95	119	113	161	129	108	61	49	67	n/a	96	964
Roumanie	10	8	13	n/a	5	9	11	19	21	20	30	15	146
Espagne	112	179	166	176	118	161	159	154	171	268	263	175	1 927
Suède	140	147	155	172	180	205	149	124	143	160	161	158	1 736
Suisse	200	196	192	322	340	295	322	261	285	310	289	274	3 012
Royaume-Uni	2 212	2 309	1 816	1 674	1 987	2 096	2 332	1 629	1 922	1 887	2 055	1 993	21 919
ex-URSS	1 918	1 686	1 323	1 580	1 145	356	254	188	293	485	548	889	9 776
Yougoslavie	57	75	64	53	46	23	18	10	20	n/a	n/a	41	366
Total	6 840	8 072	6 857	8 073	8 438	7 184	6 890	5 363	6 032	6 690	7 244		77 683
Ailleurs dans le monde													
Australie	421	696	574	601	770	874	939	743	670	710	610	692	7 608
Canada	314	436	515	307	284	417	674	407	n/a	637	447	444	4 438
Japon	53	50	40	48	49	49	52	49	51	64	n/a	51	505
Nouvelle-Zélande	n/a	n/a	n/a	n/a	27	32	39	29	58	34	41	37	260
États-Unis d'Amérique	1 045	1 091	932	1 023	1 102	1 098	1 046	910	1 275	1 014	n/a	1 054	10 536
Total	1 833	2 273	2 061	1 979	2 232	2 470	2 750	2 138	2 537	1 822	1 288		23 338

n/a : information non disponible

en 1991), le Royaume-Uni est le plus gros « récepteur » de paludisme importé, suivi de 1 270 en France, 1 050 aux États-Unis, 980 en Allemagne, 760 en Australie, etc.

Malgré l'augmentation de 10 % par an du trafic aérien, le nombre annuel de cas n'a pas augmenté entre 1989 (maximum de cas) et 1995 (où les chiffres sont les plus bas étant donné le retard de la déclaration des États-Unis). Cela confirme l'efficacité des centres et services de médecine des voyages dans l'information des voyageurs sur les mesures prophylactiques à prendre. On constate que le développement des multirésistances, un peu partout dans le monde, n'a pas eu d'incidence directe sur le paludisme importé. On peut même dire que, vu l'augmentation du nombre de voyageurs, le nombre de cas de paludisme importé diminue, étant entendu qu'il a été et est sous-estimé.

Situations marginales

Bien que n'étant pas classés parmi les pays industrialisés, les champs pétrolifères du Golfe et du Moyen-Orient sont des pôles d'attraction pour une main-d'œuvre souvent temporaire.

Nous n'avons pas pu obtenir de statistiques complètes et nous bornons à citer quelques chiffres.

À Bahreïn, au Koweït, au Qatar et dans les Émirats arabes unis, tous les cas depuis 1995 sont importés, soit 504 au Koweït en 1984, 234 à Bahreïn en 1998. Dans les Émirats, le nombre de cas importés était de 2 164 contre 40 cas autochtones en 1994 ; la plupart des migrants venaient du Sultanat d'Oman. En 1998, après la mise en place du programme d'éradication à Oman, le nombre des cas importés dans les Émirats était tombé à 6 contre 2 cas autochtones (Beljaev, 2002).

En Iraq, en 1984, lorsque le paludisme était proche de l'éradication, 3 346 cas de paludisme importés, en majorité *P. vivax*, étaient déclarés ; ils provenaient d'ouvriers, originaires d'Asie du Sud-Est, travaillant sur les champs pétroliers (Shibab *et al.*, 1987).

En Iran, de 1986 à 1991, dans le nord et l'est du pays, on comptait plus de cas importés d'Afghanistan, du Pakistan et du Bangladesh que de cas autochtones, respectivement 3 500 et 2 800 (Manouchehri *et al.*, 1992).

En Arabie Saoudite, le paludisme importé a été considéré comme très important mais nous n'avons pu obtenir de statistiques fiables.

De 1981 à 1989, 7 683 cas de *P. vivax* furent importés d'Afghanistan en URSS (Sergiev *et al.*, 1992), essentiellement par des militaires. À partir de 1991, lors de la dislocation de l'URSS, le retour des troupes d'Afghanistan et les mouvements de population qui ont suivi les indépendances ont provoqué une recrudescence des cas importés dans les républiques du Caucase et d'Asie centrale, ainsi que dans la Fédération de Russie. Ils donnèrent naissance à des cas introduits qui furent facilement contrôlés ou s'éteignirent spontanément en Géorgie, Fédération de Russie, Turkménistan, Ouzbékistan, Kirghizstan et Kazakhstan. En revanche, ils provoquèrent de véritables épidémies en Arménie, Azerbaïdjan et Tadjikistan (Sabatinelli, 2001).

Au Brésil, de 1978 à 1990, de nombreux colons émigrèrent en Amazonie (en particulier dans les États de Rondônia et de Pará). Bon nombre de ces colons, vivant dans des conditions précaires, constituèrent des foyers de réémergence du paludisme. En effet, ils gardèrent leurs liens avec les États d'origine qui furent à leur tour contaminés par le retour des migrants (Marquès *et al.*, 1999).

Le « paludisme de guerre » qui sévit de 1916 à 1918 dans les Balkans, puis de 1944 à 1946 en Europe centrale et orientale a été bien documenté (Bruce-Chwatt et Zulueta, 1980). Au Japon, en 1945-1946, les nombreux cas importés par les soldats de retour des théâtres d'opération du Pacifique furent à l'origine d'une véritable épidémie de paludisme introduit qui toucha 460 000 personnes (Sawada, 1949).

De 500 à 1 000 cas de paludisme sont observés chaque année chez des marins, dont le traitement en mer peut poser un problème. Le nombre de ces cas est très sous-estimé par les compagnies naviguant sous pavillon de complaisance qui ne sont pas tenues de les déclarer (Tomaszunas, 1998).

Gravité du paludisme d'importation

Plus de 50 % des paludismes d'importation sont dus à *P. falciparum*, l'espèce la plus pathogène qui peut entraîner une issue fatale. Le pourcentage de ce parasite peut atteindre 84 % en France où les échanges avec l'Afrique sub-saharienne sont les plus importants.

En Europe, 1,10 % des cas ont une issue fatale, soit 3,9 % en Allemagne et 0,7 % en Grande-Bretagne. Dans ce dernier pays, le pourcentage de *P. falciparum* est aussi élevé qu'en Allemagne et les raisons de cette disparité ne sont pas claires.

Le diagnostic du paludisme en lui-même ne pose pas de problème, mais encore faut-il y penser. En effet, étant donné la rareté de cette affection dans les pays industrialisés, la recherche de plasmodies n'est pas systématiquement pratiquée chez les malades fébriles.

L'interrogatoire du malade (voyage en région tropicale, habitation près d'un aéroport) en cas de fièvre prolongée inexpliquée est donc essentiel pour orienter le praticien vers la recherche de parasites qui, seule, permet de caractériser le paludisme avec certitude. La thrombocytopénie est un signe d'alerte fréquent. Le retard au diagnostic, et donc au traitement, entraîne des complications sérieuses et une létalité non négligeable du paludisme (Giacomini *et al.*, 1997).

Les organisations de médecine des voyages, relayées par de nombreux services hospitaliers, font de gros efforts pour informer les voyageurs des risques encourus dans chaque pays et les conseiller sur les prophylaxies qu'ils doivent suivre en fonction des résistances des parasites aux médicaments.

Cependant, la non-observance, voire l'absence, de prophylaxie ainsi que l'utilisation de médicaments non adaptés aux conditions épidémiologiques locales restent responsables de la plupart des cas.

Au Kenya, on a tenté d'évaluer le risque palustre par la recherche des anticorps dirigés contre les antigènes circumsporozoïtiques. Ces anticorps ont été retrouvés chez 6 % à 49 % des touristes ayant séjourné dans ce pays et ne présentant pas de symptomatologie palustre (Selinek *et al.*, 1996). Ces recherches sont très préliminaires car, chez les sujets non immuns, la relation entre le taux d'inoculation des sporozoïtes et le taux d'apparition des formes sanguines de plasmodies n'est pas établie. La signification de ces anticorps reste donc peu claire au plan épidémiologique.

Diffusion anthropique des vecteurs

Autant les auteurs ont été prolixes sur le rôle des mouvements de populations dans la diffusion du paludisme et de ses parasites dans le monde, autant ils ont été discrets sur l'introduction et le devenir de ces vecteurs (Longstreith et Kondrashin, 2002). Il s'agit d'un sujet complexe pour lequel les informations scientifiquement contrôlées font souvent défaut.

L'invasion d'une région par toute espèce animale pose une succession de problèmes concernant le transport de l'animal, en l'occurrence de l'anophèle, son acclimatation dans un nouvel environnement, sa pérennisation ou sa disparition.

Introduction des anophèles

Elle peut être le résultat d'un transport actif ou d'un transport passif par bateaux, avions, trains ou camions.

Transport actif

Il concerne essentiellement les migrations assistées par les vents. Ce mode de transport a été suspecté, voire postulé, dans de nombreux cas mais aucune preuve, autre que circonstancielle, ne peut être apportée. En 1868, La Réunion a probablement été envahie par des *An. gambiae* entraînés de Maurice par une tempête tropicale. Le lieu supposé d'arrivée, au nord-est de l'île, au vent de Maurice distant de 250 km, est à l'opposé de Saint-Paul et du port où accostaient les bateaux (Julvez *et al.*, 1990), ce qui conforte l'hypothèse proposée.

Au Niger, en 1990, l'hypothèse de l'invasion de l'oasis de Bilma (Develoux *et al.*, 1994) à plus de 500 km au nord des derniers points d'eau du Sahel, par des anophèles entraînés par les vents de mousson du sud-ouest lors de la remontée du front tropical, a été avancée. Ce mode de migrations saisonnières n'est pas exclu dans le cas des anophèles du complexe *An. gambiae* et pourrait expliquer la présence sporadique de ces insectes dans les oasis du sud du Sahara (Tagant en Mauritanie, Largeau au Tchad).

Transport passif

Les anophèles ne se reproduisent généralement pas sur les bateaux et les mêmes femelles embarquent puis débarquent. Bien qu'elles puissent vivre pendant un mois, on peut estimer que la durée de survie sur un bateau ne doit pas dépasser une semaine à dix jours.

À l'époque de la marine à voile où les voyages étaient longs, aucun exemple d'importation d'un anophèle n'a été cité. On a bien suggéré que, entre le V^e^ et le II^e^ siècle av. J.-C., les marchands qui sillonnaient la Méditerranée avaient pu introduire *An. sachavori* en Grèce et *An. labranchiae* en Italie, ce qui expliquerait le développement de *P. falciparum* décrit par Celse au 1^er^ siècle de notre ère. Mais aucune preuve n'a été versée au crédit de cette hypothèse séduisante.

L'arrivée de navires à vapeur a considérablement réduit la durée des voyages maritimes. La mise en service, en 1864, de la ligne Tamatave (Madagascar) -Port Louis (Maurice) qui réduisait à cinq au lieu de quarante-cinq jours la traversée entre les deux ports, a été suivie en 1866 de l'arrivée d'*An. gambiae,* et probablement d'*An. funestus*, qui ont établi la transmission du paludisme dans une île autrefois réputée pour sa salubrité (Julvez *et al.*, 1990). C'est à des avisos rapides, transportant le courrier de Dakar à Natal, que l'on a imputé l'arrivée d'*An. gambiae* au Brésil à la fin de 1929 (Soper et Wilson, 1943). La navigation fluviale sur le Nil, très importante pendant la guerre, porte la responsabilité de l'invasion d'*An. gambiae* dans la vallée du Nil, en Haute Égypte.

Le train venant de Diré Daoua et les camions amenaient quotidiennement *An. arabiensis* dans la République de Djibouti, considérée comme vierge de transmission autochtone jusqu'en 1975, date à laquelle cet anophèle devint un résident permanent. Inversement, les bas quartiers d'Addis-Abeba, Éthiopie, recevaient périodiquement des *An. arabiensis* venus par trains et par camions (Ovazza et Neri, 1955). En Afrique du Sud, les camions amenaient continuellement des vecteurs sur les plateaux du Transvaal (de Meillon et Gear, 1939).

Mais c'est l'avion qui reste, à l'époque actuelle, le moyen le plus performant de dissémination des anophèles. Les premières recherches systématiques dans les aéronefs furent faites par Symes (1935), au Kenya, à Kisumu et à Nairobi, en 1933 et 1934. Sur soixante-dix-sept appareils, essentiellement des « Hannibal » de l'Imperial Airways, contrôlés à Kisumu, trente-trois hébergeaient des moustiques dont trente-huit *An. funestus* et vingt-quatre *An. gambiae*. Sur soixante-cinq appareils contrôlés à Nairobi, six *An. funestus* et quatre *An. gambiae* furent récoltés. La plupart des appareils infestés venaient de Juba, au sud du Soudan et d'Entebbe en Ouganda. Plus tard en 1968, cinq *An. gambiae* furent récoltés à Nairobi dans vingt-huit appareils contrôlés (Highton et Van Someren, 1970). Au Brésil, après l'éradication d'*An. gambiae*, au cours de la surveillance de la réinvasion, 1 060 appareils en provenance d'Afrique

furent contrôlés de 1942 à 1945. On y récolta 352 *An. gambiae* (Mendonça et Cerqueira, 1947).

La littérature s'est faite très discrète au cours des trente dernières années sur les éventuelles captures d'anophèles dans les aéronefs. Tout au plus peut-on citer la récolte d'*An. subpictus* à Tokyo sur des appareils en provenance de Thaïlande (Ogata *et al.*, 1974). Il est vrai que la recherche manuelle d'anophèles dans des gros porteurs est fastidieuse et nécessite des démarches administratives pour un très maigre résultat. En revanche les *Culex quinquefasciatus* multirésistants sont très fréquents. Devant l'augmentation des cas de paludisme d'aéroport, une recherche des moustiques dans plusieurs gros porteurs venant d'Afrique de l'Ouest, a permis de récolter des *An. gambiae s.s.* à l'aéroport de Paris Charles-de-Gaulle (Karch *et al.*, 2001), ce qui confirme l'hypothèse d'introductions fréquentes de cet anophèle dans les aéroports européens.

Acclimatation et pérennisation des anophèles

Parmi les nombreuses espèces animales importées dans une région donnée, peu trouvent des conditions climatiques et écologiques leur permettant de s'implanter.

En ce qui concerne les anophèles, le premier obstacle à franchir est la disponibilité de gîtes larvaires favorables à leur développement : dimension du gîte, ensoleillement, végétation, teneur en matières organiques, teneur en sels minéraux, présence d'espèces prédatrices et/ou compétitrices, présence de pathogènes etc. En Égypte, en 1942, *An. gambiae* a trouvé un milieu très favorable avec les mares résiduelles de la crue du Nil (Shousha, 1948). À Maurice, la déforestation pour le développement des cultures de canne à sucre a favorisé l'extension d'*An. gambiae* (Julvez *et al.*, 1993).

Les échecs des implantations sont probablement beaucoup plus nombreux que les réussites mais ils n'ont pas laissé de traces.

On peut distinguer :

- les **implantations pérennes** où l'espèce se maintient toujours : cas d'*An. arabiensis* à Maurice et à La Réunion. On peut classer dans cette catégorie des implantations d'*An. gambiae* au Brésil et en Égypte et d'*An. funestus* à Maurice qui furent évincées après une lutte spécifique antilarvaire accompagnée de pulvérisations de pyréthrine. Dans les trois derniers cas, on peut penser que ces espèces n'étaient pas totalement adaptées puisqu'elles ont été éliminées relativement facilement alors que, à La Réunion et à Maurice, *An. arabiensis* a résisté, pendant près de quarante ans, à des campagnes de désinsectisations intradomiciliaires au DDT ;
- les **implantations saisonnières** de quelques jours à quelques semaines, dans les oasis, où l'espèce disparaît aussi brusquement qu'elle était arrivée. À Faya-Largeau, au Tchad, *An. gambiae* était fréquent lorsque Rioux *et al.* (1961) avaient visité l'oasis ; il avait disparu l'année suivante lorsque Taufflies et Saugrain prospectèrent la même localité. On a déjà discuté du cas de l'oasis de Bilma, au Niger (Develoux *et al.*, 1994). Ces cas méritaient des études plus poussées étant donné le risque qu'aurait représenté une pénétration des anophèles du complexe *An. gambiae* en Algérie par les routes transahariennes (Julvez *et al.*, 1997b ; Benzerroug et Janssens, 1985) ; il ne faudrait cependant pas exagérer ce risque car des appareils partis de Bamako et de Zinder desservaient régulièrement les oasis de 1945 à 1958 ; bien que non désinsectisés à l'époque, ils n'ont pas introduit durablement *An. gambiae* dans les oasis du Sahara central ;
- les **introductions accidentelles**. Sous cette rubrique, nous classons les vecteurs, accidentellement importés par avion ou tout autre moyen de locomotion, qui ne trouvent pas dans leur pays d'arrivée des conditions favorables à leur reproduction. Ils n'y font donc qu'un séjour éphémère mais peuvent se nourrir sur l'homme et lui inoculer les parasites dont ils seraient éventuellement porteurs. C'est le cas des paludismes d'aéroport ;
- l'**introduction de souches résistantes de vecteurs** dans une région où ils étaient sensibles auparavant s'apparente à l'importation d'un nouveau vecteur qui n'a pas de difficulté d'adaptation.

Conséquences épidémiologiques de l'importation des vecteurs

Dans tous les cas documentés, les importations de vecteurs eurent des conséquences épidémiologiques sérieuses, voire catastrophiques. En 1865, il n'y avait pas d'anophèle à l'île Maurice ni à Rodrigues voisine. L'arrivée d'*An. gambiae* et, dans certains endroits, d'*An. funestus* se traduisit par une épidémie qui tua 25 % de la population de la capitale Port-Louis. Pendant le seul mois d'avril 1866, on enregistra 6 224 décès sur 87 000 habitants. En 1868, dans l'île de La Réunion, l'arrivée des anophèles provoqua une très forte épidémie, peut-être amplifiée par les chroniqueurs de l'époque (Julvez *et al.*, 1990).

Au Brésil, à partir de 1929, *An. gambiae* d'abord cantonné aux environs de Natal, gagna tout l'État du Rio Grande del Norte, puis l'État de Ceara. Il entraîna immédiatement une épidémie qui atteignit son paroxysme en 1938. Soper et Wilson (1943) ont dressé un tableau apocalyptique de la situation. Dans les régions les plus touchées du Rio Grande del Norte, sur les 43 700 habitants, il y eut de 48 000 à 51 000 cas, selon les auteurs, avec 5 290 décès suivant les estimations de l'époque. En 1938, dans l'État de Ceara, 80 % de la population rurale était impaludée d'après Chagas (*in* Soper et Wilson, 1943). Dans la seule vallée de Jagouribe, en juillet 1938, il y eut 60 000 cas avec 8 000 décès. Avec la mise sur pied d'un programme de lutte bien adapté, *An. gambiae* disparut du Brésil en novembre 1940.

En Égypte, en 1942, en pleine guerre, une épidémie de paludisme due à *P. falciparum* fut diagnostiquée à Abou Simbel et à Ballana, dans le sud du pays. Plus de 80 % de

la population était touchée à Abou Simbel et 60 % à Ballana. Dans ces villages, le taux de mortalité en mai passa de 2 en 1941 à 34 en 1942. Le responsable de l'épidémie fut rapidement identifié comme étant *An. gambiae* (*An. arabiensis* très vraisemblablement) qui n'avait jamais été récolté jusqu'alors au nord de la deuxième cataracte. Cet anophèle s'étendit rapidement à Edfou et Assouan le 10 juillet, à Louxor et Gerga en août, à Assiout en novembre où il atteignit le bourg de Montfalour, le El Alamein de *gambiae* écrit Shousha (1948). Il semble avoir fait quelques incursions dans le delta en septembre mais sans s'y maintenir. À Assiout, il persista pendant trois hivers, alors que la température nocturne en février n'était que de 6 ° C à 10 °C. On estime le nombre de cas de paludisme en 1942 et 1943 à 63 000 et 72 000 respectivement, avec 6 300 et 3 800 décès ; en 1944, il y eut 32 800 cas à l'origine de 1 789 décès. En mars 1945, *An. gambiae* était bouté hors d'Égypte et l'épidémie s'éteignait (Shousha, 1948).

Depuis cette période, aucune invasion anophélienne n'a été signalée. Il est vrai que les progrès de la lutte antivectorielle, à partir de 1950, ont diminué les risques d'invasion massive.

Paludisme des aéroports

Premiers cas observés

À partir de la fin de la décennie 1960, on observa, en Europe occidentale et en particulier en France, des cas de paludisme autochtones chez des sujets qui n'avaient jamais séjourné dans des régions endémiques. Il s'agissait de cas graves provoqués par *P. falciparum* censé avoir été éliminé du pays depuis plus de cinquante ans. De plus, on savait depuis les travaux de Zulueta *et al.* (1975) que les anophèles « européens », notamment *An. atroparvus*, n'étaient pas « compétents » pour le développement de ce parasite. Ces cas autochtones ont fait couler beaucoup d'encre. On s'aperçut que les cas « bretons » décrits en 1969 par Doby et Guigen (1981) avaient probablement été contractés en bordure de l'aéroport du Bourget. Puis, on signalait trois cas à Zurich en 1970 (OMS, 1978). En 1976, plusieurs cas étaient signalés dans ou en bordure des aéroports parisiens (Auvergnat *et al.*, 1979 ; Bentata-Pessayre *et al.*, 1978 ; Gentilini *et al.*, 1978 ; Gentilini et Danis, 1982). On rechercha sans succès les preuves d'une transmission locale, soit par des anophèles autochtones, soit par des espèces importées (Cassaigne *et al.*, 1980). Mais il semblait de plus en plus probable que ces cas de paludisme avaient été provoqués par des anophèles transportés par des avions.

En 1984, Giacomini *et al.* introduisirent le terme de « paludisme d'aéroport » (dont nous ne garantissons pas la priorité) pour désigner des cas autochtones transmis dans des régions non endémiques par des anophèles importés de régions endémiques. Il se différenciait du paludisme introduit transmis par des anophèles autochtones.

Dimension du problème

Depuis la première description de paludisme d'aéroport au voisinage du Bourget en 1969 (Doby et Guigen, 1981), soixante-dix-huit cas ont été décrits à ce jour d'Europe occidentale, dont vingt-huit en France, dix-huit en Belgique, douze en Suisse, neuf en Grande-Bretagne, cinq en Italie, trois au Luxembourg, deux en Allemagne et un en Espagne. Depuis 1995 (Giacomini *et al.*), il n'y a pas eu de liste exhaustive des cas portés à notre connaissance et un ou deux prêtent à discussion.

Le parasite responsable de la quasi-totalité des cas est *P. falciparum* dont on ne peut actuellement déterminer l'origine géographique. Il est responsable de cas graves, étant donné le retard apporté au diagnostic d'une maladie peu fréquente qui échappe souvent aux investigations de routine, notamment aux examens hématologiques automatisés. L'interrogatoire du patient ne donne pas d'information sur ses déplacements mais ses occupations et sa résidence dans ou au voisinage des aéroports peuvent orienter le praticien vers une demande de recherche d'hématozoaires en cas de fièvres prolongées et inexpliquées (Giacomini *et al.*, 1997) ; de même, la thrombocytopénie est fréquemment associée aux primo-invasions palustres. Le taux global de létalité est très élevé dans le paludisme d'aéroport : 16,9 % d'après Isaacson (1989), 26 % d'après Danis *et al.* (1996).

P. vivax n'a été rencontré que deux fois, à Maremma, Italie (Baldari *et al.*, 1998) et à Rosny, en région parisienne (Saliou *et al.*, 1978). Dans les deux cas, il n'est pas impossible qu'il se soit agi de paludisme introduit.

Un seul cas de *P. malariae* a été rapporté de Zurich, Suisse (OMS, 1978). Deux infections mixtes *P. falciparum*-*P. vivax* ont été observées chez deux malades hospitalisés en même temps dans le même service hospitalier en France.

Un patient, après avoir présenté un accès de *P. falciparum* soigné et guéri, a ensuite présenté un accès à *P. malariae* (Lusina *et al.*, 2000).

Aux États-Unis, trois cas de *P. falciparum* furent déclarés dans le quartier du Queens à New York. La transmission locale par *An. quadrimaculatus*, postulée par Layton *et al.* (1995), n'a été objectivée par aucune capture d'anophèle. Apparemment, rien ne permet de distinguer ces cas du paludisme d'aéroport qui n'a jamais été signalé d'Amérique.

Il faut noter (Giacomini *et al.*, 1995) que seuls les cas graves, nécessitant une hospitalisation, ont été pris en compte ; on n'a aucune information sur le nombre de cas bénins.

Le paludisme d'aéroport, compte tenu du faible nombre de cas, n'est pas un problème de santé publique majeur mais il est à l'origine d'une létalité importante et il crée un risque autour des zone aéroportuaires.

Modes de contamination

Danis *et al.*, (1996) ont groupé les modes de contamination en cinq rubriques ; dans l'avion, dans l'aéroport, aux

environs des aéroports, à distance des aéroports et dans les bagages.

Contamination dans les avions

Elle a été observée en Grande-Bretagne chez deux groupes de deux passagers voyageant de Londres à Rome dans des vols différents dont l'un provenait d'Addis-Abeba (où il n'y a pas d'anophèle !) (Smeaton *et al.*, 1984 ; Weir *et al.*, 1984). Deux autres cas ont été observés chez des passagers d'un vol de Johannesburg à Londres qui avait fait escale à Abidjan. Les passagers n'étaient pas descendus mais les portes étaient restées ouvertes au milieu de la nuit (Colon *et al.*, 1990 ; Oswald et Lawrence, 1990). Un autre cas a été signalé chez un passager qui était descendu se dégourdir à l'escale de Banjul, Gambie. Jusqu'à maintenant, la contamination dans les aéronefs est restée une spécialité britannique. Peut-être certains cas ont-ils été simplement classés comme paludisme d'importation.

Contamination dans l'aéroport et ses dépendances

C'est dans cette catégorie que se recrutent le plus grand nombre de cas. Ils concernent les employés de piste, les bagagistes, les mécaniciens de piste, les personnels comme les postiers qui ouvrent des containers et les agents de sécurité. Ce qui est frappant est la diversité du personnel concerné, ce qui suppose une circulation des vecteurs dans et autour de l'aéroport. Un cas s'est même produit, en plein hiver, chez un musicien venu accueillir un chef d'État (Saliou *et al.*, 1978).

Contamination des riverains des aéroports

On a noté à peu près le même nombre de cas chez les riverains que dans les aéroports. On peut considérer comme riverains les personnes habitant dans un rayon de 4 km autour des aéroports et qui n'en sont pas séparées par des agglomérations, c'est-à-dire qui sont au vent des terrains. Quatre cas ont été décrits, comme mini-épidémie, dans une localité à côté de Cointrin, Genève, Suisse (Bouvier *et al.*, 1990).

Contamination à distance des aéroports

La distance de 4 km a été choisie arbitrairement en fonction des observations disponibles. Les cas observés impliquent le transport des anophèles par des automobiles, en particulier celles des employés de l'aéroport, jusqu'au lieu de résidence du patient contaminé. À Villeparisis, à 6 km de l'aéroport de Roissy, on a rapporté deux cas de paludisme dont un mortel, chez deux patients, résidant à 300 m de distance, qui n'avaient jamais fréquenté les aéroports. Mais leurs pavillons étaient entourés par les demeures d'employés de l'aéroport (cinq à moins de 30 m) dont certains travaillaient de nuit (Giacomini *et al.*, 1995). Deux cas analogues ont été décrits dans un lotissement habité par des personnels de l'aéroport près de Genève. En Angleterre, dans le Sussex près de Gatwick, Curtis et White (1984) ont imputé au même moustique la contamination d'un tenancier de pub à 10 km de Gatwick et d'une cyclomotoriste qui traversait le village. Il est tout de même rare qu'un anophèle pique un sujet en mouvement exposé au vent du déplacement !

Transport de bagages

En Italie, deux cas d'infection consécutifs à l'introduction dans le domicile des patients de bagages provenant de pays d'endémie ont été signalés à Asti (Rizzo *et al.*, 1989) et à Brescia (Castelli *et al.*, 1994) loin de tout aéroport international. L'un des cas s'est produit en février. Un cas peu clair a été signalé en France. Quand on voit la façon dont les vêtements sont tassés dans les valises, on a du mal à penser que les anophèles, insectes fragiles, puissent y survivre. En revanche, les caisses sont beaucoup plus propices au transport des moustiques et deux cas de ce type ont été observés en France (Mouchet, obs. pers.) dans des caisses importées du Viêtnam.

Origine des cas

Actuellement, il n'est pas possible, même par l'étude de l'ADN, de déterminer l'origine géographique des *P. falciparum* (Eldin de Pecoulas *et al.*, 1996). Seuls deux *An. gambiae* ont été récoltés dans des appareils venant d'Afrique tropicale et arrivant en France. Il faudrait des recherches plus poussées dans les aéroports d'Europe pour estimer l'infectiosité des anophèles importés. En l'absence de preuve directe, il a donc fallu échafauder des hypothèses sur l'origine des cas de paludisme.

La grande majorité des cas ont été découverts en France, en Belgique et en Suisse, trois pays qui ont les relations les plus suivies avec l'Afrique occidentale et centrale, partie du monde où le pourcentage de porteurs de *P. falciparum* dépasse 80 %, notamment chez les enfants ; en revanche, *P. vivax* est quasi absent de ce continent. En France, tous les cas se sont produits autour de l'aéroport de Roissy d'où partent la majorité des vols pour l'Afrique noire. Deux cas avaient été signalés avant l'ouverture de Roissy, au Bourget, lorsque ce terrain était la base des vols pour l'Afrique. Aucun cas n'a été relevé autour de l'aéroport d'Orly qui ne dessert pas l'Afrique noire.

La plupart des aéroports internationaux d'Asie, d'Amérique et d'Océanie sont situés dans des zones où le paludisme à *P. falciparum* n'a jamais existé ou a été éliminé : Hanoï, Hô Chi Minh-Ville, Bangkok, Delhi, Bombay, Madras, São Paulo, Rio de Janeiro, Lima, pour ne citer que quelques-uns de ceux, situés en région tropicale, qui ont des relations directes avec l'Europe de l'Ouest.

En revanche, tous les aéroports situés en Afrique de l'Ouest doivent être considérés comme à haut risque. Guillet *et al.*, (1998) ont pu récolter *An. arabiensis* et/ou *An. gambiae*, autour ou dans les avions, la nuit, à Dakar (Sénégal), Abidjan (Côte-d'Ivoire), Cotonou (Bénin) et Douala (Cameroun), qui restent des sites d'embarquement très plausibles d'autant que l'on sait que deux passagères ont été infectées au cours d'une escale à Abidjan. Pendant la saison des pluies, qui correspond à l'été en Europe, tous les

terrains de la Région afrotropicale sont à risque. Guillet *et al.* (1998) ont tenté de dresser une liste, non exhaustive, des aéroports à risque en Afrique centrale et de l'Ouest. Autour ou au sud de l'Équateur, l'inversion des saisons change la période de pullulation des anophèles, mais les aéroports de Libreville (Gabon), Brazzaville (Congo), Luanda (Angola) ou Kinshasa (République démocratique du Congo) peuvent être considérés comme à risque toute l'année. En Afrique de l'Est et du Sud, les sites d'altitude comme Nairobi (Kenya), Addis-Abeba (Ethiopie) ou Harare (Zimbabwe) sont peu exposés alors que Johannesburg (Afrique du Sud) est hors de la zone d'endémie. Dans l'hémisphère nord, Khartoum (Soudan), Entebbe (Ouganda) ou Djibouti (République de Djibouti) sont à risque estival, très mineur pour le dernier pays. Dans l'hémisphère sud, Mombasa (Kenya, charters), Dar ès Salam (Tanzanie), Lusaka (Zambie), Tananarive (Madagascar) ou Moroni (Comores) sont à risque d'une importation hivernale d'anophèles dont l'impact se trouverait très minimisé du fait de la température à l'arrivée en Europe.

En dehors de l'Afrique, Port-au-Prince (Haïti) est situé en zone de transmission. En Océanie, Honiara (Salomon) et Port Moresby (Papouasie-Nouvelle-Guinée) ne sont pas directement reliés à l'Europe et ne pourraient constituer un risque que pour l'Australie, d'autant que beaucoup de vols entre ces derniers pays s'effectuent par de petits appareils en dehors des aéroports internationaux. Le Vanuatu est relié à la Nouvelle-Calédonie, à Fidji et à l'Australie.

Ces listes ne sont pas exhaustives. Il serait assez facile de dresser une liste des aéroports réellement à risque d'embarquer des anophèles infectés, mais elle ne serait utile que si l'on pouvait lui adjoindre une liste des autres vecteurs effectivement transportés par les avions, notamment *An. aegypti*.

Distribution des cas

Aucune loi ne semble présider à la distribution des cas. On a observé cinq cas au Royaume-Uni en 1983, cinq cas à Bruxelles en 1986, sept cas à Roissy en 1994, quatre cas dans le même site en 1998, cinq cas en Suisse, à Genève en 1989 que Bouvier *et al.* (1990) ont qualifié de « mini-épidémie ».

La corrélation entre le nombre de cas et les températures estivales de juillet apporte peu d'informations positives. Les étés 1983 et 1994 ont été particulièrement chauds alors que ceux de 1974, 1978 et 1980 ont été froids. En 1983, alors qu'il y eut cinq cas en Grande-Bretagne et un en Belgique, on n'en relevait pas d'autres en Europe. L'été de 1994 a été uniformément chaud ; il y eut sept cas à Roissy et aucun autre ailleurs. En revanche, pendant les étés « froids » aucun cas n'a été signalé en 1974 et 1980, mais deux cas ont été observés en Hollande en 1978. À Bruxelles, avec cinq cas, 1986 a été une année avec des températures très normales. En 1989, l'été a été chaud à Genève où quatre cas ont été déclarés, alors qu'il fut très médiocre en Grande-Bretagne. Bien qu'une légère tendance fasse apparaître les années chaudes comme plus à risque que les années froides, les éléments statistiques ne permettent pas de tirer de conclusions (Guillet *et al.*, 1998 ; Giacomini *et al.*, 1995).

La répartition géographique des cas ne suit pas de règle précise. En dehors de la mini-épidémie près de Genève (Bouvier *et al.*, 1990), la plupart des cas sont isolés ou groupés par deux. Des associations de deux cas observées chez des passagers d'un vol Londres-Rome, chez des soldats en faction à l'aéroport de Zurich, deux frères à Bruxelles, une mère et sa fille au Luxembourg, deux habitants de pavillons voisins à Villeparisis, et deux autres cas près de Roissy, font penser à une transmission par le même moustique qu'avaient déjà évoquée Curtis et White (1984) à propos de deux cas près de Gatwick.

Ces cas s'expliquent par la biologie des anophèles. La plupart prennent un repas de sang puis, pendant les deux à trois jours qui suivent, digèrent leur sang, assurent la maturation de leurs œufs et pondent avant de piquer à nouveau. Ce cycle, dit cycle gonotrophique, est perturbé chez un certain nombre de spécimens qui, dérangés, ne prennent pas un repas complet. La plupart de ces spécimens perturbés recherchent un deuxième hôte pour prendre un repas de sang complémentaire. Cette coupure lors de la prise du repas de sang est dite repas interrompu et concerne de 5 % à 8 % des spécimens, d'après Boreham (1975). Si le moustique est porteur de sporozoïtes, il peut ainsi infecter deux personnes au cours d'un repas interrompu (Kulkarni et Panda, 1984). La probabilité de telles infections, rapportées plus haut, a été objectivée par l'analyse par PCR des *P. falciparum* recueillis chez deux sujets qui avaient été contaminés le même jour à Villeparisis où ils demeuraient dans deux pavillons à 300 m de distance (Eldin de Pécoulas *et al.*, 1996). L'identité des deux souches parasitaires avait été démontrée.

Incertitudes du paludisme d'aéroport

L'étude du paludisme d'aéroport présente un intérêt cognitif certain dans la mesure où chaque cas pose un problème particulier en ce qui concerne le lieu et la période de contamination, ainsi que le vecteur éventuel. Les réponses que nous pouvons apporter ne sont pas des certitudes et il faut rester conscient des risques d'erreur.

On sait par diverses expériences qu'un anophèle, en particulier *An. gambiae* d'Afrique, peut être transporté dans tous les types d'avion, soit dans les cabines, soit dans les soutes, soit même dans le logement des roues. Le transport de ces insectes dans des caisses est aussi possible mais il devient plus qu'aléatoire dans des valises, en général tassées. Tous les essais que nous avons faits dans ce sens se sont soldés par l'écrasement des moustiques.

On a montré (Guillet *et al.*, 1998) que des *An. gambiae* pouvaient être embarqués en Afrique de l'Ouest dans des appareils à destination de l'Europe. C'est seulement en septembre 2000 que des anophèles « tropicaux », en l'oc-

currence *An. gambiae*, ont été récoltés dans des Airbus d'Air France à leur arrivée à Roissy Charles-de-Gaulle (Karch *et al.*, 2001). Les *An. gambiae* récoltés autrefois au Kenya (Highton et Van Someren, 1970) et au Brésil (Mendonça et Cerqueira, 1947) l'avaient été sur de petits appareils où il était facile de rechercher des moustiques. Sur les longs courriers actuels, la recherche manuelle devient difficile et les pièges lumineux sont peu attractifs pour la plupart des anophèles, notamment *An. gambiae*.

La répartition des cas pose toujours un problème. L'évidence de la contamination de deux sujets (au moins) par le même moustique lève une partie du voile, mais pas sa totalité. Il demeure la possibilité du transport de plusieurs anophèles infectés par un ou plusieurs appareils venant de la même localité.

L'étude du paludisme d'aéroport reste donc toujours très stimulante pour la recherche épidémiologique.

Lutte contre le paludisme

Évolution des politiques de lutte

Lutte antipaludique avant la Seconde Guerre mondiale

La première méthode de prévention du paludisme remonte à Hippocrate qui conseillait de construire les villages près des ruisseaux et loin des marais pour éviter les fièvres. La première thérapie contre « les fièvres » fut l'écorce de quinquina de laquelle la quinine fut extraite par Pelletier et Caventou en 1820 ; son action préventive en fit le médicament de choix pour guérir les fièvres et protéger habitants et voyageurs. À l'autre extrémité de la planète, les Chinois utilisaient le Qinghaosu il y a déjà plus de 2 000 ans.

Le concept d'insalubrité, lié pour l'essentiel à la présence de fièvres intermittentes, a été, à travers toute l'Histoire, un élément discriminant de la répartition des populations. Le sous-peuplement des régions marécageuses d'Europe, accompagné d'une misère physiologique des habitants, en a souvent été l'expression sanitaire. Les grands voyages intercontinentaux ont fait apparaître la dimension planétaire du problème. L'Afrique occidentale, la première en contact avec les Européens, avec sa ceinture de mangrove, apparut comme particulièrement malsaine et la survie des équipages était subordonnée à la prise de quinquina puis de quinine ; la « résidence » *off shore* sur les bateaux était le seul moyen de prévention et même de survie des Européens. Carlson (1984) rappelle l'hécatombe des Européens aux débuts de la période coloniale, du fait des fièvres.

Les découvertes, à la fin du XIX^e^ siècle, de l'agent pathogène et de son mode de transmission (*voir le chapitre* « Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique ») changèrent totalement l'attitude de la communauté médicale vis-à-vis du paludisme. Non seulement on possédait un médicament curatif et préventif, la quinine, mais on pouvait identifier le parasite et supprimer la transmission de la maladie en éliminant son vecteur.

À partir de 1887 (*voir le chapitre* « Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique »), la prévention de la maladie par suppression du maillon intermédiaire, l'anophèle, fut considérée comme la base de la lutte antipaludique dans le cadre d'opérations de santé publique planifiées. Le bien-fondé de cette stratégie avait été démontré par Gorgas (1915), à Panama. La Rockefeller Foundation, représentée par Hackett, considérait le traitement des cas comme étant du domaine de la pratique médicale et non comme une action de santé publique ; la lutte antipaludique devait consister en la prévention de l'infection par suppression de la transmission (Hackett *et al.*, 1938).

Les oppositions entre tenants de l'intervention médicale directe et tenants de la prévention de la maladie n'ont pratiquement jamais cessé et, jusqu'à une période récente, elles étaient sous-jacentes à toutes les politiques sanitaires.

Les politiques, nationales et/ou internationales, dans le domaine du paludisme ont été inspirées par les différentes « écoles » : italienne, anglaise, hollandaise et américaine ainsi que par les organismes internationaux : Ligue des Nations de 1920 à 1939 et OMS après 1948. Elles ont été marquées par quelques bifurcations retentissantes où il a été de bon ton de brûler ce que l'on avait adoré, telles que le remplacement du **Programme mondial d'éradication du paludisme** à partir de 1969 par la **Stratégie mondiale de lutte contre le paludisme** en 1992.

L'historique de 125 ans de lutte antipaludique a été synthétisé par Najera (2001) avec un luxe de détails sur la rationalité des opérations exécutées au fil du siècle.

Stratégie italienne

Dès 1900, en **Italie**, une loi (23 décembre 1900) régularisait la production et la vente de la quinine. Des distribu-

tions gratuites de médicaments furent allouées aux habitants des régions impaludées et aux travailleurs. Des inspecteurs provinciaux étaient chargés de l'exécution des lois suivant les recommandations de la **Commission sanitaire** et de la **Ligue des nations** (à partir de 1920). En même temps, se développaient l'assainissement des villages (*picola bonifica*), la protection par **moustiquaire**, la **lutte antilarvaire par empoissonnement des pièces d'eau** par *Gambusia affinis* ou par **épandage de vert de Paris** ou d'**huiles minérales**, la zooprophylaxie, etc.

Le nombre des morts par paludisme diminua de 70 pour 100 000 habitants en 1897 à moins de 5 en 1915 ; après une remontée autour de 30 pendant la guerre de 1914-1918, il était à nouveau voisin de 1 en 1939 (Benn, 1947 *in* Najera, 2001) (*Figure 1*). Un **aménagement intégré de la campagne romaine** transforma les marais Pontins en grenier à grains, disait la propagande de Mussolini, mais on continuait à donner priorité au traitement des cas, et des stocks de médicaments étaient prévus pour pallier d'éventuelles épidémies.

Lutte antilarvaire dans les Amériques

En Amérique, les succès obtenus par Gorgas eurent rapidement valeur de dogme malgré l'amalgame entre destruction des *Aedes aegypti* et des anophèles. La lutte antilarvaire généralisée devait amener l'interruption de la transmission du paludisme. Pour Hackett *et al.* (1988), le paludisme était une simple fonction de la densité des anophèles ; la diminution du nombre de piqûres devait entraîner la baisse de l'incidence de la maladie.

À coté des succès obtenus à **Panama**, la lutte dans les pays tropicaux marquait un temps d'arrêt. Les essais de lutte contre *Anopheles melas* au Sierra Leone (Ross, 1911) furent un échec, de même que le projet de Mian Mir en Inde de 1902 à 1904 (Bynum, 1994).

Lutte adulticide par pulvérisations spatiales de pyréthrine dans les maisons

Les pulvérisations spatiales hebdomadaires de pyréthrine furent appliquées en Afrique du Sud par Swellengrebrel *et al.* (1931). Elles se fondaient sur la constatation que la **maison** était le **point de passage obligatoire des anophèles** à la recherche de leur hôte, étant donné que l'activité de ces insectes est nocturne. Ce type de traitement fut également appliqué au Brésil et en Égypte pour éliminer *An. gambiae*, ainsi qu'à Panama et en Hollande.

Retour aux méthodes médicamenteuses

Les Européens ne furent pas convaincus par les résultats obtenus en Amérique et Hackett (1937) reconnaissait que les méthodes employées dans le Nouveau Monde n'étaient pas satisfaisantes en Europe.

Les Allemands, sous l'impulsion de Koch (*in* Najera, 2001), basèrent la lutte antipaludique dans leurs colonies de Nouvelle-Guinée et du Tanganyika sur la prise en charge des cas et la **chimioprophylaxie par la quinine**.

Lors de l'épidémie de 1916, sur le front d'Orient, la protection des troupes fut basée sur la chimioprophylaxie qui obtint un plein succès (Sergent et Sergent, 1932).

Watson en Malaisie (1928), puis Swellengrebrel (*in* Takken *et al.*, 1990) en Indonésie, proposèrent une approche spécifique à chaque espèce de vecteur. Cet assainissement spéci-

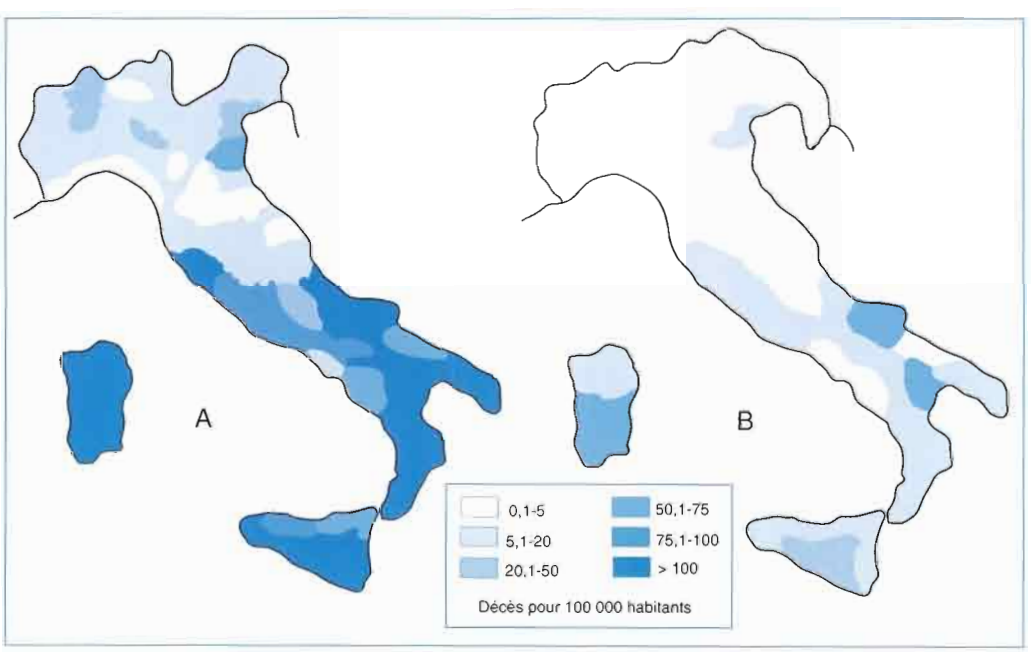


Figure 1.
Baisse du paludisme en Italie. Comparaison de la mortalité palustre par 100 000 habitants en 1887-1889 (**A**) *et en 1920-1930* (**B**) (in *Najera, 2001*).

fique (*species sanitation*) fut appliqué avec succès, à Java, contre *An. sundaicus*.

Disparition du paludisme en Europe

La diminution puis la disparition spontanée du paludisme dans la plus grande partie de l'Europe a marqué le XIX^e^ et le début du XX^e^ siècle. En Italie, l'endémie avait presque disparu en 1940 (*Figure 1*). Mais elle persistait dans les Balkans, dans le foyer de Hollande et surtout en URSS où il y avait encore 2 millions de cas en 1941 (*Figure 2*), séquelle de la grande pandémie qui suivit la Révolution bolchévique.

Programme mondial d'éradication

DDT et prémices de l'éradication

La découverte, par **Muller** en 1939, de l'effet insecticide du **DDT** marqua un tournant de la lutte antipaludique (Muller, 1946 et 1955) . La rémanence du nouveau produit, bon marché et de manipulation facile, permettait de ne renouveler les traitements que tous les six à douze mois.

À partir des premiers essais dans la **vallée du Mississipi** en 1943 (Gahan et Lindquist, 1945), les traitements intradomiciliaires se généralisèrent aux **États-Unis**, au **Venezuela**, en **Guyane-Britannique**, puis dans le Bassin méditerranéen, l'**Inde**, le Moyen-Orient, etc. avec des résultats qui apparaissaient merveilleux (*voir le chapitre* « Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique »).

Mise en place du Programme d'éradication

En 1954, dix ans après les premiers essais, la 14^e^ Conférence sanitaire panaméricaine, à Santiago du Chili, proposa l'éradication du paludisme dans le continent américain. Un programme soutenu par l'UNICEF et le Bureau régional fut lancé en Amérique centrale.

La même année, à Baguio (Philippines), la 2^e^ Conférence asienne se prononça également pour l'éradication.

En 1955, à **Mexico**, la 8^e^ Assemblée mondiale de la santé décida que l'OMS devait encourager l'éradication et autorisa le Directeur général à créer un Fonds spécial pour l'éradication du paludisme et à lancer un **Programme mondial d'éradication**. Cette résolution fut adoptée par quarante-six voix contre deux et six abstentions, malgré l'opposition du Liberia et les réserves de la France et du Royaume-Uni. Russel (*in* Najera, 2001) balaya les objections en déclarant que, *de facto*, l'éradication était déjà en route. Le **modèle mathématique de Macdonald** (1957) fut la caution scientifique du Programme et pesa dans les décisions des États.

En 1957, le 6^e^ Comité d'experts du paludisme définit l'**éradication comme la fin de la transmission du paludisme et l'élimination du réservoir de parasites dans une campagne limitée dans le temps et menée avec un tel degré de perfection qu'il n'y ait pas de résurgence de la maladie à la fin des opérations**. Les différentes phases des opérations et leurs durées dans le temps étaient planifiées (*voir le chapitre* « Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique »).

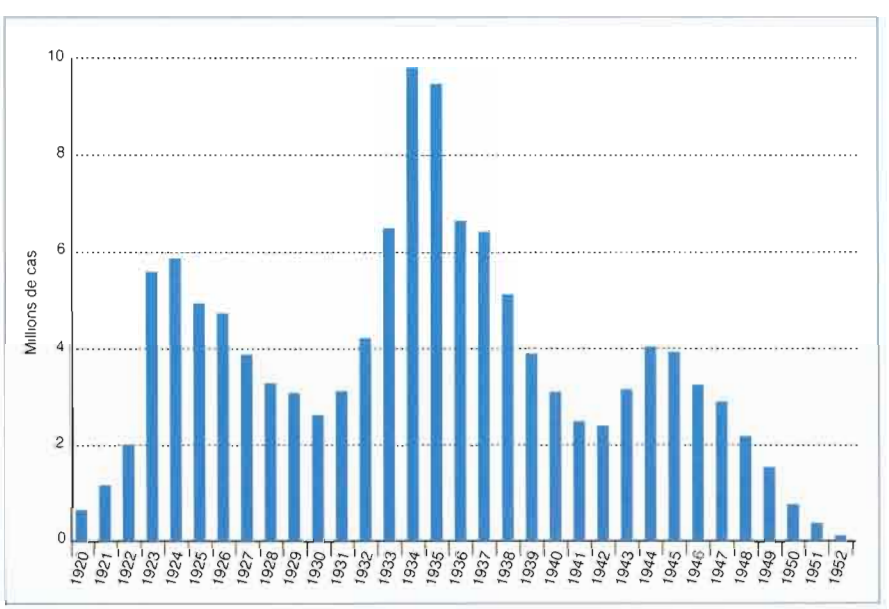


Figure 2.
Évolution du paludisme dans l'ex-URSS, de 1920 à 1952 (proche éradication) (d'après Sergiev et Duhanina in Najera, 2001).

Le comité reconnaissait les problèmes afférents à l'Afrique, à savoir : comportements d'*An. gambiae*, longueur de la saison de transmission, ubiquité du paludisme et transmission extrêmement élevées, difficultés de transport et d'administration. Il décida de différer l'application de l'éradication à l'Afrique et la création de zones pilotes représentatives des différentes régions africaines.

La régression rapide de la prévalence dans les régions traitées amenait à définir de nouveaux indices pour évaluer l'épidémiologie du paludisme en voie d'éradication (*voir le chapitre* « Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique »).

Difficultés de l'éradication

Dès la mise en place du Programme, la résistance des anophèles aux insecticides fut un sujet d'inquiétude, d'autant que les produits de remplacement comme le **malathion** avaient aussi leurs inconvénients. La **multirésistance** en Amérique centrale alimenta la recherche plus qu'elle ne fut un obstacle.

En 1960, en Colombie et en Thaïlande, apparut la **résistance des parasites à la chloroquine**.

Les problèmes liés à l'exploitation de la forêt, aux « huttes de cultures » en Asie, aux problèmes frontaliers ou aux conflits armés s'accumulèrent rapidement à tel point qu'il fallut définir des **zones difficiles** ou des **zones à problèmes** (Zulueta et Garrett-Jones, 1965).

Mais le plus grave obstacle était l'**impossibilité d'obtenir**, par les traitements intradomiciliaires au DDT, **l'arrêt de la transmission** dans les **zones de savane d'Afrique de l'Ouest** (Burkina Faso, Nigeria, Cameroun du Nord). Sans la solution de ce problème, il n'y avait pas d'éradication (au vrai sens du terme) possible. Un certain doute subsistait sur les résultats obtenus dans les années 1960-1965 mais, pour tous ceux qui avaient travaillé dans ces zones, il ne faisait pourtant aucun doute que la transmission continuait allègrement malgré les mesures de lutte (Cavalié et Mouchet, 1961) C'est pourquoi fut créé, par l'OMS, le Projet d'étude de Garki, fortement charpenté au plan scientifique, au nord Nigeria ; il ne fit que reconnaître cette impossibilité à interrompre la transmission quelque vingt années plus tard (Molineaux et Gramiccia, 1980).

De 1960 et 1968, de plus en plus de Services nationaux d'éradication éprouvèrent des difficultés techniques, financières et organisationnelles. L'inadéquation des systèmes de surveillance devenait flagrante et le rendement des collaborateurs volontaires, en général bénévoles, s'effilochait.

Fin et bilan de l'éradication

En 1968, au Congrès de Médecine tropicale et du paludisme de Téhéran, Gabaldon, un des pères de l'éradication, admit qu'il y avait des régions, dans son propre pays, le Venezuela, où l'éradication n'était pas techniquement possible. À l'appui de sa communication, plusieurs intervenants soulignèrent les problèmes qui se présentaient dans d'autre pays, notamment en Afrique. Une motion du Congrès demanda à l'**OMS** de **revoir sa politique en matière de lutte contre le paludisme** (*voir le chapitre* « Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique »).

En 1969, la XXII[e] Assemblée mondiale de la santé entérina cet échec mais l'éradication restait l'objectif final jusqu'en 1972. À cette date, se tint à Brazzaville une réunion des pays qui ne pouvaient souscrire aux objectifs d'éradication et qui optèrent pour une stratégie de lutte ou de contrôle.

En quelques années, les programmes d'éradication disparurent au profit d'opérations de contrôle.

Il est évident que l'éradication n'a pas atteint son objectif mais elle a été hautement bienfaisante pour la santé publique de par la baisse de mortalité qu'elle a entraînée, de par la diminution de la superficie des zones impaludées et du nombre des cas et de par l'irrigation médicale des régions périphériques et des populations délaissées (*voir le chapitre* « Historique de l'acquisition des connaissances et du développement de la lutte antipaludique »). Le programme ne mérite certainement pas les avalanches de reproches qui lui ont été faits par les tenants des structures horizontales et notamment des systèmes de soins de santé primaire.

Stratégie mondiale de contrôle du paludisme révisée en 1992

Difficultés du passage de l'éradication au contrôle

À partir de 1969, l'abandon de l'éradication au profit du contrôle a beaucoup perturbé les organismes de santé publique. En effet, ils ont eu des difficultés à définir les objectifs et les limites du contrôle, lorsque cette stratégie fut entérinée en 1978 par la 31[e] Assemblée mondiale de la santé.

Lors de la cessation des pulvérisations, des épidémies éclatèrent au Sri Lanka, en Inde, au Pakistan, au Soudan, au Swaziland, à Madagascar et en Turquie. En Inde, il y eut plus d'un million de cas par an de 1995 à 1998 et il fallut localement revenir à la phase d'attaque. Il en fut de même à Madagascar, de 1992 à 1995, où près de 100 000 personnes par an décédèrent de paludisme. Hors d'Afrique, en 1985, le nombre des cas avait doublé par rapport à 1970 ; ceux attribués à *Plasmodium falciparum* avaient augmenté de 15 % à 38 % ; les sept pays qui déclarèrent le plus de cas furent l'Inde (66 % des cas, surtout dans les *Tribes*), le Brésil (97 % des cas en Amazonie), le Sri Lanka, l'Afghanistan, les Philippines et le Viêtnam. Mais 90 % des cas et des décès continuaient à se produire en Afrique tropicale.

Conférence d'Amsterdam (1992) et Stratégie mondiale révisée de lutte contre le paludisme

À la suite de la Conférence ministérielle d'Amsterdam (novembre 1992), une Stratégie mondiale révisée de lutte contre le paludisme fut proposée ; elle fut revue par le Conseil économique et social des Nations Unies et adoptée par l'Assemblée générale de l'ONU en 1994 puis par la 33e Session de l'Organisation de l'unité africaine en 1997.

Cette Stratégie mondiale définie par l'OMS (Najera, 2001) repose sur :
- le diagnostic rapide et le traitement efficace de tous les cas ;
- la planification et la mise en œuvre de mesures préventives sélectives et durables incluant la lutte antivectorielle ;
- la prévention, la détection et le contrôle des épidémies, dès leurs phases initiales ;
- l'amélioration des capacités locales en recherches de base et appliquées pour permettre une évaluation permanente de la situation du paludisme.

Conclusion

Le *tableau I* fait ressortir la lenteur de prise de décision lors des changements de stratégie : douze ans avant d'opter pour l'éradication, quatorze ans avant de décider de la fin de l'éradication, treize ans avant de définir la politique de contrôle.

Les tergiversations qui ont suivi les phases finales de l'éradication ont été très mal ressenties par beaucoup d'États privés d'un fil conducteur dans la lutte antipaludique. Cela explique le doublement des cas (et peut-être davantage) entre 1970 et 1985.

La politique des soins de santé primaires, après Alma-Ata en 1978, a été un choc pour tous les pays qui étaient protégés par des services antipaludiques verticaux. Ils ne se sont pas tous bien adaptés à la Stratégie mondiale de contrôle.

Le programme proposé en 1992 constitue un bon cadre pour développer les actions de lutte antipaludique les mieux appropriées au plan épidémiologique et socio-économique. Il appartient aux États de le mettre en œuvre.

Plusieurs conditions sous-tendent la mise en œuvre de la lutte :
- une volonté politique affirmée à tous les échelons des gouvernements et des administrations ;
- une reconnaissance de la variabilité épidémiologique du paludisme et des conditions socio-économiques des États qui se traduit par une stratification des zones d'intervention et une application personnalisée des méthodes de lutte ;
- les communautés sont les partenaires privilégiés des instances de lutte et la stratégie est fermement enracinée dans les soins de santé primaires, par définition décen-

Tableau I. Les étapes de la lutte antipaludique de 1880 à 2002.

Période	Année	Techniques et stratégies
Avant 1943 Lutte surtout en Amérique du Nord et dans le Bassin méditerranéen	Depuis 1820 Depuis 1890 1930 1934	Traitement et prophylaxie par la quinine Traitement larvicide Assainissement spécifique Lutte imagocide par pyréthrines
De 1943 à 1955 Expansion de la lutte imagocide Durée 12 ans	1943 1944 1955	Traitements intradomiciliaires au DDT (Gahan et Lindquist, 1943) États-Unis Traitements intradomiciliaires au DDT, Venezuela, Guyana Traitements intradomiciliaires au DDT, Bassin méditerranéen, Amérique du Sud, Asie du Sud-Est, Inde, Moyen-Orient
De 1955 à 1969 Programme mondial d'éradication Durée 14 ans	1955 à 1969	Début de la Politique d'éradication Mise en œuvre de l'éradication Exclusion de l'Afrique
Mise au point laborieuse de stratégies de contrôle Durée 13 ans	1969 1972 1978	Fin de la politique officielle d'éradication Révision des stratégies de contrôle. Conférence Brazzaville Conférence d'Alma-Alta. Politique des SSP et abandon des programmes verticaux Abandon des pulvérisations provoquant le retour du paludisme (doublement des cas de 1970 à 1985) Retour aux phases d'attaque
Application de la Stratégie de 1992 Durée 10 ans à ce jour	1992 à 2002	Conférence d'Amsterdam, 1992 Stratégie mondiale de lutte antipaludique *Roll Back Malaria* - Réactivation de la Stratégie de contrôle

tralisés (dans beaucoup de pays ce n'est qu'un vœu pieux) ;
- dans les actions préventives, le côté durable (*sustainable* en anglais) doit prendre le pas sur les succès éphémères même s'ils sont spectaculaires ; il faut noter que le terme de durable (*sustainable*), très à la mode, est particulièrement imprécis. Qu'est-ce qui est durable ? Et pour combien de temps ? Il est à craindre que l'absence de durabilité ne devienne une excuse pour ne rien faire.
- la recherche est une composante de la stratégie mais ses objectifs demandent à être précisés ; depuis vingt-cinq ans, son apport direct au contrôle du paludisme a été, pour le moins, discret.

La Stratégie mondiale est peu directiviste ; les méthodes de lutte et les médicaments sont largement dictés par les circonstances locales. Le choix des médicaments dépend de la sensibilité des populations locales de parasites ; la lutte antivectorielle admet les pulvérisations intradomiciliaires dans des sites limités pendant un temps limité, tout autant que les moustiquaires imprégnées et, éventuellement, la lutte antilarvaire pourvu que le côté durable soit respecté ; dans 90 % des cas, le diagnostic de laboratoire des malades étant matériellement impossible, le diagnostic clinique, voire présomptif, bien que très sommaire, reste seul praticable.

Enfin, le développement économique et le paludisme ont été liés tout au long de l'Histoire. Si le premier a souvent conditionné le second, l'inverse est aussi vrai.

Étant donné que beaucoup d'États connaissent de sérieuses difficultés financières, il est légitime de solliciter la solidarité des États les mieux nantis pour qu'ils apportent des aides internationales et/ou bilatérales.

Actuellement, on peut résumer les objectifs et les techniques proposés par *Roll Back Malaria* dans l'arbre à objectifs de la *Figure 3* ; il insiste surtout sur la réalisation de la stratégie définie à Amsterdam (1992) en faisant appel aux partenariats.

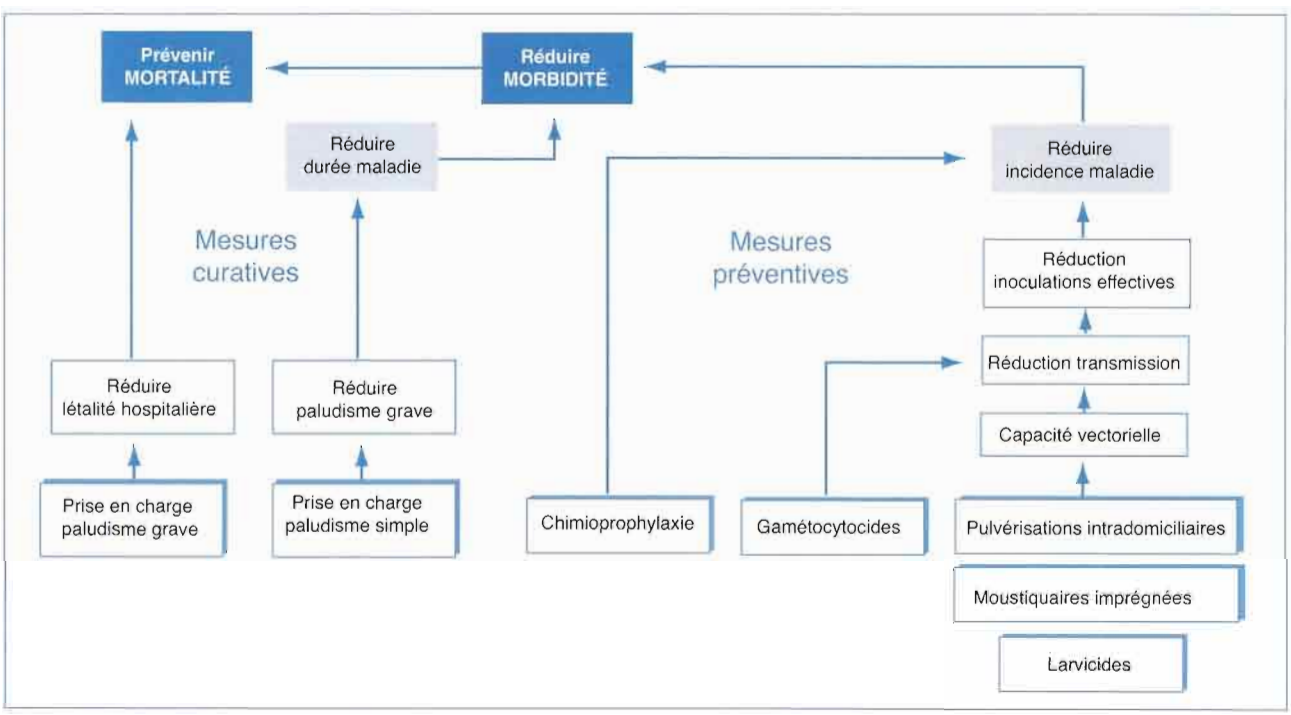


Figure 3. *Objectifs, résultats intermédiaires et activités de la lutte antipaludique (d'après Coosemans).*

Prise en charge et diagnostic du paludisme

La prise en charge du patient, terme qui inclut le diagnostic et le traitement, est la pierre angulaire de la lutte contre le paludisme dans la Stratégie mondiale. Trois phases sont à considérer :

- la prise de conscience d'un état morbide par la mère ou la famille, puis la présentation du patient à une structure de soins. En l'absence de celle-ci, beaucoup de familles en sont réduites, après un signe d'appel – la fièvre le plus souvent –, à « soigner » le patient par des médicaments disponibles chez les pharmaciens ou dans les dépôts de médicaments ou, très fréquemment, chez les colporteurs et les épiciers ; le recours à la médecine traditionnelle n'exclut pas toujours les automédications ;
- l'établissement d'un diagnostic d'abord clinique, puis parasitologique, si les centres disposent de moyens d'examen du sang ou de moyens de diagnostic rapide ; actuellement, 90 % des diagnostics de paludisme se limitent au diagnostic clinique dont on a démontré qu'il était erroné dans plus de 50 % des cas (Baudon *et al.*, 1984) ;
- la prescription d'un traitement et, éventuellement, l'hospitalisation du patient. En principe, l'accès aux centres de soins et aux médicaments devrait être très bon marché, voire même gratuit, mais il n'en est pas toujours ainsi. Aussi beaucoup de patients recourent-ils à des autotraitements. Le coût élevé des nouveaux médicaments, notamment des associations à base d'artémisinine, qui se répandent même dans les pays les plus pauvres (Comores, par exemple) risque de priver des patients de l'accès aux traitements efficaces ;
- le suivi des patients, en cas d'échec thérapeutique, demande des examens parasitologiques avant de modifier la thérapie ;
- les cas de paludisme grave demandent un traitement rapide et lourd difficile à exécuter hors de structures médicales équipées à cet effet.

La prise en charge des malades n'est pas une activité nouvelle, bien au contraire, puisqu'elle a précédé la découverte des *Plasmodium* avec l'utilisation de l'écorce de quinquina au XVII[e] siècle et du Qinghaosu il y a plus de 2 000 ans. Mais, depuis la mise en place de la Stratégie mondiale de lutte antipaludique en 1992, elle devrait s'appliquer à l'ensemble des sujets vivant dans les zones d'endémie. Il est donc nécessaire de réactualiser une information très large dans toutes les couches de la population, en particulier les mères de famille, et à tous les échelons du corps médical ; cette information, voire formation, devrait porter sur les signes précoces de l'accès palustre et le diagnostic clinique, puis sur le traitement des malades et, enfin, sur la conduite des soignants en face des accès graves.

Diagnostic clinique

Attitude des mères et de la famille

Ce sont les mères, quelquefois d'autres membres de la famille, qui sont les premiers alertés de la maladie de leur enfant ou de leur proche. La fièvre (mesurée au thermomètre ou par le « corps chaud »), accompagnée de sueurs et de frissons, est le premier signe d'appel bien qu'il ne soit pas constant. À ces symptômes s'ajoutent souvent des céphalées, une anorexie, des nausées et vomissements, une diarrhée ou encore, chez le nourrisson, des convulsions. Ces manifestations peuvent être brèves et discrètes à leur début, même ne pas être reconnues.

Face à ces signes d'alerte, la famille devrait consulter une structure sanitaire. Mais, souvent, elle s'adresse à des tradipraticiens, ce qui retarde la prise en charge, ou achète directement des médicaments. La chloroquine était, avec la bouteille de bière, le produit de consommation qui pénétrait dans les villages les plus isolés en Afrique de l'Ouest et du Centre. Elle a permis des traitements présomptifs dans la plus grande partie de l'Afrique. Mais le développement des échecs thérapeutiques suite aux résistances,

non seulement à la chloroquine mais aussi à la sulfadoxine-pyriméthamine, rend les résultats de ces autotraitements de plus en plus aléatoires. De plus, s'ils sont incomplets, ils n'excluent pas l'évolution vers des accès graves.

Attitudes des agents communautaires et des centres de santé périphériques

L'accueil réservé au patient et à sa famille au centre de santé est un sujet sensible ; même si la grande majorité des soignants sont très motivés et compétents, l'absentéisme du personnel et l'absence de médicaments essentiels ou leur vente à des prix jugés trop élevés sont parmi les carences qui discréditent certaines structures.

Cela dit, il faut reconnaître que la nature non spécifique du tableau d'accès clinique du paludisme rend le diagnostic clinique difficile. La fièvre au-dessus de 38 °C, qui est le symptôme le plus fréquent, n'est même pas constante. Quant au diagnostic différentiel avec les arbovirus (dengue, fièvre à phlébotomes), la leishmaniose viscérale à ses débuts, la tuberculose même ou la brucellose, il est impossible au niveau des centre de santé, sauf lors des épidémies bien identifiées de rougeole ou de méningite par exemple.

Diagnostic parasitologique

Le rôle du diagnostic parasitologique est de :
- venir à l'appui de l'évocation clinique et éventuellement confirmer le diagnostic ;
- évaluer les échecs thérapeutiques ;
- confirmer les cas de paludisme grave ;
- détecter les accès simples dans les régions à faible transmission.

La détection du parasite dans le sang peut se faire par goutte épaisse ou sur frottis en couche mince. Les deux méthodes sont décrites dans la première partie de cet ouvrage (*voir le chapitre* « Bases de l'épidémiologie »).

Dans les régions de paludisme stable où 60 % à 80 % des enfants sont porteurs de parasites, la présence de parasites ne suffit pas à affirmer le diagnostic de paludisme. C'est seulement lorsque la densité parasitaire se situe au-dessus d'un seuil dit « pyrogénique » de 3 000 à 15 000 parasites par µl (suivant les régions et les classes d'âge) et qu'elle est accompagnée de fièvre que le diagnostic peut être confirmé (*voir le chapitre* « Bases de l'épidémiologie »). Dans ces régions de paludisme stable, il est essentiel de différencier les porteurs de parasites asymptomatiques des malades victimes d'accès palustre, nécessitant un traitement spécifique rapide.

Méthodes modernes de diagnostic du paludisme

Ces méthodes ont déjà été décrites plus haut (*voir le chapitre* « Bases de l'épidémiologie »). Elles sont en plein développement et on peut espérer que, dans un avenir proche, la détection du paludisme deviendra un acte simple qui évitera les examens microscopiques souvent fastidieux.

L'isolement des hématies parasitées et leur coloration par l'acridine orange (QBC Malaria Test®) sont maintenant pratiqués dans beaucoup de laboratoires des pays industrialisés. Cela nécessite un système de lecture par ultraviolet.

Le Parasight F Test®, l'ICT Malaria Pf Test®, le Now® ICT Malaria Pf/Pv test, Paracheck Pf®, basés sur la détection d'antigènes plasmodiaux, peuvent être utilisés sur des bandelettes diagnostiques (RDT = *Rapid detection test*).

L'opti Mal Test® est basé sur la détection de la lactate déshydrogénase.

Certains de ces tests commencent à être utilisés dans des enquêtes de masse, au Burundi notamment. En zone d'endémie forte, la persistance d'antigènes circulants chez les porteurs asymptomatiques d'hématozoaires limite l'intérêt diagnostique de la recherche d'antigènes. Au contraire, chez les voyageurs de retour de zones d'endémie, ils permettent une identification facile de la maladie.

Accès simples

Le *Tableau I* donne les principaux symptômes dus au paludisme ou qui l'accompagnent.

Accès graves

Les accès graves constituent les phases paroxystiques du paludisme et, en l'absence de soins appropriés, conduisent le plus souvent au décès. La létalité (mortalité spécifique) résulte d'accès graves (souvent de l'évolution d'un accès simple vers un accès grave), mais la mortalité indirecte liée au paludisme est considérable, souvent plus importante que la létalité spécifique. Les accès graves sont, pour l'essentiel, dus à *P. falciparum*. L'OMS (Genève) a réédité en 2001a un *Vademecum* pour la prise en charge du paludisme grave, facilement consultable, qui fournit les informations essentielles sur le diagnostic et le traitement des cas (*Tableau II*).

L'accès grave constitue une urgence médicale, la mort du patient pouvant survenir en quelques jours, voire quelques heures, et la rapidité dans la mise en route du traitement est déterminante pour la survie du malade.

Les quatre premiers syndromes, le plus souvent associés à une forte parasitémie par *P. falciparum*, sont les plus fréquemment rencontrés.

Le neuropaludisme reste la complication la plus fréquente. L'intensité des stades comateux peut s'évaluer par l'échelle de Glasgow (*Tableau III*) chez les adultes et les enfants, ou par l'échelle pédiatrique de Blantyre (*Tableau IV*) chez les jeunes enfants qui ne parlent pas encore. Si le coma se prolonge, il peut s'ensuivre des séquelles partiellement

Tableau I. Symptômes de l'accès palustre simple.

Les symptômes de l'accès palustre simple sont souvent trompeurs, variables selon l'état de prémunition du malade et l'espèce plasmodiale, et diversement appréciés selon celui ou celle amené à suspecter un accès palustre (mère d'un enfant fébrile, médecin ou agent de santé aidé ou non par le laboratoire)

Accès simple de primo-invasion chez un sujet « neuf » non immun (enfant jeune, voyageur)
- Poussée fébrile (« corps chaud ») de courte durée
- Embarras gastriques (nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux). Signes respiratoires fréquents et trompeurs

Symptômes plus intenses dans les cas de *P. falciparum*, frustres dans le cas de *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*

Paludisme simple du sujet partiellement immun
- Crise de paludisme : - fièvre continue (quelques jours)
  - asthénie
  - splénomégalie
  - anémie/pâleur
- Accès simple : triade classique rarement complète pour *P. falciparum*
  - **frissons** et céphalées
  - **chaleur**, fièvre avec splénomégalie
  - **sueurs** libératrices, fin d'accès
- Des signes associés éventuels, souvent de mauvais pronostic :
  - convulsions
  - troubles digestifs (vomissements, diarrhées)
  - troubles respiratoires
  - anémie, pâleur
  - subictère
  - troubles neurologiques à leur début (*P. falciparum*)

À tout moment, un accès palustre à *P. falciparum* peut évoluer rapidement vers une forme grave, éventuellement mortelle

Tableau II. Les syndromes de l'accès grave (d'après OMS, Genève, 2001).

Syndromes	Manifestations cliniques
Neuropaludisme	État comateux, convulsions, anomalies motrices
Anémie	Hématocrite souvent inférieur à 20 %
Insuffisance rénale	Oligurie, augmentation de la créatinine
Hypoglycémie	Après traitement par la quinine : hyperinsulinémie
Troubles hydroélectrolytiques	Natrurie inférieure à 20 mml/l
Œdème pulmonaire	Complication en cours ou après traitement (50 % de fatalité)
Collapsus circulatoire	Accès algide souvent associé à infections
Anomalies hémorragiques et coagulation intravasculaire	Hémorragies gingivales, épistaxis, hémorragies générales, thrombopénie
Hyperpyrexie	Liée en général aux convulsions
Hyperparasitémie	Densité de parasite supérieure à 5 %, anémies graves
Fièvre bilieuse hémoglobinurique	Chez sujets déficients en G6PD liée à la primaquine. Rôle de la quinine ?

Tableau III. Échelle de Glasgow des stades comateux.		
		Cotation
Yeux ouverts	Spontanément	4
	En réponse à la voix	3
	En réponse à un stimulus douloureux	2
	Sans réponse	1
Meilleure réponse verbale	Juste	5
	Confuse	4
	Choix inapproprié des mots	3
	Sons incompréhensibles	2
	Aucune	1
Meilleure réponse motrice	Exécution des ordres	6
	Localisation du stimulus douloureux	5
	Flexion en réponse à la douleur : retrait normal retrait anormal	4 3
	Extension en réponse à la douleur	2
	Aucune	1

Tableau IV. Échelle pédiatrique des stades comateux.		
		Cotation
Meilleure réponse motrice	Localisation du stimulus douloureux	2
	Retrait du membre en réponse à la douleur	1
	Réponse non spécifique ou absente	0
Réponse verbale	Appropriée	2
	Inappropriée ou gémissements	1
	Aucune	0
Mouvements oculaires	Orientés (suivent le visage de la mère)	1
	Non orientés	0

irréversibles chez plus de 10 % des enfants, alors qu'elles ne dépassent pas 5 % chez les adultes. Les convulsions sont beaucoup plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes.

Les anémies au cours desquelles l'hématocrite diminue au-dessous de 20 % touchent surtout les jeunes enfants et les femmes enceintes primigestes. À ce sujet, il faut remarquer que le risque de formes graves chez les femmes enceintes au cours du troisième trimestre de la grossesse est de deux à dix fois supérieur chez les sujets non immuns que chez les femmes semi-immunes.

Les insuffisances rénales avec oligurie et augmentation de la créatinine nécessitent une dialyse péritonéale que peu de centres de santé peuvent exécuter dans les pays en développement. À défaut, les perfusions isotoniques ont été recommandées.

Le *Vademecum* de l'OMS (Genève, 2001a) a donné des listes de mesures à prendre vis-à-vis de tous les syndromes de l'accès grave.

Politique du médicament et traitements

Politique du médicament au plan national

La plupart des pays ont développé une politique nationale du médicament qui s'applique aux antipaludiques. Après identification de molécules de première puis de deuxième ligne, voire de troisième ligne, des stocks sont placés dans tous les centres de santé et les organismes de santé communautaires. À côté des filières officielles du secteur public et des pharmacies du secteur privé, beaucoup de médicaments sont vendus dans des dépôts, voire même chez des épiciers et par des colporteurs. Les structures nationales de contrôle des médicaments sont souvent peu opérationnelles et beaucoup de médicaments mis en circulation dans le marché parallèle sont de mauvaise qualité (sous-dosage, voire absence de produit actif) et quelquefois dangereux. Ces filières parallèles court-circuitent les centres de santé, souvent en rupture de stock, en Afrique et en Asie du Sud-Est. Il y a un décalage entre les médicaments recommandés par les services sanitaires, en général après consultation de l'OMS, et le produit qui est effectivement disponible auprès des membres de la communauté.

Choix des médicaments

Le choix des médicaments proposés en première et deuxième intention est fondé sur une variété de caractéristiques, quelquefois contradictoires :

- l'efficacité devrait être le critère primordial. Un médicament est administré pour guérir le patient sans effet secondaire ;
- la sensibilité du parasite à la molécule proposée ; la pharmacorésistance est un facteur limitant à l'usage de certaines molécules, en particulier la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine (*Tableau I*).
- le coût du produit pèse lourdement sur le choix des services de santé. Un traitement à la chloroquine coûte 0,07 € alors qu'un traitement par l'artemether-luméfantrine atteint 2,5 € (et encore s'il est fourni par l'OMS) et celui par l'halofantrine 4,20 € ;
- l'acceptabilité du produit par le malade est un critère d'une importance considérable surtout si ses effets secondaires sont connus. La méfloquine, seule ou en combinaison, est rejetée au Cambodge en raison des vomissements qu'elle provoque. Il en a été de même de la chloroquine en Afrique en raison du prurit chez les sujets très parasités. Les accidents graves, comme les troubles oculaires et hépatiques liés aux chimioprophylaxies, respectivement par la chloroquine et l'amodiaquine ainsi que les troubles cardiaques après la prise d'halofantrine, restent malgré tout rares, voire très rares, mais ils sont des facteurs de mauvaise observance, source d'échecs thérapeutiques.

Changement de politique nationale : mono- ou polythérapie ?

Le changement de politique nationale, même le simple passage de la chloroquine à la sulfadoxine-pyriméthamine comme médicament de première intention, est une opération onéreuse et difficile à mettre en œuvre. Aussi, beaucoup de pays africains continuent-ils à placer la chloroquine en première intention même lorsque la pharmacorésistance touche une partie de leur population.

Jusqu'ici la **monothérapie** a été une attitude quasi générale : chloroquine et/ou sulfadoxine-pyriméthamine en première intention, quinine en cas d'échec ou pour les accès graves. Il faut noter que la sulfadoxine-pyriméthamine, association de deux médicaments bloquant à différents niveaux la synthèse de l'acide folinique chez le parasite, est considérée comme monothérapie.

Tableau Ia. Pharmacorésistances et changements de médicaments de première ligne (WHO/CD/RBM 2001-33).

Pays	Résistance	Médicaments de première ligne recommandés en 2001	Médicaments de deuxième ligne
Botswana	Chloroquine (1984)	Sulfadoxine-pyriméthamine	Quinine
Kenya	Chloroquine (1979) Sulfadoxine-pyriméthamine (1998)	Sulfadoxine-pyriméthamine	Amodiaquine
Éthiopie	Chloroquine (1979) Sulfadoxine-pyriméthamine (1998)	Chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine Chloroquine pour *P. vivax*	Quinine
Ghana	Chloroquine (1987) Sulfadoxine-pyriméthamine	Chloroquine	Sulfadoxine-pyriméthamine
Malawi	Chloroquine (1984)	Sulfadoxine-pyriméthamine	Quinine
Mali	Chloroquine Sulfadoxine-pyriméthamine	Chloroquine	Sulfadoxine-pyriméthamine
Tanzanie	Chloroquine (1978) Sulfadoxine-pyriméthamine (1982)	Sulfadoxine-pyriméthamine	Amodiaquine
Afrique du Sud		Sulfadoxine-pyriméthamine	Quinine
Ouganda		Chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine	Quinine
Zambie	Chloroquine (1978)	Sulfadoxine-pyriméthamine	
Papouasie-Nouvelle-Guinée	Chloroquine (1976) Amodiaquine (1987) Quinine Sulfadoxine-pyriméthamine Résistance *P. vivax* à chloroquine	Chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine (adultes) Amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine (enfants) *P. vivax* : chloroquine + primaquine	Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
Salomon	Chloroquine (1980) Sulfadoxine-pyriméthamine (1995)	Chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine *P. vivax* : chloroquine + primaquine	Quinine
Vanuatu	Chloroquine (1987) Sulfadoxine-pyriméthamine (1991)	Chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine *P. vivax* : chloroquine	Quinine
Afghanistan	Chloroquine	Chloroquine	Sulfadoxine-pyriméthamine
Bangladesh	Chloroquine (1970) Sulfadoxine-pyriméthamine (1985)	Chloroquine + primaquine	Quinine + sulfadoxine-pyriméthamine
Cambodge	Chloroquine (1960) Sulfadoxine-pyriméthamine (1965) Méfloquine (1995)	Chloroquine (régions limitées) Artésunate + méfloquine	Quinine + tétracycline
Inde	Chloroquine (1987) Sulfadoxine-pyriméthamine (1982) Résistance *P. vivax* à chloroquine	Chloroquine + primaquine *P. vivax* : chloroquine	Sulfadoxine-pyriméthamine + primaquine
Malaysia	Chloroquine Sulfadoxine-pyriméthamine *P. vivax* à chloroquine	Chloroquine	Sulfadoxine-pyriméthamine
Myanmar (Birmanie)	Chloroquine Sulfadoxine-pyriméthamine Méfloquine Quinine	Chloroquine ou sulfadoxine-pyriméthamine + primaquine	Méfloquine + primaquine Quinine + primaquine
Thaïlande	Chloroquine Sulfadoxine-pyriméthamine Méfloquine Quinine	Méfloquine + primaquine Méfloquine + artésunate + primaquine sur les frontières *P. vivax* : chloroquine	Quinine + tétracycline
Viêtnam	Chloroquine Sulfadoxine-pyriméthamine Méfloquine	Chloroquine (nord) Artemether ou artésunate (sud-centre) *P. vivax* : chloroquine + primaquine	Artésunate + méfloquine
Yémen	Chloroquine	Chloroquine	Sulfadoxine-pyriméthamine

Tableau Ib. Pharmacorésistances et changements de médicaments de première ligne (WHO/CD/RBM 2001-33).

Pays	Résistance	Médicaments de première ligne recommandés en 2001	Médicaments de deuxième ligne
Brésil	Chloroquine (1961) *P. vivax* à chloroquine Sulfadoxine-pyriméthamine (1972) Méfloquine (1996)	Quinine + tétracycline	Méfloquine
Colombie	Chloroquine (1958) Sulfadoxine-pyriméthamine (1985)	Amodiaquine + primaquine + sulfadoxine-pyriméthamine	Sulfadoxine-pyriméthamine
Guyana	Chloroquine (1987) Sulfadoxine-pyriméthamine (1982) *P. vivax* à chloroquine	Quinine + clindomycine	Sulfadoxine-pyriméthamine
Guyane française	Chloroquine (1990)	Artémether + lumefanthrine	
Pérou	Chloroquine (1987) Sulfadoxine-pyriméthamine (1997)	Sulfadoxine-pyriméthamine + artésunate (côte Pacifique) Méfloquine + artésunate (Amazonie)	Sulfadoxine-pyriméthamine
Venezuela	Chloroquine (1960) Sulfadoxine-pyriméthamine (1978)	Chloroquine + primaquine	Quinine + doxycycline

La **combinaison thérapeutique** consiste à associer au moins deux médicaments schizonticides sanguins dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques sont différentes afin d'améliorer leur efficacité et de retarder le développement de la résistance à chacun des constituants. Dans un avenir proche, cette polythérapie risque de devenir nécessaire pour traiter les populations de parasites multirésistants. L'utilisation des combinaisons thérapeutiques augmenterait de plus de dix fois le prix des traitements, en particulier s'ils font appel à des artémisiens* (par rapport à la chloroquine).

C'est un défi auquel l'Afrique, où se trouvent 90 % des cas, ne pourra faire face qu'avec des aides, internationales ou bilatérales, sous peine d'asphyxie des services sanitaires.

Arsenal thérapeutique

L'OMS (2001) a édité une liste des médicaments antipaludiques utilisés avec leur posologie et leurs formulations galéniques, leurs contre-indications et les résistances. Ces informations ont été résumées dans le *Tableau II* pour les produits utilisés en monothérapie et dans le *Tableau III* pour les associations médicamenteuses.

Molécules utilisées en monothérapie

La **chloroquine** (CQ) (une amino-4-quinoléine) a été pendant plus de cinquante ans le médicament idéal tant pour le traitement des accès que pour la prophylaxie. Son champ d'utilisation ne cesse de se rétrécir avec le développement de résistances.

L'**amodiaquine** (AQ), une autre amino-4-quinoléine, a été rejetée de la chimioprophylaxie en raison de troubles hépatiques et hématologiques (agranulocytose) rares. Bien que les résistances à ce produit soient fréquentes, elles sont en général de faible niveau et n'entraînent pas d'échec thérapeutique. Plusieurs États (Kenya, Tanzanie, par exemple) placent ce produit en première ligne en cas de développement trop important des résistances à la chloroquine.

La **sulfadoxine-pyriméthamine** (SP) est le médicament le plus souvent proposé pour remplacer la chloroquine en cas de résistance. Mais des résistances à cette association sont apparues presque immédiatement après les précédentes, et le changement n'a pas apporté d'avantage durable. La résistance à ce produit se traduit d'emblée par l'échec thérapeutique (Ogutu *et al.*, 2000).

La **méfloquine** (ME), malgré quelques résistances très localisées en Thaïlande et au Viêtnam, reste très utilisée en Asie contre les souches multirésistantes. Elle est très souvent combinée aux artémisiens pour prolonger la durée d'activité des composés de cette classe. Il faut signaler la fréquence des effets secondaires et des intolérances à la méfloquine : troubles neuropsychiques, nausées, vomissements... Ce médicament se prescrit exclusivement par voie orale.

L'**halofantrine** était réservée, dans l'esprit de ses créateurs, au traitement des souches résistantes. C'est souvent

* On désigne sous le nom d'artémisiens des produits qui contiennent des dérivés du Qinghaosu (artémisinine, artésunate) ou des composés semi-synthétiques qui en reproduisent les principes actifs (artémether).

Tableau II. Molécules utilisées en monothérapie.

Molécule	Posologie	Effets secondaires et contre-indications
Chloroquine	25 mg/kg en 3 jours	Prurit inconstant, troubles visuels en cas de surdosages prolongés
Amodiaquine	30 mg/kg en 3 jours	Pas recommandé en chimioprophylaxie (hépatites, agranulocytose)
Sulfadoxine-pyriméthamine	150 mg + 75 mg/kg en 3 prises en une journée (adultes)	Dermatites peu fréquentes
Quinine	24 mg/kg/jour en 3 doses, pendant 3, 7 ou 10 jours	Effets secondaires réversibles (acousie, rythme cardiaque)
Méfloquine	25 mg/kg en dose unique en 3 prises	Nausées, vomissements, vertiges Troubles neuropsychiques possibles
Halofantrine	24 mg/kg en 1 jour en 3 prises à 6 heures d'intervalle	À éviter chez les cardiaques
Pyronaridine		Développement en cours en Chine
Artémether	4 mg/kg à J1, 2 mg/kg de J2 à J5	Peu ou pas d'effets secondaires
Artémisinine	20 mg/kg à J1, 10 mg/kg de J2 à J6	Peu ou pas d'effets secondaires
Artésunate	4 mg/kg à J1, 12 mg/kg de J2 à J6	Peu ou pas d'effets secondaires
Primaquine	0,25 mg/kg de J1 à J14	Gamétocytocide. Traitement radical de *P. vivax* Déconseillé chez les sujets déficients en G6PD

un médicament gardé en *stand by* par les sujets non immuns qui se rendent dans les zones à risque. Le produit est cher (plus de 4 € la cure, soit 130 fois le prix de la chloroquine) ; ses effets secondaires cardiotoxiques en limitent l'utilisation sans contrôle. Se prescrit uniquement par voie orale pour des accès simples.

La **quinine** (Q), le plus ancien des antipaludiques, tient toujours sa place dans le traitement des paludismes graves et/ou multirésistants. Elle est rapidement éliminée de l'organisme, ce qui impose des prises répétées, mais c'est aussi la raison de sa longévité thérapeutique ; les résistances restent rares et de niveau très modéré.

La **pyronaridine** est limitée à la consommation intérieure en Chine.

La **primaquine** (PQ), une amino-8-quinoléine, est le produit le plus utilisé contre les formes hépatiques et les gamétocytes. Il est employé pour éviter les rechutes de *P. vivax* ou/et pour des traitements suppressifs. Ce produit ne doit pas être administré aux sujets déficients en G6PD qui peuvent compter pour plus de 30 % de la population dans certains pays.

Les **dérivés du Qinghaosu** – artésunate (ASU), artémisinine, artémether (ATM) – sont extraits d'une armoise (*Artemisia annua*). Ils sont efficaces, agissent très rapidement et sont très bien tolérés. En raison de leur très courte demi-vie, il est recommandé de les utiliser en association, ce qui permet de réduire la durée du traitement et la probabilité d'apparition de résistance. Des études récentes cautionnées par l'OMS ont montré l'intérêt de l'association artésunate-amodiaquine (Adjuick *et al.*, 2002) ou artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine (Von Seidlein *et al.*, 2000).

Associations médicamenteuses

Les associations les plus utilisées sont :
- chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine : sans avantage par rapport à la monothérapie, les résistances concernant en général les deux produits ; bien que recommandée par le bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, cette association est actuellement très critiquée et peu ou pas utilisée ;
- amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine : on voit mal l'avantage par rapport à l'amodiaquine seule ; association peu ou pas utilisée ;
- méfloquine + sulfadoxine-pyriméthamine : provoque une forte sélection des populations de parasites et donc de forts risques de résistance (Watkins et Mosobo, 1993). La fabrication a été abandonnée ;
- quinine + tétracycline ou quinine + doxycycline sont des associations utilisées dans les régions où la sensibilité à la quinine est diminuée ;
- chloroquine + proguanil : une des associations la plus utilisée en prophylaxie en Afrique (Savarine®) mais les échecs ne sont pas rares ;
- atovaquone-proguanil (Malarone®) : utilisée en chimioprophylaxie et en curatif. Très efficace contre les souches résistantes à chloroquine et méfloquine, agirait sur les formes asexuées intrahépatiques mais d'un coût très élevé ;

Tableau III. Associations médicamenteuses antipaludiques contre *P. falciparum* et *P. vivax* (d'après OMS, 2001).

Molécules	Dosage et cures	Observations*
Associations sans artémisien		
Chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine		Sans avantage démontré par rapport à sulfadoxine-pyriméthamine
Amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine		Risque de toxicité de l'amodiaquine non éliminé. Avantage ?
Quinine + tétracycline	8 mg quinine + 250 mg tétracycline 4 fois par jour/8 jours	Pour souches peu sensibles à quinine
Quinine + doxycycline	8 mg quinine + 100 mg doxycycline par jour/8 jours	Pour souches peu sensibles à quinine
Chloroquine + proguanil	1 g chloroquine + 400mg proguanil	Utilisé en chimioprophylaxie (touristes, militaires…)
Atovaquone + proguanil	1 g atovaquone + 400 mg proguanil	En chimioprophylaxie. À éviter chez sujets à troubles rénaux. Le meilleur chimioprophylactique
Chlorproguanil + dapsone		Traitement souches résistantes
Associations à base d'artémisien		
Artésunate + chloroquine		Ne favorise pas le développement des résistances à chloroquine et amodiaquine
Artésunate + amodiaquine		
Artésunate + méfloquine		Utilisé en Thaïlande en première intension. Nausées, vomissements, troubles neuropsychiques possibles
Artémether + luméfantrine	4 cp au début puis 4 cp après 8 heures. Ensuite 2 fois par jour/2 jours	Apparemment très bons résultats. Mieux toléré que artésunate + méfloquine
Chlorproguanil-dapsone + artésunate	Action rapide et complète	Disponible en Afrique en 2003
Produits en cours de développement avancé		
Pyronaridine + artésunate		En Chine
Pipéraquine-dihydro-artémisinine-trimétoprime	Cure de 3 à 5 jours	Très prometteur
Artécom + primaquine		Essais en Chine, Viêtnam, Cambodge, Pérou
Artémether + benflumentol (CGP56695)		Association très efficace et prometteuse

* Sauf signalement contraire, les associations médicamenteuses ne présentent pas de résistances

- chlorproguanil-dapsone : utilisée pour le traitement des parasites multirésistants ;
- artésunate + chloroquine : peu valable en zone de forte chloroquinorésistance ;
- artésunate + amodiaquine : option valable dans les régions de résistance modérée à chloroquine ;
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine : emploi limité en Afrique de l'Est par la résistance à sulfadoxine-pyriméthamine. Option valable en Afrique de l'Ouest ;
- artésunate + méfloquine : traitement de première ligne dans plusieurs régions d'Asie du Sud-Est. Les effets secondaires de la méfloquine ont amené l'Afrique à déconseiller cette option ;
- artémether-luméfantrine (Coartem®) : produit très efficace et bien toléré ; déconseillé chez femmes enceintes ;
- artésunate + chlorproguanil + dapsone : sera disponible en Afrique en 2003, mais les essais de terrain sont très prometteurs.

Produits à divers stades de développement

- pyronaridine + artésunate est développé en Corée ;
- pipéraquine + dihydro-artémisinine + trimétoprime ; en cure de 3 à 5 jours ;
- artécom + primaquine : essais en Chine et au Viêtnam ;
- artémether + benflumentol (CGP 56695) : une des combinaisons les plus efficaces et, apparemment, sans effet secondaire. Traitement des accès simples, adultes et enfants, même en présence de multirésistances ;

- napthtoquine + dihydro-artémisinine : en développement moins avancé pour la toxicologie.

Le Walter Reed Institute expérimente des amino-8-quilonéines : tafénoquine, analogue de la primaquine, (WR 138.605) et guanyhydrazone (WR 182.393) pour les cures radicales de *P. vivax*.

La trioxaquine (Meunier, Toulouse) propose un mélange d'amino-4-quinoléine et de trioxane en une même molécule.

La ferroquine (SSR 97-19371) (Sanofi-Brocard-Lille) est une amino-4-quinoléine.

La fosmidocyne (Jonaa Pharma, Allemagne) est un antibiotique bloquant la synthèse des isoprénosides dans les parasites. Dans des essais au Gabon, il était associé à la clindamycine et à l'artésunate.

Plus en amont, des recherches intéressent la synthèse des composés de l'artémisinine (Hoffmann Laroche et Université de Nebraska), l'inhibition des liaisons avec les protéines de la membrane du parasite et le métabolisme des phospholipides (Vial, Université Montpellier G25).

Contrefaçons et médicaments inappropriés

On ne peut quitter le domaine des médicaments sans attirer l'attention sur les contrefaçons de plus en plus nombreuses dans les pays où la propriété commerciale et industrielle est peu ou pas protégée. La falsification la plus fréquente est le sous-dosage en produits actifs, voire leur absence, dans des comprimés ou des gélules dont l'apparence est identique à celle des conditionnements d'origine. Les falsificateurs opèrent en général en toute impunité, en particulier sur les marchés africains et asiatiques.

L'autre type de fraude, souvent due à l'ignorance des distributeurs, consiste à donner au patient, illettré ou médicalement ignorant, des médicaments qui n'ont aucune propriété antipaludique. Une enquête de McDonald et Lek Sandi (comm. pers.) au Cambodge montrait que seulement 30 % des médicaments supposés être antipaludiques, vendus par les colporteurs et autres épiciers, étaient effectivement destinés à cet usage ; 30 % de clients recevaient de la vitamine C.

On a déjà souligné la nécessité d'informer toutes les personnes impliquées dans les circuits de la lutte antipaludique ; il est facile d'améliorer les circuits de distribution même au niveau rural, si les commerçants sont de bonne foi, mais il y a quelquefois de véritables réseaux de « faux médicaments ». Un renforcement des contrôles et une circulation de l'information sur les contrefaçons permettraient d'endiguer ces contrefaçons.

Résistances aux antipaludiques

Déterminants de la résistance

La chloroquine constitue un médicament de choix pour le traitement du paludisme de par son efficacité et son coût, et pour la prophylaxie de par son innocuité.

Malheureusement, l'émergence de la résistance à la chloroquine dès les années 1960, simultanément en Amérique latine et en Asie du Sud-Est, et son extension géographique limitent son utilisation (Wéry et Coosemans, 1980 ; D'Alessandro et Buttiens, 2001). En Afrique, les premières souches résistantes à la chloroquine ont fait leur apparition vers la fin des années 1970 au Kenya et en Tanzanie. L'augmentation de la résistance à la chloroquine dans une région allait pratiquement toujours de pair avec une augmentation significative de la mortalité (Trape *et al.*, 1998). Le remplacement de la chloroquine par d'autres antipaludiques de première ligne (comme la sulfadoxine/pyriméthamine ou la méfloquine) a permis de résoudre le problème de manière temporaire avant d'assister à l'émergence de la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine.

La résistance n'est pas soumise à la loi du tout ou rien, elle peut être d'intensité très variable. Son développement est le résultat de plusieurs interactions (D'Alessandro, 1998). Les populations naturelles de *P. falciparum* sont des mélanges génétiquement hétérogènes de parasites répondant différemment aux diverses molécules. L'efficacité d'un médicament dépendra de sa concentration qui tiendra à la fois compte de la sensibilité des parasites et du temps nécessaire pour maintenir cette concentration. Une fraction de la population originelle peut survivre au médicament mais être éliminée par la réponse immunitaire. Cependant, l'infection subsistera si la fraction de parasites survivants est trop importante, soit du fait d'une moindre sensibilité des parasites, soit par suite d'une concentration médicamenteuse tombée en dessous d'un seuil critique. Un mauvais dosage des médicaments favoriserait donc la sélection de souches résistantes.

La propagation de ces souches est accélérée par une production rapide et/ou importante des gamétocytes lors des traitements par la sulfadoxine-pyriméthamine (Robert *et al.*, 2000). Les médicaments ayant une demi-vie longue ont l'avantage de pouvoir être pris en dose unique (sulfadoxine-pyriméthamine, méfloquine), mais ils exercent une pression médicamenteuse considérable (Hasting *et al.*, 2000). L'artémisinine et ses dérivés ont une demi-vie courte, ce qui les rend intéressants en traitement combiné avec des produits ayant une demi-vie longue (méfloquine, pipéraquine, luméfantrine) ; ils ont ainsi moins de chances de voir se développer des résistances. De plus, les artémisiens ont une activité gamétocytocide qui agit dans le sens d'une réduction de la transmission.

Mesure et surveillance de la résistance

La surveillance de la résistance est une composante essentielle dans le cadre d'un programme national de lutte contre le paludisme. On distingue plusieurs types de tests.

Test *in vivo*

Le test *in vivo* est basé sur l'observation de la réponse parasitaire chez un patient traité avec une dose fixe d'un médi-

cament tenant compte des limites de tolérance. Ce test donne une appréciation globale de la résistance mais la réponse interfère avec le système immunitaire. On distingue classiquement trois niveaux de résistance RI, RII, RIII et les sensibles (S) (OMS, 1973). Le type RI se définit par une diminution de la parasitémie en dessous du seuil de détection microscopique pendant au moins deux jours durant les sept premiers jours suivant le début du traitement, une recrudescence étant observée entre J15 et J28. Avec une résistance du type RII, on observe une diminution substantielle de la parasitémie mais jamais en dessous du seuil de détection microscopique et, avec un type RIII, la parasitémie ne diminue pas ou peu. Dans les zones à forte transmission, il est difficile de distinguer une recrudescence d'une nouvelle infection. Le génotypage en PCR permet aujourd'hui de faire cette distinction (Magesa *et al.*, 2001).

En 1996, l'OMS a modifié le protocole en mettant l'accent sur l'échec thérapeutique. Ce test de quatorze jours implique un suivi clinique, parasitologique, une mesure de l'hématocrite et de la température, et permet de distinguer une réponse clinique adéquate d'un échec thérapeutique précoce ou tardif (OMS, 1996b). Cependant, du fait des divergences observées pour les critères d'inclusion, de la qualité du suivi ou de l'interprétation des résultats, les études ne sont pas toujours comparables entre elles. Le suivi de la résistance dans le temps et dans l'espace est parfois fort difficile.

Test *in vitro*

Ce test mesure, en culture, le degré d'inhibition de la schizogonie en présence de doses croissantes de médicament. Il permet d'éliminer certains facteurs confondants observés dans le test *in vivo* tels que l'immunité de l'hôte et la biodisponibilité du médicament. Mais toutes les souches n'arrivent pas à être cultivées et donc un biais de sélection n'est pas à exclure. De manière générale, on peut néanmoins dire qu'il y a une bonne concordance entre les tests *in vitro* et les tests *in vivo*. Les tests *in vitro* requièrent un excellent personnel de laboratoire.

Tests moléculaires

Les outils moléculaires permettent la détection de mutations ponctuelles dans le génome du parasite résistant. Plusieurs mutations sont associées dans la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine et l'accumulation de ces mutations détermine le degré de résistance (Plowe *et al.*, 1997). Une mutation au niveau du gène *pfcrt resistance* confère une résistance à la chloroquine. Il s'agit d'une résistance réversible avec le vérapamil. Cette mutation diminue l'accumulation de chloroquine dans la vacuole digestive du parasite. Ce gène serait également impliqué dans la sensibilité à d'autres antipaludiques (quinine, méfloquine, artémisinine) mais curieusement pas à l'amodiaquine (Sidhu *et al.*, 2002). Ces techniques de biologie moléculaire peuvent être utilisées sur le terrain pour mesurer la chimiorésistance (Djimde *et al.*, 2001).

Distribution des résistances (*Tableau IV*)

La résistance à la chloroquine est en expansion dans toute l'Asie du Sud-Est, l'Afrique et les Amériques. Non seulement elle touche *P. falciparum* mais, depuis cinq ans, elle s'est manifestée chez *P. vivax* en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Inde. Dans certains pays comme le Cambodge, *P. falciparum* reste sensible dans certaines provinces de l'intérieur alors qu'il est hyperésistant dans les zones frontières connaissant des mouvements de population importants et soumises à une forte pression médicamenteuse. Des traitements antipaludiques trop intensifs et répétés, dans les camps de réfugiés ou certaines entreprises privées par exemple, peuvent, au même titre que les sous-dosages des automédications, être en partie responsables du développement de résistances.

Les résistances à la sulfadoxine-pyriméthamine semblent suivre le même processus d'extension que celles à la chloroquine, avec un décalage dans le temps.

Les résistances à la méfloquine sont ponctuelles en Asie du Sud-Est et très rares en Amérique du Sud.

Les baisses de sensibilité à la quinine demanderaient souvent des suppléments d'information.

Les résistances à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine ont amené certains pays à changer le médicament de première ligne, sans que souvent le passage du premier médicament au second présente un avantage évident (*Tableau I*). Le remplacement de la monothérapie par des associations médicamenteuses est, pour l'heure, la seule stratégie envisagée pour maîtriser les résistances.

Tableau IV. Traitement des accès simples.

Parasites sensibles	Parasites résistants à chloroquine ou à sulfadoxine-pyriméthamine	Parasites résistants à chloroquine et à sulfadoxine-pyriméthamine	
		Monothérapie	Associations
Tous produits acceptables Chloroquine Amodiaquine Sulfadoxine-pyriméthamine	Résistance à chloroquine : donner sulfadoxine-pyriméthamine Résistance à sulfadoxine-pyriméthamine : donner chloroquine	Amodiaquine si sensibles Méfloquine Halofantrine	Chlorproguanil-dapsone Chlorproguanil-dapsone + artésunate Artéméther + luméfantrine Artésunate + méfloquine (Asie S.-E.) Artésunate + amodiaquine

Traitements

Qu'ils s'adressent à des malades en accès simple, compliqué ou grave, ils se doivent de prendre en compte :
- le ou les espèces plasmodiales en cause et leur sensibilité aux thérapeutiques classiques ;
- l'état du malade, son âge, les affections associées, une éventuelle grossesse, certains caractères génétiques (hémoglobinopathies, déficit en G6PD) et les autres traitements récents ou en cours ; les intolérances digestives (vomissements) et l'état comateux contre-indiquent les formes orales ;
- le traitement de l'accès simple dans une formation périphérique ou à la maison devrait éviter l'évolution vers un accès grave éventuellement mortel. Son pronostic est dépendant de l'accès rapide sur place à une thérapeutique économiquement accessible et bien acceptée (*Tableau IV*).

L'accès grave est une urgence vitale qui doit être prise en charge, immédiatement, dans une formation hospitalière, de préférence dans un service de réanimation. Tout retard au traitement compromet le pronostic vital. En plus de la parasitémie, il faut soigner toutes les complications qui résultent de cet état morbide, relatées au chapitre précédent.

La brochure de l'OMS (2001a) sur la prise en charge du paludisme grave est à consulter à toutes les étapes de prise en charge et de traitement.

Les solutés de quinine se présentent sous forme de quinimax (125 mg d'alcaloïde base par ml) ou de quinoforme (219 mg de quinine base par ml). La dose de charge est de 17 mg/kg en 4 heures suivie d'un traitement d'entretien de 8 mg/kg toutes les 8 heures, en continu ou en perfusion de 4 heures. Puis, dès que possible, la quinine est administrée par voie orale. La durée du traitement est de sept jours. En cas de suspicion de baisse de sensibilité des parasites, la quinine est associée à la doxycycline ou à la clindamycine.

En Asie, les dérivés du Qinghaosu (artésunate, artémisinine, artémether), souvent prolongés par la méfloquine, tendent de plus en plus à remplacer la quinine. La posologie des différents produits est donnée sur les *Tableaux II et III*.

Chimioprophylaxie

Définition et essais de masse

La chimioprophylaxie peut se définir comme la prise périodique d'un médicament qui protège le sujet de l'apparition et du développement morbide d'accès palustres. Jusqu'en 1940, elle se différencia mal des distributions de quinine, en Italie, en Afrique du Nord ou aux États-Unis, pays qui, suivant les cas, prévenaient ou soignaient la maladie. Mais, dès le début du siècle, la prise de quinine était un rituel chez les expatriés qui habitaient les zones impaludées. Dès 1789, pendant l'épidémie de Mexico, Masdewall conseillait à tous ceux qui étaient obligés de résider dans la zone épidémique de mâcher de l'écorce de cinchona (*in* Najera, 2001). Les navigateurs se rendant dans les ports africains avaient également coutume de prendre des décoctions d'écorce de cinchona dans du vin.

Après 1945, la vulgarisation de la chloroquine, produit efficace, administrable en dose unique, d'un coût modeste et sans effet secondaire notable, permit d'envisager une généralisation de la chimioprophylaxie.

Mais les essais dans les zones pilotes d'Afrique, au Burkina Faso (Choumara *et al.*, 1959) comme au Cameroun (Cavalié et Mouchet, 1962), se montrèrent rapidement décevants. La participation aux distributions mensuelles de chloroquine + pyriméthamine, qui avoisinait les 100 % au début tomba rapidement au-dessous de 50 % puis de 30 %. Ceux qui ne ressentaient pas directement les effets de la maladie désertèrent les distributions et seuls se présentèrent les malades effectifs, ce qui revenait à un traitement présomptif. À Madagascar, la prophylaxie des enfants dans des centres de « nivaquinisation » se maintint jusqu'en 1975 mais, en fait, dès 1960, ces centres fonctionnaient comme des dispensaires dans lesquels les malades constituaient la clientèle principale.

Le développement (à partir de 1962) de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine, principal produit prophylactique, acheva de ruiner ce mode de prévention d'autant plus que des pulvérisations d'insecticide rémanent (DDT, malathion) remplissaient ce rôle.

Après 1975, lors de différentes révisions stratégiques, la chimioprophylaxie revint parmi les outils de « contrôle ». Mais les leçons du passé montrèrent qu'il n'était ni raisonnable, ni possible d'envisager de traiter une large population dans sa totalité, surtout dans des zones de haute endémicité.

Dans la Stratégie mondiale de 1992, la chimioprophylaxie est réservée :
- aux femmes enceintes ;
- aux voyageurs (qui passent moins de trois mois en zone d'endémie) ;
- aux sujets non immuns placés en région endémique.

La prophylaxie des très jeunes enfants (moins de 2 ans), groupe pourtant à haut risque, n'était pas envisagée étant donné les difficultés, quasi insurmontables, de mise en œuvre. De plus, d'aucuns pensaient que la chimioprophylaxie était de nature à retarder le développement de la prémunition, ce qui n'est toujours pas prouvé. Cette attitude est actuellement réévaluée à partir des traitements intermittents chez l'enfant.

Prophylaxie des femmes enceintes

*Rationalité de la chimioprophylaxie des femmes enceintes**

La prévalence du paludisme est plus élevée chez les femmes enceintes que chez les non-gestantes. La sensibilité à l'in-

* Cette partie a été rédigée par le Dr Umberto d'Alessandro, spécialiste reconnu de ce sujet.

fection et la sévérité des manifestations cliniques sont fonction du niveau d'immunité avant la grossesse qui, lui-même, dépend de l'intensité de la transmission dans la région concernée (Mutabingwa, 1994). Par exemple, dans les régions de paludisme stable d'Afrique tropicale, les conséquences de l'infection palustre chez la mère et le fœtus sont moins graves que dans les régions de paludisme instable.

Tout d'abord, il faut souligner les différences entre primipares et multipares :
- les premières présentent une prévalence du paludisme plus élevée que les secondes (Meuris *et al.*, 1993) ;
- elles accouchent de nouveau-nés plus petits (hypotrophes) quand elles sont infectées (McGregor, 1984) ;
- elles présentent un hématocrite plus bas.

Même si les risques sont plus élevés chez les primipares, toutes les femmes enceintes devraient néanmoins être protégées contre l'infection palustre.

Depuis que la protection des femmes enceintes a été inscrite dans la stratégie de contrôle du paludisme, la chimioprophylaxie a été basée sur la chloroquine en traitement continu. Mais, depuis l'expansion de la résistance à cette molécule, il est devenu nécessaire d'envisager de nouveaux produits avec de nouvelles posologies en se souvenant que, en dehors de la chloroquine et de la quinine, aucune molécule ou association n'a pu faire la preuve de son innocuité sur la femme enceinte et/ou son fœtus. De plus, la tératogénicité des nombreuses molécules laisse un choix limité pour le traitement de ces groupes à risques.

Traitements intermittents

Une revue Cochrane sur la prévention du paludisme chez les femmes enceintes a comparé l'efficacité de :
- différents médicaments : chloroquine, sulfadoxine-pyriméthamine, méfloquine, dapsone-pyriméthamine ;
- divers schémas prophylactiques : administration hebdomadaire, bi-hebdomadaire, mensuelle.

L'administration d'un traitement préventif intermittent est une alternative intéressante qui peut avoir une efficacité comparable à la chimioprophylaxie continue. La première étude a été faite au Malawi : un schéma associant deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine (une pendant le deuxième trimestre de grossesse suivie d'une autre au début du troisième trimestre) était comparé à un schéma comprenant une dose de sulfadoxine-pyriméthamine ou bien à un traitement complet à la chloroquine suivi de chloroquine hebdomadaire. Les résultats démontraient un effet significativement meilleur des deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine sur la parasitémie périphérique et placentaire, une tendance à un poids moyen à la naissance plus élevé et une proportion inférieure d'enfants hypotrophes (< 2 500 gr) (Schulz *et al.*, 1994).

Un essai, au Malawi, rapporte une différence significative dans le poids moyen de naissance et la proportion des nouveau-nés hypotrophes chez les femmes qui avaient reçu deux ou trois doses de sulfadoxine-pyriméthamine pendant la grossesse comparé à celles qui n'avaient reçu qu'une seule dose ; le nombre de doses de sulfadoxine-pyriméthamine n'a eu aucun effet sur la parasitémie placentaire ou périphérique à la naissance, ni sur le taux d'hémoglobine (Verhoeff *et al.*, 1998). Deux études supplémentaires, réalisées au Kenya, ont comparé le traitement intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine avec un placebo ou avec la prise en charge habituelle. Un essai a montré une diminution significative de l'anémie sévère chez les femmes sous sulfadoxine-pyriméthamine (Shulman *et al.*, 1999) et l'autre, un impact sur le poids moyen à la naissance et la proportion de nouveau-nés hypotrophes (Parise *et al.*, 1998).

Le traitement intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine est donc efficace dans la prévention de quelques-unes des conséquences du paludisme chez les femmes enceintes. Mais, avant la seizième semaine de gestation, la sulfadoxine-pyriméthamine est contre-indiquée en raison de possibles risques tératogènes (Philipps-Howard et Wood, 1996).

Au Malawi, pays où le traitement intermittent fut introduit en 1993, un tiers seulement des femmes qui accouchaient à l'hôpital central de Blantyre avait absorbé les deux doses recommandées, ce qui montre les difficultés à obtenir une bonne participation de la population (Rogerson *et al.*, 2000).

Chez les femmes VIH +, le traitement intermittent avec deux doses semble insuffisant pour procurer une protection efficace mais la posologie adéquate reste à déterminer (Verhoeff *et al.*, 1999).

La plupart des études ont montré une diminution significative de l'infection et une augmentation du taux d'hématocrite, surtout chez les primipares (Greenwood *et al.*, 1984). Aucune étude n'était assez importante pour mettre en évidence un effet sur la mortalité périnatale et néonatale. On put conclure que l'utilisation d'un antipaludique efficace en prophylaxie pouvait prévenir l'infection palustre pendant la grossesse et avoir un effet bénéfique sur les nouveau-nés (Gülmezoglu et Garner, 1999).

Moustiquaires imprégnées dans la prévention du risque chez les femmes enceintes

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides (*voir le chapitre* « Prévention par la lutte antivectorielle ») offrent une alternative possible pour le contrôle du paludisme pendant la grossesse (D'Alessandro *et al.*, 1995). Cependant, la preuve du bénéfice réel des moustiquaires imprégnées ou non imprégnées, pendant la grossesse, reste insuffisante (Gulmezoglu et Garner, 1999).

Le programme national de moustiquaires imprégnées en Gambie avait montré un impact bénéfique, limité à la saison de transmission, sur les primipares. Le poids moyen à la naissance était significativement différent chez les primipares vivant dans les villages où les moustiquaires avaient été traitées avec des insecticides ; en même temps, le

nombre des bébés prématurés diminuait et la prévalence de la parasitémie, chez les mères à la troisième semaine, était abaissée (D'Alessandro *et al.*, 1996). Une étude menée au Kenya semble confirmer l'effet bénéfique des moustiquaires imprégnées sur les femmes enceintes et les nouveau-nés vivant en zone d'endémie palustre (Ter Kuile, com. pers.).

Toutes les femmes enceintes vivant en zone de paludisme endémique ou épidémique sont justifiables d'une protection, mais les primipares constituent une cible prioritaire ; c'est aussi le groupe le plus difficile à atteindre. En Gambie par exemple, la moyenne d'âge de 651 primipares était de 17 ans, la plupart d'entre elles étant paysannes et illettrées. Même si la majorité avait fréquenté la consultation prénatale au moins une fois (nombre moyen de consultations : 4), et avait reçu un supplément en fer et acide folique, seule une petite minorité avait reçu une chimioprophylaxie. La supplémentation en fer et acide folique n'avait eu aucun effet sur le taux moyen d'hématocrite, et le pourcentage d'anémie (Hb ≤ 8) à 32 semaines de gestation était de 18 %.

Conclusions : l'avenir

Dans les zones de résistance à la chloroquine, le traitement intermittent par deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine est une alternative valable. Mais dans les zones où la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine se développe rapidement (Afrique australe et orientale, notamment), une alternative thérapeutique doit être recherchée.

Prophylaxie des voyageurs

Elle concerne les voyageurs, tous motifs de déplacement confondus, dont le séjour en zone présumée d'endémie, n'excède pas trois mois. En France, des centres de conseil aux voyageurs, reliés à Internet informent les candidats au voyage des risques sanitaires qu'ils encourent et des précautions, voire des médicaments, qu'ils doivent prendre pendant et au retour de leurs déplacements. Différents éléments sont à prendre en compte.

Destination des voyageurs

La prophylaxie antipalustre se fonde sur l'efficacité des différents médicaments sur les souches plasmodiales et, en priorité, sur *P. falciparum*. En fonction des résistances à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine, moins fréquemment à la méfloquine et à la quinine, en avril 1999, la 12e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française (Anonyme, 1999d) a été amenée à diviser le monde en quatre groupes d'états :

- **groupe 0** : pas de paludisme ;
- **groupe 1** : pas de *P. falciparum* ou, si présent, sensible à la chloroquine ; *P. vivax* présent ;
- **groupe 2** : chimiorésistance modérée (ce terme reste imprécis) ;
- **groupe 3** : *P. falciparum* très chimiorésistant, voire polyrésistant. Ce groupe est évidemment celui qui pose le plus de problèmes pour la prophylaxie. Il inclut la quasi-totalité de l'Afrique tropicale, le Bassin amazonien et les Guyanes en Amérique, les zones frontalières de Cambodge, Laos, Myanmar, Thaïlande, Chine (Yunnan et Haïnan) et Bangladesh, l'Irian Jaya en Indonésie et la Papouasie-Nouvelle-Guinée.

Autres paramètres qui guident la prophylaxie

Pendant le voyage, l'habitat, urbain ou rural, et la qualité de l'hébergement (climatisation, moustiquaires, tortillons fumigènes, diffuseurs d'insecticide) sont des facteurs de risque (ou de réduction du risque) très importants. Dans la plupart des grandes villes d'Asie et d'Amérique, *a fortiori* dans les hôtels climatisés, le risque est presque nul ; à l'inverse, dans les zones rurales d'Afrique où les moustiquaires sont souvent en mauvais état, quand il y en a, le risque est important, voire quotidien.

Le contexte épidémiologique et l'environnement des voyageurs sont des éléments essentiels du risque mais ils peuvent difficilement être pris en compte systématiquement par les organismes de conseil aux voyageurs. Par exemple, un touriste qui se rendra pour huit jours à Pnomh-Penh et à Siem Reap (Angkor) au Cambodge n'encourra pratiquement aucun risque alors que celui qui se rendra, de nuit, dans les forêts des monts Cardamones sera très exposé à un paludisme polyrésistant, tout en restant dans le même pays.

Après un séjour dans leur famille, à la campagne, en zone d'endémie, les migrants expatriés dans des pays industrialisés sont en général très exposés à des accès de retour.

Les sujets qui suivent des traitements pour l'hypertension, les cardiopathies ou le diabète, les neuropathes et les immunodéprimés doivent s'assurer de la compatibilité de leurs traitements avec la prophylaxie antipaludique. Des cas graves d'incompatibilité de la méfloquine avec des neuropathies et de l'halofantrine avec des cardiopathies ont été signalés. Il est donc bon de consulter préalablement son médecin de famille.

Les centres de conseil aux voyageurs fournissent en général toutes les informations sur les médicaments conseillés et leur posologie. Il faut toujours se méfier des « conseils » de bouche à oreille, en particulier ceux qui circulent dans les groupes de touristes. Toutes les personnes qui souffrent de troubles ou de carences particulières doivent en référer à leur médecin avant d'entreprendre un voyage.

Pour les voyageurs les plus avertis, un traitement *stand by* est une alternative intéressante, très utilisée par les membres du corps médical en particulier.

Prophylaxie

Le *Tableau I* résume les traitements prophylactiques qui sont conseillés dans les pays classés dans les divers grou-

Tableau I. Prophylaxie des voyageurs.

Pays	Adulte		Enfant	
	Produit	**Posologie**	**Produit**	**Posologie**
Groupe 1	Chloroquine	100 mg/jour	Chloroquine	< 2-5 kg : 12,5 mg/jour 9-17 kg : 25 mg/jour 17-33 kg : 50 mg/jour 33-45 kg : 75 mg/jour
Groupe 2	Chloroquine + proguanil (Savarine®)	100 mg chloroquine + 200 mg proguanil par jour	Chloroquine + proguanil	Non adaptée aux enfants de moins de 50 kg
Groupe 3 Résistances très élevées ou multirésistances	Méfloquine	250 mg/semaine	Méfloquine	<15 kg : ne pas utiliser 15-20 kg : 50 mg/semaine 20-30 kg : 100 mg/semaine 30-45 kg : 200 mg/semaine
	Atovaquone + proguanil (Malarone®)	250 mg d'atovaquone, 100 mg de proguanil par jour	Atovaquone + proguanil	Non établi chez les < 40 kg
	Doxycycline		Doxycyline	

pes ; des colonnes spéciales ont été réservées à la posologie chez les enfants ; en général, il est déconseillé, sauf nécessité, de faire voyager les enfants en bas âge et les bébés.

Ce tableau n'est que provisoire. Il peut être modifié à tout moment par l'apparition de nouvelles résistances et, inversement, par la disponibilité de nouveaux produits.

En général, la prophylaxie ne doit pas excéder trois mois, surtout si la méfloquine est employée.

Au retour de voyage, il est recommandé de continuer la prophylaxie pendant quatre semaines pour éviter des accès dans cette période. En France, 85 % de ces accès se produisent dans les quinze jours après le retour (Danis et Legros, 2002) ; seulement 2 % se produisent après deux mois.

Pour une durée de trois mois, il en coûtera 350 € à un sujet pour se protéger avec atovaquone + proguanil, et seulement 65 € pour celui qui utilisera la doxycycline ou la chloroquine.

Prophylaxie des résidents non immuns

La protection des résidents non immuns dans les zones impaludées est une question souvent évoquée. Il fut conseillé de protéger ces populations, au moins pendant la période qui suivait leur arrivée en zone de transmission. Jusqu'ici, il y a peu ou pas d'exemple que des mesures réellement prophylactiques aient été prises. En Éthiopie, par exemple, dans les zones aménagées du sud-ouest pour recevoir les migrants venus des plateaux non impaludés, l'augmentation des centres de santé et le traitement précoce des cas furent les seules mesures mises en place ; la chimioprophylaxie de ces groupes à risque fut bien évoquée dans un rapport d'un consultant de l'OMS mais rien ne semble avoir été effectivement accompli.

Lors du Programme de transmigration en Indonésie, un pourcentage très élevé de cas fut observé chez les Javanais établis en Irian Jaya. Ces cas furent pris en charge, mais il ne semble pas que des mesures prophylactiques aient été prises vis-à-vis de ces migrants nouvellement installés.

Le cas des coopérants se présente de façon différente car ils disposent, en général, de moyens financiers plus conséquents et d'une connaissance meilleure de la maladie et des diverses thérapies. Pendant longtemps, la prise de chloroquine à 100 mg par jour assura une totale sécurité à tous les expatriés en régions tropicales. Avec le développement des résistances, la prise de chloroquine est devenue une prophylaxie de plus en plus aléatoire.

Actuellement, la plupart des résidents préfèrent un traitement en *stand by*. Dès les premiers signes d'appel, ils se rendent dans les centres de santé pour faire préciser le diagnostic et commencent un traitement curatif adapté. Le diagnostic clinique, souvent seul possible en zone rurale, privilégie des médicaments d'emploi facile et bien toléré. L'atovaquone + proguanil (Malarone®) et l'artémether + luméfantrine (Coartem®) sont parmi les plus appréciés. Beaucoup de personnes isolées détiennent des traitements de réserve choisis en fonction des résistances, voire des polyrésistances, rendus nécessaires par les fréquentes ruptures de stock des centres de santé périphériques. En fin de compte et par nécessité, la démarche s'apparente fort à un autotraitement dans nombre de cas.

Les militaires, très encadrés médicalement, bénéficient de prophylaxies « sur mesure » ou de traitements rapides bien ciblés en fonction de l'épidémiologie et des chimiorésistances locales.

Prévention par la lutte antivectorielle

Place et objectifs de la lutte antivectorielle

La prévention est l'un des quatre piliers de la Stratégie mondiale contre le paludisme. En l'absence actuelle de vaccin efficace disponible, elle repose sur la chimioprophylaxie, très limitée par les résistances aux médicaments, et sur la lutte ou la protection contre les vecteurs. La Stratégie mondiale contre le paludisme insiste sur le caractère durable des opérations, souvent un simple vœu pieu. En revanche, elles doivent être ciblées en fonction de l'épidémiologie locale et du comportement des différents vecteurs, ce qui implique une parfaite connaissance des modalités de la transmission.

L'objectif de la lutte antivectorielle est la réduction de l'incidence du paludisme. Les différents stades du développement des anophèles constituent autant de cibles définies par Coosemans et Carnevale (1995) et résumées dans la *Figure 1*.

Suivant les méthodes envisagées et les vecteurs concernés, l'une ou l'autre de ces cibles, voire plusieurs d'entre elles, seront privilégiées.

Suivant l'organisation sociale, les ressources disponibles et le développement des organismes de santé publique, la lutte antivectorielle peut être individuelle ou communautaire. Dans ce dernier cas, un effet de masse sur la transmission, souvent capital, s'ajoute à l'action personnelle des individus et/ou des familles.

Cibles de la lutte antivectorielle

L'identification du vecteur concerné par la lutte antivectorielle, en l'occurrence l'anophèle, est la première démarche de l'intervention. L'échantillonnage des espèces

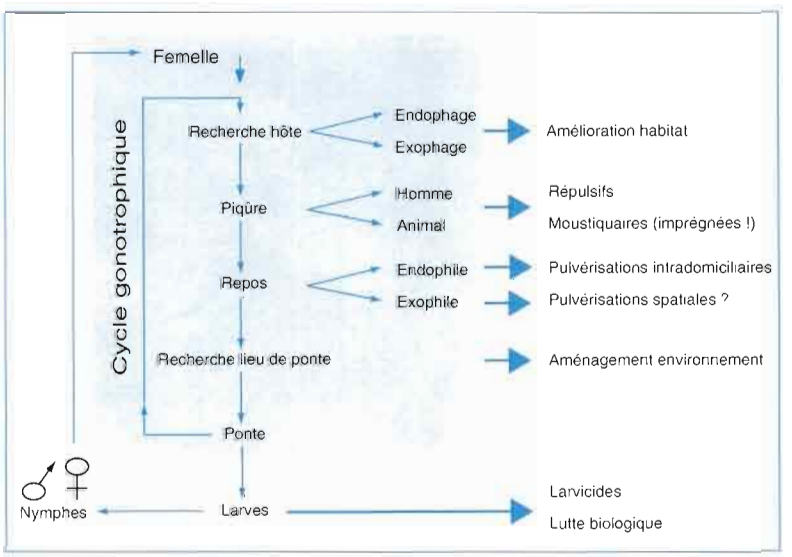


Figure 1.
Cibles de la lutte antivectorielle au cours du cycle gonotrophique (d'après Coosemans et Carnevale, 1995).

présentes dans les maisons et/ou piquant l'homme peut se faire par trois méthodes :

- la collecte des insectes posés sur les murs de la maison, avec un simple tube à hémolyse (*Figure 2A*) ;
- la collecte de la faune de la maison après pulvérisation de pyréthrines : un drap tendu sur le sol permet de récolter tous les insectes qui sont *knock-down* (*Figure 2B*) ;
- la capture de l'insecte au moment où il vient piquer sur sujet humain (*Figures 2C et 2D*) ou sur un animal (*Figure 2E*).

Les spécimens ainsi récoltés restent en bon état et permettent une identification correcte, une recherche des taux d'infection et des analyses cytogénétiques ou moléculaires si nécessaire (*voir la partie* « Le paludisme, parasitose et maladie à transmission vectorielle »).

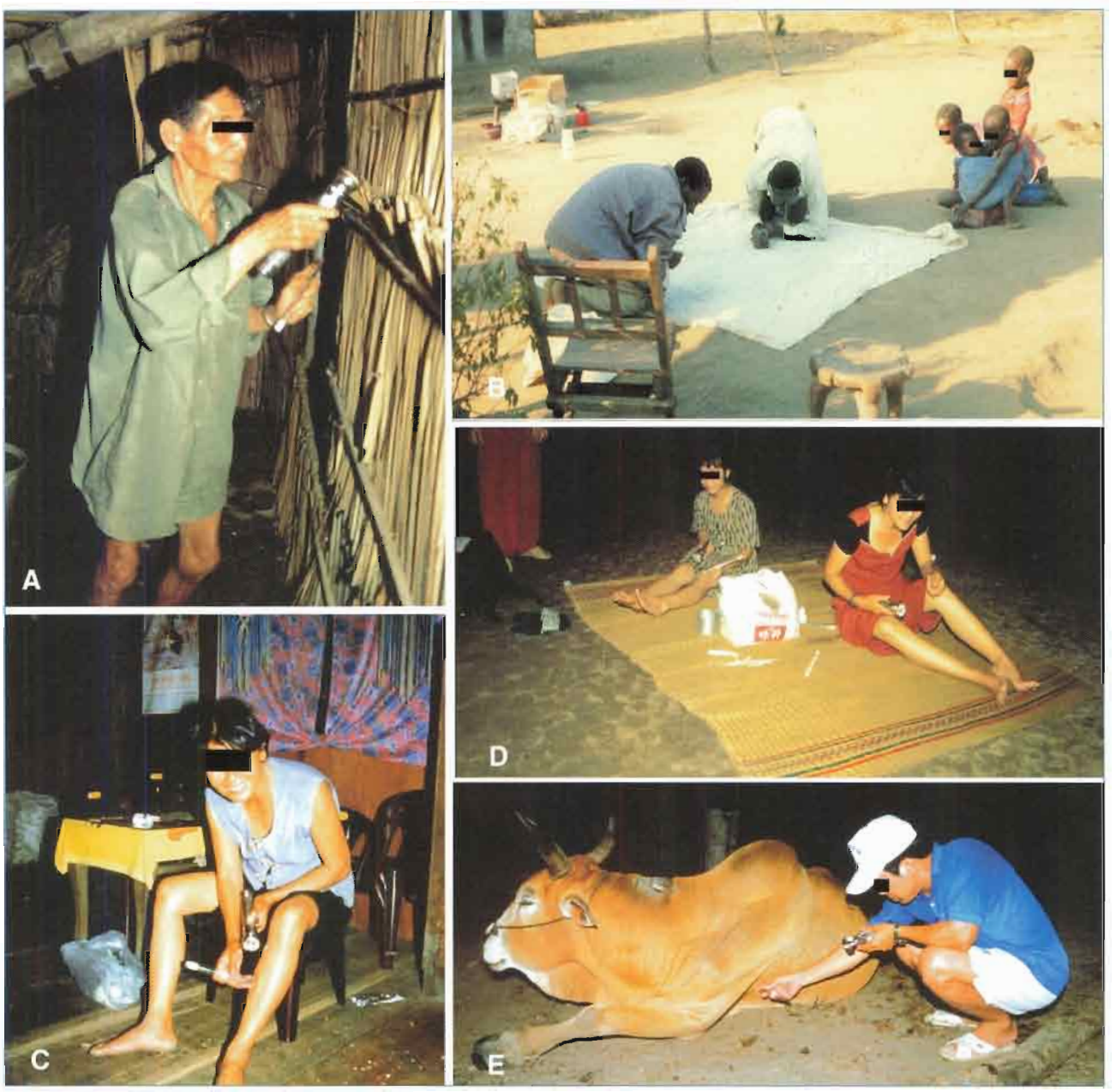


Figure 2. *Collecte des anophèles.* **A.** *Échantillonnage à la main dans une maison, Viêtnam (cliché Coosemans).* **B.** *Collecte après pulvérisation de pyréthrine, Burundi (cliché Coosemans).* **C.** *Capture sur sujet humain à l'intérieur (cliché Coosemans).* **D.** *Capture sur sujet humain à l'extérieur, Viêtnam (cliché Coosemans).* **E.** *Capture sur animaux, Viêtnam (cliché Coosemans).*

Les pièges-fenêtre (*Figure 3*) échantillonnent la sortie des anophèles des maisons ; les pièges lumineux donnent des résultats inconstants, souvent à faible signification écologique.

La détermination spécifique morphologique du vecteur présent est du ressort de l'entomologie qui utilise des clés disponibles pour toutes les régions du globe. Des clés informatisées (Brunhes *et al.*, 1999), présentées sous forme de CD-Rom, sont disponibles pour la Région afrotropicale.



Figure 3. *Piège-fenêtre pour récolter les anophèles qui sortent des maisons, Sri Lanka (cliché Coosemans).*



Figure 4. **A.** *Sujet sous moustiquaire imprégnée, Guajaramerin, Bolivie (cliché Mouchet* in *Danis et Mouchet, 1991).* **B.** *Bébé sous moustiquaire cloche (cliché Mouchet* in *Danis et Mouchet, 1991).*

Au niveau des communautés, l'identification se limite à séparer les insectes non piqueurs à allure de « moustiques » chironomes ou tipules des culicidés piqueurs. Avec un minimum d'explications, beaucoup de villageois séparent les anophèles des culex ou des aedes mais, pour eux, ce sont toujours des nuisances indésirables.

La séparation des diverses formes d'un complexe fait appel à des techniques beaucoup plus sophistiquées (cytogénétique, iso-enzyme, biologie moléculaire) qui sont exécutées dans des laboratoires spécialisés.

La connaissance des biotopes larvaires est à la base de toute lutte pré-imaginale qui dépasse le simple assainissement péridomestique ; le recensement de tous les gîtes est quasi impossible sauf dans certains cas particuliers comme les régions prédésertiques. C'est pourquoi la lutte antilarvaire reste réservée à des situations particulières.

L'écologie des anophèles adultes est centrée sur la maison qui est le point de passage obligatoire dans la recherche de l'hôte. C'est la raison du succès des pulvérisations intradomiciliaires. Encore faut-il qu'elles soient pratiquées à la bonne saison, avant le pic de pullulation des anophèles et avec des produits, acceptables pour la santé publique et l'écologie, auxquels les vecteurs ne soient pas résistants.

Sans s'appesantir sur ces préliminaires, il apparaît que la présence d'un entomologiste est essentielle pour définir, dans le temps et l'espace, le calendrier des opérations de lutte antivectorielle et conseiller les instances gouvernementales ou communautaires sur les produits ou les techniques à utiliser.

Prévention individuelle

Les mesures de protection individuelles, moustiquaires imprégnées (ou non), répulsifs, diffuseurs thermiques d'insecticides, bombes aérosols, etc., concernent aussi bien les habitants permanents des zones d'endémies que les voyageurs.

Moustiquaires imprégnées et écrans protecteurs (Coosemans et Guillet, 1999)

Se protéger des piqûres de moustiques est un réflexe naturel et l'utilisation des moustiquaires remonte à la plus haute Antiquité, en Égypte sur les bords du Nil (Bruce-Chwatt, 1980).

Utilisées correctement et maintenues en bon état, elles procurent théoriquement une protection totale aux dormeurs pendant la période où ils l'utilisent. Cependant, elles sont fréquemment mal placées et/ou percées et, de ce fait, elles concentrent les moustiques plutôt qu'elles ne protègent les individus.

Les moustiquaires sont suspendues au plafond ou placées sur des cadres de bois ou de métal ; elles peuvent être hermétiquement closes (le tulle étant rabattu sous le matelas) (*Figure 4*) ou présenter une ouverture latérale qui permet l'accès à la couche. Ces dernières sont les plus utili-

sées en Afrique ; si les deux parties en tulle ne sont pas bien recouvertes l'une l'autre, elles peuvent permettre l'accès du moustique au dormeur. C'est ce que constatent fréquemment les entomologistes lors des recherches matinales d'anophèles.

Ces inconvénients disparaissent lorsque les moustiquaires sont imprégnées par des insecticides, en particulier des pyréthrinoïdes qui allient un effet répulsif à un effet létal pour les insectes (*Figures 4A et 5*).

Les produits d'imprégnation sont des pyréthrinoïdes (*Tableau I*) à faible toxicité pour l'homme (deltaméthrine, lambdacyhalothrine, α cyperméthrine, cyfluthrine, perméthrine, éthofenprox pour les plus utilisés). En général, le produit persiste de six à douze mois après lesquels il est nécessaire de procéder à une réimprégnation. Malheureusement, beaucoup de familles ne savent pas, ne peuvent pas ou ne veulent pas réimprégner les matériaux. Actuellement, l'industrie propose des moustiquaires directement imprégnées par la perméthrine à 2 % (Olyset®, 20 g/kg) ou la deltaméthrine (PermaNet®, 50 mg/m^2). Ces moustiquaires, dites de « longue durée » (*long lasting bed nets*), gardent leur pouvoir insecticide/répulsif, pendant toute la durée de leur utilisation, deux à trois ans si elles sont en polyester, quatre à six ans si elles sont en polyéthylène ; de plus, leur activité persiste lors des lavages.

L'utilisation des moustiquaires est spontanée dans les régions où il y a une forte densité de piqûres, quel que soit le risque palustre ; c'est ce qui se passe dans les villes tropicales où pullule *Culex quinquefasciatus* mais où les anophèles sont moins fréquents et localisés.

Les procédures de traitement des moustiquaires ont été détaillées par Coosemans et Carnevale (1995).



Figure 5. Imprégnation des moustiquaires au village (cliché Mouchet, 1991).

Tableau I. Insecticides recommandés pour les pulvérisations intradomiciliaires et/ou l'imprégnation des moustiquaires.

Molécule	Classe[1]	PI[2]	MI[2]	Dosage[3]	Toxicité (mg/kg)		Catégorie toxique[4]		Durée d'action sur mur	Durée d'action sur MI
					Orale	Dermique	Molécule	Formulation		
DDT	OC	+		2 g/m^2	113	200/500	II	III	6 mois	
Malathion	OP	+		2 g/m^2	1 370 à 2 100	4 000	III	III	2/3 mois	
Fénitrothion	OP	+		2 g/m^2	500	3 500	II	III	3/6 mois	
Pirimophos-méthyl	OP	+		1/2 g/m^2	2000	> 4 500	III	III	2/3 mois	
Bendiocarb	C	+		0,1/0,4 g/m^2	40 à 126	> 560	II		2/6 mois	
Propoxur	C	+		1/2 g/m^2	95	> 2 400	II	III	3/6 mois	
Alpha cyperméthrine	P	+	+	20/30 mg/m^2	72	> 2 000	II	III	3/6 mois	6 à 12 mois
Cyfluthrine	P	+	+	25/50 mg/m^2	250	> 5 000	II	III	3/6 mois	6 à 12 mois
Deltaméthrine	P	+	+	10/25 mg/m^2	128	2 940	II	III	3/6 mois	6 à 12 mois
Lambdacyhalothrine	P	+	+	20/30 mg/m^2	79	632	II	III	3/6 mois	6 à 12 mois
Bifenthrine	P	+		20/40 mg/m^2	54	700	II	III	3/6 mois	6 à 12 mois
Perméthrine	P		+	500 mg/m^2	540	2 690	III	III	2/3 mois	6 à 12 mois
Éthofenprox	NP	+		300 mg/m^2	> 10 000	> 2 100	III	III	3/6 mois	

1. Classe : OC = organochloré ; OP = organophosphoré ; C = carbamate ; P = pyréthrinoïde ; NP = néopyréthrinoïde
2. PI = pulvérisation intradomiciliaires ; MI = moustiquaires imprégnées
3. Les dosages des OC, OP et C sont exprimés en g/m^2 ; les dosages des P et NP sont exprimés en mg/m^2
4. La classification des insecticides en fonction de leur toxicité figure plus loin, sur le *Tableau II*.

Elles se décomposent comme suit :
- calculer la surface de la moustiquaire. Elle varie en général de 10 m^2 pour une personne de taille inférieure à 1,65 m à 20 m^2 pour les moustiquaires doubles et les personnes de grande taille ;
- déterminer la quantité de liquide (eau ou mélange eau-insecticide) pour saturer une moustiquaire : en général entre 0,7 et 1 litre par moustiquaire ;
- calculer la quantité d'insecticide formulé pour une moustiquaire : C = (SxD)/(FxA)

  C est exprimé en g ou en ml d'insecticide formulé par litre,
  S : surface de la moustiquaire en m^2,
  D : dosage de traitement exprimé en g de produit actif par m^2,
  F : proportion de produit actif d'insecticide formulé : exemple 0,025 et non 2,5 %,
  A : quantité d'eau absorbée (en litre) par moustiquaire.
  Exemple : pour une moustiquaire de 11,5 m^2 qui sera imprégnée avec de la deltaméthrine SC 2,5 % à la dose de 15 mg de produit actif par m^2, 6,9 ml d'insecticide formulé seront nécessaires. Pour 1 litre de solution prête à l'usage 6,9 ml/0,84 l = 8,21 ml d'insecticide formulé sera nécessaire. Avec un litre de deltaméthrine SC 25 (concentré de suspension : *suspended concentrate*), on traitera cent quarante-trois moustiquaires.
- la quantité de produit formulé calculée est mélangée à l'eau et les moustiquaires sont submergées, puis elles sont séchées à plat sur une surface non absorbante.

Dans les zones où les densités d'anophèles sont relativement faibles (moins de 10 piqûres par nuit), il faut procéder à un véritable « marketing » social basé sur l'éducation sanitaire pour faire connaître aux populations l'intérêt des moustiquaires dans la prévention du paludisme, là où elles n'étaient pas utilisées auparavant.

Le prix de la moustiquaire varie considérablement d'un pays à l'autre (de 3,5 à 15 US $). La mise en place d'usines spécialisées dans les pays en développement tend à faire baisser les prix ; on peut se procurer des moustiquaires à 3 ou 4 US $ suivant la taille + transport 0,5 US $. Mais le coût reste un problème pour des populations qui vivent à la limite ou au-dessous du seuil de pauvreté. Si les moustiquaires sont distribuées gratuitement, leur mise en place doit être contrôlée pour s'assurer qu'elles ne sont pas revendues. Des ventes à prix promotionnels ou par mensualités ont également été proposées (Coosemans et Guillet, 1999).

Le degré de satisfaction des populations varie avec l'amélioration du confort ressenti.

En principe, l'efficacité est garantie, sauf en cas d'erreurs des utilisateurs ou de modifications des comportements de sommeil ; les gens qui se couchent très tard, pour regarder les télévisions villageoises par exemple, peuvent être victimes d'anophèles dont l'agressivité débute tôt dans la nuit (*An. dirus* D au Myanmar par exemple). Certaines espèces (*An. farauti* n°1 par exemple) auraient changé de comportement et piqueraient plus tôt dans la nuit, c'est-à-dire avant que les gens ne se couchent (Sloof, 1961) ; cette observation demanderait confirmation.

Rideaux imprégnés

Ils sont jusqu'à présent assez controversés suivant la façon dont ils sont utilisés. Des résultats remarquables ont été obtenus au Burkina Faso où un festonnage intérieur imprégné des auvents diminue fortement la transmission (Pietra *et al.*, 1991 ; Procacci *et al.*, 1991). En revanche, sur les Plateaux de Madagascar, l'imprégnation des rideaux des fenêtres et des portes n'a pas donné de résultat tangible (Rabarison *et al.*, 1995) (Mouchet, obs. pers., 1995).

Protection des habitations

Interdire l'accès des maisons aux moustiques (*mosquito-proof*) a été une mesure préconisée depuis le début du siècle dernier. Dans les structures construites « en dur », l'entretien des grillages de fenêtres, auvents ou vérandas, doit être parfait pour maintenir l'étanchéité des locaux. La climatisation des demeures remplace, dans une certaine mesure, les écrans métalliques ou plastiques. Ces modes de protection restent réservés à des privilégiés. La grande majorité des demeures, en particulier dans les régions tropicales, n'est pas et ne peut pas être équipée d'écran protecteur de quelque type que ce soit. Il y a un décalage considérable entre la réalité de l'habitat rural tropical et les conseils, souvent inapplicables, de certains hygiénistes.

Lutte domestique insecticide ou insectifuge

Elle est dirigée essentiellement contre les nuisances : insectes volants (moustiques, mouches, phlébotomes, cératopogonides, voire les chironomes) et les insectes rampants (punaises, blattes, poux, etc.). L'aspect préventif de ces actions, en ce qui concerne le paludisme, n'est souvent pas le souci majeur des utilisateurs mais celles-ci contribuent de façon non négligeable à la réduction de la transmission du parasite.

Les moyens de protection sont les diverses formes de répulsifs ainsi que l'assainissement péridomestique ; les moyens de destruction des insectes piqueurs ou nuisants sont les divers aérosols et les produits combustibles insecticides.

Répulsifs

La fumée a été utilisée depuis des temps immémoriaux pour écarter les moustiques. Certains bois comme le « neem » ont été considérés comme insectifuges.

Des extraits de plante, en application locale, protègent des piqûres : la citronnelle, très populaire, a une rémanence qui ne dépasse guère l'heure. L'huile de palme protège pendant 4 à 6 heures des piqûres de simulies au Bénin mais elle a une odeur désagréable.

Les **répulsifs chimiques**, **ditméthyl phtalate** et surtout **NN diéthyl 3 méthylbenzamide** (**DEET**), présentés en lotions, crèmes ou mélanges cosmétiques ont une rémanence de 6 à 8 heures, limitée par la sudation du sujet. L'adjonction de silicones permet d'envisager une protection de l'ordre de 12 heures, c'est-à-dire toute une nuit

(Mehr *et al.*, 1985). Les applications cutanées ne provoquent pas de réactions indésirables chez les adultes mais l'utilisation répétée du DEET chez les jeunes enfants est fortement déconseillée ; il faut alors déposer le produit sur les vêtements. En Inde, on a proposé le **NN diéthylphénylacétamide**, de même efficacité mais moins cher que le DEET.

Des **savons répulsifs** contenant 20 % de DEET et 0,5 % de perméthrine ont été proposés. Le sujet se savonne avant de dormir (Yap, 1986). Il n'y a pas de littérature récente sur ce sujet mais l'inconfort qu'occasionnent ces applications semble un obstacle sérieux.

Des **vêtements répulsifs**, imprégnés de 1,25 g de perméthrine par m^2, ont été utilisés dans les régions où les agressions culicidiennes deviennent intolérables. Dans les régions arctiques, on utilise des **gilets à très larges mailles** composés d'un mélange de polyester et de coton, qui absorbe 10 à 15 g de DEET par m^2 ; l'adjonction de perméthrine est facultative (Schreck *et al.*, 1979).

Les émetteurs de sons qui écarteraient les moustiques femelles n'ont pas fait preuve de leur efficacité et certaines firmes ont été condamnées pour publicité mensongère (Curtis, 1970).

Les répulsifs, quels qu'ils soient, n'ont qu'un rôle limité dans la prévention du paludisme dans les régions endémiques car ils sont rarement utilisés de façon continue. Le document OMS (2000c), préparé par Barnard, donne une liste des produits répulsifs utilisés dans l'imprégnation des vêtements.

Imagocides domestiques

Ils se classent en deux catégories ; les produits sublimés par la chaleur (tortillons fumigènes, plaquettes à chauffer) et les produits vaporisés en aérosols.

Les **produits vaporisés** avec une **pompe à main** (« Flytox », déjà presque centenaire, *spray guns*), contenaient, à l'origine, des pyréthrines naturelles diluées dans le kérosène. Depuis le développement des pyréthrinoïdes, meilleur marché, on utilise des mixtures de bioalléthrine à 0,1 % et de perméthrine à 0,5 % dans un mélange à 50 % de kérosène et de *white spirit*.

Leur version moderne est la **bombe aérosol**, très populaire dans les pays en développement comme dans les pays industrialisés. Les produits actifs sont des pyréthrinoïdes à action rapide et à fort effet *knock-down* : kadéthrine, resméthrine, esbiothrine, etc., synergisés par le pipéronyl butoxide. Cetaines firmes commercialisent des bombes pour insectes volants, décrites dans les lignes précédentes et des bombes pour insectes rampants qui, en plus des produits précédents, contiennent des pyréthrinoïdes stables (cyfluthrine, deltaméthrine) ou des carbamates (propoxur). Depuis l'interdiction des CFC (chloro-fluorocarbures) qui altèrent la couche d'ozone, les propulseurs sont des HFC (hydro-fluorocarbures) non inflammables mais le plus souvent du propane ou du butane fortement inflammables.

Les **tortillons fumigènes** (*coils*) (*Figure 6*) sont mondialement répandus dans les pays pauvres qui ne disposent souvent pas de l'électricité (Chadwick, 1975). De très nombreux fabricants se partagent le marché, aussi l'efficacité et la présentation des divers produits présentent-elles des différences considérables. À l'origine, les tortillons étaient imprégnés de pyréthrine ou de pyrèthre ; actuellement, ils sont plutôt à base d'alléthrine (à 0,2 % ou 0,3 %) et/ou de transalléthrine (à 0,10 % ou 0,15 %). Le γ HCH est ou était utilisé dans des produits de qualité inférieure peu efficaces. L'excipient, moulé, est un mélange de colle d'amidon et de farine de coque de noix de coco additionnée quelquefois de fungicide. Le tortillon est prévu pour se consumer lentement en 6 à 8 heures ; il est présenté sur un support métallique ; des boîtes métalliques sont prévues pour éviter les incendies (Rozendaal, 1997). Localement, de très nombreux excipients sont utilisés pour fabriquer les tortillons.

En Inde, on a proposé des **cordes** en fibre de jute, à combustion lente (10 à 12 heures) imprégnées d'insecticide (esbiothrine à 1 mg/kg) ; elles sont pendues au plafond (Sharma *et al.*, 1989).

Des petits appareils portables contenant les *coils* peuvent être utilisés par les ouvriers qui travaillent à l'extérieur où ils sont particulièrement agressés, surtout pendant la nuit (saigneurs d'hévéas, mineurs) (Rozendaal, 1997).

Les dispenseurs de dichlorvos, très efficaces dans les locaux fermés, mais présentant des problèmes de santé pour les enfants et les seniors, sont maintenant retirés du marché.

Dans les maisons qui disposent du courant électrique, les **plaquettes thermo-diffusantes** (*mats*) procurent un confort nocturne très appréciable bien que, dans certaines villes, les *Culex quinquefasciatus* présentent une forte résistance aux pyréthrinoïdes. Ces plaquettes sont composées de rectangles de papiers comprimés de 35 x 22 x 2 mm, imprégnés de pyréthrinoïdes à action rapide : alléthrine, esbiothrine, esbiol. Elles sont placées sur une plaque élec-



Figure 6. Tortillons fumigènes, les plus populaires des insecticides-insectifuges domestiques dans les pays en développement (cliché Mouchet, 1991).

trique chauffante, entre 145 et 160 °C, ce qui permet la sublimation du produit actif. Elles sont d'emploi très sûr (Chadwick et Lord, 1977).

Des vaporisateurs électriques sont quelquefois utilisés pour provoquer l'évaporation de solutions liquides de pyréthrinoïdes. Ce système évite le renouvellement quotidien des plaquettes et les flacons de solution sont utilisables pendant un mois (Coosemans et Guillet, 1994).

L'OMS (Genève, 1998) a édité un guide pour les spécifications des produits d'usage domestique, souvent non conformes aux normes minimales dans les marchés des pays en développement (CTO/WHOPES/IC/98.3).

Assainissement péridomestique

L'assainissement péridomestique exécuté par chaque foyer a été considéré comme une panacée dans les systèmes de soins de santé primaires. La suppression des petits gîtes (récipients usagés, réserves d'eau, creux d'arbres, vieux pneus) peut diminuer le nombre des *Stegomyia* péridomestiques (*Ae. aegypti, Ae. albopictus, Ae. polynesiensis*), vecteurs d'arbovirus ou de filariose. Le focardage et le désherbage des petites mares qui jouxtent toutes les habitations au Kerala, Inde, peuvent diminuer le nombre des *Mansonia,* vecteurs de *Brugia.*

Les anophèles, en général, évitent les eaux domestiques polluées ; l'assainissement péridomestique n'a, le plus souvent, que peu d'effet sur les vecteurs de paludisme qui préfèrent les eaux claires non confinées.

Les empoissonnements systématiques par des poissons larvivores seront traités plus loin.

Le traitement chimique (Témephos) et biologique (*Bacillus thuringiensis* H 14) des réserves d'eau est rarement une initiative individuelle mais s'insère davantage dans des campagnes de lutte contre *Ae. aegypti* plus que contre des anophèles, encore que la lutte contre *An. stephensi,* en Inde, fasse appel à ces agents.

On ne peut pas ne pas encourager le nettoyage des environnements péridomestiques bien qu'il ait peu d'impact sur le paludisme.

Prévention collective et/ou communautaire

Méthodes employées

Une couverture minimale en termes de maisons ou de personnes protégées doit être assurée pour obtenir un effet de masse ; les personnes non protégées directement bénéficient alors de cet effet de masse.

Pendant toute la période qui a précédé l'éradication et pendant l'éradication elle-même, de 1945 à 1975, les pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent ont été à la base de la lutte antipaludique. Elles ont perdu leur prééminence au cours de diverses révisions stratégiques mais, dans la Stratégie mondiale de 1992, elles gardent un rôle important pour le contrôle sélectif de la transmission dans certaines zones et pendant des périodes limitées.

Les moustiquaires imprégnées, après avoir été difficilement acceptées dans les années 1980-1990, sont maintenant considérées comme un moyen de protection durable, applicable à de larges tranches de la population, avec un succès épidémiologiquement confirmé.

La lutte antilarvaire mécanique, chimique, bactériologique, biologique et environnementale n'est plus recommandée que dans des cas bien particuliers (oasis des déserts, paludismes urbains, entre autres).

La lutte génétique, en particulier par moustiques transgéniques, génère beaucoup de recherche fondamentale, avec des financements généreux, mais son application n'est pas envisageable avant plusieurs décennies.

Pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent

Comportement des vecteurs face aux traitements domiciliaires

Les maisons constituent de véritables pièges à moustiques, appâtés par les occupants eux-mêmes. Après avoir piqué, les anophèles, dont le poids est plus que quadruplé après le repas de sang, se reposent au plus près, c'est-à-dire sur les murs de la maison, pour concentrer dans leur estomac les matières actives du sang après en avoir éliminé l'eau. Ensuite, suivant leur comportement, ils peuvent rester plus ou moins longtemps dans les maisons (endophilie) ou gagner le milieu extérieur. Lorsque les murs des maisons ont été enduits de produits toxiques, les anophèles sont tués lors de leur passage dans la maison et la transmission du parasite se trouve ainsi interrompue.

Ce schéma idéal comporte de nombreuses exceptions. Certaines espèces ou populations d'anophèles ne se reposent que très peu de temps sur les parois après la prise du repas de sang et gagnent des abris extérieurs. Ce comportement exophile est facilité par la précarité, voire l'absence, de murs de certaines habitations. Tel est le cas des espèces du complexe *An. dirus* dans les régions forestières d'Asie du Sud-Est. Après la disparition du vecteur endophile, *An. minimus*, elles ont continué à assurer une transmission importante en particulier dans les huttes de culture. En Amazonie, dans les zones de colonisation de l'ouest du Brésil, les migrants, logés dans des « carbets » pratiquement sans murs, ont été contaminés par des anophèles, en particulier *An. darlingi*, sur lesquels les traitements domiciliaires étaient sans effet.

À l'inverse, dans les régions sèches du Sahel sénégalais où la population couche dehors, les anophèles (*An. arabiensis, An. gambiae s.s.*) viennent se réfugier dans les maisons pendant le jour, en l'absence d'abris extérieurs. Ce sont alors des anophèles exophages qui sont devenus endophiles. Le même comportement a été signalé avec *An. sergenti*

dans la vallée du Jourdain ; il piquait les Bédouins à l'abreuvage des chameaux et se réfugiait le jour dans les grottes. On a beaucoup écrit sur l'exophilie et son impact sur les traitements insecticides. Ce qu'il faut retenir, c'est que, hormis les cas très particuliers des abris sans murs, la plupart des anophèles passent 1 à 2 heures au moins dans les maisons où ils ont piqué, pendant la concentration du repas sanguin. Ils ont alors une très forte probabilité d'être au contact d'insecticides rémanents et sont confrontés au double effet toxique et excito-répulsif du produit. Le traitement des auvents réduirait les entrées des moustiques.

Toxicité et effet excito-répulsif des insecticides

L'effet irritant de certains insecticides (DDT, pyréthrinoïdes, certains carbamates) incite les anophèles à quitter plus ou moins rapidement les surfaces traitées sur lesquelles ils ont pu se reposer. On a pu mesurer l'effet irritant du DDT vis-à-vis de certaines espèces. C'est ainsi que, au nord du Cameroun, *An. gambiae* était deux fois plus irritable qu'*An. funestus* (Mouchet *et al.*, 1961). Cet effet irritant était identique quelle que fût la concentration de DDT (1 %, 2 % ou 4 %). En revanche, l'effet toxique de l'insecticide diminuait rapidement après le traitement (moins de 50 % après deux mois et demi). Dans ces conditions, un pourcentage de plus en plus élevé d'anophèles quittait les maisons traitées sans avoir été tués. Ce comportement permettait aux populations anophéliennes de se maintenir à un haut niveau, surtout en présence de bétail, hôte alternatif. La transmission du paludisme se maintenait ainsi à un niveau élevé ; plus de 35 % des enfants étaient parasités pendant la saison de transmission (Cavalié et Mouchet, 1962). À partir de 1965, on admit qu'il était impossible d'obtenir l'arrêt de la transmission par le DDT dans les savanes humides holo-endémiques d'Afrique de l'Ouest. Il fallut le projet Garki pour convaincre les plus réticents de ce que l'on considérait déjà comme une évidence.

Un effet irritant beaucoup plus brutal se manifesta avec les pyréthrinoïdes : l'effet *knock-down* de ces produits équivaut pratiquement à un effet létal car les insectes qui tombent au sol sont dévorés par les fourmis et les araignées. Le propoxur est également excito-répulsif.

Dans des régions de paludisme hypo-endémique, les mêmes phénomènes se produisaient mais l'effet irritant, conjugué à l'effet toxique plus ou moins marqué du DDT, était suffisant pour interrompre le contact homme-vecteur même en cas de faible résistance (De Zulueta, 1959 ; Roberts *et al.*, 2002b).

L'effet irritant des dépôts ou leur effet létal insuffisant, ainsi que l'amélioration de l'habitat, peuvent entraîner une exophilie des anophèles qui voient ainsi leur espérance de vie diminuer au point de ne plus être vecteurs. Ainsi s'explique le maintien de l'état d'éradication à La Réunion (Girod *et al.*, 1999) malgré la persistance d'*An. arabiensis*.

Pendant l'éradication, des études détaillées, quelquefois fastidieuses, ont été consacrées à l'absorption et l'adsorption des insecticides sur et dans les murs. Le bambou, le bois, les feuilles de palme et les chaumes n'ont pas d'effet sorbant mais les dépôts insecticides sont détruits mécaniquement. Suivant l'humidité, l'insecticide migre de la surface au cœur des moellons de terre. Les surfaces alcalines (crépis à la chaux) détruisent les insecticides. Les fortes températures sur les toits de tôle produisent le même effet. La plupart de ces recherches sont devenues caduques depuis que l'emploi du DDT est en régression.

Tendances actuelles

Depuis 1970, l'emploi des traitements insecticides domiciliaires est en nette diminution. Dans les Amériques, en 1964, 15 millions de maisons étaient traitées ; en 1997, elles n'étaient plus que 1,6 million. Il en est de même en Asie. Ce changement stratégique résulte de l'adoption, en 1992, de la Stratégie mondiale. À cela il faut ajouter, pour les Amériques, la concentration des cas palustres dans l'Amazonie où le *house spraying* a été abandonné en raison de la médiocrité des habitations.

En Asie du Sud-Est, au Viêtnam, en Chine et au Cambodge, la tendance est au remplacement des traitements domiciliaires par des moustiquaires imprégnées.

De plus, sous la pression des environnementalistes, l'usage du DDT est banni dans de nombreux pays et remplacé par des pyréthrinoïdes. Cependant, il est toujours accepté par l'OMS pour les traitements domiciliaires. On a ainsi dû réutiliser le DDT pour juguler l'épidémie de Madagascar en 1988 (Mouchet *et al.*, 1997) et pour lutter contre *An. funestus* résistant aux pyréthrinoïdes en Afrique du Sud.

Actuellement, les traitements domiciliaires sont encore conseillés pour la **prévention des épidémies** suite à des signaux d'alarme (pluies excédentaires, augmentation des températures minimales ou migrations de sujets non immuns). Ils sont également conseillés pour le **contrôle des épidémies** si l'on peut pratiquer les aspersions avant le pic de la transmission. Ils restent la base de la **protection des groupes à risque**, parce que non immuns (camps de travail, camps militaires ou camps de réfugiés).

Dans des régions de forte transmission saisonnière, ils pourraient écréter les **pics d'incidence** (Coosemans, 1987).

Enfin, certains projets de développement génèrent suffisamment de ressources pour assurer une protection permanente des habitants par des traitements domiciliaires.

L'emploi des traitements domiciliaires n'est pas limitatif mais les organismes de santé publique souhaitent qu'ils soient décentralisés (si possible avec l'aide d'agents communautaires), s'inscrivent dans une activité durable, et soient limités dans le temps.

Le problème des abris sommaires, « sans murs », est insoluble actuellement et d'autres stratégies de lutte doivent être recherchées.

Les traitements se heurtent à quelques réticences des populations :
- la nécessité de « vider » les maisons et de protéger les meubles des taches de poudre mouillable (surtout en milieu aisé) ;

- l'odeur des produits, en particulier du malathion, rejeté à Mohéli aux Comores ;
- la résistance des punaises au DDT qui a entraîné la fermeture de maisons sur le Maroni (Guyane) et sur les Plateaux de Madagascar ;
- la lassitude des populations qui ne veulent plus autoriser l'accès à leurs demeures, en particulier dans les pays islamisés.

Les problèmes de coût, de disponibilité, de stockage et de distribution des insecticides relèvent de l'organisation des services de santé ou des activités communautaires.

Insecticide : choix, sécurité d'emploi, intoxications

Les insecticides utilisés en santé publique doivent présenter une totale sécurité pour :
- les habitants des maisons traitées, en particulier pour les enfants qui peuvent absorber les produits qui ruissellent sur les murs ou tombent sur le sol ;
- les pulvériseurs et mélangeurs qui devraient porter des équipements adéquats malgré la chaleur des régions tropicales et avoir une formation, au moins rudimentaire, sur la manipulation des insecticides ;
- l'environnement et les aliments stockés.

On évalue la toxicité des insecticides d'après leur dose létale (DL 50), orale ou dermique. C'est la dose en mg de produit toxique par kg de poids de corps nécessaire pour tuer 50 % d'une population importante de l'animal test, en l'occurrence le rat. Une échelle de toxicité a ainsi été établie qui permet de classer le produit en fonction de sa toxicité (*Tableau II*).

Plus que la toxicité d'un produit, les autorités sanitaires demandent à connaître les doses (DL 50) des formulations. Les formulations recommandées par OMS/WHOPES, pour les traitements domiciliaires, appartiennent à la classe III et sont basées sur des molécules appartenant aux classes II ou III.

Le *tableau I* a donné une liste des produits actuellement conseillés pour les pulvérisations domiciliaires, qui se réduisent à une dizaine. La toxicité de chaque produit y figure.

En fonction des différentes molécules utilisées, des équipements spéciaux (masques, gants, bottes, survêtements) doivent être fournis aux pulvériseurs et aux mélangeurs. Une surveillance du taux de cholinestérase est exigée pour ceux qui manipulent des organophosphorés et des carbamates. Une méthode colorimétrique, pratiquée sur sang total, est un bon indicateur des excès de cholinestérase ; elle peut être ultérieurement contrôlée par des méthodes spectrophotométriques.

Le DDT a rarement provoqué des accidents aigus si ce n'est par des absorptions volontaires. Les pyréthrinoïdes présentent une grande sécurité d'emploi malgré quelques paresthésies locales et passagères. Les inhibiteurs de cholinestérase, organophosphorés et carbamates, sont à l'origine de la plupart des accidents aigus ou chroniques ; beaucoup de ces derniers se résorbent spontanément chez les sujets au repos. Les accidents demandent une thérapie spécifique par l'atropine et les oximes pour les organophosphorés, par atropine seule pour les carbamates. Dans toute intoxication, il faut permettre au patient de dégager ses voies respiratoires, le débarrasser des vêtements contaminés, pratiquer éventuellement des lavages d'estomac, nettoyer la peau pour éliminer les dépôts éventuels d'insecticides et, enfin, si nécessaire, utiliser des médicaments spécifiques de l'intoxication (atropine, oximes, diapruzam) avant de le transporter à l'hôpital.

Les containers d'insecticide en métal, ou quelquefois en carton, doivent être manipulables par un seul homme, résistants aux chocs et aux conditions de stockage (humidité) ; ils sont souvent doublés à l'intérieur d'un emballage plastique étanche. Beaucoup de firmes offrent des produits ensachés qui contiennent des doses pour une charge de pompe. Certains de ces sachets se dissolvent dans l'eau, ce qui permet d'éviter tout contact avec le mélange. Les containers doivent porter la mention du produit qu'ils renferment et de sa toxicité éventuelle (*Figure 7*). Ils doivent être entreposés dans un local à l'abri des intempéries et des vols. Après usage, ils doivent être lavés, stockés et éventuellement recyclés. Les traitements résiduels ne sont pas considérés somme une source de pollution mais, suite à des changements de stratégie, les produits désaffectés doivent être détruits suivant les recommandations de l'OMS. L'incinération à haute température, l'attaque chimique des produits ou l'enfouissement mécanique sont parmi les méthodes retenues ; la combustion en surface

Tableau II. Classification des insecticides et de leur formulation d'après leur toxicité.

Classe	DL50 pour le rat (mg/kg poids de corps)			
	Toxicité orale		Toxicité dermique	
	Solides	Liquides	Solides	Liquides
I.a	< 5	< 20	< 10	< 40
I.b	5-50	20-200	10-100	40-400
II	50-500	200-2 000	100-1 000	400-4 000
III	> 500	> 2 000	> 1 000	> 4 000

peut être très nocive pour la santé. La FAO et l'OMS (1996) ont édité un guide sur la destruction des stocks de pesticides.

Application des insecticides

Organisation

Pour être efficaces, les pulvérisations domiciliaires doivent couvrir toutes les surfaces de toutes les maisons dans une aire de superficie déterminée. Une couverture irrégulière équivaut à une absence de couverture. Ce sont des **mesures collectives** pour la **protection de la communauté**.

Les pulvérisations intradomiciliaires, qui étaient à la base de l'éradication dans les années 1950 à 1970, étaient exécutées par des structures verticales hiérarchisées. Ces structures furent graduellement abolies lors de la mise en place des systèmes de soins de santé primaires, décentralisés et appelant à la participation communautaire. En attendant la création de nouvelles structures, il s'en est suivi une détérioration de la qualité des opérations, exécutées souvent par des personnels peu qualifiés et quelquefois à des saisons inadéquates. De plus, la poussée démographique a rendu la reconnaissance géographique caduque ; elle pourrait être réactualisée par l'emploi de la télédétection (Roberts *et al.*, 1991). Enfin, le traitement répétitif des maisons a amené une lassitude des habitants.

Il y a peu de modèles fonctionnels de pulvérisations décentralisées. On peut citer l'organisation des traitements au Burundi, placés sous la responsabilité des communes et exécutés par du personnel local formé aux techniques utilisées. Des directives techniques et des supervisions au niveau national semblent indispensables pour maintenir la qualité technique et la motivation du personnel. Il faut souligner le rôle joué par les ONG, par exemple MSF, au Burundi. Le personnel doit être bien formé, doté d'un équipement de qualité et disposer des moyens de locomotion pour atteindre tous les hameaux, même très isolés.

Une des pierres d'achoppement des opérations de pulvérisation domiciliaire est leur « durabilité », c'est-à-dire la période pendant laquelle il faut poursuivre les opérations, une traduction peu heureuse de l'anglais *sustainability*. Il est toujours difficile d'estimer le temps que durera un programme et l'histoire récente montre que les promoteurs des projets se sont, le plus souvent, trompés. Mais on sait cependant que beaucoup de programmes soutenus par des fonds à durée limitée se sont soldés par des échecs. Il faut, par ailleurs, que les projets aient été acceptés par la communauté à défaut d'avoir reçu son soutien. Un ciblage des traitements dans le temps et l'espace permettrait d'augmenter la durabilité.

Les contraintes des opérations de pulvérisations domiciliaires sont une des causes majeures de la diminution de ce type d'activités antivectorielles.

Formulations, spécifications, dosages, cycles

Les formulations sont variables suivant les types de surface à traiter et les desiderata des habitants.



Figure 7. *Stockage et étiquetage des spécifications de malathion (cliché Coosemans).*

Les **poudres mouillables** (*wettable powders*) sont les produits les plus usités. Le DDT, en poudre mouillable à 75 % de produit actif, a été le support de l'éradication. Elles sont constituées par un produit actif, mélangé dans une poudre inerte (bentonite, par exemple) additionnée d'un agent mouillant (Triton X100) et d'un dispersant (dans le cas du DDT). Les pyréthrinoïdes sont beaucoup plus dilués et se présentent en poudres mouillables à 5 % (quelquefois jusqu'à 20 %). Les produits liquides comme le malathion sont préalablement adsorbés sur un support inerte avant l'adjonction de produits mouillants et dispersants. Le malathion se présente en poudre mouillable à 50 %.

Les poudres mouillables laissent, sur les murs et les meubles, des taches qui sont de moins en moins tolérées à mesure que le statut social s'élève. De plus, certains organophosphorés comme le malathion ont une odeur désagréable qui discrédite le produit, quelles que soient ses qualités insecticides.

Les **concentrés émulsifiables** sont des dilutions d'un produit actif dans un solvant organique, souvent le kérosène inflammable, additionnées d'un émulsifiant. Après dilution dans l'eau, les concentrés émulsifiables ne laissent en général pas de trace visible. Ils sont souvent les véhicules des pyréthrinoïdes tant pour les applications murales que pour l'imprégnation des moustiquaires en SC (concentré de suspension ou *suspended concentrate*) à 2,5 % de produit actif.

Les **suspensions concentrées** (*flowable*) consistent en des particules d'insecticide additionnées d'un agent mouillant et diluées dans l'eau pour fabriquer une suspension aqueuse ; elles ne sont pas inflammables et sont invisibles sur les murs.

Les suspensions **micro-encapsulées** relarguent l'insecticide lentement et augmentent le contact avec l'insecte cible.

Les **dosages** les plus couramment utilisés sont donnés dans le *Tableau I*. Ils sont exprimés en g/m^2 pour le DDT, les organophosphorés et les carbamates, en mg/m^2 pour les pyréthrinoïdes.

Le **cycle des aspersions** est semestriel pour le DDT, trimestriel pour les autres produits. Dans les régions à climat tropical humide ou équatorial, elles doivent être renouvelées deux fois par an pour le DDT, trois ou quatre fois pour les autres produits. Dans les régions à hiver ou à saison sèche marqués, les pulvérisations de DDT ne sont nécessaires qu'une fois par an, au début de la saison de transmission ; pour les autres produits, deux traitements peuvent être nécessaires.



Figure 8. *Pulvérisation intradomiciliaire au Burundi. Libération des locaux (cliché Coosemans).*



Figure 9. *Pulvérisation intradomiciliaire au Burundi. Préparation du mélange d'insecticide (cliché Coosemans).*

La plupart des produits, ayant été brevetés depuis plus de vingt-cinq ans, ne sont plus sous licence et peuvent être manufacturés par n'importe quelle firme. Lors des appels d'offre, il est donc indispensable de vérifier la pureté du produit, sa teneur en matière active et la qualité des formulations (suspensibilité, dispersibilité). Tous les insecticides employés en santé publique doivent être conformes aux spécifications de l'OMS, révisées périodiquement (WHO/CTP/WHOPES/97.1). Par exemple, le malathion, généralement inoffensif, qui contenait des doses anormalement élevées d'iso-malathion (normalement au-dessous de 0,5 %) a provoqué cinq décès et plusieurs centaines d'intoxications parmi les pulvériseurs au Pakistan (Baker *et al.*, 1978).

L'OMS (WHOPES) assiste les services nationaux dans le choix des produits et les Bureaux régionaux sont censés les aider à se procurer des produits de bonne qualité.

Modalité d'application et équipements

Avant tout traitement, il faut rassembler dans ou à côté de la maison les produits et denrées périssables (*Figure 8*).

La dilution des suspensions doit être calculée en fonction de la concentration du produit actif dans la formulation et du dosage à appliquer (*Figure 9*), sachant qu'en utilisant des appareils standards à pression préalable, 1 litre de suspension couvre 25m^2 de surface à traiter**.

Les pulvérisations sont en général effectuées avec des appareils à pression préalable (*Figure 10*) qui n'ont guère été modifiés depuis quarante ans. Ils se composent d'un corps de pompe cylindrique, en acier galvanisé, d'une capacité de 10 litres ; le couvercle, qui doit être hermétiquement fermé par des joints de caoutchouc, est traversé d'une pompe et d'un tuyau de caoutchouc qui se termine par une lance d'aspersion et un manomètre.

Après que les 8 litres de suspension ont été placés dans l'appareil, une pompe à main permet d'augmenter la pression jusqu'à 380 kg PA (*Figure 11*). Une fois la pression désirée obtenue, on arrête de pomper. Sous l'effet de la pression dans l'appareil, la suspension est entraînée dans un tuyau qui part du fond de l'appareil, dans un flexible puis dans la lance ; le pulvériseur peut à souhait ouvrir ou fermer le débit de la lance. Un manomètre permet de contrôler la pression dans l'appareil ; celle-ci baisse (moins de 170 kg PA) et, lorsque l'appareil se vide, il faut pomper à nouveau jusqu'à obtenir une pression suffisante. La partie

* L'essentiel sur les traitements intradomiciliaires à effet rémanent a été édité par l'OMS Genève (2000c). Voir aussi Najera et Zaïm (2001).

** Pour préparer les suspensions à la dilution voulue, on a proposé la formule $X : \frac{25xy}{C}$ (*in* Rozendaal, 1997)

x : poids de formulation par litre ; C : concentration du produit actif ; y : dosage d'application en g/m^2
Dans le cas du DDT « poudre mouillable » à 75 % employé à 2 g/m^2, X = 25x2 = 66,6 g par litre, soit 533 g pour une charge de pompe de 8 litres. On peut ainsi préparer des sachets-dose qui contiennent la quantité de poudre mouillable pour 8 litres de suspension. Dans le cas de la deltaméthrine en suspension micro-encapsulée à 2,5 % employée à 0,025 g/m^2, il faudra 40 g de suspension micro-encapsulée pour 8 litres de suspension.

fragile de l'appareillage est la buse d'aspersion ; si elle est obturée, il faut la déboucher, voire changer le filtre ; si elle est érodée (par certains produits corrosifs par exemple), il faut la changer.

Le manœuvre pulvériseur, placé à 45 cm du mur, couvre, de haut en bas, des « bandes » de mur de 75 cm de large (*Figure 12*) ; si le mur a trois mètres de hauteur, chaque bande doit être couverte en 6,7 secondes. Un manœuvre peut traiter, chaque jour, huit à dix maisons de 200m^2 de surface intérieure (*Figure 13*).

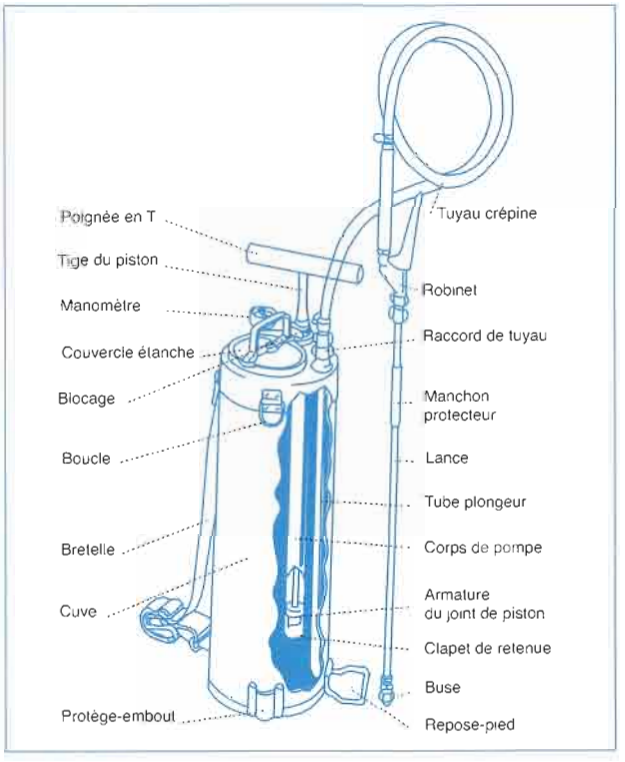


Figure 10. *Coupe d'un pulvérisateur à pression préalable (d'après Rozendaal, 1997).*



Figure 11. *Pulvérisation intradomicilaire au Viêtnam. Mise sous tension des pompes (cliché Coosemans).*

Traitement des tentes des nomades et des réfugiés

Le traitement des tentes des nomades, en particulier en Iran, a toujours posé un problème aux programmes de lutte antipaludique en raison de la mobilité de ces groupes de population. Leur aspersion par des poudres mouillables a généralement peu de rémanence sur les tissus et les peaux fréquemment pliés, ce qui entraîne une disparition de l'insecticide. L'emploi de concentrés émulsionnables de DDT n'a pas augmenté la rémanence (Motabar, 1974) au-delà de six semaines et le démontage des tentes raccourcit ce délai. Les migrations continuelles des nomades rendent le traitement des tentes assez aléatoire.

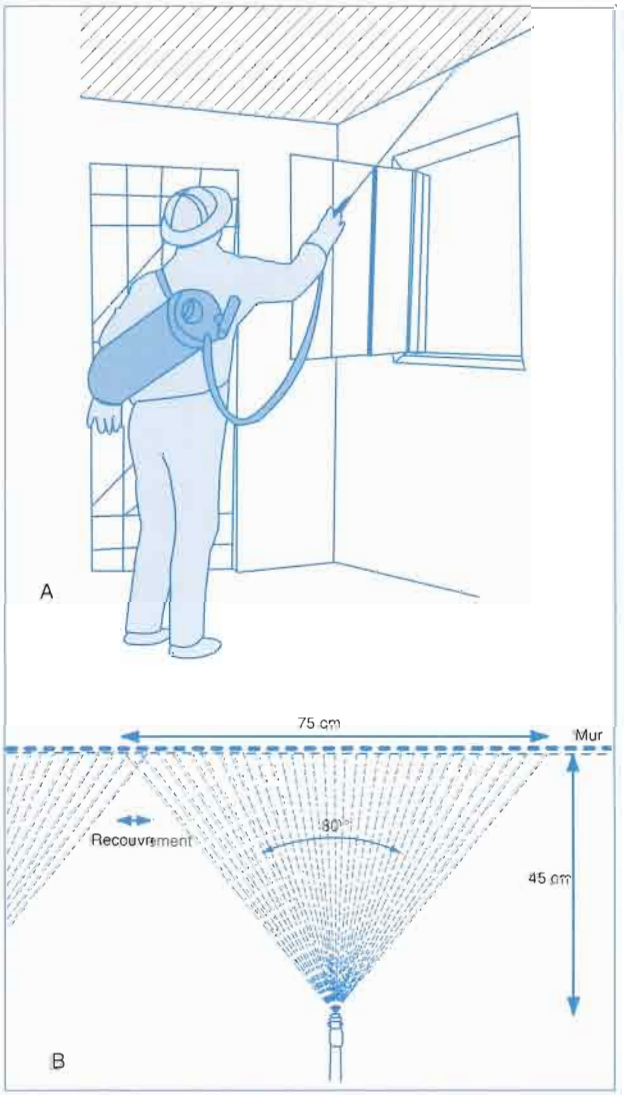


Figure 12. A. *Attitude correcte d'un pulvériseur face à la paroi à traiter.* **B.** *Jet d'application (d'après Rozendaal, 1997).*



Figure 13. *Pulvérisations intérieures, Viêtnam. Aspersion des murs (cliché Coosemans).*

Au cours des trois dernières décennies, le nombre des réfugiés, chassés par les guerres, les persécutions politiques et les intempéries (sécheresses suivies de disettes), a considérablement augmenté ; on parle de 20 millions de personnes déplacées. Elles se réfugient, pour la plupart, dans des camps organisés par l'UNHCR (*United Nations High Commission for Refuger*) (Commission des Nations Unies pour les réfugiés) organisation spécialisée des Nations Unies, ou par des ONG. Un minimum de ressources alimentaires et de soins leur est fourni, ce qui n'empêche pas une mortalité considérable, surtout infantile, due aux diarrhées et aux maladies pulmonaires lors de l'installation des camps. Le traitement des cas de paludisme est pratiqué, *larga manu*, sur tous les sujets présentant une suspicion de fièvre. Dans les camps situés dans des régions de paludisme endémique, les tentes sont systématiquement traitées (Najera, 1996). À Goma, au Zaïre, on a traité les tentes avec la deltaméthrine à 25 mg/m^2 (Carnevale, obs. pers.).

Le produit le plus approprié pour traiter les tentes de coton, et qui a une grande marge de sécurité d'emploi, semble la perméthrine à 500 mg/m^2. De bons résultats ont été obtenus dans les camps de réfugiés afghans au Pakistan (Hewitt *et al.*, 1995). La prévalence de *P. falciparum* baissa de 46 % à 13% chez les enfants des réfugiés alors qu'elle augmentait chez les enfants pakistanais (Bouma *et al.*, 1996).

On envisage d'imprégner directement des bâches et des feuilles de plastique avec de la deltaméthrine à 5 mg/m^2. Ces matériaux seraient destinés à construire des abris pour les réfugiés.

La tendance actuelle est d'insérer les réfugiés dans la population locale.

Nébulisation intradomiciliaire (*Indoor low volume insecticide spray*)

Cette technique est une alternative aux traitements intradomiciliaires d'insecticide à effet rémanent et, jusqu'ici, n'a été utilisée qu'au Mexique contre *Anopheles pseudopunctipennis* (Arredondo-Jimenez *et al.*, 1998).

L'insecticide, en l'occurrence du bendiocarb, était nébulisé par un *mist blower*, appareil à dos entraîné par un moteur deux-temps. On estime que la dose distribuée par ces appareils est de 20 ml/m^2. Le traitement des maisons est rapide (30 % du temps consommé par les pulvérisations pariétales rémanentes), le prix de la main-d'œuvre et la consommation d'insecticide sont réduits. Le prix de l'ensemble des traitements est diminué de 43 %. L'effet résiduel dans les maisons est à peine moins prolongé que dans les pulvérisations classiques. L'équipement *mist blower* motorisé est plus coûteux et nécessite un personnel qualifié.

Protection communautaire par moustiquaires imprégnées

L'essentiel sur l'utilisation, l'imprégnation et l'efficacité des moustiquaires, outils performants de protection individuelle, a été traité plus haut. Pendant la Seconde Guerre mondiale, leur emploi pour protéger des groupes de militaires avait été tenté en imprégnant les tulles au DDT. Puis les Chinois firent de même vers 1960, sans grand succès, semble-t-il (Li Zu Zi, comm. pers.). Ce n'est qu'à partir des années 1980 que les pyréthrinoïdes montrèrent une activité insecticide (et répulsive) suffisante pour envisager la protection de masse des communautés, sans présenter de toxicité pour les humains.

Effet de masse

Lorsque plusieurs moustiquaires imprégnées sont placées dans la même pièce ou dans plusieurs maisons du même quartier, non seulement les anophèles qui entrent dans la moustiquaire sont tués mais ceux qui, n'ayant pas pu entrer dans la moustiquaire, piquent les voisins non protégés, sont également détruits. De plus, l'effet irritant de l'insecticide incite les insectes à quitter les maisons. Il se produit un effet anti-anophélien de masse qui s'ajoute à l'effet toxique et répulsif de chaque moustiquaire.

L'effet de masse est beaucoup plus important que l'effet de chaque moustiquaire imprégnée prise individuellement. Il dépend :

- du pourcentage de dormeurs protégés par des moustiquaires imprégnées ;

- du comportement de sommeil des habitants (couchers très tardifs avec la télévision villageoise) ;
- du comportement naturel (*An. albimanus*), ou peut-être induit, de certains vecteurs (*An. farauti* en Irian Jaya, Sloof, 1960) ;
- enfin, de la superficie protégée ; en Chine, dans la région de Shenzhen, dans une zone de 3 744 habitants, après mise en place de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine, l'incidence de *P. vivax* baissa de 11,6 ‰ à 4,6 ‰ ; lorsque l'essai fut étendu à 32 367 personnes, l'incidence baissa vers 2,5 ‰ et, lorsque tout le district fut couvert, soit 236 700 personnes, l'incidence ne fut plus que de 1,09 ‰ (Li Zu Zi *et al.*, 1986).

Le niveau de couverture et la taille de la zone traitée sont les deux paramètres qui régissent l'efficacité des moustiquaires imprégnées utilisées comme moyen de lutte dans une communauté.

Efficacité des moustiquaires imprégnées

Partout où des essais de moustiquaires imprégnées ont été appliqués à des communautés, ils se sont traduits par des effets positifs en ce qui concerne le nombre de piqûres, les niveaux de transmission, l'incidence des cas et même de la mortalité générale. En revanche, dans beaucoup d'essais, la prévalence parasitaire n'a pas été sensiblement abaissée.

Parmi les insecticides d'imprégnation (perméthrine à 500 mg/m^2, deltaméthrine, lambdacyhalothrine, cyfluthrine de 15 à 30 mg/m^2), il est difficile de déceler des différences d'efficacité. Tous ces produits répondent bien aux résultats attendus.

Parmi les nombreux essais rapportés dans la littérature, nous avons sélectionné un certain nombre de ceux dont les résultats sont probants (*Tableau III*). Une revue exhaustive en a été faite par Lengeler (1998) qui a analysé les essais randomisés et certains autres non randomisés mais de bonne fiabilité.

Diminution du nombre de piqûres

C'est l'élément sur lequel la population apprécie directement le service rendu par la mise en place de moustiquaires imprégnées. Il est d'un intérêt capital pour la mobilisation de la population et l'acceptation de l'intervention. Dans le Guangdong en Chine, la densité de piqûres d'*An. sinensis* baissa de 93 % et celle d'*An. anthropophagus* de 76 % après l'utilisation des moustiquaires imprégnées (Li Zu Zi *et al.*, 1986). Dans le Sichuan, toujours en Chine, en 1986-1987, la réduction du nombre de piqûres fut de 99 % (Cheng *et al.*, 1995). Au Burkina Faso, la population d'*An. gambiae s.s.* se maintint au même niveau après l'introduction des moustiquaires imprégnées, mais *An. funestus* diminua des deux tiers. En Afrique, en général on calcule le taux de piqûres, dans les zones protégées par des moustiquaires imprégnées, d'après le nombre de piqûres reçues par des sujets placés hors moustiquaires. Ce type de mesure montre l'effet de masse, par ailleurs très difficilement quantifiable.

Baisse de la transmission

Le taux d'inoculation entomologique a été évalué dans six essais en Afrique. Après introduction des moustiquaires, il a baissé de78 % au Bénin (Akogbeto et Nahum, 1996) et de 98 % au Zaïre (Karch *et al.*, 1993). La seule fausse note vient du sud-ouest du Kenya où la réduction n'a été que de 50 % (Beach *et al.*, 1993). Au Burkina Faso, les indices sporozoïtiques ont baissé de 89 % pour *An. gambiae s.s.* et de 74 % pour *An. funestus* (Carnevale *et al.*, 1988), et en Tanzanie, de près de 90 % (*in* Curtis *et al.*, 1990).

Réduction de l'incidence

Les résultats du *Tableau III* montrent une certaine anarchie dans l'expression de l'effet des moustiquaires imprégnées sur la maladie palustre : diminution de l'incidence, diminution du nombre des cas, diminution des fortes parasitémies et des anémies, etc. Nous avons simplement mentionné les résultats enregistrés.

Plusieurs essais randomisés à grande échelle ont été effectués dans des zones à transmission différente et ont fait l'objet d'une méta-analyse par Lengeler (1998).

Dans les régions à paludisme stable, les moustiquaires imprégnées ont réduit d'environ de moitié les cas de paludisme simple (48 % par rapport aux témoins sans moustiquaire et 34 % par rapport aux témoins protégés avec une moustiquaire non imprégnée). Un effet protecteur a aussi été observé dans les régions avec moins d'une piqûre infectante par an : (65 % et 43 % selon le témoin pour *P. falciparum*, et 42 % et 25 % selon le témoin pour *P. vivax*).

Dans un seul essai, au Kenya (Nevill *et al.*, 1996), on a observé une réduction de 45 % de la fréquence des épisodes sévères, un exemple particulièrement révélateur.

L'impact sur la prévalence de *P. falciparum* et *P. vivax* était modeste.

Les moustiquaires imprégnées ont un impact marqué sur les anémies (PCV : *packed cell volume*) qui diminuent d'importance.

Réduction de la mortalité

La réduction de la mortalité due au paludisme est le premier objectif affiché du programme de l'OMS « *Roll Back Malaria* ». Plus de 90 % de cette mortalité se produit en Afrique chez les enfants de 6 mois à 5 ans.

L'analyse de Lengeler (1998), portant sur cinq essais effectués en Afrique, a montré que la mortalité générale avait baissé de 17 % chez les enfants protégés par rapport aux enfants non protégés et de 23 % par rapport aux enfants protégés par moustiquaires non imprégnées. Le nombre de décès évités par l'usage des moustiquaires imprégnées était de 6 pour 1 000 enfants protégés. Les essais avaient été faits en Gambie (d'Alessandro *et al.*, 1995) où le taux d'inoculation entomologique (TIE) était de 1 à 10, au Kenya (Nevill *et al.*, 1996) où il était de 10 à 30, au Ghana (Binka *et al.*, 1996) où il était de 100 à 300 et au Burkina Faso (Habluetzel *et al.*, 1997) où il était de 300 à 500. Dans

ce dernier cas, la population était protégée par des rideaux imprégnés.

Un essai plus récent, exécuté en Tanzanie (Armstrong-Schellenberg *et al.*, 2001) dans le cadre d'un programme de surveillance démographique développé depuis 1997, sur 480 000 personnes, a montré de manière plus affirmée le rôle des moustiquaires imprégnées dans la réduction de la mortalité juvéno-infantile. Elles ont augmenté de 27 % la survie des enfants de 1 mois à 4 ans. Dans deux districts, elles auraient prévenu 1 décès sur 20 enfants protégés.

Tableau III. Efficacité des moustiquaires imprégnées.

	Perméthrine	Deltaméthrine	Lambda-cyhalothrine	Anophèles concernés	Diminution		Auteurs
					Transmis[1]	Incidence des cas[2]	
Chine Guangdong		+		*An. anthropophagus* *An. sinensis*		de 13 ‰ à 1 ‰	Li Zu Zi *et al.*, 1986
Chine Jiangxi	+	+		*An. sinensis*		–85 % de cas	Li Zu Zi *et al.*, 1989
Chine Sichuan		+		*An. sinensis* et *An. anthropophagus*		proche 0	Cheng *et al.*, 1995
Chine Hainan		+		*An. dirus*		de 33 ‰ à 1,2‰	Li Zu Zi *et al.*, 1986
Inde - Orissa			+	*An. fluviatilis*		–50 % de cas	Das *et al.*, 1993
Thaïlande (NO)	+			*An. minimus*		–38 % *P. falciparum*	Luxemburger *et al.*, 1994
Malaysia - Sabah			+	*An. balabacensis*		de 400 à 5,5 ‰	Hii *et al.*, 1995
Salomon	+			*An. farauti*		–50 % *P. falciparum*	Kere *et al.*, 1993
Pap.-Nvelle-Guinée Madang	+			*An. farauti*		–50 % chez 1-4 ans	Graves *et al.*, 1987
Guatemala	+			*An. albimanus*		de 200 à 86 ‰	Richards *et al.*, 1993
Colombie Équateur Pérou	+			*An. albimanus*		–40 % de cas	Kroeger *et al.*, 1995
Bénin		+		*An. gambiae s.s.* *An. melas*	–78 %	0,9 dans moustiquaires imprégnées 1,4 dans moustiquaires non traitées	Akogbeto et Nahum, 1996
Burkina Faso		+		*An. gambiae s.s.*	–94,3 %	–59 % de cas enfants	Carnevale *et al.*, 1988
Burundi		+		*An. gambiae*		–42 % à –53 % de cas	Van Bortel *et al.*, 1996
Gambie	+			*An. gambiae s.s.*	–90 %	–63 % de cas	Snow *et al.*, 1988a
Guinée-Bissau	+			*An. gambiae s.s.*	–78 %		Jaenson *et al.*, 1994
Kenya (Kisumu)	+			*An. gambiae s.s.* *An. arabiensis*	–50 %	–49 % de cas	Beach *et al.*, 1993
Sierra Leone			+	*An. gambiae s.s.*		Nbre accès d'enfant : 0,65 *versus* 1,3 (non traités)	Marbiah *et al.*, 1998
Tanzanie	+			*An. gambiae s.s.*		–54 % anémies	Premji *et al.*, 1995
République démocratique du Congo				*An. gambiae s.s.*	–98 %	– 83 % fortes parasitémies	Karch *et al.*, 1993

1. Transmission évaluée en diminution du nombre de piqûres infectantes par homme et par an
2. Incidence des cas : les auteurs ont procédé à des évaluations en se basant sur la baisse de l'incidence (baisse du nombre de cas cliniques pour 1 000 sujets (par exemple, ligne 1 : de 13 ‰ à 1 ‰), d'autres ont simplement mentionné la baisse de l'incidence en pourcentage de réduction (par exemple, ligne 2 : –85 %) ; enfin, quelques auteurs ont évalué en diminution de *P. falciparum* ou des fortes parasitémies ou même des anémies

Sans aucun doute possible, les moustiquaires et les rideaux imprégnés (sous certaines conditions) sont bien des armes de première valeur pour diminuer la mortalité palustre infantile.

Rideaux

Jusqu'ici il n'y a pas de rideaux de forme standard comme support des imprégnations. À Madagascar, les rideaux imprégnés étaient placés sur les fenêtres et les portes. Au Burkina Faso, des rideaux de tulle sont spécialement destinés à se rabattre sur les auvents pour rendre la maison hermétique pendant la nuit. Il est donc très difficile de comparer les résultats assez médiocres à Madagascar (Rabarison *et al.*, 1995) à ceux très bons au Burkina Faso (Pietra *et al.*, 1991 ; Procacci *et al.*, 1991). Au Kenya, Beach *et al.* (1993) ont observé une réduction de 32 % à 10 % de l'incidence tout comme au Mozambique (Crook *et al.*, 1995) mais le type de rideaux n'était pas précisé.

Au Mali, l'imprégnation des couvertures aurait diminué le nombre de piqûres d'*An. gambiae s.s.* (Doumbo *et al.*, 1991).

Si les rideaux doivent être utilisés à grande échelle, il serait nécessaire de préciser la taille, la forme et l'emplacement de ces matériaux. La dégradation de l'insecticide par les ultraviolets demanderait aussi à être étudiée.

La liste des vêtements ou revêtements qui peuvent être imprégnés ne cesse de s'allonger. Par exemple, le traitement des voiles islamiques (chaddors) procure une bonne protection des femmes pendant leur sommeil en Afghanistan (Rowland *et al.*, 1999).

Problèmes posés par les moustiquaires imprégnées

Promouvoir l'utilisation des moustiquaires imprégnées pose de nombreux problèmes au niveau des communautés.

L'**acceptation** dépend des habitudes locales, elles-mêmes liées à l'abondance des nuisances ; elle est relativement indépendante du paludisme qui est rarement une motivation directe. Dans les villes, même là où il n'y a pas de paludisme, la population harcelée par *Culex quinquefasciatus* utilise largement les moustiquaires. En revanche, dans la forêt d'Afrique centrale où le nombre de piqûres est souvent inférieur à dix par homme et par nuit, il y a peu de demande de protection même si le paludisme est holoendémique. Dans beaucoup de régions, des campagnes d'éducation sanitaire devraient précéder l'introduction des moustiquaires imprégnées.

Le **coût** et les modes de distribution de moustiquaires imprégnées ont été discutés plus haut.

L'imprégnation est en général faite par un service ou du personnel entraînés pour éviter les risques de toxicité. Les produits actuellement proposés présentent toutes les garanties de sécurité tant pour les usagers que pour les imprégnateurs.

La réimprégnation est le maillon faible de l'utilisation des moustiquaires imprégnées. C'est pourquoi on fonde de grands espoirs sur les fibres synthétiques directement imprégnées lors de la fabrication et dont l'effet se prolonge pendant toute la durée d'utilisation de la moustiquaire.

La résistance d'*An. gambiae s.s.* aux pyréthrinoïdes, due au gène *kdr*, a été détectée en Côte-d'Ivoire et dans la majeure partie de l'Afrique de l'Ouest (Elissa *et al.*, 1993 ; Chandre *et al.*, 1999). Contrairement à ce que l'on pouvait craindre, elle n'empêche pas la protection par les moustiquaires imprégnées (Darriet *et al.*, 1998).

Lutte antilarvaire et aménagement de l'environnement

De 1890 à 1940, la lutte antilarvaire, par drainage, aménagements de l'environnement et produits chimiques (huiles minérales, vert de Paris), a été à la base de la lutte contre les vecteurs de paludisme. Des succès non négligeables furent obtenus en Italie, dans les Balkans, en Algérie, aux États-Unis ou en Inde pour ne citer que les plus connus. Cependant, nulle part, malgré de très importants travaux de génie civil, le paludisme ne fut éliminé.

À partir de 1943, les pulvérisations imagocides intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent, dont le prototype fut le DDT, obtinrent un succès mondial. La lutte antilarvaire passa au rang des curiosités d'un autre âge.

Avec la fin de l'« Éradication » et le développement des systèmes de soins de santé primaires, en 1978, la lutte antilarvaire devint un élément de l'assainissement péridomestique (*voir le chapitre* « Évolution des politiques de lutte »). On assista à une floraison de propositions de méthodes de lutte biologique et/ou bactériologique ainsi que d'aménagement de l'environnement destinées à réduire la densité des vecteurs. De très nombreux essais furent exécutés un peu partout dans le monde sans qu'aucun résultat ne fût significatif au plan épidémiologique (OMS, 1983 ; Rafatjah, 1988 *in* Wernsdorfer et McGregor, 1988). C'était oublier ce que l'on savait depuis les années 1950 (Macdonald, 1957), à savoir que, dans la lutte antipaludique, le contrôle de la transmission était beaucoup plus efficace que la diminution de la densité des anophèles.

Les grands travaux d'aménagements du début du siècle destinés à diminuer le paludisme en Italie (Pampana, 1937) furent remplacés par des plans de développement en vue d'augmenter la production agricole ; au plan sanitaire, la gestion de ces programmes se bornait, théoriquement, à éviter que les modifications du milieu n'entraînassent une pullulation des vecteurs et que le paludisme ne devînt explosif.

L'utilisation des poissons dans les rizières n'a jamais été conseillée qu'en Chine et dans des situations très particulières (Lu Bao Lin, 1988). L'irrigation intermittente n'est possible que dans les situations où la gestion de l'eau est très bien organisée ; elle a été employée en Chine dans les régions où l'on utilisait l'engrais humain et qui devaient

être périodiquement asséchées. La culture de l'azolla, une algue (engrais vert) qui recouvre complètement la surface de l'eau, devait empêcher le développement des larves de moustique (Lu Bao Lin, 1984).

Les aménagements de l'environnement ne sont souvent que des compléments à l'hydrolique, dans les zones rizicoles du Burundi par exemple (*Figure 14*).

Les aménagements intégrés, mis sur pied avec un fort concours scientifique dans le district de Kheda, dans l'État de Gujarat, en Inde (Sharma *et al.*, 1987), n'ont pas eu beaucoup d'efficacité contre la première « vague de paludisme » due à *An. culicifacies*, en 1988. L'incidence a été, semble-t-il, assez semblable à celle enregistrée dans les États voisins. En l'absence de témoin, il est difficile d'évaluer cette expérience.

La bactérie entomopathogène *Bacillus thuringiensis* H14 est très efficace contre les larves d'anophèle ; son emploi a été limité jusqu'ici par sa faible rémanence, moins de deux jours, quels que soient les agents suspenseurs qui lui étaient adjoints. Le coût logistique des opérations décourage tout emploi à grande échelle. À Madagascar, le traitement répété des rizières, sources principales d'anophèles, par le *B. thuringiensis* H14, coûterait plus de vingt fois le prix d'un traitement au DDT, sans assurance du résultat.

B. sphaericus n'est pas très efficace sur les larves d'anophèle. Ce produit, qui avait surtout été conseillé pour la lutte contre les culex, a perdu beaucoup de son intérêt depuis que *Culex pipiens* et *C. quinquefasciatus* sont résistants à cette bactérie un peu partout dans le monde.

Les poissons larvivores constituent un sujet inépuisable d'espoirs pour certains, de déceptions pour d'autres. Les espèces autochtones de poissons sont des régulateurs naturels des populations de moustiques au sein desquelles s'instaure un équilibre proies-prédateurs. Mais, le plus souvent, larves de moustiques et poissons occupent des biotopes différents. Par exemple, en Camargue, tous les canaux d'eaux douces (les « roubines ») sont colonisés par des poissons importés *Gambusia affinis* ; la faune culicidienne, culex et anophèles, y est peu abondante. Mais, dans les mares résiduelles saumâtres, les *Aedes caspius*, à l'abri des incursions des poissons, pullulent et provoquent environ 5 000 piqûres par jour, entre 18 et 21 h, chez les gens qui s'exposent. À Madagascar, ce même poisson, introduit sur les Plateaux, pullule dans toutes les pièces d'eau mais n'a que peu ou pas d'action sur *An. funestus* et *An. arabiensis* qui se développent dans les rizières.



Figure 14. *Entretien des drains aménagés au Burundi (cliché Coosemans).*

L'introduction d'espèces larvivores, essentiellement *Gambusia affinis* dans les eaux claires et *Poecilia reticulata* (guppy) dans les eaux polluées, a connu quelques succès. L'île de la Grande Comore, d'origine volcanique récente, ne comporte pas d'eau de surface et les gîtes à *An. gambiae s.s.* sont limités aux bassins d'ablution des mosquées et aux citernes domestiques. Ces dernières ont été construites après 1920 lors du boom sur la vanille ; leur invasion massive par les anophèles a provoqué une épidémie qui a décimé le quart de la population de l'île, avant que le paludisme ne s'installe à l'état hyperendémique actuel (Blanchy *et al.*, 1999). Dans une expérience, sur 120 citernes (1 200 habitants) empoissonnées par des guppies, on constata une baisse de 45 % des indices plasmodiques. C'est un des seuls résultats épidémiologiques de ce type d'expérience (Sabatinelli *et al.*, 1991) qui ne fut malheureusement pas poursuivie.

En Algérie, dans l'oasis saharienne de Timimoun, l'introduction de *Gambusia affinis* dans les gîtes à *An. sergenti* avait permis l'extinction de la petite épidémie (70 cas) qui y avait sévi (Montillier, 1954).

En Somalie (province du nord), l'empoissonnement des réserves d'eau (tanks), seuls gîtes à *An. arabiensis*, par le poisson *Oreochromis spilurus*, avait fait disparaître à la fois les anophèles et le paludisme (Alio *et al.*, 1985). La situation politique du pays ne permet plus de suivre l'évolution du problème.

Dans les citernes et puits d'Assab, en Érythrée, où se développe *An. culicifacies*, des essais d'introduction d'*Afanius dispar* sont restés sans suite, semble-t-il. Leur impact dans les puits et collections d'eau de Djibouti où ce poisson pullule n'a pas été clairement évalué. En tous cas, *An. arabiensis* continue à pulluler en dépit de la présence des poissons.

Dans les citernes et sites de stockage de l'eau, dans les villes indiennes, lieux de développement d'*An. stephensi* et accessoirement *An. subpictus*, la plupart des larvicides ont été essayés (Rajagopalan *et al.*, 1987). Le téméphos a donné d'excellents résultats. Les poissons larvivores et les bactéries entomopathogènes *Bacillus thuringiensis* Bt-14 ont été testés.

Actuellement, l'emploi à grande échelle des larvicides chimiques ne se fait que dans des régions semi-désertiques à faible production de vecteur. Au Sultanat d'Oman, on pratique une lutte généralisée avec du téméphos, à raison d'un épandage hebdomadaire dans les trous d'eau des *wadis* et les canalisations souterraines. Les résultats

semblent très satisfaisants et le paludisme a régressé de plus de 90 % dans le pays (Beljaev, comm. pers.).

À Djibouti, le traitement des citernes au téméphos reste rudimentaire (*Figure 15*).

Résistance aux insecticides

Depuis que les insecticides ont été employés pour la protection des cultures et de la santé, des phénomènes de résistance à ces produits ont été observés (Brown et Pal, 1971). Les premières résistances au DDT furent observées chez les mouches domestiques en Suède en 1947, puis chez *An. sachavori* en Grèce en 1953 (Livadas et Georgiopoulos, 1953). Depuis lors, de nombreuses espèces d'anophèles ont manifesté des phénomènes de résistance qui n'ont cessé de poser un problème à la lutte antipaludique.

Principaux mécanismes de résistance

La résistance aux insecticides a été définie comme la **présence, dans une population d'insectes, de spécimens qui survivent à des doses qui, habituellement, tuent l'ensemble de cette population**. Cette définition est essentiellement empirique.

On a distingué la/les résistance(s) physiologique(s) et les résistances de comportement.

Les résistances de comportement, c'est-à-dire qu'une population a changé un comportement endophile et/ou anthropophile pour un comportement exophile et/ou zoophile, ne semblent que le résultat de la présence spontanée de plusieurs espèces (souvent jumelles). Certaines d'entre elles ont disparu sous l'impact de la lutte insecticide et d'autres les ont supplantées parce que moins ou pas vulnérables aux traitements. En Afrique du Sud et au Swaziland, *An. arabiensis* avait disparu et seul était présent *An. quadriannulatus*, zoophage et exophile ; comme les deux espèces étaient alors confondues dans l'entité *An. gambiae s.l.*, on avait conclu qu'*An. gambiae* était devenu exophile et ne piquait plus l'homme. La même chose se produisit pour *An. minimus* A, endophile, et *An. minimus* C, exophile et partiellement zoophage en Thaïlande (Ismael *et al.*, 1978). En fait, jusqu'ici, il n'y a aucune preuve de résistances de comportement.

La ou les résistances physiologiques sont en revanche bien réelles ; elles résultent de l'apparition de mutations, à une très basse fréquence, dans des populations d'insectes. Lors des traitements insecticides massifs, ces mutants sont avantagés et tendent à remplacer la population initiale.

Ces mutations peuvent concerner :
- la détoxification enzymatique des insecticides par des estérases, mono-oxygénases, transférases ;
- des mutations du site d'action des insecticides (des récepteurs *gamm- amino-butyric acid* - GABA) pour la dieldrine (Rdl) ;
- l'altération du canal sodium (gène *kdr* - *knock-down resistance*) pour le DDT et les pyréthrinoïdes ;
- la modification des acétylcholinestérases pour les organophosphorés et les carbamates.

L'OMS (1986) a proposé des tests simples, qui sont pratiqués dans la plupart des laboratoires d'entomologie, pour mesurer la résistance des anophèles, imagos et larves, aux insecticides. Les manipulations ont été simplifiées avec l'établissement de doses discriminatives qui permettent, avec un nombre limité de spécimens (moins de cinquante), de déterminer la présence de résistance dans une population de vecteurs (*Tableaux IV et V*).



Figure 15. *Traitement par le téméphos des citernes, gîtes à* An. arabiensis, *à Djibouti (cliché Carnevale).*

Tableau IV. Doses discriminatives pour les anophèles adultes.

Pesticide	Concentration %	Durée d'exposition (en heure)
DDT	4	1
Malathion	5	1
Fénitrothion	1	2
Perméthrine	0,75	1
Deltaméthrine	0,025	1

Tableau V. Doses discriminatives pour les larves d'anophèle (mg/litre) (ppm).

Pesticide	Dose en ppm (exposition 24 heures)
DDT	2,5
Chlorpyrifos	0,025
Téméphos	0,25
Fenitrothion	0,05
Fenthion	0,05
Malathion	3,125

Résistances impliquées dans la lutte antipaludique

La **résistance à la dieldrine** (Rdl) apparut rapidement (dès 1955 au Nigeria) et elle s'étendit à la plupart des pays où cet insecticide avait été employé à des fins de santé publique. Il n'y a pas de preuve d'une sélection de cette résistance par les insecticides utilisés en agriculture. La dieldrine, produit non irritant, à longue rémanence, a été probablement le meilleur insecticide utilisé en traitement intradomiciliaire mais son emploi est devenu caduc en raison des résistances.

La résistance à la dieldrine inhibe les récepteurs GABA (*gamma-amino-butyric-acid*) ; très stable, son gène persiste toujours au sein des populations d'anophèles qui n'ont plus été en contact avec ce produit depuis quarante ans. Elle a pour effet de condamner l'usage des phénylpyrazoles qui ont le même mode d'action et sont devenus caducs avant même d'avoir été utilisés.

Les **résistances au DDT** et **aux pyréthrinoïdes** dues au **gène *Kdr*** résultent d'une altération du canal sodium. Chez *An. gambiae s.s.*, en Afrique de l'Ouest, la fréquence du gène *Kdr* peut atteindre 90 %, ce qui dénote une pression insecticide constante. Les premiers cas de résistance au DDT apparurent en 1967, au Burkina Faso, bien après que ce produit ait cessé d'être employé en santé publique (1959). Il apparaît comme très probable que la résistance ait été sélectionnée par les traitements du coton (Mouchet, 1988). En 1994, la résistance aux pyréthrinoïdes a été retrouvée en Côte-d'Ivoire (Elissa *et al.*, 1994), comme un héritage de la résistance au DDT, dont les mécanismes biochimiques sont identiques ; depuis, elle a été observée dans la plus grande partie de l'Afrique de l'Ouest (Chandre *et al.*, 1999). Une résistance due à *Kdr* a été observée en Turquie chez *An. sacharovi*.

Une mutation de *Kdr* différente de celle d'Afrique de l'Ouest a été observée en Afrique de l'Est, toujours chez *An. gambiae s.s.* Elle se trouve à la même place, sur le même chromosome, que la mutation *Kdr* d'Afrique de l'Ouest mais est caractérisée par le changement d'un acide aminé, la phénylalanine, remplaçant la sérine. Cette mutation, en Afrique de l'Est, confère une résistance forte au DDT mais moins marquée aux pyréthrinoïdes.

Les **résistances au DDT dues à des processus enzymatiques** : les résistances dues au Gst (glutathion S-transférase) sont connues depuis 1955 ; elles provoquent des détoxifications du DDT. Par exemple, la déshydrochlorinase transforme le DDT en DDE moins toxique pour l'insecte. Des résistances de ce type ont été observées chez *An. gambiae s.s.* à Zanzibar, chez *An. sinensis* en Chine et chez différentes espèces en Asie du Sud (*An. culicifacies* entre autres).

En Afrique du Sud, au Kwazulu-Natal, la résistance d'*An. arabiensis* au DDT serait apparemment de même origine.

En Afrique du Sud et au Mozambique, la résistance d'*An. funestus* aux pyréthrinoïdes serait due à une oxydase ; elle a un très fort impact sur la lutte antipaludique.

Les **résistances aux organophosphorés et aux carbamates** sont de trois origines :
- sensibilité réduite de l'acétylcholinestérase ; l'insecticide ne se fixe plus sur ces enzymes mutés : multirésistance d'*An. albimanus* aux organophosphorés en Amérique centrale (Salvador) (Georghiou, 1982), résistance au carbosulfan d'*An. gambiae s.s.* (Nguessan *et al.*, sous presse) en Côte-d'Ivoire ;
- à des oxydases qui affectent le noyau thiophosphate du téméphos ;
- à des carboxyestérases qui affectent les chaînes latérales ; c'est le cas de la résistance au malathion qui n'est généralement pas croisée avec la résistance à d'autres organophosphorés (Davidson, 1982).

La **résistance aux bactéries entomopathogènes** : la plupart des populations de *Culex pipiens/quinquefasciatus* sont actuellement très résistantes au *B. sphaericus* qui contient une seule toxine. Il n'a jamais été un produit très actif sur les anophèles.

En revanche, aucune résistance n'a été observée chez *B. thuringiensis* H14. Ce produit combine trois toxines, ce qui expliquerait l'absence de résistance.

Attitude face aux résistances

Tout d'abord, il faut préciser que la résistance à une molécule n'implique pas, *ipso facto*, son rejet de l'arsenal de lutte antivectorielle. En effet, outre son action létale directe, elle agit aussi par son effet répulsif, immédiat ou différé.

La découverte de la résistance d'*An. gambiae* aux pyréthrinoïdes, en Côte-d'Ivoire (Elissa *et al.*, 1993 et 1994) provoqua une véritable panique dans la Région africaine où les moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes sont parmi les seuls moyens de lutte envisagés dans un proche avenir. Or, jusqu'à maintenant, les moustiquaires imprégnées continuent à remplir leur rôle protecteur très correctement. Il semble que l'effet irritant des souches résistantes diminue, ce qui entraînerait une augmentation du contact avec la surface traitée (Darriet *et al.*, 1998).

Cet effet répulsif est, dans les zones de résistance de Côte-d'Ivoire et du Bénin, une composante de l'activité du DDT et/ou des pyréthrinoïdes (Chandre *et al.*, 1999). En Côte d'Ivoire, à Korhogo, en région holo-endémique, malgré la résistance, les moustiquaires imprégnées de lambdacyhalothrine ont montré une baisse de dix fois de la transmission et une très forte diminution de la morbidité palustre (1,75 %) chez les enfants de moins de 5 ans (Carnevale, obs. pers.).

Plusieurs stratégies, plus ou moins sophistiquées, ont été proposées pour retarder le développement de la résistance : rotation d'insecticides, mosaïques d'applications, mélange d'insecticides ou zones de protection des populations sensibles (OMS, 1986). En dehors des rotations de larvicides pour la lutte contre les simules en Afrique de l'Ouest, la plupart des propositions, notamment en ce qui concerne le contrôle des insectes adultes, sont restées à l'état d'exercice intellectuel, étant donné le faible nombre de classes de produits disponibles, les contraintes des applications et les limitations drastiques dans le choix des insecticides du fait de leur toxicité.

Pour les moustiquaires imprégnées par exemple, les seuls produits présentant une rémanence, une rapidité d'action suffisante et une marge de sécurité d'emploi confortable sont des pyréthrinoïdes qui présentent entre eux des résistances croisées ; la résistance à un pyréthrinoïde s'accompagne en général d'une baisse de sensibilité à tous les produits de la même famille. Le seul autre produit adéquat par des applications rémanentes à effet rapide est le carbosulfan ; mais ce dernier possède une toxicité de plus de cinquante fois supérieure à la plupart des pyréthrinoïdes, ce qui est peu compatible avec les normes de santé publique.

Le remplacement du DDT par d'autres produits, par suite de résistances ou pour éviter l'urticaire des environnementalistes, a placé la plupart des programmes dans des situations très inconfortables. Quel que soit le produit envisagé, la rémanence ne peut excéder trois mois et il faut donc doubler les cycles de traitement. Le malathion, seul produit compétitif quant au prix avec le DDT, est souvent mal toléré dans les maisons en raison de son odeur ; tous les autres produits organophosphorés (fénitrothion, pyrimiphos méthyl), carbamates (propoxur) et pyréthrinoïdes (deltaméthrine, cyfluthrine, lambdacyhalotrine, etc.) sont plusieurs fois plus chers. Aussi, la plupart des pays en développement ne disposent-ils pas des moyens de prendre directement en charge les aspersions.

Les pulvérisations, limitées à certaines parties des maisons (bandes longitudinales) par appareils Hudson ou *mist blower* à moteurs, sont envisagées pour diminuer le prix des traitements.

Depuis près de trente ans, aucun produit réellement nouveau n'est arrivé sur le marché. Les phénylpyrazoles présentent, avec la dieldrine, de fortes résistances croisées qui hypothèquent leur utilisation ultérieure. Les néo-pyréthrinoïdes (ethofenfos) présentent des résistances croisées avec les pyréthrinoïdes.

Détection, contrôle et prévention des épidémies

Dans les régions où la transmission palustre est inhabituelle, irrégulière ou peu fréquente, des épidémies peuvent survenir à tout moment dans des régions montagneuses ou arides en milieu tropical ainsi que dans des zones où la lutte antipaludique a été abandonnée ; ces épidémies touchent des populations non immunes très vulnérables aux parasites. De même, le transfert de populations venant de zones saines vers des régions fortement impaludées peut se traduire par des épidémies (Najera *et al.*, 1998).

Il convient de distinguer les épidémies, phénomènes acycliques, des poussées saisonnières annuelles, rythmées par les pluies ou d'autres phénomènes météorologiques, qui sont des événements épidémiologiques en partie prévisibles. Mais les deux phénomènes peuvent se conjuguer au cours des saisons où les pluies sont excédentaires.

Contrôle des épidémies

Détection des épidémies

La première étape, cruciale dans le contrôle des épidémies, est leur détection qui doit être aussi précoce que possible. En général, les épidémies ne surviennent pas subitement mais sont précédées par une période d'amorce, plus ou moins discrète. Le plus souvent, les instances sanitaires sont informées par les autorités locales, voire même par les média, d'une augmentation inhabituelle de la mortalité et/ou de la morbidité dues à de fortes fièvres. Ces régions, en général rurales, sont fréquemment mal desservies par le système des soins de santé et les réponses adéquates des services centraux tardent le plus souvent à venir.

Un bon système d'information sanitaire devrait cependant permettre une détection précoce. Tout doublement de l'incidence des cas de fièvres devra être considéré comme suspect d'une épidémie. Pour objectiver ce doublement, il faut être en possession des variations moyennes mensuelles, ou bihebdomadaires, de l'incidence des fièvres, et ce pour une période s'étalant sur les dix dernières années. Mais ces données sont rarement disponibles et il faudra prêter attention à d'autres signes précoces d'épidémie tels qu'une consommation anormalement élevée de médicaments, une rupture inhabituelle des stocks d'antipaludiques, un absentéisme scolaire anormalement élevé, etc.

Il faudra s'assurer qu'il s'agit effectivement d'une épidémie palustre et écarter la possibilité d'une épidémie de fièvre récurrente, de leishmaniose viscérale, d'arbovirose ou de méningite. Inversement, l'hypothèse d'une épidémie palustre ne peut pas être écartée en cas de non-réponse à des traitements antipaludiques vu l'implication fréquente de la résistance médicamenteuse dans l'accélération du phénomène épidémique. Une confirmation clinique et parasitologique des cas suspects s'impose. À cet égard, les tests de diagnostic rapide (RDT) peuvent être d'une grande utilité (Verlé *et al.*, 1996). L'analyse de situation s'attachera à estimer l'étendue du problème dans l'espace (distribution géographique, agrégation ou dispersion des cas) et dans le temps (incidence journalière ou hebdomadaire, tendance évolutive) et de définir les groupes cibles (classes d'âge, activités, caractéristiques sociales).

Lutte contre les épidémies

Dès la détection d'une épidémie, il importe de faire face le plus rapidement possible aux **premières nécessités** des populations affectées. Une **prise en charge** des cas est très certainement la priorité mais il faudra également pourvoir aux besoins essentiels des populations en termes de nourriture, d'hébergement, d'approvisionnement en eau, d'habillement..., surtout si d'autres catastrophes naturelles, telles que famine, inondations, etc., sont associées à l'épidémie. L'offre des soins médicaux doit nécessairement être plus large que la seule prise en charge des cas de paludisme, voire même inclure des mesures vaccinales (par exemple, antirougeole).

La possibilité de **lutte antivectorielle** en vue d'arrêter la transmission ne doit pas être écartée mais il faudra tenir compte de la dynamique épidémique. Dans les zones épidémiques, la transmission est le plus souvent de courte durée (paludisme d'altitude, par exemple) ; il y a un décalage entre la période de la transmission et l'apparition du pic épidémique ; une intervention antivectorielle, bien que réconfortante pour la population, sera complètement sans effet si elle intervient lors de la décroissance ou l'arrêt de la transmission alors que le nombre de cas atteint son acmé. *A fortiori*, des opérations de pulvérisations aériennes ou par engins ULV montés sur véhicule ne sont le plus souvent que de la poudre au yeux. La situation est quelque peu différente là où l'épidémie est liée à l'invasion d'un nouveau vecteur, au déplacement de communautés non immunes dans des zones à paludisme stable ou de la cessation des mesures de lutte. Une lutte antivectorielle bien ciblée est alors pleinement justifiée.

Des **plans d'urgence pré-établis** permettent une meilleure coordination de la mobilisation des ressources humaines et logistiques, ainsi que de la mise en œuvre des interventions. Le niveau d'intervention des services publics, des organisations internationales, des agences bilatérales et des organismes non gouvernementaux dépendra de l'importance de l'épidémie et des capacités locales à intervenir de manière adéquate et rapide. Ces plans sont encore trop rares et, s'ils existent, ils ne tiennent pas toujours compte des expériences et erreurs antérieures. Il est possible de cartographier les zones sujettes à des épidémies et d'améliorer la détection d'épidémies naissantes en renforçant la collecte et l'analyse systématiques des données sanitaires.

Étant donné que la pharmacorésistance constitue un facteur essentiel dans le contrôle des épidémies (Hay *et al.*, 2002), il faut développer une stratégie spécifique de traitement efficace qui peut être différente de celle pratiquée en zone endémique ou hors épidémie. Les médicaments de première ligne, comme la chloroquine, seront par exemple laissés de côté au profit de traitements peut-être plus onéreux (par exemple le Co-arthem®) mais assurant une efficacité optimale (Etchegorry *et al.*, 2001) Il est, en effet, essentiel d'avoir, en cours d'épidémie, le moins d'échecs thérapeutiques possibles, vu la surcharge des services de soins. Tout sera mis en œuvre, au niveau périphérique, pour traiter les cas graves avec des injections intramusculaires de dihydrochlorhydrate de quinine. Le système de recouvrement des frais sera revu à la baisse. Des stocks stratégiques de ces médicaments seront constitués en prévision des épidémies et un système d'acheminement rapide des médicaments au niveau périphérique sera intégré dans le plan d'urgence. Dans les villages les plus reculés, il est parfois souhaitable d'augmenter le nombre de points de prise en charge des malades. L'information et la communication avec les publics fait partie intégrante d'un plan d'action ; il insiste sur la reconnaissance des symptômes du paludisme et le premier traitement d'urgence à domicile (Najera *et al.*, 1998). Soulignons que les traitements de masse ont un rapport coût/efficacité relativement faible.

Prévention des épidémies

Comment prévoir les épidémies ?

Les périodes post-épidémiques sont trop rarement mises à profit pour comprendre les circonstances qui ont conduit aux épidémies et comment limiter leur ampleur, voire les prévenir de manière durable. Des modèles fort compliqués, se basant essentiellement sur les informations obtenues par imagerie satellite et les prévisions météorologiques (Hay *et al.*, 2001), sont de peu d'utilité pour anticiper une épidémie. De plus, peu de pays sont actuellement capables d'intervenir en moins de trois mois pour prévenir une épidémie. Un système d'intervention plus routinier de prévention est donc largement préférable à une intervention du type « coup de poing ». Un grand nombre d'épidémies récentes ne sont pas la conséquence d'événements climatologiques majeurs (tels que des inondations, un réchauffement important), au contraire de ce qu'ont suggéré plusieurs auteurs.

Avec une sporogonie et une gamétogenèse plus lente pour *P. falciparum* que pour *P. vivax*, les vagues épidémiques à *P. falciparum* croissent plus lentement que les vagues à *P. vivax* mais leurs conséquences sont sans commune mesure (*in* Najera *et al.*, 1998). En fait, la plupart des épidémies, surtout à *P. falciparum*, surviennent dans des zones endémo-épidémiques, c'est-à-dire dans lesquelles existe un réservoir de parasites plus ou moins important dans une population non entièrement sensible.

Les facteurs qui contribuent à déclencher ces épidémies sont complexes mais une certaine constance est observée. Le plus souvent, on assiste à une augmentation progressive des cas palustres, phénomène pouvant être étalé sur plusieurs années tout en étant soumis à un cycle saisonnier (cycle annuel). Cette augmentation en spirale du réservoir gamétocytique peut à tout moment devenir explosive sous l'influence de facteurs saisonniers favorisant la transmission (par exemple, la température accélérant la sporogonie en région d'altitude). Les populations vectorielles sont, elles aussi, soumises aux variations saisonnières telles qu'une pluviométrie favorable à l'augmentation de la densité anophélienne (Lindblade *et al.*, 1999) ou l'inverse. On a, en effet, observé que de fortes pluviométries pouvaient entraîner une baisse considérable de la densité anophélienne suite aux lessivages des gîtes larvaires au niveau des bas-fonds. Les fortes pluies entraînent à leur tour un abaissement de la température, en région d'altitude, coupant net la transmission. Il y a ensuite les facteurs accélérant l'effet spirale : programme de lutte antipaludique à l'abandon ou non opérationnel, soins de santé largement déficients, y compris la non-réponse aux traitements antipaludiques suite au développement de la résistance (Lindsay et Martens, 1998). Les périodes de guerre, d'instabilité politique influencent bien entendu largement l'accès aux soins. Spécifions que les traitements à la sulfadoxine-pyriméthamine entraînent une augmentation spectaculaire de la gamétogenèse, qui aurait été incriminée dans la propagation rapide de souches résistantes, mais également dans une augmenta-

tion de la transmission (Hogh *et al.*, 1998). Inversement, les traitements combinés aux dérivés d'artémisinine diminuent de manière non moins spectaculaire la production de gamétocytes (Nosten *et al.*, 2000).

Des aménagements du territoire peuvent modifier les conditions favorables à la colonisation puis à la prolifération des vecteurs, par exemple, aménagement des bas-fonds en région d'altitude ou riziculture en zone sahélienne. À Madagascar, comme sur les hauts plateaux africains, ces aménagements sont déjà relativement anciens et sont à l'origine des premières épidémies à la fin du XIX^{e} siècle et durant la première moitié du XX^{e} siècle (Mouchet *et al.*, 1998). Dans les années 1950, les programmes de pulvérisations intradomiciliaires au DDT ont démontré leur efficacité à circonscrire les épidémies. On peut dire que la majeure partie des zones actuellement à risque épidémique a déjà acquis, du fait des aménagements, un potentiel épidémique en grande partie irréversible. Étant donné les priorités alimentaires et industrielles, il est impensable de modifier à nouveau ces environnements uniquement pour des raisons de santé publique. Cependant, des stratégies de prévention bien pensées devraient empêcher toute expression de ce potentiel.

Quelle stratégie ?

La prévention est essentiellement basée sur les pulvérisations intradomicilaires d'insecticides à effet rémanent ou les moustiquaires imprégnées.

L'objectif premier de la prévention serait de faire diminuer le réservoir gamétocytique en empêchant autant que possible la reprise de la transmission. On estime qu'une infection peut persister durant environ un an pour *P. falciparum* et trois ans pour *P. vivax*. Une lutte efficace durant deux à trois ans devrait suffire à réduire le réservoir humain à *P. falciparum* pour éviter toute reprise brutale de la transmission. Au bout de cette période d'intervention, un suivi de la prévalence ou de l'incidence des cas devra permettre de prendre la décision sur la reprise d'un cycle de traitements. De plus, on peut remarquer que les populations vectrices sont généralement fortement touchées dans leur densité par ces interventions et peuvent même disparaître temporairement (*An. funestus* sur les Plateaux de Madagascar) ou définitivement (*An. gambiae s.l.* au Brésil ou en Égypte). Cela est particulièrement vrai pour les espèces anophéliennes soumises à des conditions éloignées de leurs exigences écologiques optimales. Sur les hautes terres africaines, en raison des températures relativement fraîches, *An. gambiae* et *An. funestus* ont une endophagie et une endophilie bien plus marquées qu'en zone de basse altitude. Les pulvérisations intradomiciliaires et les moustiquaires sont, par conséquent, d'une très grande efficacité.

Ciblage dans le temps et dans l'espace

Une bonne stratégie préventive se veut efficace mais également durable et d'exécution facile. Par conséquent, un bon ciblage de la lutte, aussi bien dans le temps que dans l'espace, permet de limiter le coût de l'opération et une mobilisation trop longue des ressources humaines. La pérennité des opérations dépendra de la volonté politique.

Ciblage dans le temps

Il n'est pas toujours facile d'interpréter les variations saisonnières des cas rapportés, d'autant plus qu'il est difficile de discerner les cas de fièvres d'origine non palustre des cas de paludisme. Cependant, dans les zones épidémiques, la reprise d'une transmission n'est possible que durant certains moments de l'année : l'été dans les zones plus tempérées, les mois les plus chauds en régions d'altitude, la saison des pluies en zone sèche, là où le vecteur se reproduit dans les mares résiduelles à l'étiage (Sri Lanka). Pour limiter le nombre de cycles de pulvérisations intradomiciliaires, il faudra que la lutte antivectorielle couvre en priorité les périodes les plus favorables à la transmission.

Ciblage dans l'espace

En zone à potentiel épidémique, les lieux de reproduction des anophèles sont généralement bien délimités ou focalisés : par exemple, les bas-fonds en altitude, les lits de rivières, les oasis... Les habitations localisées à proximité de ces gîtes présentent la plus grande densité vectorielle et le traitement sélectif de ces maisons a un impact considérable tout en assurant un effet de barrière pour les maisons plus éloignées. Les traitements pourraient se limiter ainsi à 25 % de la population, par exemple. Cela implique une prospection géographique avec un recensement minutieux des habitations en fonction de la topographie des lieux.

Considérations sur les méthodes de lutte antivectorielle

Il existe deux méthodes de choix pour lutter contre les vecteurs du paludisme. Toutes deux sont dirigées contre les moustiques adultes, la lutte contre les larves étant trop difficile à cibler.

Les pulvérisations d'insecticides à effet rémanent en intradomiciliaire sont très efficaces si la couverture est bonne. Celle-ci dépend des équipes en charge des traitements. Pour une prévention durable, il est hautement souhaitable que les équipes d'intervention soient décentralisées et placées sous la responsabilité d'une autorité communautaire (autorités au niveau communal ou provincial). L'efficacité dépend également du lieu de repos des vecteurs. En région d'altitude, ces derniers sont très endophiles (repos à l'intérieur) pour se protéger du froid.

Les moustiquaires imprégnées sont très efficaces comme méthode de protection individuelle. Cependant, l'effet de couverture et donc la protection communautaire dépend de l'usage individuel des membres de la communauté, ce qui est moins facilement maîtrisable.

Vaccination contre le paludisme

Vaccins face aux problèmes de base de la biologie des *Plasmodium*

Le vaccin contre le paludisme a été l'espoir de toute une génération lorsqu'il devint évident que l'éradication n'atteindrait pas son objectif. Dès 1966, il apparut que l'immunisation ne pourrait reposer sur un seul vaccin, étant donné la diversité des espèces plasmodiales et le polymorphisme de tous les stades de développement (Jeffrey, 1966).

Jusqu'ici la plupart des vaccins potentiels ont été dirigés contre *P. falciparum* dont la biologie au plan moléculaire est de mieux en mieux connue.

Trois approches sont envisagées :
- vaccin dirigé contre les formes pré-érythrocytaires (sporozoïtes et formes hépatiques) pour protéger migrants et voyageurs non immuns ainsi que les résidents des zones de faible endémicité. On a volontiers dit qu'il s'agissait d'un vaccin pour touristes et militaires des pays riches ;
- vaccin contre les formes érythrocytaires asexuées pour protéger les groupes les plus à risques (jeunes enfants, femmes enceintes, migrants) dans les zones de haute endémicité. Ce serait le vaccin contre la mortalité et la morbidité palustres, espéré dans les pays des zones endémiques notamment l'Afrique ;
- vaccin contre les stades sporogoniques pour prévenir la transmission, essentiellement altruiste.

Deux particularités du parasite sont à prendre en considération et ont été soulignées par Richie et Saul (2002) dans leur revue :
- après un épisode palustre, le parasite persiste chez l'homme malgré des réponses immunes qui restreignent sa croissance. Autrement dit, **aucune de ces réponses** n'est **protectrice** vis-à-vis de **nouvelles infections** ;
- chaque stade de développement du parasite exprime **différents antigènes** et chaque protéine de ces antigènes a un **fort polymorphisme** qui limite potentiellement l'efficacité d'un vaccin éventuel. Par exemple, un seul clone du parasite contient cinquante copies différentes du gène de l'antigène de surface Pf EMP1 (*erythrocyte membrane proteine*) ; au cours d'une infection chronique, chaque **vague successive** de parasites exprime un **nouveau variant** de l'antigène de surface, permettant la multiplication du parasite en dépit de la présence d'anticorps dirigés contre la vague précédente ;
- le nombre moyen de protéines du paludisme, entre cinq et six mille, présente un large choix pour désigner une unité sous-vaccinale ;
- enfin, il faut tenir compte de l'hétérogénéité de la réponse immune de l'homme (groupes HLA, traits génétiques, hémoglobines, etc.).

Dans ces conditions, peut-on « fabriquer » un vaccin efficace ? Richie et Saul (2002) répondent oui. Mais, tout au long de leur exposé, il est clair que la mise au point risque d'être longue et coûteuse. Ils tirent leur confiance des essais qui ont déjà été faits.

L'immunisation avec des sporozoïtes irradiés protège, au moins partiellement, les rongeurs (Nussenzweig *et al.*, 1967), les singes et l'homme (Rickman *et al.*, 1979). Les mécanismes immunitaires de cette protection sont inconnus (Collins et Contracos, 1972). Jusqu'ici, on n'a pas identifié une seule réponse dominante chez les sujets immunisés par des sporozoïtes irradiés. Cela suggère que la protection doit être la somme de nombreuses réponses immunes de faible importance contre une large variété d'antigènes présents dans cet organisme vaccinal atténué (Richie et Saul, 2002).

Par ailleurs, les personnes régulièrement infectées développent une immunité acquise, la prémunition qui les protège des accès cliniques. Si nous pouvions reproduire

cette prémunition avec un vaccin, nous pourrions protéger les personnes vaccinées du paludisme clinique. Une voie de recherche est de provoquer une réponse des anticorps vis-à-vis des antigènes du parasite au stade érythrocytaire. Une protection a pu être obtenue chez les *Aotus*, avec *P. falciparum*, en utilisant l'antigène de surface du mérozoïte (MSP1) (Stowers *et al.*, 2001). Ce type de vaccin répondrait aux besoins des régions de forte endémicité.

Les deux types de vaccin ont montré une protection dans les expériences de terrain mais leur efficacité est trop faible et la durée de protection trop courte.

Antigènes vaccinaux envisagés

Toute une série d'antigènes ont été proposés pour être inclus dans un vaccin antipaludique (*binding*) (Richie et Saul, 2002 ; Hoffman *et al.*, 1996) :

- antigènes des sporozoïtes dans les hépatocytes : les anticorps neutralisant les antigènes sont exprimés sur la surface des sporozoïtes. Le plus connu est la CSP (*circum sporozoïte proteine*) ;
- antigènes des stades hépatiques : les cellules T reconnaissent les antigènes exprimés sur la surface de l'hépatocyte : lyse des hépatocytes infectés ;
- antigènes des mérozoïtes (*merozoite surface proteine* : MSP 1, 2, 3, 4), anticorps neutralisant les antigènes du parasite, bloquant l'invasion des érythrocytes, facilitant la phagocytose, tuant le parasite ;
- antigènes des érythrocytes ;
- stade moustique : PFs 25, anticorps neutralisant les antigènes du parasite ; neutralisent la fertilisation.

La tendance actuelle est la combinaison de plusieurs antigènes qui couvriraient la biologie des différents stades du parasite et de toutes les espèces de *Plasmodium* humain.

Le séquençage du génome de *P. falciparum* devrait permettre de sélectionner les meilleurs candidats antigènes. Plusieurs centaines de protéines sont actuellement criblées pour tester leur réponse immune.

Le vaccin doit faire face à un double défi : être aussi simple et bon marché que possible et couvrir la diversité et le polymorphisme des populations de parasites.

Essais vaccinants

Une quarantaine d'essais de vaccins ont eu lieu depuis vingt ans, la plupart dirigés contre les sporozoïtes, quelques-uns contre les formes sanguines et un seul pour bloquer la transmission.

Les essais sur le terrain sont rares. Le vaccin SPf 66, un peptide synthétique absorbé sur alun dirigé contre les formes sanguines (Patarroyo *et al.*, 1988), n'a fait preuve d'aucune efficacité en Afrique (Graves et Gelbrand, 2001) et a produit une faible réduction des cas cliniques en Amérique du Sud.

Un essai du vaccin RTS, S chez des hommes adultes en Gambie a provoqué une réduction sensible de leur taux d'infection après la vaccination (Bojang *et al.*, 2001).

Une combinaison de trois fragments des protéines moléculaires de surface (un fragment de l'antigène MSPI, une forme du polymorphe de l'antigène MSP2 et une portion de RESA – *ring infected erythrocyte surface antigene*) a été testée chez des enfants de 5 à 9 ans en Papouasie-Nouvelle-Guinée ; elle a provoqué une diminution de la densité parasitaire et de la fréquence des épisodes là où la densité était supérieure à 1 000 parasites par µl.

Les plasmides de DNA, codant les antigènes du paludisme, ont provoqué des réponses des anticorps dans les modèles animaux mais pas encore chez l'homme. C'est cependant une voie très explorée dans la recherche de nouveaux vaccins.

L'évaluation des essais vaccinaux demande une planification préalable très bien préparée et constitue un véritable exercice d'épidémiologie. Les organismes destinés à tester les vaccins : internationaux (OMS et TDR), européens (*European malaria vaccine initiative*), américains (*malaria vaccine initiative, US NIH, USAID, US Department of Defense*) se sont multipliés ; des sites ont été choisis pour leur expérimentation en Gambie, au Mali, au Ghana, au Kenya, au Mozambique, en Tanzanie et en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Il ne manque plus que le vaccin. Mais, jusqu'ici, aucun des candidats vaccins ne présente une immunogénicité suffisante et une durée de protection assez longue.

En attendant le vaccin

En attendant l'arrivée d'un vaccin dont on ne connaît ni les cibles ni les capacités de protection, il est indispensable de poursuivre les actions de lutte antipaludique telles qu'elles ont été définies : prise en charge des malades, protection des groupes à risque, prévention par la lutte antivectorielle et prévention et lutte contre les épidémies.

Le poids de la maladie, un million de morts par an en Afrique, n'autorise aucune dérogation aux actions de lutte antipaludique, déjà réduites à leur minimum, sous le prétexte qu'un vaccin va devenir disponible.

Il sera toujours difficile de vacciner contre des parasites qui, par eux-mêmes, sont peu immunogènes. Il n'est pas sûr que les séquençages des génomes des plasmodies et des anophèles constituent une aide au développement des vaccins (Butler, 2002) mais ils peuvent fournir des informations pour la fabrication de nouveaux médicaments.

Bibliographie

- Abdel-Malek AA. The anopheline mosquitoes in Northern Syria. *Bull Soc Entomol Egypte* 1958 ; 42 : 591-5.
- Abderrazak SB, Oury B, Lal AA, *et al. Plasmodium falciparum*: population genetic analysis by multilocus enzyme electrophoresis and other molecular markers. *Exp Parasitol* 1999 ; 92 : 232-8.
- Abdurrahman MB, Edington GM, Narayana TP, Babaoye FA. Pathology of childhood nephrotic syndrome in Northern Nigeria. *Trop Geogr Med* 1981 ; 33 : 269-73.
- Abel L, Cot M, Mulder L, Carnevale P, Feingold J. Segregation analysis detects a major gene controlling malaria blood infection levels in human malaria. *Am J Hum Genet* 1992 ; 50 : 1308-17.
- Abul-Hab JK. Observations on the overwintering of *An. sacharovi* in Suleimaniya Liwa, Northern Iraq. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1956 ; 1 : 298-310.
- Abul-Hab JK. The seasonal occurrence of *An. superpictus* and *An. sacharovi* in Suleimaniya Liwa, Northern Iraq. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1958 ; 2 : 152-5.
- Abul-Hab JK. Resting habits of *Anopheles superpictus* Grassi and *Anopheles sacharovi* Faure in Northern Iraq. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1961 ; 4 : 54-9.
- Abul-Hab JK. Overwintering of *Anopheles superpictus* Grassi in Suleimaniya and Kirkuk Liwas in Northern Iraq. *Bull Soc Entomol Egypte* 1967 ; 51 : 243-50.
- Achee NL, Korves CT, Bangs MJ, *et al. Plasmodium vivax* polymorphs and *P. falciparum* circumsporozoite proteins in Anopheles from Belize, Central America. *J Vector Ecol* 2000 ; 25 (2) : 203-11.
- Adam JP, Bailly-Choumara H. Les *Culicidae* et quelques autres diptères hématophages de la République de Guinée. *Bull IFAN* 1964 ; 26 : 900.
- Adamovic ZR. Anopheline population in East Macedonia, Yugoslavia. *Bull Acad Serbe Sci Arts* 1981 ; 75 : 81-91.
- Ademowo OG, Falusi AG, Mewoyeka OO. Prevalence of asymptomatic parasitaemia in an urban and rural community in South Western Nigeria. *Cent Afr J Med* 1995 ; 41 : 18-21.
- Adjuick M, Agnamey P, Babiker A, *et al.* Amodiaquine-artesunate *versus* amodiaquine for uncomplicated *P. falciparum* malaria in African children: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2002 ; 359 (9315) : 1365-72.
- Adou-Bryn KD, Kouassi D, Ouhon J, Assoumou A, Kone M. Essai clinique de l'amodiaquine dans la commune d'Attecoube (Abidjan, Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot* 2000 ; 93 : 115-8.
- Adugna N, Petros B. Determination of the human blood index of some anopheline mosquitoes by using ELISA. *Ethiopian Med J* 1996 ; 34 : 1-10.
- Afari EA, Nakano T, Binka F, Owusu-Agyei S, Asigbee J. Seasonal characteristics of malaria infection in under-five children of a rural community in Southern Ghana. *West Afr J Med* 1993 ; 12 : 39-42.
- Afridi MK. *Review of malaria situation and research activities carried out in the control of malaria in Democratic Yemen* (Jordan, 31 March/12 April 1984). OMS EM/WKD.IMP.MAL.CNT.AFR./5.2, 1984.
- Afridi MK, Majid SA. Malaria in Bahrein Islands (Persian Gulf). *J Malaria Inst India* 1938 ; 3 : 427-72.
- Akogbeto M. Étude entomologique sur la transmission du paludisme côtier lagunaire : cas d'un village construit sur un lac d'eau saumâtre. *Ann Soc Belg Med Trop* 1995 ; 75 : 219-27.
- Akogbeto M. Le paludisme côtier lagunaire à Cotonou : données entomologiques. *Cahiers Santé* 2000 ; 10 : 267-75.
- Akogbeto M, Chippaux JP, Coluzzi M. Le paludisme urbain côtier à Cotonou (Bénin). Étude entomologique. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1992a ; 40 : 233-9.
- Akogbeto M, Modiano D, Bosman A. Malaria transmission in the lagoon area of Cotonou, Benin. *Parassitologia* 1992b ; 34 : 147-54.
- Akogbeto M, Nahum A, Massougbodji A. Impact des moustiquaires imprégnées d'insecticides sur la morbidité palustre : résultats préliminaires. *Med Trop (Marseille)* 1995 ; 55 : 118-9.
- Akogbeto M, Nahum A. Impact des moustiquaires imprégnées de deltaméthrine sur la transmission de la malaria dans un milieu côtier lagunaire, Bénin. *Bull Soc Pathol Exot* 1996 ; 89 (4) : 291-8.
- Akogbeto M, Romano R. Infectivité d'*An. melas* vis-à-vis du *Plasmodium falciparum* dans le milieu côtier lagunaire du Bénin. *Bull Soc Pathol Exot* 1999 ; 92 : 57-61.
- Alcantara AK, Buck RL, Uylangco CV, Cross J. Cerebral malaria at San Lazaro Hospital, Manila Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1982 ; 13 : 563-7.
- Aldighieri R. Quelques réflexions, à propos de la chute artificielle du paludisme dans un secteur à haute endémicité palustre en pays tropical (Guadeloupe). *Bull Soc Pathol Exot* 1953 ; 46 : 121-36.
- d'Alessandro U. Antimalarial drug resistance: surveillance and molecular methods for national malaria control programmes. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998 ; 93 (5) : 627-30.
- d'Alessandro G, Smiraglia CB, Lavagnino A. *Further studies on the biology of Anopheles labranchiae labranchiae Falleroni in Sicily.* WHO/MAL/71.754, 1971.
- d'Alessandro U, Olaleye BO, McGuire W, *et al.* Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme. *Lancet* 1995 ; 345 : 479-83.
- d'Alessandro U, Langerock P, Bennett S, Francis N, Cham K, Greenwood BM. The impact of a national impregnated bed net programme on the outcome of pregnancy in primigravidae in The Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90 (5) : 487-92.
- d'Alessandro U, Coosemans M. Concerns on long-term efficacy of an insecticide-treated bednet programme on child mortality. *Parasitol Today* 1997 ; 13 : 124-5.
- d'Alessandro U, Buttiëns H. History and importance of antimalarial drug resistance. *Trop Med Int Health* 2001 ; 6 (11) : 845-8.
- Ali Halidi M. Paludisme à Mayotte : passé, présent et futur. *Cahiers Santé* 1995 ; 5 : 362-7.
- d'Almeida JJ. *Contribution à la connaissance de l'épidémiologie du paludisme en République Togolaise.* Thèse Université Bordeaux, 1966, n° 524.

- Alio AY, Isaq A, Delfini LF. *Field trial on the impact of Oreochromis spilurus spilurus on malaria transmission in Northern Somalia.* WHO/MAL/85.1017 1985 : 18 p.
- Allan R, Nam S, Doull L. Merlin and malaria epidemic in North East Kenya. *Lancet* 1998 ; 351 : 1966-7.
- Allison AC. Protection afforded by sickle-cell trait against sub-tertian malarial infection. *Br Med J* 1954 ; 6 : 290-4.
- Almendares J, Sierra M, Anderson PK, Epstein PR. Critical regions, a profile of Honduras. *Lancet* 1993 ; 342 : 1400-2.
- Al Serouri AW, Grantham-McGregor SM, Greenwood B, Costello A. Impact of asymptomatic malaria parasitaemia on cognitive function and school achievement of school children in the Yemen Republic. *Parasitology* 2000 ; 121 : 337-45.
- Al Tikrity AB. The geographical distribution of *Anopheles species* and vectors of malaria in Iraq. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1964 ; 6 : 91-117.
- Alves FP, Durlacher RR, Menezes MJ, Krieger H, Pereira da Silva LH, Camargo FP. High prevalence of asymptomatic *Plasmodium vivax* and *P. falciparum* infections in native Amazonian populations. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; 66 (6) : 641-8.
- Alves MJ, Rangel O, de Souza SS. Malaria in Campinas region, Sao Paulo, Brazil, 1980 to 1994. *Rev Soc Brasil Med Trop* 2000 ; 33 (1) : 53-60.
- Alves W. Malaria parasite rates in Southern Rhodesia: May-Sept. 1956. *Bull World Health Organ* 1958 ; 19 : 69-74.
- Alves W, Blair DM. Malaria control in Southern Rhodesia. *J Trop Med Hyg* 1955 ; 58 : 273-80.
- Ambroise-Thomas P. La réaction d'immunofluorescence dans l'étude séro-immunologique du paludisme. *Bull Organ Mond Santé* 1974 ; 50 : 267-76.
- Ambroise-Thomas P. Diagnostic immunologique du paludisme en pratique individuelle et de masse. *Med Mal Infect* 1981 ; 6bis : 382-7.
- Ambroise-Thomas P, Quilici M, Ranque P. Réapparition du paludisme en Corse. *Bull Soc Pathol Exot* 1972 ; 65 : 533-42.
- Ambroise-Thomas P, Wernsdorfer WH, Grab B, Cullen J, Bertagna P. Étude séro-épidémiologique longitudinale sur le paludisme en Tunisie. *Bull Organ Mond Santé* 1976 ; 54 : 355-67.
- Ambroise-Thomas P, Pinel C, Pelloux H, Picot S. Le diagnostic du paludisme : actualités et perspectives. *Cahiers Santé* 1993 ; 3 : 280-4.
- Amdizadeh G. Recherche sur le paludisme en Iran. *Acta Med Scand* 1941 ; 107 : 579-683.
- Amerasinghe PH, Amerasinghe FP, Wirtz RA, *et al.* Malaria transmission by *Anopheles subpictus* in a new irrigation project in Sri Lanka. *J Med Entomol* 1992 ; 29 : 577-81.
- Amerasinghe PH, Amerasinghe FP, Konradsen F, Fonseca KT, Wirtz RA. Malaria vectors in a traditional dry zone village in Sri Lanka. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 : 421-9.
- de Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, Arias JR, Zicker F, Pang L. High prevalence of asymptomatic malaria in gold mining areas in Brazil. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 (2) : 475.
- Aniedu I. Dynamics of malaria transmission near two permanent breeding sites in Baringo District, Kenya. *Indian J Med Res* 1997 ; 105 : 206-11.
- Anker M, Black RE, Coldham C, *et al. A standard verbal autopsy method for investigating causes of death in infants and children.* Genève : OMS, 1999.
- Anonyme. *Intercountry Border Meeting in Malaria Control.* Djibouti, octobre 1990.
- Anonyme. Mekong malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999a ; 30 (suppl. 4) : 101 p.
- Anonyme. *Comité interinstitutions sur El Niño. L'épisode El Niño 1997-1998 : rétrospective scientifique et technique.* Genève : OMM, UNESCO, PNUE, CIUS, 1999b.
- Anonyme. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum.* 12e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). *Med Mal Infect* 1999c ; 29 (6) : 37-159.
- Anonyme. Conférence de consensus thérapeutique antipaludique, avril 1999. *Med Mal Infect* 1999d ; 29 : 373-9.
- Anonyme. *L'état du monde. Annuaire économique géopolitique mondial, 2000.* Paris : La Découverte & Syros, 2000 : 675 p.
- Antelme F. *Causerie sur la fièvre de Maurice. Extrait du Bulletin de la Société Médicale de l'Ile Maurice.* Port Louis : Nouvelle Imprimerie Dupuy, 1888 : 48 p.
- Antheaume B, Bonnemaison J. *Atlas des îles et États du Pacifique Sud.* Montpellier/Paris : GIP Reclus/Publisud, 1990 : 128 p.
- Anthony RL, Bangs MJ, Hamzah N, Basri H, Purnomo MY, Subianto B. Heightened transmission of stable malaria in an isolated population in the Highlands of Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; 47 : 346-56.
- Anufrieva VN, Koshelev BA, Markin II. Confirmation of the role of *Anopheles hyrcanus* Pall. and *An. pulcherrimus* Theo. 1902 in the transmission of tertian malaria in the rice-growing areas of North-Eastern Afghanistan. *Medskaya Parazitol* 1977 ; 46 : 414-6.
- Anyanwu GI, Davies DH, Molyneux DH, Phillips A, Milligan PJ. Cuticular hydrocarbon discrimination/variation among strains of the mosquito *Anopheles stephensi. Ann Trop Med Parasitol* 1993 ; 87 : 269-75.
- Appawu MA, Baffoe-Wilmot A, Afari EA, Nkrumah FK, Petrarca V. Species composition and inversion polymorphism of *Anopheles gambiae* complex in some sites of Ghana, West Africa. *Acta Tropica* 1994 ; 56 : 15-23.
- Arbani P.R. Malaria control program in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992 ; 23 : 29-8.
- Argawal A, Guindo A, Cissoko Y, *et al.* Hemoglobin C associated with protection from severe malaria in the Dogon of Mali, a West African population with a low prevalence of hemoglobin S. *Blood* 2000 ; 96 : 2358-63.
- Ariey F. *Typage moléculaire d'isolats guyanais de Plasmodium falciparum.* Thèse Université Paris VII, 2 Septembre 1996.
- Armstrong-Schellenberg JR, Abdulla S, Nathan R, *et al.* Effect of large scale social marketing of insecticide-treated nets on child survival in rural Tanzania. *Lancet* 2001 ; 357 : 1241-7.
- Arnot D. Unstable malaria in Sudan: the influence of the dry season. Clone multiplicity of *Plasmodium falciparum* infections in individuals exposed to variable levels of disease transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 580-5.
- Arredondo-Jimenez JI, Rodriguez MH, Brown DN, Loyola EG. Indoor low-volume insecticide spray for the control of *Anopheles albimanus* in Southern Mexico. Village-scale trials of bendiocarb, deltamethrin and cyfluthrin. *J Am Mosq Control Assoc* 1993 ; 9 (2) : 210-20.
- Arredondo-Jimenez JI, Gimnig J, Rodriguez MH, Washino RK. Genetic differences among *Anopheles vestitipennis* subpopulations collected using different methods in Chiapas state, Southern Mexico. *J Am Mosq Control Assoc* 1996 ; 12 (3) : 396-401.
- de Arruda M, Carvalho MB, Nussenzweig RS, Maracic M, Feirreira AW, Cochrane AH. Potential vectors of malaria and their different susceptibility to *P. falciparum* and *P. vivax* in Northern Brazil identified by immunoassay. *Am J Trop Med Hyg* 1986 ; 35 (5) : 873-81.
- de Arruda M, Nardin EH, Nussenzweig RS, Cochrane AH. Sero-epidemiological studies of malaria in Indian tribes and monkeys of the Amazon basin of Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1989 ; 41 (4) : 379-85.
- Artemiev MM. Anopheles mosquito. Main malaria vectors in USSR. *Internat Sc Project Ecolo Safe Methods for Control of Malaria and its vectors.* Collected lectures, Moscow, 1980 ; 2 : 45-71.
- Asinas CY. Current status of malaria and control activities in the Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992 ; 23 (suppl. 4) : 55-9.
- Asindi AA, Ekanem EE, Ibia EO, Nwangwa MA. Upsurge of malaria-related convulsions in a paediatric emergency room in Nigeria. Consequence of emergence of chloroquine-resistant *P. falciparum. Trop Geogr Med* 1993 ; 45 : 110-3.
- Astaiza R, Murillo C, Fajardo P. Biology of *Anopheles (Kerteszia) neivai* H, D, K, 1913 (*Diptera: Culicidae*) in the Pacific coast of Colombia. II. Fluctuation of the adult population. *Rev Saude Publica* 1988 ; 22 (2) : 101-8.
- Audibert M, Josseran R, Josse R, Adjidji A. Irrigation, schistosomiasis and malaria in the Logone valley, Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 42 : 550-60.
- Auvergnat JC, Massip P, Armengaud M. Actualité du paludisme autochtone à *P. falciparum* : à propos d'une observation. *Rev Med Toulouse* 1979 ; 15 (suppl. 3) : 369.
- Avery JG. A review of the malaria eradication programme in the British Solomon Islands, 1970-72. *Papua New Guinea Med J* 1974 ; 17 : 50-60.
- Ayad H, Georghiou GP. Resistance to the organophosphates and carbamates in *Anopheles albimanus* based on reduced sensitivity of acetylcholinesterase. *J Econ Entomol* 1975 ; 68 (3) : 295-7.
- de Azevedo JF, Gandara AF, Fereira AP. II. Subsidios para o conhecimento da endemia malarica na provincia de Timor. *An Inst Med Trop (Lisb)* 1958a ; 15 : 35-52.
- de Azevedo JF, Gandara AF, Ferreira AP. III - Subsidios para o conhecimento dos mosquitos da tribo Anophelini na provincia de Timor. *An Inst Med Trop (Lisb)* 1958b ; 15 : 53-70.
- Azubuike JC, Izuora GI, Obi GO. Anaemia in non-sickling Nigerian children around Enugu. *Trop Geogr Med* 1977 ; 29 : 365-8.

- Babiker HA. Unstable malaria in Sudan: the influence of the dry season. *P. falciparum* population in the unstable malaria area of Eastern Sudan is stable and genetically complex. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 585-9.

- Babiker HA, Charlwood JD, Smith T, Walliker D. Gene flow and cross-mating in *P. falciparum* in households in a Tanzanian village. *Parasitology* 1995 ; 111 : 433-42.
- Babiker HA, Lines J, Hill WG, Walliker D. Population structure of *P. falciparum* in villages with different malaria endemicity in East Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 56 : 141-7.
- Babiker HA, Abdel-Mushin AM, Ranford-Cartwrigh LC, Satti G, Walliker D. Characteristics of *Plasmodium falciparum* parasites that survive the lengthy dry season in Eastern Sudan where malaria transmission is markedly seasonal. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 59 (4) : 582-90.
- Babiker HA, Ranford-Cartwright LC, Walliker D. The epidemiology of multiple *P. falciparum* infections. 3. Genetic structure and dynamics of *P. falciparum* infections in the Kilombero region of Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 11-4.
- Babiker HA, Abdel-Mushin AA, Hamad A, Mackinnon MJ, Hill WG, Walliker D. Population dynamics of *P. falciparum* in an unstable area of Eastern Sudan. *Parasitology* 2000 ; 120 : 105-11.
- Bafort JM. *An. marshalli*, a secondary vector of malaria in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985 ; 79 : 566-7.
- Baimai V. Population genetics of the malaria vector *Anopheles leucosphyrus* group. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988 ; 19 : 667-80.
- Baimai V, Harbach RE, Sukowati S. Cytogenetic evidence for two species within the current concept of the malaria vector *Anopheles leucosphyrus* in Southeast Asia. *J Am Mosq Control Assoc* 1988a ; 4 : 44-50.
- Baimai V, Kijchalao U, Sawadwongporn P, Green C. Geographic distribution and biting behaviour of four species of *An. dirus* complex in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988b ; 19 : 151-61.
- Baird JK, Basri H, Purnomo MY, *et al.* Resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 1991 ; 44 : 547-52.
- Baird JK, Purnomo MY, Basri H, *et al.* Age-specific prevalence of *P. falciparum* among six populations with limited histories of exposure to endemic malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 49 : 707-19.
- Baker EL Jr, Warren M, Zack M, *et al.* Epidemic malathion poisoning in Pakistan malaria workers. *Lancet* 1978 ; 8054 : 31-4.
- Bakri G, Noguer A. *Impact of a single DDT spraying application on malaria vector densities and Entomological Inoculation Rate in Togo.* WHO/MAL/77.891, 1977.
- Baldari M, Tamburro A, Sabatinelli G, *et al.* Malaria in Maremma, Italy. *Lancet* 1998 ; 351 : 1246-7.
- Baldet MC, Camara M, Barry AO, *et al.* Étude de la prévalence du paludisme dans 24 villages de Guinée. *Bull Soc Pathol Exot* 2001 ; 94 : 192-4.
- Barat. Étude sur la fièvre épidémique qui a régné en 1869 à l'île de La Réunion. *Arch Med Nav*, 1869 ; 12 : 422-40.
- Barber MA, Olinger. Studies on malaria in Southern Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1931 ; 25 : 461-502 .
- Barber MA, Rice JB. Malaria studies in Greece. *Ann Trop Med Parasitol* 1935 ; 29 : 329-48.
- Barber MA, Rice JB. A survey of malaria in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1937 ; 17 : 413-36.
- Barbie Y, Timbala R. Notes sur le paludisme en République Islamique de Mauritanie. *Med Trop (Marseille)* 1964 ; 24 : 427-36.
- Barnard DR. *Global collaboration for development of pesticides for Public Health: repellent and toxicant for personal protection.* WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/200.5 : 49 p.
- Barnish G, Maude GH, Bockarie MJ, Eggelte TA, Greenwood BM. The epidemiology of malaria in Southern Sierra Leone. *Parassitologia* 1993 ; 35 (suppl. 4) : 1-4.
- Barr AR, Guptavanij P. *An. hermsi* n. sp, an unrecognised American species of the *Anopheles maculipennis* group. *Mosq Syst* 1988 ; 20 : 352-6.
- Barrera R, Grillet ME, Rangel Y, Berti J, Ache A. Temporal and spatial patterns of malaria reinfection in Northeastern Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 61 (5) : 784-90.
- Basco LK, Ruggeri C, Le Bras J. *Molécules antipaludiques, mécanismes d'action, mécanismes de résistance et relations structure-activité des schizontocides sanguins.* Paris : Masson, 1994 : 364 p.
- Bashford G, Richens J. Travel to the coast by highlanders and its implication for malaria control. *Papua New Guinea Med J* 1992 ; 35 : 306-7.
- Bassett MT, Taylor P, Bvirakare J, Chiteka F, Govere E. Clinical diagnosis of malaria: can we improve? *J Trop Med Hyg* 1991 ; 94 : 65-9.
- Bassignot T. *Rapport à l'administration sur la fièvre endémo-épidémique qui règne à La Réunion.* Saint-Denis : Lahuppe imprimeur, 1872 : 62 p.
- Batra CP, Reuben R, Das PK. Studies on day-time resting places of *Anopheles stephensi* in Salem (Tamil Nadu). *Indian J Med Res* 1979a ; 69 : 583-8.
- Batra CP, Reuben R, Das PK. Urban malaria vectors in Salem, Tamil Nadu: biting rates on men and cattle. *Indian J Med Res* 1979b ; 70 (suppl.) : 103-13.
- Batra CP, Reuben R. Breeding of *Anopheles stephensi* in wells and cisterns in Salem, Tamil Nadu. *Indian J Med Res* 1979c ; 70 (suppl.) : 114-22.
- Baudon D, Gazin P, Rea D, *et al.* Épidémiologie clinique : morbidité palustre, mortalité palustre. *Études Médicales* 1984 ; 3 : 135-44.
- Baudon D, Gazin P, Rea D, Carnevale P. A study of malaria morbidity in a rural area of Burkina Faso. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985 ; 79 : 283-4.
- Baudon D, Carnevale P, Robert V, Peyron F, Sibi Sona L, Gniminou L. Étude épidémiologique du paludisme dans la région de Tillabéri (Nord-Ouest du Niger). *Med Afr Noire* 1986a ; 33 : 281-90.
- Baudon D, Gazin P, Sanou JM, *et al.* Morbidité palustre en milieu rural au Burkina Faso. Étude de 526 accès fébriles. *Med Afr Noire* 1986b ; 33 : 767-76.
- Baudon D, Robert V, Darriet F, Huerre M. Impact de la construction d'un barrage avec retenue d'eau sur la transmission du paludisme. *Bull Soc Pathol Exot* 1986c ; 79 : 123-9.
- Baudon D, Galaup B, Ouedraogo L, Gazin P. Une étude de la morbidité palustre en milieu hospitalier au Burkina Faso, Afrique de l'Ouest. *Med Trop (Marseille)* 1988 ; 48 : 9-13.
- Beach RF, Ruebush TK, Sexton JD, *et al.* Effectiveness of permethrin-impregnated bed nets and curtains for malaria control in a holoendemic area of Western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 49 (3) : 290-300.
- Beale GH, Walliker D. Genetics and biological characterisation of malaria parasite. In : Wernsdorfer WH, McGregor I, eds. *Malaria principles and practice of malariology.* London : Churchill Livingstone, 1988 : 379-409.
- Beales PF. *A review of the taxonomic status of Anopheles sinensis and its bionomics in relation to malaria transmission.* WHO/MAL/84.1007, 1984 : 35 p.
- Beauperthuy LD. Transmission of yellow fever and other diseases by mosquitoes. Gaceta Official de Cumana ; Venezuela ; 1854, ano 4, n° 57. Reproduced by Boyce R. *Mosquito or man.* London : Murray, 1909 : 100-9.
- Beck LR, Rodriguez MH, Dister SW, *et al.* Remote sensing as a landscape epidemiologic tool to identify villages at high risk for malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; 51 (3) : 271-80.
- Beck LR, Rodriguez MH, Dister SW, *et al.* Assessment of a remote sensing-based model for predicting malaria transmission risk in villages of Chiapas, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 56 (1) : 99-106.
- Beebe NW, Foley DH, Cooper RD, Bryan JH, Saul A. DNA probes for the *Anopheles punctulatus* complex. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 54 : 395-8.
- Beklemishev VN. *The ecology of the malaria mosquito.* Moscow : Medzig, 1944.
- Belios GD. *L'histoire du paludisme en Grèce depuis l'Antiquité jusqu'à la découverte de Laveran.* Paris : Jouvès, 1933.
- Beljaev AE. Determinants of malaria in the Middle East and North Africa. In : Casman E, Dowlatabadi H, eds. *The contextual determinants of malaria.* Washington : Resources for the Future Press, 2002 : 137-66.
- Benasseni R, Gazin P, Carnevale P, Baudon D. Le paludisme urbain à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. 3. Étude de la morbidité palustre. *Cahiers ORSTOM. Entomol Med Parasitol* 1987 ; 25 : 165-70.
- Ben-Dov Y. Note on the occurrence of *Anopheles sacharovi*. *Isr J Entomol* 1971 ; 6 : 313.
- Ben Mansour N. Le paludisme au Maroc en 1972. *Bull Inst Nat Hyg Rabat* 1972 ; 52 : 21-43.
- Bentata-Pessayre M, Schnurmann D, Krivitsky A, Callard P, Delzant G. Paludisme autochtone et foie palustre. *Bull Soc Pathol Exot* 1978 ; 71 : 417-23.
- Benzerroug EH, Janssens PG. La surveillance du paludisme au Sahara algérien. *Bull Soc Pathol Exot* 1985a ; 78 : 859-67.
- Benzerroug EH, Wery M. Séro-épidémiologie du paludisme au niveau d'un foyer résiduel en Algérie : commune de Khemis El Kechua. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1985b ; 33 : 276-82.
- Benzerroug EH, Janssens PG, Ambroise-Thomas P. Étude séro-épidémiologique du paludisme au Sahara algérien. *Bull Organ Mond Santé* 1991 ; 69 : 713-23.
- Berger J, Dick JL, Galan P, *et al.* Effect of daily iron supplementation on iron status, cell-mediated immunity and incidence of infections in 6-36 months old Togolese children. *Eur J Clin Nutr* 2000 ; 54 : 29-35.
- Bernard P. Trois ans de lutte antipaludique à Madagascar. *Bull Madg* 1954 ; 96 : 387-458.
- Berti J, Vanegas C, Amarista J, *et al.* Preliminary inventory and biological observations of the anopheline mosquitoes (*Diptera: Culicidae*) of a mining region of Bolivar State, Venezuela. *Bol Entomol Venezolana* 1998 ; 13 (1) : 17-26.

- Bespiatov VF, Khromov AS, Chistiakov DA, Zhil'tsov IP. The current malariological situation in the countries of Western Africa. 1. Republic of Guinea. *Med Parazitol (Mosk)* 1992 ; 5-6 : 32-4.
- Bettini S, Gradoni L, Cocchi M, Tamburro A. *Rice culture and Anopheles labranchiae in Central Italy*. WHO/MAL/78.897, 1978 : 6 p.
- Bhat HR. A survey of haematophagous arthropods in Western Himalayas, Sikkim and Hill districts of West Bengal. *Indian J Med Res* 1975 ; 63 : 232-41.
- Bhat HR. A note on *Anopheles dirus* Peyton and Harrison 1979 in India. *Indian J Malariol* 1988 ; 25 : 103-5.
- Biemba G, Dolmans D, Thuma PE, Weiss G, Gordeuk VR. Severe anaemia in Zambian children with *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Int Health* 2000 ; 5 : 9-16.
- Biggar RJ, Collins WE, Campbell CC. The serological response to primary malaria infection in urban Ghanaian infants. *Am J Trop Med Hyg* 1980 ; 29 : 720-4.
- Bilbie I, Critescu A, Enescu A, Tacu V, Giurca I, Cristodorescu-Nicolescu G. Up-to-date entomological aspects in the previously endemic areas of malaria in the Danube plain and Dobrudja. *Arch Roum Pathol Exp Microbiol* 1978 ; 37 : 389-97.
- Binka FN, Kubaje A, Adjuik M, *et al.* Impact of permethrin impregnated bednets on child mortality in Kasseina-Nankana district, Ghana. *Trop Med Int Health* 1996 ; 1 : 147-54.
- Binka FN, Indome F, Smith T. Impact of spatial distribution of permethrin impregnated bednets on child mortality in rural Northern Ghana. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 59 : 80-5.
- Bjorkman A, Hedman P, Brohult J, *et al.* Different malaria control activities in an area of Liberia: effect on malariometric parameters. *Ann Trop Med Parasitol* 1985 ; 79 : 239-46.
- Black RH. *Malaria control and research in Netherlands New Guinea CPS - Noumea TP 80*. Noumea : Rap. Commission Pacifique Sud, mars 1958.
- Blanchy S, Benthein F, Sabatinelli G. Épidémiologie du paludisme en République Fédérale Islamique des Comores. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1987 ; n° spéc. : 45-52.
- Blanchy S, Benthein F, Houmadi A. Morbidité palustre en Grande Comore. *Med Trop (Marseille)* 1990 ; 50 : 209-14.
- Blanchy S, Rakotonjanabelo A, Ranaivoson G, Rajaonarivelo E. Épidémiologie du paludisme sur les hautes terres Malgaches depuis 1878. *Cahiers Santé* 1993 ; 3 : 155-61.
- Blanchy S, Julvez J, Mouchet J. Stratification épidémiologique du paludisme dans l'archipel des Comores. *Bull Soc Pathol Exot* 1999 ; 92 : 177-85.
- Blazquez J, de Zulueta J. The disappearance of *Anopheles labranchiae* from Spain. *Parassitologia* 1980 ; 22 : 161-3.
- Bloland PB, Boriga DA, Ruebush TH, *et al.* Longitudinal cohort study of the epidemiology of malaria infections in an area of intense malaria transmission. II. Descriptive epidemiology of malaria infection and disease among children. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 : 641-8.
- Bockarie MJ, Service MW, Tourc YT, Traore S, Barnish G, Greenwood BM. The ecology and behaviour of the forest form of *Anopheles gambiae s.s. Parassitologia* 1993 ; 35 : 5-8.
- Bockarie MJ, Service MW, Barnish G, Maude GH, Greenwood BM. Malaria in a rural area of Sierra Leone. III. Vector ecology and disease transmission. *Ann Trop Med Parasitol* 1994 ; 88 : 251-62 .
- Bockarie MJ, Service MW, Barnish G, Toure YT. Vectorial capacity and entomological inoculation rates of *An. gambiae* in a high rainfall forested area of Southern Sierra Leone. *Trop Med Parasitol* 1995 ; 46 : 164-71.
- Bockarie MJ, Alexander N, Bockarie F, Ibam E, Barnish G, Alpers M. The late biting habit of parous Anopheles mosquitoes and pre-bedtime exposure of humans to infective female mosquitoes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90 : 23-5.
- Bockarie MJ, Gbakima AA, Barnish G. It all began with Ronald Ross: 100 years of malaria research and control in Sierra Leone (1899-1999). *Ann Trop Med Parasitol* 1999 ; 93 : 213-24.
- Boisier P, Spiegel A. Relation parasitémie-fièvre selon la transmission. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1999 ; 65 : 22-3.
- Bojang KA, Milligan PJ, Pinder M, *et al.* Efficacy of RTS, S/AS02 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in The Gambia: a randomised trial. *Lancet* 2001 ; 358 (9297) : 1927-34.
- Bolton JM. The control of malaria among the Orang Asli in West Malaysia. *Med J Malaysia* 1972 ; 27 : 10-9.
- Bone-Wepster J, Swellengrebel NH. *The anopheline mosquitoes of the Indo-Australian Region*. Amsterdam : De Bussy, 1953 : 504 p.
- Boreham PF. Some application of bloodmeal identifications in relation to the epidemiology of vector-borne tropical diseases. *J Trop Med Hyg* 1975 ; 78 : 83-91.
- Borel M. Paludisme en Cochinchine. *Bull Soc Pathol Exot* 1926 ; 19 : 811-5.
- Bosch I, Bracho C, Perez HA. Diagnosis of malaria by acridine orange fluorescent microscopy in an endemic area of Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996 ; 91 (1) : 83-6.
- Bosman A, Modiano D, Voglino MC, *et al.* Malaria transmission in a central area of Futa Djalon (Guinea). *Parassitologia* 1992 ; 34 : 135-42.
- Bottius E, Guanzirolli A, Trape JF, Rogier C, Konate L, Druilhe P. Malaria: even more chronic in nature than previously thought: evidence for sub-patent parasitaemia detectable by PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90 : 15-9.
- Bouchet. *Observations sur les fièvres endémiques de l'Isle de Madagascar*. Curepipe, Mauritius : Carnegy Librairy, manuscrit, 10 août 1770.
- Bouchité B, Kennou MF, Chauvet G. *Éthologie et capacité vectorielle des anophèles de Tunisie*. Rapport Institut Pasteur Tunis, 1991 : 28 p.
- Boudin C, Robert V, Verhave JP, Carnevale P, Ambroise-Thomas P. *Plasmodium falciparum* and *P. malariae* epidemiology in a West African village. *Bull World Health Organ* 1991 ; 69 : 199-205.
- Boudin C, Herrman C, Gouagna C, Mulder B, Gonone R, Tchuinkam T. L'infectivité des porteurs de gamétocytes de *P. falciparum* pour les moustiques vecteurs, un nouveau paramètre épidémiologique. *Bull Liaison OCEAC* 1997 ; 30 (2).
- Bouffard. Géographie médicale : Djibouti. *Ann Hyg Med Col* 1905 ; 8 : 333-75.
- Boulard JC, Chippaux JP, Ayivi B, Akogbeto M, Massougbodji A, Baudon D. Une étude sur la morbidité palustre dans un service hospitalier de pédiatrie au Bénin en 1988 et 1989. *Med Trop (Marseille)* 1990 ; 50 : 315-20.
- Bouma MJ. *Epidemiology and control of malaria in Northern Pakistan*. Leyde : Thèse Université, 1995 : 175 p.
- Bouma MJ, Van der Kaay HJ. Epidemic malaria in India and the El Niño Southern Oscillation. *Lancet* 1994 ; 334 : 1638-9.
- Bouma MJ, Sondorp HE, Van der Kaay HJ. Health and climate changes. *Lancet* 1994 ; 343 : 302.
- Bouma MJ, Van der Kaay HJ. The El Niño Southern Oscillation and the historic malaria epidemics on the Indian subcontinent and Sri Lanka: an early warning system for future epidemics. *Trop Med Int Health* 1996 ; 1 : 86-96.
- Bouma MJ, Dye C, Van der Kaay HJ. *Falciparum malaria* and climate change in the North-West frontier province of Pakistan. *Am J Trop Med Hyg* 1996a ; 55 : 131-7.
- Bouma MJ, Parvez SD, Nesbit R, Winkler AM. Malaria control using permethrin applied to tents of nomadic Afgan refugees in Northern Pakistan. *Bull World Health Organ* 1996b ; 74 (4) : 413-21.
- Bouma MJ, Dye C. Cycles of malaria associated with El Niño in Venezuela. *JAMA* 1997 ; 278 (21) : 1772-4.
- Bouvier M, Pittet D, Starobinski M, Loutan L. Paludisme des aéroports à Genève : une mini-épidémie. *Bull Off Fédéral Santé Publ* 1990 ; 24 : 358-9.
- Bovay GM. *Malaria : l'épopée du paludisme*. Paris : Denoël, 1972 : 314 p.
- Boyd MF. *Malariology*. Philadelphia : WB Saunders, 1949 : 1643 p.
- Brabin L, Brabin BJ, Van der Kaay HJ. High and low spleen rates distinguish two populations of women living under the same malaria endemic conditions in Madang, Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988a ; 82 : 671-6.
- Brabin BJ, Brabin LR, Sapau J, Alpers MP. A longitudinal study of splenomegaly in pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988b ; 82 : 677-81.
- Branquinho MS, Araujo MS, Natal D, *et al. Anopheles oswaldoi*, a potential malaria vector in Acre, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90 : 233.
- Branquinho MS, Marrelli MT, Curado T, *et al.* Infeccao do *Anopheles (Kerteszia) cruzii* por *P. vivax* e *P. vivax* variante VK 247 nos Municipios de Sao Vicente e Juquitiba, Sao Paulo. *Rev Panam Salud Publica* 1997 ; 2 (3) : 189-93.
- Bransby-Williams WR. House catches of adult *An. gambiae* sp. B in two areas of Zambia. *East Afr Med J* 1979 ; 56 : 557-61.
- Brasseur P, Guigemde R, Diallo S, *et al.* Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in West and Central Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 645-50.
- Breman JG, Campbell CC. Combating severe malaria in African children. *Bull World Health Organ* 1988 ; 66 : 611-20.
- Brewster DR, Kwiatowski D, White N. Neurological sequelae of cerebral malaria in children. *Lancet* 1990 ; 336 : 1039-43.
- Brinkmann U, Brinkmann A. Malaria and health in Africa: the present situation and epidemiological trends. *Trop Med Parasitol* 1991 ; 42 : 204-13.

- Brogdon WG, McAllister JC, Corwin AM, Cordon-Rosales C. Oxidase-based DDT-pyrethroid cross-resistance in Guatemalan *Anopheles albimanus*. *Pest Biochem Physiol* 1999 ; 64 (2) : 101-11.
- Brooker S, Guyatt H, Omumbo J, Shretta R, Drake L, Ouma J. Situation analysis of malaria in school children in Kenya: what can be done? *Parasitol Today* 2000 ; 16 : 183-6.
- Brousses A. Contribution à l'étude du paludisme en région saharienne. Observations recueillies à Djanet au cours de l'épidémie de 1928-1929. *Arch Inst Pasteur Algérie* 1930 ; 8 : 77-85.
- Brown AW, Pal R. *Insecticide resistance in arthropods*. Geneva : World health Organization, 1971 : Monographie 38.
- Brown KG, Abrahams C, Meyers AM. The nephrotic syndrome in Malawian Blacks. *S Afr Med J* 1977 ; 52 : 275-8.
- Brown V, Issak MA, Rossi M, Barboza P, Paugam A. Epidemic of malaria in North Eastern Kenya. *Lancet* 1998 ; 352 : 1356-7.
- Browne EN, Frimpong E, Sievertsen J, *et al*. Malariometric update for the rain forest and savannah of Ashanti Region in Ghana. *Ann Trop Med Parasitol* 2000 ; 94 : 15-22.
- Bruce-Chwatt LJ. Malaria in Nigeria. *Bull World Health Organ* 1951 ; 4 : 301-27.
- Bruce-Chwatt LJ. Malaria in African infants and children in Southern Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1952 ; 46 : 173-200.
- Bruce-Chwatt LJ. A longitudinal survey of natural malaria infection in a groupe of West African adults. *West Afr J Med* 1963 ; August : 141-213.
- Bruce-Chwatt LJ. Paleogenesis and paleo-epidemiology of primate malaria. *Bull World Health Organ* 1965 ; 32 : 363-87.
- Bruce-Chwatt LJ. Resurgence of malaria and its control. *J Trop Med Hyg* 1974 ; 77 : 62-6.
- Bruce-Chwatt LJ. Malaria threat to the Seychelles. *Br Med J* 1976 ; Sept : 754-5.
- Bruce-Chwatt LJ. *Essential malariology*. London : William Heinemann Med Books Ltd, 1980 : 354 p.
- Bruce-Chwatt LJ. History of malaria from prehistory to eradication. In : Wernsdorfer WH, McGregor I, eds. *Malaria*, vol. 1 . Edinburgh : Churchill Livingstone, 1988 : 1-59.
- Bruce-Chwatt LJ, *et al*. *An experimental malaria schema, in a semi-rural holoendemic area of Southern Nigeria*. Inf. Bull n°3, Dept. Med. Service, Nigeria 1955, 30 p.
- Bruce-Chwatt LJ, Archibald HM. *Malaria pilot project in Western Sokoto, Northern Nigeria*. Lisbon : Proceedings 6th International Congress for Tropical Medicine and Malaria, 1958 ; 7 : 347-61.
- Bruce-Chwatt LJ, Draper CC, Konfortion P. Seroepidemiological evidence of eradication of malaria from Mauritius. *Lancet* 1973 ; 2 : 547-51.
- Bruce-Chwatt LJ, Draper CC, Avramidis D, Kazandzoglou O. Seroepidemiological surveillance of disappearing malaria in Greece. *J Trop Med Hyg* 1975 ; 78 : 194-200.
- Bruce-Chwatt LJ, de Zulueta J. *The rise and fall of malaria in Europe*. London : Oxford University Press, 1980 : 240 p.
- Brumpt E. *Précis de parasitologie*. Paris : Masson, 1949 : 2138 p.
- Brumpt E, Dao Van TY. Distribution des biotypes d'*An. maculipennis* en France. *Ann Parasitol Hum Comp* 1942 ; 19 : 69-74.
- Brunhes J. Les moustiques de l'archipel des Comores. I. Inventaire, répartition et description de quatre espèces ou sous-espèces nouvelles. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1977 ; 15 : 131-52.
- Brunhes J, Le Goff G, Geoffroy B. Afro-tropical anopheline mosquitoes. III. Description of three new species: *An. carnevalei sp. nov, An. hervyi sp. nov.* and *An. dualaensis sp. nov.* and resurrection of *An. rageaui*. *J Am Mosq Control Assoc* 1999 ; 15 : 552-8.
- Bryan JH. Studies on the *Anopheles punctulatus* complex. Identification by proboscis morphological criteria and by cross-mating experiments. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1973 ; 67 : 64-9.
- Bryan JH. *Anopheles gambiae* and *An. melas* at Brefet, the Gambia, in their role in malaria transmission. *Ann Trop Med Parasitol* 1983 ; 77 : 1-12.
- Bryan JH, Petrarca V, Di Deco MA, Coluzzi M. Adult behaviour of members of the *An. gambiae* complex in the Gambia with special reference to *An. melas* and its chromosomal variants. *Parassitologia* 1987 ; 29 : 221-49.
- Bryan JH, Foley DH, Reardon T, Spark R. How many species are in the *Anopheles punctulata* group? *Ann Trop Med Parasitol* 1990 ; 84 (3) : 295-7.
- Bryskier A, Labro MT. *Paludisme et médicaments*. Paris : Arnette, 1988 : 276 p.
- Buck AA, Anderson RI, Macrae AA. Epidemiology of poly-parasitism. I. Occurrence, frequency and distribution of multiple infections in rural communities in Chad, Peru, Afghanistan and Zaire. *Tropenmed Parasitol* 1978 ; 29 : 61-70.
- Bullini L, Coluzzi M, Cancrini G, Santolamazza C. Multiple phosphoglucomutase alleles in *Anopheles stephensi*. *Heredity* 1971 ; 26 : 475-9.
- de Burca B, Shah JI. The anophelines mosquitoes of Eritrea and their relation to malaria transmission. *J Malaria Inst India* 1943 ; 5 : 235-45.
- Burgess RW. Comparative susceptibility of *An. gambiae* and *An. melas* to infection by *Plasmodium falciparum* in Liberia, West Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1960 ; 9 : 652-5.
- Burgos JJ, Curto de Casas SI, Carcavallo RU, Galindez Giron I. Global climate change influence in the distribution of some pathogenic complexes (malaria and chagas' disease) in Argentina. *Entomol Vect* 1994 ; 1 : 69-78.
- Burkot TR, Dye C, Graves PM. An analysis of some factors determining the sporozoite rates, human blood indexes and biting rates of members of the *Anopheles punctulatus* complex in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 1989 ; 40 : 229-34.
- Butler D. What difference does a genome make? *Nature* 2002 ; 419 (6906) : 426-8.
- Butzer KW. *Environment and archaeology*, 2nd ed. London : Methuen, 1972.
- Butzer KW, Isaac G, Richardson JL, Washbourn-Kaman C. Radiocarbon dating of East African lake levels. *Science* 1972 ; 175 : 1069-76.
- Buxton PA. Rough notes: Anopheles mosquitoes and malaria in Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1944 ; 38 : 205-14.
- Bynum WF. An experiment that failed: malaria control at Mian Mir. *Parassitologia* 1994 ; 36 : 107-20.

- Cabrera BD, Ramos OL, Cruz IT. Malaria transmission by *Anopheles litoralis*, a salt-water breeder, in Pangutaran, Sulu, Republic of the Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1970 ; 1 : 193-204.
- Cabrera BD, Arambulo PV. Malaria in the Republic of the Philippines. *Acta Tropica* 1977 ; 34 : 265-79.
- Callot J, Rochedieu-Assenmacher V. Le paludisme en Alsace. *Rev Pathol Gen Comp* 1953 ; 53 : 1153-85.
- Camargo LM, Ferreira MU, Krieger H, de Camargo EP, da Silva LP. Unstable hypoendemic malaria in Rondonia (Western Amazon Region, Brazil): epidemic outbreaks and work-associated incidence in an agro-industrial rural settlement. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; 51 : 16-25.
- Camargo LM, dal Colletto GM, Ferreira MU, *et al*. Hypoendemic malaria in Rondonia (Brazil Western Amazon Region): seasonal variation and risk groups in an urban locality. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 55 : 32-8.
- Camargo LM, Noronha E, Villalobos, *et al*. The epidemiology of malaria in Rondonia (Western Amazon Region, Brazil): study of a riverine population. *Acta Tropica* 1999a ; 72 : 1-11.
- Camargo EP, Alves F, Pereira da Silva LH. Symptomless *Plasmodium vivax* infections in native Amazonians. *Lancet* 1999b ; 353 (9162) : 1415-6.
- Cambournac FJ. *Sôbre a epidemiologia do sezonismo em Portugal*. Lisboa : Soc Indust Tipografia, 1942 : 235 p.
- Cambournac FJ. Sur l'introduction et la transmission du *P. vivax* dans une zone de l'Afrique Occidentale. *Rev Portug Doencas Inf* 1981 ; 4 : 5-8.
- Cambournac FJ, Gandara AF, Pena AJ, Teixera WL. Subsidios para o inquerito malariologico em Angola. *An Inst Med Trop (Lisb)* 1955 ; 12 : 121-52.
- Cambournac FJ, Petrarca V, Coluzzi M. *Anopheles arabiensis* in the Cape Verde Archipelago. *Parassitologia* 1982 ; 24 : 265-7.
- Cambournac FJ, Santa Rita Vieira H, Coutinho MA, Soraes FA, Brito Soares A, Janz GJ. Note sur l'éradication du paludisme de l'île de Santiago (République du Cap Vert). *An Inst Hig Med Trop (Lisb)* 1984 ; 10 : 23-34.
- Cancrini G, Bartoloni A, Guglielmetti P, Roselli M, Pereira L. Malaria parasitological indices in the Cordillera Province, Santa Cruz Department, Bolivia. *Ann Trop Med Parasitol* 1992 ; 86 (3) : 217-23.
- Capellan SC, Delpech M. *Biologie moléculaire et médecine*. Paris : Flammarion, 1993 : 235 p.
- Caraballo A, Rodriguez-Acosta A. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarial drugs in Guyana area Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 61 (1) : 120-4.
- Cardoso MA, Ferreira MU, Camargo LM, Szarfarc SC. Anemia em populaçao de area endemica de malaria, Rondonia, Brasil. *Rev Saude Pub* 1992 ; 26 (3) : 161-6 .
- Carlson DG. *African fever. A study of British science, technology, and politics in West Africa, 1787-1864*. Canton, MA: Science History Publications, 1984 : 101 p.
- Carme B, Guillo du Bodan H, Molez JF, Trape JF. Étude rétrospective sur la mortalité de l'enfant de moins de 5 ans dans une zone rurale de la région de Brazzaville (RP Congo). *Bull Soc Pathol Exot* 1984 ; 77 : 104-14.
- Carme B, Venturin C. Le paludisme dans les Amériques. *Med Trop (Marseille)* 1999 ; 59 : 298-302.

- Carnevale P. Variations saisonnières d'une population d'*Anopheles nili* en République Populaire du Congo. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1974 ; 12 : 165-74.
- Carnevale P. *Le paludisme dans un village des environs de Brazzaville.* Université Paris Sud : Thèse Doctorat Sciences, 1979 : n° 2175.
- Carnevale P, Frezil JL, Bosseno MF, Le Pont F, Lancien J. Étude de l'agressivité d'*An. gambiae* A en fonction de l'âge et du sexe des sujets humains. *Bull Organ Mond Santé* 1978 ; 56 : 147-54.
- Carnevale P, Mouchet J. Le paludisme en zone de transmission continue en Région afrotropicale. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1980 ; 18 : 162-71.
- Carnevale P, Robert V, Molez JF, Baudon D. Épidémiologie générale : faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique Subsaharienne. *Études Méd* 1984 ; 3 : 123-33.
- Carnevale P, Bosseno MF, Zoulani A, Michel R, Molez JF. La dynamique de la transmission du paludisme humain en zone de savane herbeuse et de forêt dégradée des environs nord et sud de Brazzaville (République Populaire du Congo). *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1985 ; 23 : 95-115.
- Carnevale P, Robert V, Boudin C, *et al.* La lutte contre la paludisme par des moustiquaires imprégnées de pyréthrynoïdes au Burkina Faso. *Bull Soc Pathol Exot* 1988 ; 81 (5) : 832-46.
- Carnevale P, Mouchet J. *The role of livestock in vector borne disease epidemiology in Africa.* WHO/FAO/UNEP. Panel of Experts on Environmental Management for Vector Control. Rome, 10th annual meeting, 3-7 Sept. 1990 : 13 p.
- Carnevale P, Le Goff G, Toto JC, Robert V. *Anopheles nili* as the main vector of human malaria in villages of Southern Cameroon. *Med Vet Entomol* 1992 ; 6, 135-8.
- Carnevale P, Robert V, Le Goff G, *et al.* Données entomologiques sur le paludisme urbain en Afrique tropicale. *Cahiers Santé* 1993 ; 3 : 239-45.
- Carnevale P, Coosemans M. Some operational aspects of the use of personal protection methods against malaria at individual and community level. *Ann Soc Belg Med Trop* 1995 ; 75 : 81-103.
- Carnevale P, Guillet P, Robert V, *et al.* Diversity of malaria in ricefield growing areas of the Afrotropical Region. *Parassitologia* 1999 ; 41 : 273-6.
- Carr HP, Hill RB. A malaria survey of Cuba. *Am J Trop Med* 1942 ; 22 : 587-607.
- Carrara G, Petrarca V, Niang M, Coluzzi M. *Anopheles pharoensis* and transmission of *Plasmodium falciparum* in the Senegal river delta, West Africa. *Med Vet Entomol* 1990 ; 4 : 421-4.
- Carrasquilla G, Banguero M, Sanchez P, *et al.* Epidemiologic tools for malaria surveillance in an urban setting of low endemicity along the Colombian Pacific Coast. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; 62 (1) : 132-7.
- Carter R, Schofield L, Mendis K. HLA effects in malaria: increased parasite-killing immunity or reduced immunopathology? *Parasitol Today* 1992 ; 8 : 41-2 & 57.
- Carteron B, Morvan D, Rodhain F. Le problème de l'endémie paludisme dans la République de Djibouti. *Med Trop (Marseille)* 1978 ; 38 : 299-304.
- Carvajal H, de Herrera MA, Quintero J, Alzate A, Herrera S. *Anopheles neivai*: a vector of malaria in the Pacific lowlands of Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989 ; 83 (5) : 609.
- de Casa C, Isabel S. Malaria reinfestation on the Northern border of Argentina. *Geojournal* 1992 ; 26 (1) : 65-7.
- Cassaigne R, Bruaire M, Leger N. Paludisme autochtone. Cent ans après Laveran : le paludisme à Paris. I. Les victimes. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1980 ; 18 : 177-9.
- Castelli F, Cabona MG, Brunori A, Carosi G. Short report: imported mosquito: an uninvited guest. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; 50 : 548-9.
- Cavalie P, Mouchet J. Les campagnes expérimentales d'éradication du paludisme dans le nord de la République du Cameroun. Les vecteurs de l'épidémiologie du paludisme dans le Nord-Cameroun. *Med Trop (Marseille)* 1961 ; 21 : 847-69.
- Celli A. *Storia della malaria nell'Agro Romano.* Roma : Academia dei Lineei, 1925.
- Celsus AA. *De medicina* (trad. Spencer WG). London : Loeb Classical Library Heinemann, 1935.
- Chabasse D, Dumon H, Tounkara A, Maiga A, Ranque P. Indices paludométriques chez 938 enfants et adolescents en savane humide au Sud du Mali. *Bull Soc Pathol Exot* 1980 ; 73 : 254-8.
- Chadee DD, Le Maitre A, Tilluckdharry CC. An outbreak of *Plasmodium vivax* malaria in Trinidad, WI. *Ann Trop Med Parasitol* 1992 ; 86 : 583-90.
- Chadee DD, Kitron U. Spatial and temporal patterns of imported malaria cases and local transmission in Trinidad. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 61 (4) : 513-7.
- Chadli A, Kennou MF, Kooli J. Les campagnes d'éradication du paludisme en Tunisie : historique et situation actuelle. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1986 ; 63 : 35-50.
- Chadwick PR. The activity of some pyrethroids, DDT and Lindane in smoke for coils for biting inhibition, knock-down and kill of mosquitoes. *Bull Entomol Res* 1975 ; 65 : 97-107.
- Chand D. Malaria problem in Ethiopia. *Ethiopian Med J* 1965 ; 4 : 27-34.
- Chandler JA, Highton RB. The succession of mosquito species in rice fields in the Kisumu area of Kenya and their possible control. *Bull Entomol Res* 1975 ; 65 : 295-302.
- Chandler JA, Highton RB, Hill MN. Mosquitoes of the Kano plain, Kenya. Part I. Results of indoor collections in irrigated and non-irrigated areas using human bait and light-traps. *J Med Entomol* 1975 ; 12 : 504-10.
- Chandler JA, Highton RB, Hill MN. Mosquitoes of the Kano plain, Kenya. Part II. Results of outdoor collections in irrigated and non-irrigated areas using human and animal bait and light-traps. *J Med Entomol* 1976 ; 13 : 202-7.
- Chandrahas RK, Sharma VP. Malaria epidemic in Shahjahanpur, Uttar Pradesh. *Indian J Malariol* 1983 ; 20 : 163-6.
- Chandrahas RK, Jambulingam P, Sabesan S, Rajagopalan PK. Epidemiological aspects of malaria in Rameswaram Island (Tamil Nadu). *Indian J Med Res* 1984 ; 80 : 37-42.
- Chandramohan D, Setal P, Quigley M. Effect of misclassification of causes of death in verbal autopsy: can it be adjusted? *Int J Epidemiol* 2001 ; 30 : 509-14.
- Chandre F, Darrier F, Manga L, Akogbeto M, Faye O, Mouchet J, Guillet P. Status for pyrethroid resistance in *Anopheles gambiae s.l. Bull World Health Organ* 1999 ; 77 : 230-4.
- Chang TL, Watson RB, Chow CY. Notes on the seasonal prevalence of Anopheles mosquitoes in Southern Formosa. *Indian J Malariol* 1950 ; 4 : 281-93.
- Chapin G, Wasserstrom R. Agricultural production and malaria resurgence in Central America and India. *Nature* 1981 ; 293 : 181-5.
- Charles LJ. Observations on *Anopheles (Kerteszia) bellator* D and K in British Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 1959, 8 : 160-7.
- Charles LJ. Rapport OMS/MEI/551.12, 1960.
- Charlwood JD, Graves PM, Alpers MP. The ecology of the *Anopheles punctulatus* group of mosquitoes from Papua New Guinea: a review of recent work. *Papua New Guinea Med J* 1986 ; 29 : 19-26.
- Charlwood JD, Bryan JH. A mark-recapture experiment with the filariasis vector *Anopheles punctulatus* in Papua New Guinea. *Ann Trop Med Parasitol* 1987 ; 81 : 429-36.
- Charlwood JD, Graves PM. The effect of permethrin-impregnated bednets on a population of *An. farauti* in coastal Papua New Guinea. *Med Vet Entomol* 1987 ; 1 : 319-27.
- Chauvet G. Répartition et écologie du complexe *An. gambiae* à Madagascar. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1969 ; 7 : 235-75.
- Chaves SS, Rodrigues LC. An initial examination of the epidemiology of malaria in the state of Roraima in the Brazilian Amazon basin. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000 ; 42 (5) : 269-75.
- Chayabejara S, *et al. Investigation on malaria situation in Zambia.* WHO/AFR/MAL/139/1974a : 40 p.
- Chayabejara S, Sobti SK, Payne D. *Investigation on malaria situation in Malawi.* WHO/AFRO/MAL/137/1974b : 42 p.
- Chayabejara S, Sobti SK, Payne D, Braga F. *Malaria situation in Botswana.* WHO/AFR/MAL/144/1975 : 28 p.
- Chen YK, Ree HI, Hong HK, Chow CY. *Bionomics and vector efficiency of Anopheles sinensis in Korea.* WHO/MAL/67.633, 1967 : 11 p.
- Cheng H, Yang W, Kang W, Liu C. Large-scale spraying of bednets to control mosquito vectors and malaria in Sichuan, China. *Bull World Health Organ* 1995 ; 73 (3) : 321-8.
- Cheong WH, Warren M, Omar AH, Mahadevan S. *Anopheles balabacensis balabacensis* identified as vector of simian malaria in Malaysia. *Science* 1965 ; 150 : 1314-5.
- Chesnova LV. *Problems of general entomology.* Moscou : Nauka, 1974.
- Chin W, Contacos PG, Coatney GR, Kimball HR. A naturally acquired quotidian-type malaria in man transferable to monkeys. *Science* 1965 ; 149 : 865.
- Chinery WA. Effects of ecological changes on the malaria vectors *An. funestus* and the *Anopheles gambiae* complex of mosquitoes in Accra, Ghana. *J Trop Med Parasitol* 1984 ; 87 : 75-81.
- Chinery WA. Impact of rapid urbanisation on mosquitoes and their disease transmission potential in Accra, Ghana. *West Afr J Med Sci* 1995 ; 24 : 179-88.
- Chippaux JP, Akogbeto M, Massougbodji A, Adjagba J. Mesure de la parasitémie palustre et évaluation du seuil pathogène en région de forte transmission permanente. In : Robert V, *et al.*, eds. *Le paludisme en Afrique de l'Ouest.* Bondy : ORSTOM, 1991a : 55-65.

- Chippaux JP, Akogbeto M, Massougbodji A. Le paludisme urbain lagunaire : étude de la morbidité palustre dans un dispensaire périphérique de Cotonou (Bénin). In : Robert V, *et al.*, eds. *Le paludisme en Afrique de l'Ouest*. Bondy : ORSTOM, 1991b : 67-75.
- Chippaux JP, Schneider D, Aplogan A, Dyck JL, Berger J. Effets de la supplémentation en fer sur l'infection palustre. *Bull Soc Pathol Exot* 1991c ; 84 : 54-62.
- Chippaux JP, Massougbodji A, Ekoue S, Lanmasso T, Akogbeto M, Aguessi-Ahyi B. Note sur le passage transplacentaire de *P. falciparum* chez les parturientes non fébriles en région holo-endémique. *Bull Soc Pathol Exot* 1991d ; 84 : 458-64.
- Chippaux JP, Massougbodji A, Boulard JC, Akogbeto M. Étude de la morbidité palustre et de la gravité des accès pernicieux chez les porteurs du trait drépanocytaire. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1992a ; 40 : 240-5.
- Chippaux JP, Massougbodji A, Castel J, Akogbeto M, Zohoun I, Zohoun T. Parasitémies à *Plasmodium falciparum* ou *P. malariae* chez les porteurs du trait drépanocytaire dans différents biotopes du Bénin. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1992b ; 40 : 246-51.
- Chooi CK. Status of malaria vectors in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1985 ; 16 : 133-8.
- Choudhury DS, Ghosh SK. *Plasmodium falciparum* malaria in Haryana villages and a case report of Aphasia. *Indian J Malariol* 1982 ; 19 : 69-70.
- Choudhury DS, Malhotra MS, Shukla RP, Ghosh SK, Sharma VP. Resurgence of malaria in Gardapur PHC, District Nainital, Uttar Pradesh. *Indian J Malariol* 1983 ; 20 : 49-58.
- Choumara R. Notes sur le paludisme au Somaliland. *Riv Malariol* 1961 ; 40 : 9-34.
- Choumara R, Hamon J, Ricossé J, Bailly H, Adam JP. Le paludisme dans la zone pilote de Bobo-Dioulasso. *Cahiers ORSTOM* 1959 ; 1 : 1-125.
- Chow CY. *The bionomics of two important malaria vectors in China*. Proceedings 4th International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Washington, 1948, 1 : 861.
- Chow CY. Bionomics of malaria vectors in the Western Pacific region. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1970 ; 1 : 40-57.
- Chow CY, Watson RB, Chang TL. Natural infection of Anopheline mosquitoes with malaria parasites in Formosa. *Indian J Malariol* 1950 ; 4 : 295-300.
- Chown M. Satellite monitors Madagascar's shrinking rainforest. *New Scientist* 1990 ; 32 : 32.
- Christophers SR. *Malaria in the Punjab*. Scientific Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary Departements of the Government. Calcutta : Superintendent Government Printing, 1911 : New Series n° 46.
- Christophers SR. Malaria map of India. In : Hehir P, Milford H, eds. *Malaria in India*. London : Oxford University Press, 1927 .
- Christophers SR. Studies on the anopheline fauna of India. *Rec Mal Surv India* 1931 ; 2 : 305-32.
- Christophers SR. Endemic and epidemic prevalence. In : Boyd MF, ed. *Malariology*, vol. I. Philadelphia : WB Saunders, 1949 : 698-721.
- Christophers SR, Shortt HE. Malaria in Mesopotamia. *Indian J Med Res* 1921 ; 8 : 508-52.
- Church CJ, Atmosoedjono S, Bangs MJ. A review of Anopheline mosquitoes and Malaria Control strategy in Irian Jaya, Indonesia. *Bull Penelit Kesehat* 1996 ; 23 : 3-17.
- Ciuca M. Le paludisme en Roumanie de 1949 à 1955. *Bull Organ Mond Santé* 1956 ; 15 : 725-51.
- Clarke JL, Pradhan GD, Joshi GP, Fontaine RE. Assessment of the grain store as an unbaited outdoor shelter for mosquitoes of the *Anopheles gambiae* complex and *An. funestus* at Kisumu, Kenya. *J Med Entomol* 1980 ; 17 : 100-2.
- Clarke JK. *A note on blood digestion and egg development in An. merus in the Southern Mozambique*. WHO/MAL/69.686, 1969.
- Clements AN. *The biology of mosquitoes*. London : Chapman & Hall, 1992 : 509 p.
- Clyde DF. Malaria distribution in Tanganyika. Part I. *East Afr Med J* 1962 ; 39 : 528-35.
- Clyde DF. Malaria distribution in Tanganyika. Part VI. Western Tanzania. *East Afr Med J* 1965 ; 42 : 695-707.
- Clyde DF. *Malaria in Tanzania*. London : Oxford University Press, 1967 : 167 p.
- Clyde DF, Msangi AS. Malaria distribution in Tanganyika. Part II. Tanga region. *East Afr Med J* 1963 ; 40 : 71-82.
- Clyde DF, Mzoo FM. Malaria distribution in Tanganyika. Part III. The South-East. *East Afr Med J* 1964 ; 41 : 7-14.
- Clyde DF, Mluba S. Malaria distribution in Tanganyika. Part IV. Central Tanganyika. *East Afr Med J* 1964 ; 41 : 375-85.
- Clyde DF, Elibariki E. Malaria distribution in Tanganyika. Part V. The North. *East Afr Med J* 1965 ; 42 : 438-46.
- Coatney GR, Collins WE, McWarren W, Contacos PG. *The Primate malarias*. Washington : US Government Printing Office, 1971 : 366 p.
- Coene J. Malaria in urban and rural Kinshasa: the entomological input. *Med Vet Entomol* 1993 ; 7 : 127-37.
- Coetzee M, Hunt RH, Braack LE, Davidson G. Distribution of mosquitoes belonging to the *Anopheles gambiae* complex including malaria vectors, South of latitude 15°S. *S Afr J Med Sci* 1993 ; 89 : 227-31.
- Coetzee M, Estrada-Franco JG, Wunderlich CA, Hunt RH. Cytogenetic evidence for a species complex within *Anopheles pseudopunctipennis* Theobald (Diptera: Culicidae). *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 (4) : 649-53.
- Coetzee M, Craig M, Le Sueur D. Distribution of African malaria mosquitoes complex belonging to the *Anopheles gambiae* complex. *Parasitol Today* 2000 ; 16 : 74-7.
- Colbourne MJ, Edington GM. Mortality from malaria in Accra. *J Trop Med Hyg* 1954 ; 57 : 203-10.
- Colbourne MJ, Wright FN. Malaria in the Gold Coast. *West Afr J Med* 1955 ; 4 : 3-17 & 161-74.
- Colbourne MJ, Smith SA. *Problems of malaria in the Aden Protectorate*. WHO/MAL/442, 7 april 1964 : 70 p.
- Coleman PG, Goodman CA, Mills A. Rebound mortality and the cost-effectiveness of malaria control: potential impact of increased mortality in late childhood following the introduction of insecticide treated nets. *Trop Med Int Health* 1999 ; 4 : 175-86.
- Collins FH, Porter CH, Cope SE. Comparison of rDNA and mtDNA in the sibling species of *Anopheles freeborni* and *An. hermsi*. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 42 (5) : 417-23.
- Collins RT, Jung RK, Anoez H, Sutrisno RH, Putut D. *A study on the coastal malaria vectors, Anopheles sundaicus and An. subpictus in South Sulawesi, Indonesia*. WHO/VBC/79.913, 1979 : 12 p.
- Collins RT, Beljaev AE, Pattanayak S, Agarwala RS. Studies on malaria transmission in Orissa state, India,1981 through 1986. II. Observations on the Anopheles fauna. *J Commun Dis* 1990 ; 22 : 191-204.
- Collins WE, Contracos PG. Immunization of monkeys against *Plasmodium cynomolgi* by X-irradiated sporozoites. *Nat New Biol* 1972 ; 236 : 176-7.
- Coluzzi M. Advances in the study of Afrotropical malaria vectors. *Parassitologia* 1993 ; 35 (suppl.) : 23-9.
- Coluzzi M, Sabatini A, Petrarca V, Di Deco MA. Chromosomal differentiation and adaptation to human environments in the *Anopheles gambiae* complex. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979 ; 73 : 483-97.
- Coluzzi M, Petrarca V, Di Deco MA. Chromosomal inversion integration and incipient speciation in *Anopheles gambiae*. *Boll Zool* 1985 ; 52 : 45-63.
- Combemale P, Deruaz D, Villanova D, Guillaumont P. Les insectifuges ou les répellents. *Ann Dermatol Venereol* 1992 ; 119 (5) : 411-34.
- Conlon CP, Berendt AR, Dawson K, Peto TE. Runway malaria. *Lancet* 1990 ; 335 : 472-3.
- Conn J, Puertas YR, Seawright JA. A new cytotype of *Anopheles nuneztovari* from Western Venezuela and Columbia. *J Am Mosq Control Assoc* 1993 ; 9 (3) : 294-301.
- Conn JE, Wilkerson RC, Segura MN, *et al.* Emergence of a new neotropical malaria vector facilitated by human migration and changes in land use. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; 66 (1) : 18-22.
- Consolim J, Luz E, Pellegrini NJ, Torres PB. The *Anopheles darlingi* Root 1926 and malaria in the Itaipu Lake Parana Brazil, a revision. *Arq Biol Tecnol (Curitiba, Brazil)* 1991 ; 34 (2) : 263-86.
- Coosemans M. Comparaison de l'endémie malarienne dans une zone de riziculture et dans une zone de culture du coton dans la plaine de la Rusizi, Burundi. *Ann Soc Belg Med Trop* 1985 ; 65 (suppl. 2) : 187-200.
- Coosemans M. Recherche épidémiologique dans un foyer de paludisme peu stable en Afrique Centrale. *Mem Acad R Sc OM* 1989 ; 23 (fasc. 3) : 62 p.
- Coosemans M. Développement d'une stratégie de lutte contre le paludisme dans une région rizicole au Burundi. *Bull Mem Acad R Med Belge* 1991 ; 146 (1-2) : 157-65.
- Coosemans M, Wery M, Storme B, Hendrix L, Mfisi B. Épidémiologie du paludisme dans la plaine de la Rusizi, Burundi. *Ann Soc Belg Med Trop* 1984 ; 64 : 135-58.
- Coosemans M, Barutwanayo M. Malaria control by antivectorial measures in a zone of chloroquine-resistant malaria: a successful programme in a rice growing area of the Rusizi Valley, Burundi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989 ; 83 (suppl.) : 97-8.
- Coosemans M, Petrarca V, Barutwanayo M, Coluzzi M. Species of the *An. gambiae* complex and chromosomal polymorphism in a rice-growing area of the Rusizi Valley, Burundi. *Parassitologia* 1989 ; 31 : 113-22.

- Coosemans M, Wery M, Mouchet J, Carnevale P. Transmission factors in malaria epidemiology and control in Africa. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992 ; 87 (suppl. 3) : 385-91.
- Coosemans M, Carnevale P. Malaria vector control: a critical review on chemical methods and insecticides. *Ann Soc Belg Med Trop* 1995 ; 75 (1) : 13-31.
- Coosemans M, Smits A, Roelants P. Intraspecific isozyme polymorphism of *Anopheles gambiae* in relation to environment, behavior and malaria transmission in Southwestern Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 58 : 70-4.
- Coosemans M, Guillet P. La protection du voyageur contre les piqûres de moustiques. *Med Mal Infect* 1999 ; 29 (suppl. 3) : 390-6.
- Coppens Y, Picq P. *À l'origine de l'humanité*. Paris : Fayard, 2001 (2 vol.).
- Cormier-Salem MC. *Rivières du Sud. Sociétés et mangroves ouest-africaines*. Paris : IRD, 1999 : 416 p.
- Cornevin E. *Histoire des peuples de l'Afrique Noire*. Paris : Berger Levrault, 1963 : 715 p.
- Cornille-Brogger R, Mathews HM, Storey J, Ashkar TS, Brogger S, Molineaux L. Changing patterns in the humoral immune response to malaria before, during and after the application of control measures: a longitudinal study in the West African savannah. *Bull World Health Organ* 1978 ; 56 : 579-600.
- Correa, Renato R. Da infeção natural, pela Plasmodiose malarica ; do *Anopheles (Kerteszia) cruzi* DK, 1908. *Folia Clin Biol* 1943, 15 : 23.
- Costantini C, Sagnon N, Ilboudo-Sanogo E, Coluzzi M, Boccolini D. Chromosomal and bionomic heterogeneities suggest incipient speciation in *An. funestus* from Burkina Faso. *Parassitologia* 1999 ; 41 : 595-611.
- Cot M, Garde X, Miailhes P, Louis JP, Carnevale P, Louis FJ. Paludisme en zone d'altitude : résultats d'une enquête à Dschang (Ouest Cameroun). *Bull Liaison OCEAC* 1992 ; 100 : 9-13.
- Cot M, Le Hesran JY, Miailhes P, Esveld M, Etya'ale D, Breart G. Increase of birth weight following chloroquine chemoprophylaxis during the first pregnancy. Results of a randomized trial in Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; 53 : 581-5.
- Coulibaly CO, Guigemde RT, Lamizana L, Ouedraogo JB, Dabiret E. La part du paludisme dans les affections fébriles en milieu urbain de Ouagadougou, Burkina Faso. *Ann Soc Belg Med Trop* 1991 ; 71 : 5-16.
- Courtois D, Mouchet J. Étude des populations de Culicidés dans le Territoire Français des Afars et des Issas. *Med Trop (Marseille)* 1970 ; 30 : 837-46.
- Coutinho AG. Malaria patterns in North East Swaziland. *S Afr J Epidemiol Infect* 1994 ; 9 : 108-11.
- Coutinho JO, Rachou R, Ferreira M. Considerações em torno de uma inspecção preliminar de malaria em zona de alta endemicidade no Estado de Santa Catarina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1944 ; 41 : 1.
- Covell G. Notes on the distribution, breeding places, adult habits and relation to malaria of the anopheline mosquitoes of India and the Far East. *J Malaria Inst India* 1944 ; 5 : 399-434.
- Cox FE. Malarial immunity. Indonesian and Sudanese style. *Nature* 1984 ; 309 : 402-3.
- Cox JH, Mouchet J, Bradley DJ. Determinants of malaria in Sub-Saharan Africa. In : Casman E, Dowlatabi H, eds. *The contextual determinants of malaria*. Washingon : Ressources for the Future Press, 2002 : 167-86.
- Coz J. Mission d'études entomologiques dans le sud-ouest de Madagascar. *Arch Serv Anti Palu Madagascar* 1961 ; 15 : 14.
- Coz J. Contribution à l'étude du complexe *An. gambiae*. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1973a ; 11 : 3-31.
- Coz J. Contribution à la biologie du complexe *An. gambiae* en Afrique Occidentale. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1973b ; 11 : 33-40.
- Coz J, Hamon J, Sales S, *et al.* Études entomologiques sur la transmission du paludisme humain dans une zone de forêt humide dense dans la région de Sassandra, Côte d'Ivoire. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1966, 4 : 13-42.
- Coz J, Picq JJ. Étude en laboratoire de la réceptivité à *Laverania falcipara* d'*An. gambiae* A et d'*An. gambiae* B. *Bull Soc Pathol Exot* 1972 ; 65 : 668-75.
- Crees MJ. Biting activity of mosquitoes and malarial incidences in the South East lowveld of Zimbabwe. *Trans Zimbabwe Sc Assoc* 1996 ; 70 : 21-7.
- Crook S, Cuamba N, Theron D. Inquerito preliminario sobre a distribuicao geograficas da especies do complexo *gambiae* en Moçambique. *Rev Med Moçambique* 1994 ; 5 (suppl. 1) : 5-6.
- Crook SE, Baptista A. The effect of permethrin-impregnated wall-curtain on malaria transmission and morbidity in the suburbs of Maputo, Mozambique. *Trop Geogr Med* 1995 ; 47 (2): 64-7.
- Cross JH, Clarke MD, Irving GS, *et al.* Intestinal parasites and malaria in Margolembo, Luwu Regency, South Sulawesi, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1972 ; 3 : 587-93.
- Cross JH, Clarke MD, Carney WP, *et al.* Parasitology survey in the Palu Valley, Central Sulawesi, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975 ; 6 : 366-75.
- Cross JH, Clarke MD, Cole WC, *et al.* Parasitic infections in humans in West Kalimantan (Borneo). *Trop Geogr Med* 1976 ; 28 : 121-30.
- Crowe S. Malaria outbreak hits refugees in Tanzania. *Lancet* 1997 ; 350 : 41.
- da Cruz Ferreira FS, Pinto AR, Lehmann de Almeida C. Alguns dados sobre a biologia do *An. gambiae* da cidade de Bissau e arredores. *An Inst Med Trop (Lisb)* 1948 ; 5 : 223-50.
- Curtis CF. Fact and fiction in mosquito attraction and repulsion. *Parasitol Today* 1986 ; 2 : 316-8.
- Curtis CF, White GB. *Plasmodium falciparum* transmission in England: entomological and epidemiological data relative to cases in 1983. *J Trop Med Hyg* 1984 ; 87 : 101-14.
- Curtis CF, *et al. Appropriate technology in vector control*. Boca Raton : CRC Press, 1990 : 45 p.

- Daggy RH. Malaria in Oases of Eastern Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 1959 ; 8 : 223-91.
- Danis M, Mouchet J. *Paludisme*. Paris : Ellipses/AUPELF, 1991 : 240 p.
- Danis M, Mouchet J, Giacomini T, Guillet P, Legros F, Belkaid M. Paludisme autochtone et introduit en Europe. *Med Mal Infect* 1996 ; 26 : 393-6.
- Danis M. Legros F. *Paludisme d'importation. Données épidémiologiques 1999 et 2000*. Paris : Centre national de référence pour les maladies d'importation, 2002.
- Dansgaard W, Tauber H. Glacier oxygen-18 content and Pleistocene ocean temperatures. *Science* 1969 ; 166 : 499-502.
- Dansgaard W, Oeschger H. Past environmental long-term records from the Arctic. In : Oeschger H, Langwau, eds. *The environmental record in glaciers and ice sheets*. New York : John Wiley and Sons, 1989 : 287-318.
- Dansgaard W, Johnsen SJ, Clausen HB, *et al.* Evidence for general instability of past climate from a 250-kyr ice-core record. *Nature* 1993 ; 364 : 218-20.
- Darriet F, Guillet P, Nguessan R, *et al.* Impact de la résistance d'*Anopheles gambiae s.s.* à la perméthrine et à la deltaméthrine sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées. *Med Trop (Marseille)* 1998 ; 58 : 349-54.
- Darsie RF, Cagampang-Ramos A, Kalaw F. The experimental infection of *An. litoralis* from Luzon Island, Philippines, by *P. vivax*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1978 ; 9 : 445.
- Darsie RF, Ward RA. Identification and geographical distribution of the mosquitoes of North America, North of Mexico. *Mosq Syst* 1981 ; 1 (suppl.) : 1-313.
- Daruty de Grandpre A, d'Emmery de Charmoy D. *Les moustiques : anatomie, biologie, rôle dans la propagation de la malaria et de la filariose*. Port Louis : The Planters and Commercial Gazette, 1900 : 59 p.
- Das LK, Mohapatra SS, Jambulingam P, Gunasekaran K, Pani SK, Das PK. Malaria and other common ailments among Upper Bonda tribals in Koraput District, Orissa. *Indian J Med Res* 1989 ; 89 : 334-9.
- Das PK, Reuben R, Batra CP. Urban malaria and its vectors in Salem (Tamil Nadu): natural and induced infection with human plasmodia in mosquitoes. *Indian J Med Res* 1979 ; 69 : 403-11.
- Das PK, Das LK, Parida SK, Patra KP, Jambulingam P. Lambdacyhalothrin treated bed nets as an alternative method of malaria control in tribal villages of Koraput District, Orissa State, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993 ; 24 (3) : 513-21.
- Das SC, Bhuyan M, Baruah I. Active malaria transmission in South Mizoram. *Indian J Malariol* 1990 ; 27 : 111-7.
- Dash AP, Bendle MS, Das AK, Das M, Dwivedi SR. Role of *Anopheles annularis* as a vector in the Inland of Orissa. *J Commun Dis* 1982 ; 14 : 224.
- Daskova NG, Rasnicyn SP. Review of data on susceptibility of mosquitos in USSR to imported strains of malaria parasites. *Bull World Health Organ* 1982 ; 60 (6) : 893-7.
- Davidson G. Further studies of the basic factors concerned in the transmission of malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955 ; 49 : 339-50.
- Davidson G. *Anopheles gambiae* complex. *Nature* 1962 ; 196 : 907.
- Davidson G. *Likely contacts between insecticides and arthropods of medical importance*. Proceedings of an International Workshop on Resistance to insecticides used in public health and agriculture, Colombo, 26-28 Feb. 1982. Sri Lanka Colombo : National Science Council of Sri Lanka, 1982 : 122-9.

- Davidson G, Draper CC. Field studies of some of the basic factors concerned in the transmission of malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1953 ; 47 : 522-35.
- Davidson G, Sawyer B. Proceedings: Carbamate and organophosphate resistance in *Anopheles albimanus*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1975 ; 69 (4) : 431.
- Davies CR, Ayres JM, Dyes C, Deane LM. Malaria infection rates of Amazonian primates increase with body weight and group size. *Function Ecol* 1991 ; 5 (5) : 655-62.
- Deane LM, Deane MP, Ferreira Neto J. Studies on transmission of simian malaria and report of a natural infection of man with *Plasmodium simium* in Brazil. *Bull World Health Organ* 1966 ; 35 : 805-8.
- Deane LM, Ferreira Neto JA, Lima MM. The vertical dispersion of *An. (Kerteszia) cruzi* in a forest in Southern Brazil suggests that human cases of malaria of simian origin might be expected. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1984 ; 79 (4) : 461-3.
- Delacollette C, Van der Stuyft P, Molima K, Delacollette-Lebrun C, Wery M. Étude de la mortalité globale et de la mortalité liée au paludisme dans le Kivu montagneux, Zaïre. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1989 ; 37 : 161-6.
- Delacollette C, Van der Stuyft P, Molima K, Hendrix L, Wery M. Indices paludométriques selon l'âge et selon les saisons dans la zone de santé de Katana au Kivu montagneux, Zaïre. *Ann Soc Belg Med Trop* 1990a ; 70 : 263-8.
- Delacollette C, Barutwanayo M, Mpitabakana P. Épidémiologie du paludisme au Burundi. *Med Afr Noire* 1990b ; 37 : 718-21.
- Delacollette C, Taelman H, Wery M. An etiologic study of hemoglobinuria and blackwater fever in the Kivu mountains, Zaire. *Ann Soc Belg Med Trop* 1995 ; 75 : 51-63.
- Delfini LF. *Malaria in Swaziland*. WHO/AFR/MAL/121/2, 2 May 1972 : 24 p.
- Delfini LF. *Report on a visit to Bahrain*, 29 Jan./4 Feb. 1977. WHO/EMRO/1977.
- Delfini LF. *Malaria control in Yemen*, 14 Sept./25 Nov. 1985. WHO/EM/ MAL/212.E 1986.
- Delfini LF. *On a mission to the Sultanate of Oman malaria control Program*, 16 Oct./14 Nov. 1987. WHO/EMRO/1987.
- Delorme DR, Wirtz RA, Loong KP, Lewis GE. Identification of sporozoïtes in *Anopheles maculatus* from Malaysia by Enzyme–linked immunosorbent assays. *Trop Biomed* 1989 ; 6 : 21-6.
- Delteil A. Considérations sur le climat et la salubrité à la Réunion. *Arch Med Nav* 1881 ; 36 : 5-45.
- Dempster IE. *Notes on the application of the test of organic disease of the spleen as an easy and certain method of detecting malarious localities in hot climate, 1848*. Reprinted in Rec Mal Surv India 1969.
- Denis MB, Meek SR. Malaria in Cambodia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992 ; 23 (suppl. 4) : 23-8.
- Desowitz RS, Spark RA. Malaria in the Maprik area of the Sepik region, Papua New Guinea : 1957-1984. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987 ; 81 : 175-6.
- Detinova TS. Age grouping methods in diptera of medical importance with special reference to some vectors of malaria. *Série des Monographies OMS*. 1962 : n° 47 : 216 p.
- Dev V. *Anopheles minimus*: its bionomics and role in the transmission of malaria in Assam, India. *Bull World Health Organ* 1996 ; 74 : 61-6.
- Develoux M, Chegou A, Prual A, Olivar M. Malaria in the oasis of Bilma, Republic of Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ; 88 : 644.
- Dewit I, Coosemans M, Srikrishnaraj K, Wery M. Population dynamics of anophelines in a malathion treated village in the intermediate zone of Sri Lanka. *Ann Soc Belg Med Trop* 1994 ; 74 : 93-103.
- Dhir SL, Rahim A. Malaria and its control in Afghanistan (1950-54). *Indian J Malariol* 1957, 11 : 73-101.
- Dia A, Lochouarn L, Boccolini D, Costantini C, Fontenille D. Spatial and temporal variations of the chromosomal inversion polymorphism of *Anopheles funestus* in Senegal. *Parasite* 2000 ; 7 : 179-84.
- Diallo DA, Habluetzel A, Cuzin-Ouattara N, *et al*. Widespread distribution of insecticide impregnated curtains reduces child mortality, prevalence and intensity of malaria infection and malaria transmission in rural Burkina Faso. *Parassitologia* 1999 ; 41 : 377-81.
- Diallo S, Ndir O, Faye O, *et al*. Le paludisme dans le district sanitaire Sud de Dakar (Sénégal). 1. Parasitémie et accès paludéens. *Bull Soc Pathol Exot* 1998a ; 91 : 208-13.
- Diallo S, Konate L, Faye O, *et al*. Le paludisme dans le district sanitaire Sud de Dakar (Sénégal). 2. Données entomologiques. *Bull Soc Pathol Exot* 1998b ; 91 : 259-63.
- Diatta M, Spiegel A, Lochouarn L, Fontenille D. Similar feeding preferences of *An. gambiae* and *An. arabiensis* in Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 270-2.
- Diemkouma. *Prospection au Niger*. Centre Muraz de Bobo-Dioulasso, OCCGE, 1968 : 24 p.
- Diop A, Molez JF, Fontenille D, *et al*. Rôle d'*Anopheles melas* Theobald (1903) dans la transmission du paludisme dans la mangrove du Saloum (Sénégal). *Parasite* 2002 ; 9 : 239-46.
- Dissanaike AS, Nelson P, Garnham PC. *Plasmodium simiovale sp. nov*, a new simian malaria parasite from Ceylon. *Ceylon J Med Sci* 1965 ; 14 : 27-32.
- Dixon KE, Roberts DR, Llewellyn CH. Contribuicao ao estudo epidemiologico da malaria em trecho da Rodovia Transamazonica, Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1979 , 21 : 287-92.
- Djimde A, Doumbo OK, Cortese JF, *et al*. A molecular marker for chloroquine-resistant *falciparum malaria*. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 299-302.
- Doannio JM, Dossou-Yovo J, Diarassouba S, *et al*. La dynamique de la transmission du paludisme à Kafiné, un village rizicole en zone de savane de Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2002 ; 95 : 11-6.
- Dobson A, Carper R. Biodiversity, health and climatic change. *Lancet* 1993 ; 342 : 1096-9.
- Doby JM, Guigen C. À propos des deux cas « Bretons » de paludisme autochtone, en réalité premiers cas français de paludisme d'aérodrome. *Bull Soc Pathol Exot* 1981 ; 74 : 398-405.
- Dolan G, ter Kuile FO, Jacoutot V, *et al*. Bed nets for the prevention of malaria and anaemia in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87 : 620-6.
- Dong-Xueshu, *et al*. Studies on geographical distribution, ecology and habits, role in malaria transmission and method of control of *Anopheles kunmingensis*. *Zoologic Res* 1990 ; 11 : 317-23.
- Donnelly MJ, Cuamba N, Charlwood JD, Collins FH, Townson H. Population structure in the malaria vector *An. arabiensis* Patton in East Africa. *Heredity* 1999 ; 83 : 408-17.
- Donnelly MJ, Townson H. Evidence for extensive genetic differentiation among populations of the malaria vector *Anopheles arabiensis* in Eastern Africa. *Insect Molec Biol* 2000 ; 9 : 357-67.
- Dossou-Yovo J, Doannio JM, Riviere F, Chauvancy G. Malaria in Côte d'Ivoire wet savannah region: the entomological input. *Trop Med Parasitol* 1995 ; 46 : 263-9.
- Dossou-Yovo J, Doannio JM, Diarrassouba S, Chauvancy G. L'impact de l'aménagement des rizières dans la transmission du paludisme dans la ville de Bouaké (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot* 1998a ; 91 : 327-33.
- Dossou-Yovo J, Ouattara A, Doannio JM, Diarrassouba S, Chauvancy G. Enquêtes paludométriques en zone de savane humide de Côte d'Ivoire. *Med Trop (Marseille)* 1998b ; 58 : 51-6.
- Dossou-Yovo J, Diarrassouba S, Doannio J, Darriet F, Carnevale P. Le cycle d'agressivité d'*An. gambiae s.s.* à l'intérieur des maisons et la transmission du paludisme dans la région de Bouaké (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot* 1999 ; 92 : 198-200.
- Doumbo O, Sangare O, Toure Y. Le paludisme dans le Sahel : l'exemple du Mali. In : *Maladies tropicales transmissibles*. Paris : John Libbey Eurotext, 1989 : 11-32.
- Doumbo O, Koita O, Traore SF, *et al*. Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le Sahara malien. *Med Afr Noire* 1999 ; 38 : 103-9.
- Doury P. Le Hoggar, étude médicale. *Arch Inst Pasteur Algérie* 1959 ; 37 : 104-64.
- Dowling MA. *Malaria eradication. Scheme of Mauritius, preliminary report, 21st Dec. 1948*. Port Louis : JE Felix, Acting Government Printer, 1949 : 22 p.
- Dowling MA. Malaria control in Mauritius. *Br Med J* 1952 ; 9 août : 339.
- Dowling MA. Control of malaria in Mauritius. Eradication of *Anopheles funestus* and *Aedes aegypti*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1953 ; 47 : 177-98.
- Downs WG, Pittendrigh CS. Bromeliad malaria in Trinidad. British West Indies. *Am J Trop Med* 1946 ; 26 : 47-66.
- Downs WG, Pittendrigh CS. Malaria transmitted by Bromeliad-breeding anophelines. In : Boyd MF, ed. *Malariology*, vol. I. Philadelphia : WB Saunders, 1949 : 736-48.
- Draper CC, Smith A. Malaria in the Pare Area of North East Tanganyika. Part I. Epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1957 ; 51 : 137-51.
- Draper CC, Smith A. Malaria in the Pare Area of North East Tanganyika. Part II. Effects of three years of spraying of huts with dieldrin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1960 ; 54 : 342-57.
- Draper CC, Lelijveld JL, Matola YG, White GB. Malaria in the Pare area of Tanzania. IV. Malaria in the human population 11 years after the suspension of residual insecticide spraying with special reference to the serological findings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972 ; 66 : 905-12 .

- Dukeen MY, Omer SM. Ecology of the malaria vector *An. arabiensis* by the Nile in Northern Sudan. *Bull Entomol Res* 1986 ; 76 : 451-67.
- Dupasquier I. *Contribution à l'étude immunopathologique des accès palustres à Plasmodium falciparum.* Thèse Médecine. Paris (Bichat), 1980.
- Duren A. *Essai d'étude d'ensemble du paludisme au Congo Belge.* Mémoires de l'Institut Royal Colonial Belge, Section des Sciences Naturelles et Médicales, 1937 : 86 p.
- Duren AN. Essai d'étude sur l'importance du paludisme dans la mortalité au Congo Belge. *Ann Soc Belg Med Trop* 1951 ; 31 : 129-47.
- Durrheim DN, Braack LE, Waner S, Gammon S. Risk of malaria in visitors to the Kruger National Park, South Africa. *J Travel Med* 1998 ; 5 : 173-7.
- Durrheim DN, Frieremans S, Kruger P, Mabuza A, de Bryun JC. Confidential inquiry into malaria deaths. *Bull World Health Organ* 1999 ; 77 : 263-6.
- Dutt AK, Akhtar R, Dutta HM. Malaria in India with particular reference to two West Central States. *Soc Sci Med* 1980 ; 14D (3) : 317-30.
- Dutta HM, Dutt AK, Vishnukumari G. The resurgence of malaria in Tamil Nadu. *Soc Sci Med* 1979 ; 13D (3) : 191-4.
- Dutta P, Baruah .D. Incrimination of *Anopheles minimus* Theobald as a vector of malaria in Arunachal Pradesh. *Indian J Malariol* 1987 ; 24 (2) : 159-62.
- Dutta P, Bhattacharyya DR. Malaria survey in some parts of Namsang Circle of Tirap District, Arunachal Pradesh. *J Commun Dis* 1990 ; 22 : 92-7.
- Dutta P, Bhattacharyya DR, Khan SA, Sharma CK, Mahanta J. Feeding patterns of *Anopheles dirus*, the major vector of forest malaria in North East India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996 ; 27 : 378-81.
- Duverseau YT, Jean-Francois V, Benitez. *Formation pour la prévention de la malaria : diagnostic de la malaria.* PAHO/HAI/89/023, 1989.

- Edirisinghe JS. Historical references to malaria in Sri Lanka and some notable episodes up to present time. *Ceylon Med J* 1988 ; 33 : 110-7.
- Edrissian GH, Naimi F, Afshar A. Seroepidemiological study of *P. vivax* malaria with suspected long incubation in Iran. *Iranian J Public Health* 1976 ; 5 : 198-206.
- Ekanem EE, Asindi AA, Okoi OU. Community-based surveillance of paediatric deaths in Cross River State, Nigeria. *Trop Geogr Med* 1994 ; 46 : 305-8.
- Eldin de Pecoulas P, Basco LK, Wilson CM, Le Bras J, Mazabraud A. Molecular characterisation of airport malaria. *J Travel Med* 1996 ; 3 : 179-81.
- El Gaddal AA, Haridi AA, Hassan FT, Hussein H. Malaria control in Gezira-Managil irrigated scheme of the Sudan. *J Trop Med Hyg* 1985 ; 88 : 153-9.
- El-Hazmi MA, Warsy AS, Al-Swailem AR, Al-Swailem AM, Bahakim HM. Sickle cell gene in the population of Saudi Arabia. *Hemoglobin* 1996 ; 20 : 187-98.
- Elias M. Larval habitat of *Anopheles philippinensis*: a vector of malaria in Bangladesh. *Bull World Health Organ* 1996 ; 74 : 447-50.
- Elias M, Rahman AJ, Begum AJ, Mobarak A, Chowdhury AR. The ecology of malaria carrying mosquito *Anopheles philippinensis* and its relation to malaria in Bangladesh. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1983 ; 13 : 15-28.
- Elissa N, Mouchet J, Rivière F, Meunier JY, Yao K. Resistance of *Anopheles gambiae* to pyrethroids in Ivory Coast. *Ann Soc Belg Med Trop* 1993 ; 73 : 291-4.
- Elissa N, Mouchet J, Rivière F, Meunier JY, Yao K. Sensibilité d'*An. gambiae* aux insecticides en Côte d'Ivoire. *Cahiers Santé* 1994 ; 4 : 95-9.
- Elissa N, Karch S, Bureau P, *et al.* Malaria transmission in a region of savannah-forest mosaic, Haut Ogooue, Gabon. *J Am Mosq Control Assoc* 1999 ; 15 : 15-23.
- Elliott R. The influence of vector behavior on malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg* 1972 ; 21 : 755-63.
- El Said S, Beier JC, Kenawy MA, Morsy ZS, Merdan AI. *Anopheles* population dynamics in two malaria endemic villages in Faiyum Governorate, Egypt. *J Am Mosq Control Assoc* 1986 ; 2 : 158-63.
- El Sayed BB, Arnot DE, Mukhtar MM, *et al.* A study of the urban malaria transmission problem in Khartoum. *Acta Tropica* 2000 ; 75 : 163-71.
- Engelbrecht F, Togel E, Beck HP, Enwezor F, Oettli A, Felger I. Analysis of *P. falciparum* infections in a village community in Northern Nigeria: determination of msp2 genotypes and parasite-specific IgG responses. *Acta Tropica* 2000 ; 74 : 63-71.
- Escudié A, Hamon J, Godin J. Le paludisme et l'importance de sa transmission dans la région de Man, République de Côte d'Ivoire. *Riv Malariol* 1962 ; 41 : 9-28.
- Etchegorry G, Matthys F, Galinski M, White NJ, Nosten F. Malaria epidemic in Burundi. *Lancet* 2001 ; 357 (9261) : 1046.
- Ettling MB, Shepard DS. Economic cost of malaria in Rwanda. *Trop Med Parasitol* 1991 ; 42 : 214-8.
- Eyles DE, Wharton RH, Cheong WH, Warren MW. Studies on malaria and *An. balabacensis* in Cambodia. *Bull World Health Organ* 1964 ; 30 : 7-21.
- Eyraud M, *et al. Rapport sur une mission en Guinée.* Rapport Centre Muraz, OCCGE, Bobo-Dioulasso, 1963.

- Fall M, Sarr M, Ndiaye O, *et al.* Expérience hospitalière du paludisme grave de l'enfant. À propos d'une étude réalisée à l'hôpital d'enfants Albert Royer du CHU de Dakar. *Afrique Méd* 1992 ; 301 : 64-7.
- Fandeur T, Volney B, Peneau C, de Thoisy B. Monkeys of the rainforest in French Guiana are natural reservoirs for *P. brasilianum*/*P. malariae* malaria. *Parasitology* 2000 ; 120 : 11-21.
- FAO, UNEP, WHO. Disposal of bulk quantities of obsolete pesticides in developing countries. Provisional technical guide. *FAO Pesticide Disposal series (Rome)* 1996 ; 4.
- Faran ME. Mosquito studies (*Diptera : Culicidae*) XXXIV. A revision of the *albimanus* section of the subgenus *Nyssorhynchus* of *Anopheles*. *Contrib Am Entomol Inst* 1980 ; 15 (7) : 215 p.
- Farid MA. Malaria infection in *Anopheles sergenti* in Egypt. *Riv Malariol* 1940 ; 19 : 159-61.
- Farid MA. Ineffectiveness of DDT residual spraying in stopping malaria transmission in the Jordan Valley. *Bull World Health Organ* 1954 ; 11 : 765-83.
- Farid MA. The implications of *Anopheles sergenti* for malaria eradication programmes East of the Mediterranean. *Bull World Health Organ* 1956 ; 15 : 821-8.
- Farid MA. *Assigment report Malaria Eradication Program, Pakistan.* WHOEM/MAL/125, Jul. 1974.
- Farid MA. *Rapport OMS*, 1984.
- Farid MA, Nasir AS, Benthein. *WHO malaria survey team Sultanate of Oman*, 13 April/8 June 1973. WHO/EM/MAL/118, Oct. 1973 : 57 p.
- Farinaud ME. La lutte contre le paludisme dans les colonies françaises. *Ann Med Pharma Col* 1935 ; 33 : 96.
- Farinaud E, Prost P. Recherches sur les modalités de l'impaludation en milieu Moï et en milieu Annamite. *Bull Soc Pathol Exot* 1939 ; 32 : 762-9.
- Faust EC. Malaria incidence in North America. In : Boyd MF, ed. *Malariology*, vol. 1. Philadelphia : WB Saunders, 1949 : 749-63.
- Favia G, della Torre A, Bagayoko M, *et al.* Molecular identification of sympatric chromosomal forms of *Anopheles gambiae* and further evidence of their reproductive isolation. *Insect Mol Biol* 1997 ; 6 : 377-83.
- Favia G, Lanfrancotti A, Spanos L, Siden-Kiamos I, Louis C. Molecular characterization of ribosomal DNA polymorphisms discriminating chromosomal forms of *Anopheles gambiae s.s. Insect Mol Biol* 2001 ; 10 (1): 19-23.
- Favre VV. *Study of malaria in Russia from the public health angle.* Kharkov, 1903.
- Faye O, Fontenille D, Herve JP, Diack PA, Diallo S, Mouchet J. Le paludisme en zone sahélienne du Sénégal. I. Données entomologiques sur la transmission. *Ann Soc Belg Med Trop* 1993a ; 73 : 21-30.
- Faye O, Gaye O, Herve JP, Diack PA, Diallo S. Le paludisme en zone sahélienne du Sénégal. *Ann Soc Belg Med Trop* 1993b ; 73 : 31-6.
- Faye O, Gaye O, Faye O, Diallo S. La transmission du paludisme dans des villages proches et éloignés de la mangrove en zone soudanienne, Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot* 1994 ; 87 : 157-63.
- Faye O, Gaye O, Fontenille D, *et al.* La sécheresse et la baisse du paludisme dans les Niayes, Sénégal. *Cahiers Santé* 1995a ; 5 : 299-305.
- Faye O, Gaye O, Fontenille D, *et al.* Comparaison de la transmission du paludisme dans deux faciès épidémiologiques au Sénégal : la zone côtière sahélienne et la zone méridionale soudanienne. *Dakar Méd* 1995b ; 40 : 201-7.
- Faye O, Fontenille D, Gaye O, *et al.* Paludisme et riziculture dans le delta du fleuve Sénégal. *Ann Soc Belg Med Trop* 1995c ; 75 : 179-89.
- Faye O, Konate L, Mouchet J, *et al.* Indoor resting by outdoor biting females of *Anopheles gambiae* complex in the Sahel of Northern Senegal. *J Med Entomol* 1997 ; 34 : 285-9.
- Faye O, Gaye O, Fontenille D, *et al.* Aménagements hydro-agricoles et paludisme. In : Brengues J, Hervé JP, eds. *Aménagements hydro-agricoles et santé.* Paris : IRD ORSTOM, 1998 : 103-15.
- Feighner BH, Pak SI, Novakoski WL, Kelsey LL, Strickman D. Re-emergence of *Plasmodium vivax* malaria in the Republic of Korea. *Emerg Infect Dis* 1998 ; 4 : 295-7.
- Fenner F. The effect of changing social organisation on the infectious diseases of man. In : Boyden V, ed. *The impact of civilisation on the biology of man.* Toronto : University of Toronto Press, 1970 : 44-68.

- Fernandes A, Miyar R, Perez O, Shapira A, Lastre M. Relacao entre o diagnostico clinico e laboratorial do malaria. Hospital central de Maputo (HCM 1985). *Rev Med Moçambique* 1994 ; 5 : 37.
- Fernandez-Salas I, Rodriguez MH, Roberts DR, Rodriguez MC, Wirtz RA. Bionomics of adult *An. pseudopunctipennis* in the Tapachula foothills area of Southern Mexico. *J Med Entomol* 1994 ; 31 : 663-70.
- Ferraroni JJ, Hayes J. Aspectos epidemiologicos da malaria no Amazonas. *Acta Amazonica* 1979 (recorded 1981) ; 9 (3) : 471-9.
- Fleming AF, Storey J, Molineaux L, Iroko EA, Attai ED. Abnormal haemoglobins in the Sudan savannah of Nigeria. I. Prevalence of haemoglobins and relationships between sickle cell trait, malaria and survival. *Ann Trop Med Parasitol* 1979 ; 73 : 161-72.
- Floch H, de Lajudie P. Sur les divers indices endémiques du paludisme en Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot* 1946 ; 39 : 440-9.
- Fofana ML, Touré AA. Quelques aspects du changement climatique du Mali. *Assoc Int Climatol* 1994 ; 7 : 318-22.
- Fogg CL, Greenwood B, Gomez-Olive X, Alonso P. The epidemiology of adult malaria infection in a rural area of Mozambique. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 : 128.
- Foley DH, Paru R, Dagoro H, Bryan JH. Allozyme analysis reveals six species within the *An. punctulatus* complex of mosquitoes in Papua New Guinea. *Med Vet Entomol* 1993 ; 7 : 37-48.
- Foley DH, Meek SR, Bryan JH. The *Anopheles punctulatus* group in the Solomon Island and Vanuatu surveyed by allozyme electrophoresis. *Med Vet Entomol* 1994 ; 8 : 340-50.
- Foley DH, Cooper RD, Bryan JH. A new species of *Anopheles punctulatus* complex in Western Province, Papua New Guinea. *J Am Mosq Control Assoc* 1995 ; 11 : 122-7.
- Foll CV, Pant CP, Lietaert PE. A large-scale field trial with dichlorvos as a residual fumigant insecticide in Northern Nigeria. *Bull World Health Organ* 1965 ; 32 : 531-50.
- Fondjo E, Robert V, Le Goff G, Toto JC, Carnevale P. Le paludisme urbain à Yaoundé, Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 1992 ; 85 : 57-63.
- Fontaine RE, Najjar AE, Prince JS. The 1958 malaria epidemic in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg* 1961 ; 10 : 795-803.
- Fontaine RE, Pull JH, Payne D, *et al.* Evaluation of fenitrothion for the control of malaria. *Bull World Health Organ* 1978 ; 56 : 445-52.
- Fontaine RE, *et al. Report of a mission to Swaziland.* WHO/MAL/Geneva, 1987.
- Fontenille D. Hétérogénéité de la transmission des paludismes à Madagascar. *Mem Soc R Belge Entomol* 1992 ; 35 : 129-32.
- Fontenille D, Lepers JP, CampbelL GH, Coluzzi M, Rakotoarivony I, Coulanges P. Malaria transmission and vector biology in Manarintsoa, High plateaux of Madagascar. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 43 : 107-15.
- Fontenille D, Lepers JP, Coluzzi M, Campbell GH, Rakotoarivony I, Coulanges P. Malaria transmission and vector biology on Sainte Marie Island, Madagascar. *J Med Entomol* 1992 ; 29 : 197-202.
- Fontenille D, Campbell GH. Is *Anopheles mascarensis* a new malaria vector in Madagascar? *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; 46 : 28-30.
- Fontenille D, Lochouarn L, Diagne N, *et al.* High annual and seasonal variations in malaria transmission by anophelines and vector species composition in Dielmo, a holoendemic area in Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 1997a ; 56 : 247-53.
- Fontenille D, Lochouarn L, Diatta M, *et al.* Four years on entomological study of the transmission of seasonal malaria in Senegal and the bionomics of *An. gambiae* and *An. arabiensis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997b ; 91 : 647-52.
- Fontenille D, Cohuet A, Awono-Ambene PH, *et al.* Systématique et biologie des anophèles vecteurs de *Plasmodium* en Afrique : données récentes. *Med Trop (Marseille)* 2003 ; 63 : 247-53.
- Forattini OP. *Entomologia medica. I. Parte Geral, Diptera : Anophelini.* University of São Paulo, Brazil : Faculdade de Higiene e Saude Publica, 1962 ; vol. I : 662 p.
- Forattini OP, Kakitani I, Santos RL, Ueno HM, Kobayashi KM. Role of *An. (Kerteszia) bellator* as malaria vector in Southeastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999 ; 94 (6) : 715-8.
- Forney JR, Magill AJ, Wongsrichanalai C, *et al.* Malaria rapid diagnostic devices: performance characteristics of the ParaSight F device determined in a multisite field study. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 (8) : 2884-90.
- Freeman T, Bradley M. Temperature is predictive of severe malaria years in Zimbabwe. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90 : 232.
- Frenzel B. Climatic changes in the Atlantic Sub Boreal transition in the Northern Hemisphere. In : *World Climate from –8000 to 0.* London : Royal Meteorological Society, 1991 : 91-123 .
- Fritz GN, Conn J, Cockburn A, Seawright J. Sequence analysis of the ribosomal DNA internal transcribed spacer 2 from populations of *Anopheles nuneztovari*. *Mol Biol Evol* 1994 ; 11 (3) : 406-16.
- Gabaldon A. Malaria control in the neotropical region. In : Boyd MF, ed. *Malariology*, Philadelphia : WB Saunders, 1949 : 1400-15.
- Gabaldon A. El porqué de la persistencia de la transmission de la malaria en Venezuela. *Arch Venezol Puericul Pediatr* 1965 ; 28 : 223-37.
- Gabaldon A. *Anopheles nuneztovari*: an important vector and agent of refractory malaria in Venezuela. *Bol Dir Malariol Saneamiento Ambiental* 1981 ; 21 (1) : 28-38.
- Gabaldon A, Guerrero L, Garcia Martin G. Malaria refractaria en el occidente de Venezuela. *Rev Venezolana Sanid Asist Social* 1963 ; 28 : 513-30.
- Gad AM. Mosquitoes of the oases of the Libyan desert in Egypt. *Bull Soc Entomol Egypte* 1956 ; 40 : 131-6.
- Gaffigan TV, Ward RA. Index to the second supplement to « A catalogue of the mosquitoes of the world » with corrections and additions. *Mosq Syst* 1985 ; 17 : 52-63.
- Gahan JB, Lindquist AW. DDT residual sprays applied in building to control *Anopheles quadrimaculatus*: practical tests. *J Econ Entomol* 1945 ; 38 : 223-35.
- Galloway PR, Lee RD, Hamel EA. In : Montgomery MR, Cohen B, eds. *From death to birth: mortality decline and reproductive change.* Washington : National Academic Press, 1998 : 182-226.
- Gallup JL, Sachs JD. The economic burden of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; 64 (suppl. 1-2) : 85-96.
- Ganczakowski M, Town M, Bowden DK, *et al.* Multiple G6PD deficient variants correlate with malaria endemicity in the Vanuatu archipelago. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 294-301.
- Garcia A, Marquet S, Bucheton B, *et al.* Linkage analysis of blood *P. falciparum* levels: interest of the 5q31-q33 chromosome region. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 58 : 705-9.
- Gardiner CN, Biggar RJ, Collins WE, Nkrumah FK. Malaria in urban and rural areas of Southern Ghana: a survey of parasitaemia, antibodies and antimalarial practices. *Bull World Health Organ* 1984 ; 62 : 607-13 .
- Garfield R. Malaria control in Nicaragua: social and political influences on disease transmission and control activities. *Lancet* 1999 ; 354 (9176) : 414-8.
- Garfield RM, Frieden T, Vermund SH. Health-related outcomes of war in Nicaragua. *Am J Public Health* 1987 ; 77 (5) : 615-8.
- Garg M, Gopinathan N, Bodhe P, Kshirsagar NA. *Vivax* malaria resistant to chloroquine: case reports from Bombay. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 ; 89 : 656-7.
- Garnham PC. Malaria epidemics at exceptionally high altitudes in Kenya. *Br Med J* 1945 ; 14 Juill : 45-7.
- Garnham PC. The incidence of malaria at high altitudes. *J Natl Mal Soc (USA)* 1948 ; 7 : 275-84.
- Garnham PC. Distribution of simian malaria parasites in various hosts. *J Parasitol* 1963 ; 49 : 905-11.
- Garnham PC. *Malaria parasites and other haemosporidia.* Oxford : Blackwell Scientific Publication 1966 : 144 p.
- Garnham PC, Wilson DB, Wilson ME. Malaria in Kigezi, Uganda. *J Trop Med Hyg* 1948 ; 51 : 156-9.
- Garnham PC, Bray RS, Bruce-Chwatt LJ, *et al.* A strain of *P. vivax* characterised by prolonged incubation. *Bull World Health Organ* 1975 ; 52 : 21-32.
- Garrett-Jones C. Migratory flight in anopheline mosquitoes in the Middle East. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1957 ; 2 : 79-87.
- Garrett-Jones C, Shidrawi GR. Malaria vectorial capacity of a population of *Anopheles gambiae*. *Bull World Health Organ* 1969 ; 40 : 531-45.
- Gascon J, Pluymaekaers J, Bada JL. Changing pattern of malaria in Nyarutovu (Rwanda). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984 ; 78 : 421-2.
- Gautret P, Barreto M, Mendez F, Zorrilla G, Carrasquilla G. High prevalence of malaria in a village of the Colombian Pacific Coast. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1995 ; 90 (5) : 559-60 .
- Gautret P, Coquelin F, Mora-Silvera E, Chabaud AG, Landau I. Chronosexuality of *Plasmodium species* of Central African Muridae. *Parassitologia* 1998 ; 40 : 255-8.
- Gaye O, Diallo S, Faye O, *et al.* Épidémiologie des endémies parasitaires dans la zone de barrages antisel de Bignona, Sénégal. *Dakar Méd* 1991 ; 36 : 139-44.
- Gazin P, Robert V, Carnevale P. Étude longitudinale des indices paludologiques dans deux villages de la région de Bobo Dioulasso, Burkina Faso. *Ann Soc Belg Med Trop* 1985a ; 65 (suppl. 2) : 181-6.
- Gazin P, Robert V, Akogbeto M, Carnevale P. Réflexions sur les risques d'infection palustre selon la densité et l'infectivité anophéliennes. *Ann Soc Belg Med Trop* 1985b ; 65 : 263-9.
- Gazin P, Robert V, Carnevale P. Le paludisme urbain à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). 2. Les indices paludologiques. *Cahiers ORSTOM. Entomol Med Parasitol* 1987 ; 25 : 27-31.

- Gazin P, Robert V, Cot M, *et al.* Le paludisme dans l'Oudalan, région sahélienne du Burkina Faso. *Ann Soc Belg Med Trop* 1988a ; 68 : 255-64.
- Gazin P, Cot M, Sana S, *et al.* La part du paludisme dans les consultations d'un dispensaire sahélien. *Ann Soc Belg Med Trop* 1988b ; 68 : 15-24.
- Gazin P, Robert V, Cot M, Carnevale P. *Plasmodium falciparum* incidence and patency in a high seasonal transmission area of Burkina Faso. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988c ; 82 : 50-5.
- Gazin P, LeGolf G, Ambassa P, Mulder L, Loué P, Carnevale P. *Étude du paludisme à Edea et Mbébé.* Doc. Tech. OCEAC, 680, SEM, 1989.
- Gbakima AA. Inland valley swamp rice development: malaria, schistosomiasis, onchocerciasis in South Central Sierra Leone. *Public Health* 1994 ; 108 : 149-57.
- Gebreel A. Malaria in Libya. Introduction and historical review. *Garyounis Med J* 1982 ; 5 : 70-1.
- Gebreel AO, Gilles HM, Prescott JE. Studies on the sero-epidemiology of endemic diseases in Libya. IV. Malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1985 ; 79 : 341-7.
- Gebre Mariam M. Malaria. In : Zein AH, Kloss H, eds. *The ecology of health and disease in Ethiopia.* Addis Abeba : Ethiopia's Ministry of Health, 1988 : 136 p.
- Gelfand HM. *Anopheles gambiae* and *An. melas* in a coastal area of Liberia, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955 ; 49 : 508-27.
- Gentile G, Slotman M, Ketmaier V, Powell JR, Caccone A. Attemps to molecularly distinguish cryptic taxa in *Anopheles gambiae s.s. Insect Mol Biol* 2001 ; 10 (1) : 25-32.
- Gentilini M, Danis M, Dallot JY, Richard-Lenoble D, Felix H. Réapparition du paludisme autochtone ? *Ann Med Intern (Paris)* 1978 ; 129 : 405-10.
- Gentilini M, Danis M. Le paludisme autochtone. *Med Mal Infect* 1982 ; 11 : 356-62.
- Genton B, Smith T, Baea K, *et al.* Malaria: how useful are clinical criteria for improving the diagnosis in a highly endemic area? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ; 88 : 537-41.
- Georghiou GP. Studies on resistance to carbamate and organophosphorus insecticides in *Anopheles albimanus*. *Am J Trop Med Hyg* 1972 ; 21 (5) : 797-806.
- Georghiou GP. *The implication of agricultural insecticides in the development of resistance by mosquitoes with emphasis on control America.* Proceedings International Whorkshop 22-26 Feb 1982. Resistance to insecticides used in Public Health and Agriculture. Colombo : National Science Council of Sri Lanka Publications, 1982 : 95-121.
- Gevrey A. *Les Comores.* Pondichéry : Saligny, 1870 : 307 p.
- Ghebreyesus TA, Haile M, Witten KH, *et al.* Incidence of malaria among children living near dams in Northern Ethiopia: community based incidence survey. *Br Med J* 1999 ; 319 (7211) : 663-6.
- Ghebreyesus TA, Haile M, Witten KH, *et al.* Household risk factors for malaria among children in Ethiopian highlands. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 : 17-21.
- Ghosh KK, Chakraborty S, Bhattacharya S, Palit A, Tandon N, Hati AK. *An. annularis* as a vector of malaria in rural West Bengal. *Indian J Malariol* 1985 ; 22 : 65-9.
- Giacomini T, Brumpt LC, Petithory JC. Le paludisme des aéroports. Critères diagnostiques et conséquences médicolégales. *Med Mal Infect* 1984 ; 7/8 : 376-83.
- Giacomini T, Mouchet J, Mathieu P, Petithory JC. Étude de six cas de paludisme contractés près de Roissy-Charles de Gaulle en 1994. Mesures de prévention nécessaires dans les aéroports. *Bull Acad Natl Med* 1995 ; 179 : 335-51.
- Giacomini T, Axler O, Mouchet J, *et al.* Pitfalls in the diagnosis of airport malaria. Seven cases observed in the Paris area in 1994. *Scand J Infect Dis* 1997 ; 29 : 433-5.
- Giaquinto-Mira M. Notes on the geographical distribution and biology of *Anophelinae* and *Culicinae* in Ethiopia. *Riv Malariol* 1950 ; 29 : 282-313.
- Gibbins EG. Natural malaria infection of house frequenting *Anopheles* mosquitoes in Uganda. *Ann Trop Med Parasitol* 1932 ; 26 : 239-66.
- Giglioli G. Malaria in British Guiana. Part 4. *Agr J Brit Guiana* 1949 ; 10 (1) : 4-12.
- Giglioli G. Eradication of *Anopheles darlingi* from the inhabited areas of British Guiana by DDT residual spraying. *J Natl Mal Soc* 1951 ; 10 : 142-61.
- Giglioli G. Ecological change as a factor in renewed malaria transmission in an eradicated area. A localized outbreak of *Anopheles aquasalis* transmitted malaria on the Demerara River estuary, British Guyana, in the fifteenth years of *An. darlingi* and malaria eradication. *Bull World Health Organ* 1963 ; 29 : 131-45.
- Giglioli ME. Tides, salinity and the breeding of *An. melas* during the dry season in the Gambia. *Riv Malariol* 1964 ; 43 : 245-63.
- Giha HA, Rosthoj S, Dodoo D, *et al.* The epidemiology of febrile malaria episodes in an area of unstable and seasonal transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 : 645-51.
- Gilbert SC, Plebanski M, Gupta S, *et al.* Association of malaria parasite population structure, HLA, and immunological antagonism. *Science* 1998 ; 279 : 1173-7.
- Gil Collado J. *Quelques considérations sur les gîtes larvaires des culicidés espagnols.* Comptes rendus du XII[e] Congrès International de Zoologie. Lisbonne, 1935 ; vol. 1 : 2065-78.
- Gil Collado J. La distribucion geografica de las variedades de *Anopheles maculipennis* en España, con breves consideraciones acerca de su biologia. *Riv Malariol* 1937 ; 16 (I) : 276-89.
- Gilles HM, Lawson JB, Sibelas M, Voller A, Allan N. Malaria, anaemia and pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1969 ; 63 (2) : 245-63.
- Gillet J. Le paludisme au Congo Belge et au Ruanda-Urundi. *Bull Sc Inst R Colon Belge* 1953 ; 24 : 1342-61.
- Gillies MT. The density of adult *Anopheles* in the neighbourhood of an East African village. *Am J Trop Med Hyg* 1955 ; 4 : 1103-13.
- Gillies MT. The problem of exophily in *An. gambiae*. *Bull World Health Organ* 1956 ; 15 : 437-49.
- Gillies MT. Studies on the dispersion and survival of *An. gambiae* in East Africa by means of marking and release experiments. *Bull Entomol Res* 1961 ; 52 : 99-127.
- Gillies MT. *Assigment report. Lake Nasser development center Asswan.* Anopheles gambiae, *a potential invader.* Oct./Dec. 1971. WHO/EM/MAC/107, February 1972 : 21 p.
- Gillies MT, Smith A. The effect of a residual house-spraying campaign in East Africa on species balance in the *Anopheles funestus* group. The replacement of *An. funestus* by *An. rivulorum*. *Bull Entomol Res* 1960 ; 51 : 243-53.
- Gillies MT, de Meillon B. *The Anophelinae of Africa south of the Sahara (Ethiopian zoogeographical region)*, 2nd ed. Johannesburg : South African Institute for Medical Research, 1968 ; 54 : 343 p.
- Gillies MT, Coetzee M. *A supplement to the Anophelinae of Africa south of the Sahara (Afrotropical Region).* Johannesburg : South African Institute for Medical Research, 1987 ; 55 : 141 p.
- Gilroy A. Health in tea gardens of Darjeeling Terai with special reference to malaria. *J Malaria Inst India* 1939 ; 2 : 165-79.
- Giri RS, Roche S, Benthein F, Sarr M. *Report on the malaria situation in Zanzibar Isles.* WHO/ICP/MPD/002 Team, 16 Feb.-19 April 1984.
- Girod R. *La lutte contre la réintroduction du paludisme à la Réunion. Étude entomologique du risque de reprise de la transmission autochtone.* Thèse Doctorat Sciences, Université de la Réunion, 2001.
- Girod R, Salvan M, Denys JC. Lutte contre la réintroduction du paludisme à la Réunion. *Cahiers Santé* 1995 ; 5 : 397-401.
- Girod R, Salvan M, Simard F, Andrianaivolambo L, Fontenille D, Laventure S. Évaluation de la capacité vectorielle d'*An. arabiensis* à l'île de la Réunion : une approche du risque sanitaire lié au paludisme d'importation en zone d'éradication. *Bull Soc Pathol Exot* 1999 ; 92 : 203-9.
- Githeko AK, Brandling-Bennett AD, Beier M, Atieli F, Owaga M, Collins FH. The reservoir of *P. falciparum* malaria in a holoendemic area of Western Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 86 : 355-8.
- Glick JI. Illustrated key to the female *Anopheles* of South-Western Asia and Egypt. *Mosq Syst* 1992 ; 24 :125-53.
- Gogoi SC, Dev V, Phookan S. Morbidity and mortality due to malaria in Tarajulie Tea Estate, Assam, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996 ; 27 : 526-9.
- Golgi C. Sulla infezione malarica. *G Acad Med Torino* 1885 ; 33 : 734.
- Goma LK. The swamp-breeding mosquitoes of Uganda: records of larvae and their habitats. *Bull Entomol Res* 1960a ; 51 : 77-94.
- Goma LK. Experimental breeding of *Anopheles gambiae* in Papyrus Swamps. *Nature* 1960b ; 187 : 1137-8.
- Goncalves A, Ferrinho P, Dias F. The epidemiology of malaria in Prabis, Guinea-Bissau. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1996 ; 91 : 11-7.
- Gonzales JM, Olano V, Vergara J, *et al.* Unstable, low-level transmission of malaria on the Colombian Pacific Coast. *Ann Trop Med Parasitol* 1997 ; 91 (4) : 349-58.
- Gopaul AR, Konfortion P. Roof top breeding of *Anopheles arabiensis* and spread of malaria in Mauritius. *Maurice Inst Bull* 1988 ; 10 : 2-12.
- Gorgas WC. *Sanitation in Panama.* New York : Appleton, 1915.
- Gorham JR, Stojanovich CJ, Scott HG. Illustrated key to the anopheline mosquitoes of Western South America. *Mosq Syst* 1973 ; 5 : 97-156.
- Govere J, Durrheim DN, Coetzee M, Hunt R. Malaria in Mpumalanga Province, South Africa, with special reference to the periode 1987-1999. *S Afr J Sci* 2001 ; 97 : 55-8.
- Grab B, Pull JH. Statistical considerations in serological surveys of population with particular reference to malaria. *J Trop Med Hyg* 1974 ; 77 : 222-32.

- Gramiccia G. Endémie palustre au Liban. *Rev Med Moyen Orient* 1953 ; 10 : 293-309.
- Gramiccia G. *Anopheles claviger* in the Middle East. *Bull World Health Organ* 1956 ; 15 : 816-21.
- Gramiccia G, Hempel J. Mortality and morbidity from malaria in countries where malaria eradication is not making satisfactory progress. *J Trop Med Hyg* 1972 ; 75 : 187-92.
- Granja AC, Machungo F, Gomes A, Bergström S, Brabin B. Malaria-related maternal mortality in urban Mozambique. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; 92 : 257-63.
- Grassi B. *Studi di uno zoologo sulla malaria*. Roma : Reale Academia Lincei, 1900 : 215 p.
- Grassi B, Feletti B. Uber die parasiten der malaria. *Zbl Beskt* 1890 ; 7 : 396-401 et 430-5.
- Grassi B, Bignami A. La malaria propagata per mezzo di peculiari insetti. *Atti Acad Naz Linnei Rc* 1898 ; 7 : 234.
- Grassi B, Bignami A, Bastianelli G. Ciclo evolutivo della semilune nell' *Anopheles claviger*. *Atti Soc Studi Malar* 1899 ; 1 : 14.
- Graves PM, Brabin BJ, Charlwood JD, *et al*. Reduction in incidence and prevalence of *Plasmodium falciparum* in under-5-years-old children by permethrin impregnation of mosquito nets. *Bull World Health Organ* 1987 ; 65 (6) : 869-77.
- Graves P, Gelbrand H. *Vaccine for preventing malaria*. Cochrane review, issue n°3 ; update software. Oxford : The Cochrane Library, 2001.
- Green CA, Miles SJ. Chromosomal evidence for sibling species of the malaria vector *Anopheles culicifacies*. *J Trop Med Hyg* 1980 ; 83 : 75-8.
- Green CA, Baimai V, Harrison BA, Andre RG. Cytogenetic evidence for a complex of species within the taxon *Anopheles maculatus*. *Biol J Linnean Soc* 1985 ; 24 : 321-8.
- Green CA, Gass RF, Munstermann LE, Baimai V. Population genetic evidence for two species in *Anopheles minimus* in Thailand. *Med Vet Entomol* 1990 ; 4 : 25-34.
- Green CA, Rattanarithikul R, Pongparit S, Sawadwongporn P, Baimai V. A newly-recognized vector of human malarial parasites in the Oriental Region, *Anopheles pseudowillmori*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; 85 : 35-6.
- Green CA, Rattanarithikul R, Charoensub A. Population genetic confirmation of species status of the malaria vectors *Anopheles willmori* and *An. pseudowillmori* in Thailand and chromosome phylogeny of the *maculatus* group of mosquitoes. *Med Vet Entomol* 1992 ; 6 : 335-41.
- Greenberg AE, Ntumbanzondo M, Ntula N, Mawa L, Howell J, Davachi F. Hospital-based surveillance of malaria-related paediatric morbidity and mortality in Kinshasa, Zaire. *Bull World Health Organ* 1989 ; 67 : 189-96.
- Greenwood BM. Asymptomatic malaria infections. Do they matter? *Parasitol Today* 1987 ; 3 : 206-14.
- Greenwood BM, Bradley AK, Greenwood AM, *et al*. Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of the Gambia, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987a ; 81 : 478-86.
- Greenwood BM, Groenendaal F, Bradley AK, *et al*. Ethnic differences in the prevalence of splenomegaly and malaria in the Gambia. *Ann Trop Med Parasitol* 1987b ; 81 : 345-54.
- Gribbin J. The end of ice ages? *New Scientist* 1989 ; 17 June : 48-52.
- Grieco JP, Achee NL, Andre RG, Roberts DR. A comparison study of house entering and exiting behavior of *An. vestitipennis* using experimental huts sprayed with DDT or deltamethrin in the Southern District of Toledo, Belize. *J Vector Ecol* 2000 ; 25 (1) : 62-73 .
- Gringrich JB, Weatherhead A, Sattabongkot J, Pilakasiri C, Wirtz RA. Hyperendemic malaria in a Thai village. Dependence of year-round transmission on focal and seasonally circumscribed mosquito habitats. *J Med Entomol* 1990 ; 27 : 1016-26.
- Grjebine A. *Culicidae Anophelinae. Faune de Madagascar*, T. XXII. Paris : ORSTOM-CNRS, 1966 : 489 p.
- Grmek MD. La malaria dans la Méditerranée Orientale préhistorique et antique. *Parassitologia* 1994 ; 36 : 1-6.
- Guarda JA, Asayag CR, Witzig R. Malaria reemergence in the Peruvian Amazon Region. *Emerg Infect Dis* 1999 ; 5 (2) : 209-15.
- Guillet P, Germain MC, Giacomini T, *et al*. Origin and prevention of airport malaria in France. *J Trop Med Public Health* 1998 ; 3 : 700-5.
- Guillo du Bodan H. *Contribution à l'étude de la morbidité et de la mortalité des enfants de moins de cinq ans en milieu tropical*. Thèse Médecine, Paris Sud, 1982.
- Guinet F, Diallo DA, Minta D, *et al*. A comparison of the incidence of severe malaria in Malian children with normal and C-trait hemoglobin profiles. *Acta Tropica* 1997 ; 68 : 175-82.
- Gülmezoglu AM, Garner P. *Prevention versus treatment for malaria pregnant women* (Cochrane Review) Issue 1 Update Software. Oxford : The Cochrane Library, 1999.
- Gunasekaran K. Age composition, natural survival and population growth of *Anopheles fluviatilis*, the major malaria vector in the endemic belt of Koraput District, Orissa, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994 ; 25 : 196-200.
- Gunasekaran K, Sadanandane C, Parida SK, Sahu SS, Patra KP, Jambulingam P. Observations on nocturnal activity and man biting habits of malaria vectors *Anopheles fluviatilis*, *An. annularis*, *An. culicifacies* in the hill tracts of Koraput District, Orissa, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994 ; 25 : 187-95.
- Gusmao R. The control of malaria in Brazil. In : Casman E, Dowlatabi H, eds. *The contextual determinants of malaria*. Washingon : Ressources for the Future Press, 2002 : 59-65.
- Guttoso C. *The Kpain malaria project*. AFR/Mal/61/43. Third African Malaria Conference. WHO CCTA, 30 mai 1962.
- Guy Y. *Les Anophèles du Maroc*. Rabat : Mémoires de la Société des Sciences naturelles et Physiques du Maroc 1959, Série Zoologie : n° 7.
- Guy Y. Bilan épidémiologique du paludisme au Maroc. *Ann Parasitol Hum Comp (Paris)* 1963 ; 38 : 823-57.
- Guy Y, Holstein M. Données récentes sur les anophèles du Maghreb. *Arch Inst Pasteur Algérie* 1968 ; 46 : 142-50.

- Habluetzel AW, Diallo A, Esposito F, *et al*. Do insecticide impregnated curtains reduce all cause of child mortality in Burkina Faso? *Trop Med Int Health* 1997 ; 9 : 855-62.
- Hackett BJ, Gimnig J, Guelbeogo W, *et al*. Ribosomal DNA internal transcribed spacer (ITS2) sequences differentiate *An. funestus* and *An. rivulorum*, and uncover a cryptic taxon. *Insect Mol Biol* 2000 ; 9 : 369-74.
- Hackett LW. The present status of our knowledge of the sub-species of *Anopheles maculipennis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1934 ; 28 : 109-40.
- Hackett LW. *Malaria in Europe, an ecological study*. London : Oxford University Press, 1937 : 336 p.
- Hackett LW. Spleen measurements in Malaria. *J Natl Mal Soc* 1944 ; 3 : 121.
- Hackett LW. The malaria of the Andean Region of South America. *Rev Inst Salubr Enferm Trop (Mexico)* 1945 ; 6 (4) : 239-52 .
- Hackett LW. Distribution of malaria. In : Boyd MF, ed. *Malariology*, vol. I. Philadelphia : WB Saunders, 1949 ; vol. 1 : 722-35.
- Hackett LW, Barber MA. Notes on the varieties of *Anopheles maculipennis* in the USSR. *Med Parazitol (Mosk)* 1935 ; 4 : 188-99.
- Hackett LW, Russel PF, Scharff JW, Senior-White R. The present use of naturalistic measures in the control of malaria. *Bull Health Organ League Nations* 1938 ; 7 : 1016-57.
- Haddow AJ, Van Someren EC, Lumsden WH, Harper JO, Gillet JD. The mosquitoes of Bwamba County Uganda. VIII. Records of occurrence, behaviour and habitat. *Bull Entomol Res* 1951 ; 42 : 207-38.
- Haines A, Epstein PR, McMichael AJ. Global health watch: monitoring impacts of environmental changes. *Lancet* 1993 ; 342 : 1464-9.
- Halawani A, Shawarby AA. Malaria in Egypt. *J Egypt Med Assoc* 1957 ; 40 : 753-92.
- Hamon J. Étude biologique et systématique des culicidés de l'Ile de la Réunion. *Mem Inst Sci Madag* 1953 ; 4 : 521-54.
- Hamon J, Dufour G. La lutte antipaludique à la Réunion. *Bull Organ Mond Santé* 1954 ; 11 : 525-56.
- Hamon J, Adam JP, Grjebine A. Observations sur la répartition et le comportement des anophèles de l'Afrique Équatoriale, du Cameroun et de l'Afrique Occidentale. *Bull Organ Mond Santé* 1956a ; 15 : 549-91.
- Hamon J, Rickenbach A, Robert P. Seconde contribution à l'étude des moustiques du Dahomey. *Ann Parasitol Hum Comp* 1956b ; 31 : 619-35.
- Hamon J, Mouchet J. Les vecteurs secondaires du paludisme humain en Afrique. *Med Trop (Marseille)* 1961 ; 21 : 643-60.
- Hamon J, Dedewanou B, Eyraud M. Études entomologiques sur la transmission du paludisme humain dans une zone forestière africaine, la région de Man en République de Côte d'Ivoire. *Bull IFAN* 1962 ; 24 série A : 854-69.
- Hamon J, Maffi M, Ouedraogo CS, Djime D. Note sur les moustiques de la République Islamique de Mauritanie. *Bull Soc Entomol Fr* 1964 ; 69 : 233-53.
- Hamon J, Coz J, Sales S, Ouedraogo C. Études entomologiques sur la transmission du paludisme humain dans une zone de steppe boisée, la région de Dori (République de Haute-Volta). *Bull IFAN* 1965 ; 27 série A (3) : 1115-39.
- Hansford CF. Malaria control in the Northern Transvaal. *S Afr Med J* 1974 ; 48 : 1265-9.
- Harbach RE. Review of the internal classification of the genus *Anopheles* (*Diptera: culicidae*): the foundation for comparative systematics and phylogenetic research. *Bull Entomol Res* 1994 ; 84 : 331-42.

- Harbach RE, Baimai V, Sukowati S. Some observations on sympatric populations of the malaria vectors *Anopheles leucosphyrus* and *An. balabacensis* in a village-forest setting in South Kalimantan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987a ; 18 : 241-7.
- Harbach RE, Gingrich JB, Pang LW. Some entomological observations on malaria transmission in a remote village of North-Western Thailand. *J Am Mosq Control Assoc* 1987b ; 3 : 296-301.
- Harbach RE, Roberts DR, Manguin S. Variation in the hindtarsal markings of *Anopheles darlingi* in Belize. *Mosq Syst* 1993 ; 25 (3) : 192-7.
- Harbach RE, Townson H, Mukwaya LG, Adeniran T. Use of rDNA-PCR to investigate the ecological distribution of *Anopheles bwambae* in relation to other members of the *An. gambiae* complex of mosquitoes in Bwamba County, Uganda. *Med Vet Entomol* 1997 ; 11 (4) : 329-34.
- Hargreaves K, Koekemoer LL, Brooke BD, Hunt RH, Mthembu J, Coetzee M. *An. funestus* resistant to pyrethroid insecticides in South Africa. *Med Vet Entomol* 2000 ; 14 : 181-9.
- Haridi AM. Partial exophily of *Anopheles gambiae* species B in the Khashm Elgirba area in Eastern Sudan. *Bull World Health Organ* 1972 ; 46 : 39-46.
- Harinasuta C, Reynolds DC. *Problems of malaria in the SEAMIC countries*. Proceedings of the 12th SEAMIC Workshop. Bangkok, Thailand, 20-24 August 1984. Tokyo : Southeast Asian Medical Information Center, 1985 : 184 p.
- Harinasuta T, Gilles HM, Sandosham AA. Malaria in Southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1976 ; 7 (4) : 645-78.
- Harinasuta T, Bunnag D. The clinical features of malaria. In : Wernsdorfer WH, McGregor I, eds. *Malaria principles and practice of malariology*, vol. 1. London : Churchill Livingstone, 1988 : 709-34.
- Harrison BA. The *Myzomyia* series of *Anopheles* (*Cellia*) in Thailand with emphasis on interspecific variation. Medical entomology studies XIII. *Contrib Am Entomol Inst* 1980 ; 17 : 195 p.
- Harrison BA, Rattanarithikul R, Peyton EL, Mongkolpanya K. Taxonomic changes, revised occurrence records and notes on the *Culicidae* of Thailand and neighbouring countries. *Mosq Syst* 1990 ; 22 : 196-227.
- Harwin RM, Goldsmid JM. Malaria in the Rhodesian highveld. *Rhodesia Sc News* 1972 ; 6 : 167-70.
- Hastenrath S. *The glaciers of equatorial East Africa*. Dordrecht : Reidel Publishing Company, 1984.
- Hasting IM, Watkins WM, White NJ. The evolution of drug-resistant malaria: the role of drug elimination half-life. *Phil Trans R Soc London* 2000 ; B 357 : 505-19.
- Hati AK. Urban malaria vector biology. *Indian J Med Res* 1997 ; 106 : 149-63.
- Haworth J. The global distribution of malaria and the present control effort. In : Wernsdorfer WH, McGregor I, eds. *Malaria*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1988 : 1379 p.
- Hay SI, Snow RW, Rogers DJ. From predicting mosquito habitats to malaria seasons using remotely sensed data: practice, problems and perspectives. *Parasitol Today* 1998 ; 14 : 306-13.
- Hay SI, Rogers DJ, Toomer JF, Snow RW. Annual *Plasmodium falciparum* entomological inoculation rates (EIR) across Africa: literature survey, Internet access and review. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 : 113-27.
- Hay SI, Rogers DJ, Shanks GD, Myers MF, Snow RW. Malaria early warning in Kenya. *Trends Parasitol* 2001 ; 17 (2) : 95-9.
- Hay SI, Rogers DJ, Randolph SE, *et al*. Hot topic or hot air? Climate change and malaria resurgence in East African highlands. *Trends Parasitol* 2002a ; 18 (12) : 530-4.
- Hay SI, Cox J, Rogers DJ, *et al*. Climate change and the resurgence of malaria in the East African Highlands. *Nature* 2002b ; 415 : 905-9.
- Hayes J, Calderon G, Falcon R, Zambrano V. Newly incriminated anopheline vectors of human malaria parasites in Junin Dpt, Peru. *J Am Mosq Control Assoc* 1987 ; 3 : 418-22.
- Hedman P, Brohult J, Forslund J, Sirleaf V, Bengtsson E. A pocket of controlled malaria in a holoendemic region of West Africa. *Ann Trop Med Parasitol* 1979 ; 73 : 317-25.
- Hehir P. *Malaria in India*. London : Oxford University Press 1927 : 490 p.
- Heinemann SJ, Belkin JN. Collection records of the project « Mosquitoes of Middle America ». 8 Central America: Belize (BH), Guatemala (GUA), El Salvador (SAL), Honduras (HON), Nicaragua (NI, NIC). *Mosq Syst* 1977a ; 9 (4) : 403-54.
- Heinemann SJ, Belkin JN. Collection records of the project « Mosquitoes of Middle America ». 9 Mexico (MEX, MF, MT, MX). *Mosq Syst* 1977b ; 9 (4) : 483-535.
- Heisch RB. Two years medical work in the Northern frontier District, Kenya Colony. *East Afr Med J* 1947 ; 24 : 3-15.
- Heisch RB, Harper JO. An epidemic of malaria in the Kenya Highlands transmitted by *Anopheles funestus*. *J Trop Med Hyg* 1949 ; 52 : 187-90.
- Hemmer R. Airport malaria in Luxembourg. *Eurosurveillance Weekly* 1999 ; 34.
- Hendrickse RG. The quartan malaria nephrotic syndrome. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1976 ; 6 : 229-47.
- Hendrickse RG, Adeniyi A. Quartan malaria nephrotic syndrom in children. *Kidney Int* 1979 ; 16 : 64-74.
- Henry MC, Eggelte TA, Watson P, Van Leeuwen B, Bakker DA, Kluin J. Response of childhood malaria to chloroquine and Fansidar® in an area of intermediate chloroquine resistance in Côte d'Ivoire. *Trop Med Int Health* 1996 ; 1 : 610-5.
- Henry MC, Kone M, Guillet P, Mouchet J. Chloroquino-résistance et lutte antipaludique en Côte d'Ivoire. *Cahiers Santé* 1998 ; 8 : 287-91.
- Henry MC, Rogier C, Nzeyimana I, *et al*. Inland valley rice production systems and malaria infection and disease in the savannah of Côte d'Ivoire. *Trop Med Int Health* 2003 ; 8 : 449-58.
- Hemberg CA, Tuomela A. Incubation time of malaria tertiane during an epidemic in Finland in 1945. *Acta Med Scand* 1948 ; 130 (suppl. 206) : 534-6.
- Hervy JP, Le Goff G, Geoffroy B, Hervé JP, Manga L, Brunhes J. *Les anophèles de la région Afrotropicale*. Logiciel d'identification et d'enseignement, CD-ROM. Paris : IRD, 1998.
- Hewitt S, Rowland M, Muhammad N, Kamal M, Kemp E. Pyrethroid-sprayed tents for malaria control: an entomological evaluation in Pakistan. *Med Vet Entomol* 1995 ; 9 (4) : 344-52.
- Highton RB, Van Someren EC. The transportation of mosquitoes between international airports. *Bull World Health Organ* 1970 ; 42 : 334-5.
- Highton RB, Bryan JH, Boreham PF, Chandler JA. Studies on the sibling species of *An. gambiae* and *An. arabiensis* in the Kisumu area, Kenya. *Bull Entomol Res* 1979 ; 69 : 43-53.
- Hightower AW, Ombok M, Otieno R, *et al*. A geographic information system applied to a malaria field study in Western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 58 : 266-72.
- Hii JL, Kan S, Vun YS, *et al*. Transmission dynamics and estimates of malaria vectorial capacity for *Anopheles balabacensis* and *An. flavirostris* on Banggi Island, Sabah, Malaysia. *Ann Trop Med Parasitol* 1988 ; 82 (1) : 91-101.
- Hii JL, Alexander N, Chuan CK, Rahman HA, Safri A, Chan M. Lambdacyhalothrin impregnated bednets control malaria in Sabah, Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995 ; 26 (2) : 371-4.
- Hill AV, Allsopp CE, Kwiatkowski D, *et al*. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991 ; 352 : 595-600.
- Hill E, Haydon LG. The epidemic of malaria fever in Natal Province. *S Afr J Hyg* 1905 ; 5 : 467-84.
- Hill RB, Cambournac FJ. Intermittent irrigation in rice cultivation and its effects on yield, water consumption and *Anopheles* production. *Am J Trop Med Hyg* 1941 ; 21 : 123-44.
- Hill WG, Babiker HA. Estimation on numbers of malaria clones on blood samples. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1995 ; 262 : 249-57.
- *Hippocrates Works* (Trad Jones WHS). London : Loeb Classical Library,1932.
- Hira PR, Koularas A. Studies on malaria in Lusaka. *Med J Zambia* 1974 ; 8 : 32-5.
- Hirsch A. Malaria diseases. In : *Handbook of geographical and historical pathology*. London : Sydenham Society, 1883.
- Ho C. Studies on malaria in new China. *Chin Med J* 1965 ; 84 : 491-7.
- Ho C, Chou TC, Ch'en TH, Hsueh AT. The *Anopheles hyrcanus* group and its relation to malaria in East China. *Chin Med J* 1962 ; 81 : 71-8.
- Hoffman SL, Franke ED, Heligdale, Druilhe In : Hoffman SL, ed. *Malaria vaccine development: a multi-immune response approach*. Washington : Amer Society for Microbiology, 1996 : 35-75.
- Hogh B, Gamage-Mendis A, Butcher GA, *et al*. The differing impact of choroquine and pyrimethamine/sulfadoxine upon the infectivity of malaria species to the mosquito vector. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 58 (2) : 176-82.
- Ho Kwei-Ming, Jung K, Ko HL. The physiological age of *Anopheles hyrcanus sinensis* in the Canton area. *Acta Entomol Sinica* 1965 ; 14 : 54-60.
- Holding PA, Stevenson J, Pershu N, Marsh K. Cognitive sequelae of malaria with impaired consciousness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 529-34.
- Holstein MH. *Biologie d'Anopheles gambiae, recherches en Afrique Occidentale Française*. OMS Série des Monographies n°9 ; 1952 : 176 p.
- Holstein M, Le Corroller Y, Addadi K, Guy Y. Contribution à la connaissance des anophèles du Sahara. *Arch Inst Pasteur Algérie* 1970 ; 48 : 7-15.

- Holvoet G, Michielsen P, Vandepitte J. Airport malaria in Belgium. *Lancet* 1982 ; 2 : 881-2.
- Hommel D, Bollandard F, Hullin A. Paludisme grave à *P. falciparum*. Aspects actuels en zone d'endémie guyanaise. *Semaine Hopitaux* 1997 ; 73 : 197-205.
- Hooey DH. Fundamental facts concerning malaria in the North Eastern Transvaal. *S Afr Med J* 1974 ; 48 : 1171-4.
- Houel G, Donadille F. Vingt ans de lutte antipaludique au Maroc. *Bull Inst Hyg Maroc* 1953 ; 13 : 1-51.
- Houghton RA. Effects of land-use change, surface temperature and CO_2 concentration on terrestrial stores of carbon. In : Woodwell GM, Mackensie FT, eds. *Biotic feedbacks in the global climatic system*. New York : Oxford University Press, 1995 : 333-66.
- Hribar LJ. Geographic variation of male genitalia of *Anopheles nunez-tovari* (*Diptera : Culicidae*). *Mosq Syst* 1994 ; 26 : 132-44.
- Htay-Aung, Minn S, Thaung S, *et al*. Well-breeding *Anopheles dirus* and their role in malaria transmission in Myanmar. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999 ; 30 : 447-53.
- Hu H, Singhasivanon P, Salazar NP, *et al*. Factors influencing malaria endemicity in Yunnan Province, PR China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998 ; 29 : 191-201.
- Huang SZ. Analysis on epidemic characteristics of *falciparum* malaria in South Henan. *Chin J Parasitol Parasit Dis* 1987 ;5 : 18-20.
- Huang SZ, Lin SX. *Public health in contemporary China*. Beijing : Chinese Social Science Pubication House, 1986 : 248-68.
- Hudleston J. *Programme de prééradication du paludisme. Kaedi, Mauritanie*. WHO/AFR/Mal/74, 1961, 17 p.
- Hudson JE. *Anopheles darlingi* Root (*Diptera: Culicidae*) in the Suriname rain forest. *Bull Entomol Res* 1984 ; 74 : 129-42.
- Hulme M. Representing twentieth century space-time climate variability. Part I. Development of a 1961-90 mean monthly terrestrial climatology. *Climate* 1999 ; 12 : 829-56.
- Hunt RH, Coetzee M, Fettene M. The *Anopheles gambiae* complex: a new species from Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 231-5.
- Hussain MZ. The vectors of malaria and malaria transmission in Pakistan. *Pakistan J Health* 1951 ; 1 : 69-71.
- Hussain MZ, Talibi SA. Incrimination of the vector of malaria in Federal Karachi area, Pakistan. *Pakistan J Health* 1956 ; 6 : 65-72.
- Hussamedin. *La lutte antipaludique en Turquie*. 2e Congrès International Paludisme Alger, 19-21 mai 1930 : 60 p.
- Husson AD. Rapport sur la campagne antipaludique de 1908. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1909 : 110-22.
- Hyma S, Ramesh A. The reappearence of malaria in Santhanaur Reservoir and environs: Tamil Nadu, India. *Soc Sci Med* 1980 ; 14D (3) : 337-44.

- Ibadin OM, Airauhi L, Omoigberale AI, Abiodun PO. Association of malarial parasitaemia with dehydrating diarrhoea in Nigerian children. *J Health Popul Nutr* 2000 ; 18 : 115-8.
- Isaäcson M. Airport malaria: a review. *Bull World Health Organ* 1989 ; 67 : 737-43.
- Isah HS, Fleming AF, Ujah IA, Ekwenpu CC. Anaemia and iron status of pregnant and non-pregnant women in the Guinea savannah of Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1985 ; 79 : 485-93 .
- Ismail IA, Notananda V, Schepens J. Studies on malaria and responses of *Anopheles balabacensis balabacensis* and *An. minimus* to DDT residual spraying in Thailand. Part II. Post-spraying observations. *Acta Tropica* 1975 ; 32 : 206-31.
- Ismail IA, Phinichpongse S, Boonrasri P. Response of *Anopheles minimus* to DDT residual spraying in a cleared forested foothill area in central Thailand. *Acta Tropica* 1978 ; 35 : 69-82.
- Ivorra Cano V. Paludisme. In : Meheus *et al*., eds. *Santé et maladies au Rwanda*. Bruxelles : AGCD, 1982 : 427-47.
- Iyengar MO. Vectors of malaria in Kabul, Afghanistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954 ; 48 : 319-24.
- Iyengar MO, Mathew MI, Menon MA. Malaria in the Maldive Islands. *Indian J Malariol* 1953 ; 7 : 1-3.

- Jadin JB. Disparition d'*Anopheles funestus* au Rwanda après les traitements insecticides. *Ann Soc Belg Med Trop* 1952 ; 32 : 455-64.
- Jadin JB, Herman F. Paludisme de montagne et action du sulfate de quinine brut sur la malaria. *Ann Soc Belg Med Trop* 1946 ; 26 : 111-6.
- Jadin JB, Fain A. *Anopheles funestus*, transmetteur de paludisme en pays d'altitude (Astrida 1750 m, Ruanda-Urundi). *Ann Soc Belg Med Trop* 1949 ; 29 : 145-50.
- Jadin JB, Fain A. Contribution à l'étude du paludisme en pays d'altitude. *Ann Soc Belg Med Trop* 1951 ; 31 : 353-63.
- Jaenson TG, Gomes MJ, Barreto dos Santos RC, *et al*. Control of endophagic *Anopheles* mosquitoes and human malaria in Guinea Bissau, West Africa by permethrin-treated bed nets. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ; 88 (6) : 620-4.
- Jambou R, Ranaivo L, Raharimalala L, *et al*. Malaria in the highlands of Madagascar after five years of indoor house spraying of DDT. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001 ; 95 : 14-8.
- James SP, Tate P. New knowledge of the life-cycle of the malaria parasites. *Nature* 1937 ; 139 : 545.
- Janicot S. Impacts régionaux de El Niño : Afrique de l'Ouest. *La lettre de MEDIAS*, numéro spécial El Niño et ses téléconnexions sur l'Afrique et la Méditerranée, Décembre 2000 ; 12 : 34-7.
- Janssens PG, Vincke IH, Bafort J. Le paludisme d'Afrique Centrale. Son influence sur la morbidité et la mortalité des enfants. *Bull Soc Pathol Exot* 1966 ; 59 : 665.
- Janssens PG, Kivits M, Vuylsteke J. *Médecine et hygiène en Afrique Centrale*. Bruxelles : Fondation du roi Baudoin, 1992 : 1632 p.
- Jaujou CM. La lutte antipaludique en Corse. *Bull Organ Mond Santé* 1954 ; 11 : 635-77.
- Jeffrey CM. Epidemiological significance of repeated infections with homologus and heterologus strains and species of *Plasmodium*. *Bull World Health Organ* 1966 ; 35 : 873-82.
- Jelinek T, Loscher T, Nothdurft HD. High prevalence of antibodies against circumsporozoite antigen of *Plasmodium falciparum* without development of symptomatic malaria in travellers returning from Sub-Saharan Africa. *J Infect Dis* 1996 ; 174 : 1376-9.
- Jonchere H, Pfister R. Enquêtes malariologiques en Haute Volta, Côte d'Ivoire et Guinée. *Bull Soc Pathol Exot* 1951 ; 44 : 774-86.
- Joncour G. La lutte contre le paludisme à Madagascar. *Bull Organ Mond Santé* 1956 ; 15 : 711-23.
- Jones TR, Baird JK, Basri H, Purnomo EW, Danu Dirgo EW. Prevalence of malaria in native and transmigrant populations. *Trop Geogr Med* 1991 ; 43 : 1-6.
- Jones WH. Malaria and history. *Ann Trop Med Parasitol* 1908 ; 1 : 529-40.
- Jonkman A, Chibwe RA, Khoromana CO, *et al*. Cost-saving through microscopy-based *versus* presumptive diagnosis of malaria in adult outpatients in Malawi. *Bull World Health Organ* 1995 ; 73 : 223-7.
- Joshi GP, Service MW, Pradhan GD. A survey of species A and B of the *An. gambiae* complex in Kisumu area of Kenya, prior to insecticidal spraying with Fenitrothion. *Ann Trop Med Parasitol* 1975 ; 69 : 91-104.
- Joshi H, Vasantha K, Subbarao SK, Sharma VP. Host feeding patterns of *Anopheles culicifacies* species A and B. *J Am Mosq Control Assoc* 1988 ; 4 : 248-51.
- Joshi H, Subbarao SK, RAghavendra K, Sharma VP. *Plasmodium vivax* enzyme polymorphism in isolates of Indian origin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989 ; 83 : 179-81.
- Josse R, Josseran R, Audibert M, *et al*. Paludométrie et variations saisonnières dans la région du projet rizicole de Maga (Nord Cameroun) et dans la région limitrophe. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1987a ; n° spécial : 63-71.
- Josse R, Merlin M, de Backer L, *et al*. À propos d'une enquête paludométrique menée en saison sèche à Maroua, province de l'extrême Nord, Cameroun. *Bull Liaison OCEAC* 1987b ; 80 : 39-47.
- Josse R, Hengy C, Bailly C, *et al*. Étude épidémiologique du paludisme dans la ville de Nkongsamba, Cameroun. *Med Afr Noire* 1988 ; 35 : 17-24.
- Josse R, Trebucq A, Jaureguiberry G, *et al*. Évaluation des indices paludométriques dans la région forestière de Djoum, Sud Cameroun. *Med Trop (Marseille)* 1990 ; 50 : 47-51.
- Josseran R, Abeso Owono, Foumane V, *et al*. Évaluation des indices paludométriques dans le district de Nsork Région continentale, Guinée Équatoriale. *Bull Liaison OCEAC* 1987 ; fasc. 180 : 49-57.
- Julvez J. *Anthropisation et paludisme. Éco-épidémiologie historique du paludisme dans les archipels du Sud-Ouest de l'Océan Indien*. Thèse Sciences (Ecol hum), Toulouse, 1993 : 350 p.
- Julvez J. Historique du paludisme insulaire dans l'Océan Indien (partie Sud Ouest). Une approche éco-épidémiologique. *Cahiers Santé* 1995 ; 5 : 353-8.
- Julvez J, Isautier H, Pichon G. Aspects épidémiologiques du paludisme dans l'île de la Réunion. Évaluation de certains paramètres constituant le potentiel paludogène. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1982 ; 20 : 161-7.
- Julvez J, Michault A, Isautier H, Conan H, Galtier J. Études séro-épidémiologiques du paludisme à Mayotte de 1984 à 1986. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1986 ; 24 : 279-86.
- Julvez J, Galtier J, Ali Halidi MA, Henry M, Mouchet J. Épidémiologie du paludisme et lutte antipaludique à Mayotte, archipel des Comores. *Bull Soc Pathol Exot* 1987 ; 80 : 505-19.

- Julvez J, Mouchet J, Ragavoodoo C. Épidémiologie historique du paludisme dans l'archipel des Mascareignes (Océan Indien). *Ann Soc Belg Med Trop* 1990 ; 70 : 249-61.
- Julvez J, Develoux M, Mounkaila A, Mouchet J. Diversité du paludisme en zone sahélo-saharienne. *Ann Soc Belg Med Trop* 1992 ; 72 : 163-77.
- Julvez J, Mouchet J, Michault A, Fouta A, Hamidine M. Éco-épidémiologie du paludisme à Niamey et dans la vallée du fleuve, République du Niger, 1992-1995. *Bull Soc Pathol Exot* 1997a ; 90 : 94-100.
- Julvez J, Mouchet J, Michault A, Fouta A, Hamidine M. Évolution du paludisme dans l'est sahélien du Niger, une zone écologiquement sinistrée. *Bull Soc Pathol Exot* 1997b ; 90 : 101-4.
- Julvez J, Mouchet J. Anophelism and epidemiological patterns of malaria in the South-West Indian Ocean Archipelagoes. *Res Rev Parasitol* 1998a ; 58 : 161-7.
- Julvez J, Mouchet J. Malaria epidemiology in the Sahel, West Africa. *Res Rev Parasitol* 1998b ; 58 : 181-4.
- Julvez J, Mouchet J, Suzzoni J, Larrouy G, Fouta A, Fontenille D. Les anophèles du Niger. *Bull Soc Pathol Exot* 1998 ; 91 : 321-6.

- Kachur SP, Elda N, Vely JF, *et al.* Prevalence of malaria parasitemia and accuracy of microscopic diagnosis in Haiti, Oct. 1995. *Rev Panam Salud Publica* 1998 ; 3 (1) : 35-9.
- Kadiki O, Ashraf M. Malaria in Libyan Arab Republic. 1972. Doc Minist of Health. *Trop Dis Bull* 1974 ; 71 : 787-8 .
- Kain KC, Keystone J, Franke ED, Lanar DE. Global distribution of a variant of the circumsporozoite gene of *Plasmodium vivax*. *J Infect Dis* 1991 ; 164 : 208-10.
- Kaiser PE, Narang SK, Seawright JA, Kline DL. A new member of the *Anopheles quadrimaculatus* complex, species C. *J Am Mosq Control Assoc* 1988 ; 4 : 494-9.
- Kalra NL, Watal BI. A note on *Anopheles leucosphyrus* Doenitz adults in collection of the Malaria Institute of India with distribution records of the *An. b. balabacensis* Baisas and *An. elegans* James in India. *Bull Nat Soc Ind Mal Mosq Dis* 1962 ; 10 : 159-67.
- Kamau L, Lehmann T, Hawley WA, Orago AS, Collins FH. Microgeographic genetic differentiation of *Anopheles gambiae* mosquitoes from Asembo Bay, Western Kenya: a comparison with Kilifi in Coastal Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 58 (1) : 64-9.
- Kamau L, Mukabana WR, Hawley WD, *et al.* Analysis of genetic variability in *Anopheles arabiensis* and *Anopheles gambiae* using microsatellite loci. *Insect Mol Biol* 1999 ; 8 : 287-97.
- Kant R, Pandey SD, Sharma RC. Seasonal prevalence and succession of rice field breeding mosquitoes of Central Gujarat. *J Commun Dis* 1992 ; 24 : 164-72.
- Kar I, Subbarao SK, Eapen A, *et al.* Evidence for a new malaria vector species, species E, within *Anopheles culicifacies* complex. *J Med Entomol* 1999 ; 36 : 595-600.
- Kar S, Seth S, Seth PK. Duffy blood groups and malaria in the Ao Nagas in Nagaland, India. *Hum Hered* 1991 ; 41 (4) : 231-5.
- Kar S, Seth S, Seth PK. Prevalence of malaria in Ao Nagas and ist association with G6PD and HbE. *Hum Biol*1992 ; 64 (2) : 187-97.
- Karch S. Breeding of *Anopheles plumbeus* in tyres in France. *J Vector Ecol* 1997 ; 21 : 14.
- Karch S, Mouchet J. *Anopheles paludis* vecteur important du paludisme au Zaïre. *Bull Soc Pathol Exot* 1992 ; 85 : 388-9.
- Karch S, Asidi N, Manzambi ZM, Salaun JJ. La faune anophélienne et la transmission du paludisme humain à Kinshasa, Zaïre. *Bull Soc Pathol Exot* 1992 ; 85 : 304-9.
- Karch S, Garin B, Asidi N, Manzambi Z, Salaun JJ, Mouchet J. Moustiquaires imprégnées contre le paludisme au Zaïre. *Ann Soc Belg Med Trop* 1993 ; 73 (1) : 37-53.
- Karch S, Dellile MF, Guillet P, Mouchet J. African malaria vectors in European aircrafts. *Lancet* 2001 ; 357 (9251) : 235.
- Kassatsky. Rapport OMS/AFRO, 1994.
- Kengne P, Awono Ambene P, Antonio-Nkondjio C, Simard F, Fontenille D. Molecular identification of *Anopheles nili* group of African malaria vectors. *Med Vet Entomol* 2003 ; 17 : 67-74.
- Kere NK, Parkinson AD, Samrawickerema WA. The effect of permethrin-impregnated bednets on the incidence of *Plasmodium falciparum* in children of North Guadalcanal, Solomon Islands. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993 ; 24 (1) : 130-7.
- Ketrangsee S. Status report of malaria in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992 ; 23 (suppl. 4) : 67-8.
- Keuter M, van Eijk A, Hoogstrate M, *et al.* Comparison of chloroquine, pyrimethamine and sulfadoxine, and chlorproguanil and dapsone as treatment for *falciparum* malaria in pregnant and non-pregnant women, Kakamega district, Kenya. *Br Med J* 1990 ; 301 : 466-70.
- Khan AQ, Talibi SA. Epidemiological assessment of malaria transmission in an endemic area of East Pakistan. *Bull World Health Organ* 1972 ; 46 : 783-92.
- Khin-Maung-Kyi. The anopheline mosquitoes of Burma. *Union Burma J Life Sci* 1971 ; part I to II : 281-493.
- Khin-Maung-Kyi. *Further observations on Anopheles balabacensis balabacensis and malaria in Burma.* WHO/MAL/74.838 ; 1974 : 23 p.
- Khin-Maung-Kyi, Winn SM. *Studies on malaria and Anopheles balabacensis balabacensis and An. minimus in Burma.* WHO/MAL/76.875 ; 1976.
- Kilian AH, Langi P, Talisuna A, Kabagambe G. Rainfall pattern El Niño and malaria in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 22-3.
- Kirnowardoyo S. Status of *Anopheles* malaria vectors in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1985 ; 16 (1) : 129-32.
- Kirnowardoyo S, Supalin. Zooprophylaxis as a useful tool for control of *An. aconitus* transmitted malaria in Central Java, Indonesia. *J Commun Dis* 1986 ; 18 (2) : 90-4.
- Kitua AY, Smith T, Alonso PL, *et al. Plasmodium falciparum* malaria in the first year of life in an area of intense and perennial transmission. *Trop Med Int Health* 1996 ; 1 : 475-84.
- Kitzmiller JB, Kreutzer RD, Tallaferro E. Chromosomal differences in populations of *Anopheles nuneztovari*. *Bull World Health Organ* 1973 ; 48 (4) : 435-45.
- Kliger IJ. *The epidemiology and control of malaria in Palestine.* Chicago : Chicago University Press, 1930 : 240 p.
- Kloke RG. New distribution of *An. merus* in Zambia. *Afr Entomol* 1997 ; 5 : 361-2.
- Kloos H. Health aspects of resettlement in Ethiopia. *Soc Sci Med* 1990 ; 30 : 643-56.
- Knight KL. Supplement to a catalog of the mosquitoes of the world (*Diptera: Culicidae*). *Thomas Say Foundation* 1978 ; 6 : 1-107.
- Knight KL, Stones A. *A catalog of the mosquitoes of the world.* Thomas Say Foundation. Entomological Society of America, 1977 : 611 p.
- Kobayashi J, Somboon P, Keomanila H, *et al.* Malaria prevalences and a brief entomological survey in a village surrounded by rice fields in Khammouan province, Lao PDR. *Trop Med Int Health* 2000 ; 5 : 17-21.
- Kochar D, Kumawat BL, Karan S, Kochar SK, Agarwal RP. Severe and complicated malaria in Bikaner, Rajasthan, Western India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997 ; 28 : 259-67.
- Koita O. *Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long du tronçon Malien de la route transsaharienne.* Bamako : Thèse Pharmacie, 1988.
- Konate L. *Épidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne : Dielmo, Sénégal.* Dakar : Thèse Doct. 3° Cycle, 1991.
- Konate L, Diop A, Sy N, *et al.* Come-back of *An. funestus* in Sahelian Senegal. *Lancet* 2001 ; 358 (9278) : 336.
- Kondrashin AV. Malaria in the WHO South-East Asia Region. *Indian J Malariol* 1992 ; 29 : 129-60.
- Kondrashin AV, Sakya GM. Comparative studies on response to 5 days treatment with primaquine of indigenous and imported cases of *P. vivax* in Nepal in 1974-76. *J Nepal Med Assoc* 1981 ; 19 : 6-15.
- Korenromp EL, Williams BG, Gouws E, Dye C, Snow RW. Measurement of trends in childhood malaria mortality in Africa: an assessment of progress toward targets based on verbal autopsy. *J Infect Dis* 2003 ; 3 (6) : 349-58.
- Kouznetsov RL. *Distribution of anophelines in the Yemen Arab Republic and its relation to malaria.* WHO/MAL/76.879, 1976 : 9 p.
- Kouznetsov RL. Malaria control by application of indoor spraying of residual insecticides in tropical Africa and its impact on community health. *Trop Doct* 1977 ; 7 : 81-91.
- Krafsur ES. *Anopheles nili* as a vector in a lowland region of Ethiopia. *Bull World Health Organ* 1970 ; 42 : 466-71.
- Krafsur ES. Malaria transmission in Gambela, Illubabor Province. *Ethiopian Med J* 1971 ; 9 : 75-94.
- Krafsur ES. The bionomics and relative prevalence of *Anopheles species* with respect to the transmission of *Plasmodium* to man in Western Ethiopia. *J Med Entomol* 1977 ; 14 : 180-94.
- Krafsur ES, Armstrong JC. An integrated view of entomological and parasitological observations on falciparum malaria in Gambela, Western Ethiopian Lowlands. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1978 ; 72 : 348-56.
- Krafsur ES, Armstrong JC. Epidemiology of *P. malariae* infection in Gambela, Ethiopia. *Parassitologia* 1982 ; 24 : 105-20.
- Kroeger A, Mancheno M, Alarcon J, Pesse K. Insecticide-impregnated bed nets for malaria control: varying experiences from Ecuador, Colombia and Peru concerning acceptability and effectiveness. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; 53 : 312-23.

- Krotoski WA, Garnham PC, Bray RS, *et al.* Observations on early and late post-sporozoite tissue stages in primate malaria. I. Discovery of a new latent form of *P. cynomolgi* (the hypnozoite) and failure to detect hepatic forms within the first 24 hours after infection. *Am J Trop Med Hyg* 1982a ; 31 (1) : 24-35.
- Krotoski WA, Bray RS, Garnham PC, *et al.* Observations on early and late post-sporozoite tissue stages in primate malaria. II. The hypnozoite of *P. cynomolgi bastianellii* from 3 to 105 days after infection, and detection of 36 to 40 hours pre-erythrocytic forms. *Am J Trop Med Hyg* 1982b ; 31 (1) : 211-25.
- Kruger A, Rech A, Xin-Zhuan SU, Tannich E. Two cases of autochtonous *Plasmodium falciparum* malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous *Anopheles plumbeus*. *Trop Med Int Health* 2001 ; 6 (12) : 983-5.
- Kulkarni SM. Detection of sporozoïtes in *An. subpictus* in Bastar District, Madhya Pradesh. *Indian J Malariol* 1983 ; 20 : 159-60.
- Kulkarni SM. Feeding behaviour of anopheline mosquitoes in an area endemic for malaria in Bastar district, Madhya Pradesh. *Indian J Malariol* 1987 ; 24 : 163-71.
- Kulkarni SM, Panda P. Two cases of malaria by split feeding of a naturally infected mosquito. *Indian J Malariol* 1984 ; 21 : 293-4.
- Kumm HW, Bustamante ME, Herrera JR. Report concerning certain anophelines found near the Mexican-Guatemalan frontier. *Am J Trop Med* 1943 ; 23 (3) : 373-6.
- Kuschke WH. The Okawango and its endemic diseases. *Med Proc* 1968 ; 14 : 307-401.
- Kustner HG. Trends in four major communicable diseases. *S Afr Med J* 1979 ; 55 : 460-73.

- Labie D. Aspects génétiques de l'anémie falciforme. *Ann Parasitol Hum Comp* 1992 ; 42 : 1879-84.
- Lacan A. Indices paludométriques et immunité palustre chez l'enfant africain. *Bull Soc Pathol Exot* 1957 ; 50 : 302-8.
- Lacan A. Les anophèles de l'Afrique Équatoriale Française et leur répartition. *Ann Parasitol Hum Comp* 1958 ; 33 : 150-70.
- Lallemant M, Galacteros F, Lallemant-Lecoeur S, *et al.* Haemoglobin abnormalities: an evaluation on new-born infants and their mothers in a maternity unit close to Brazzaville (Congo). *Human Genet* 1986 ; 74 : 54-8.
- Lamb HH. *Climate, history and the modern world.* London : Routledge, 1995.
- Lancien J. Lutte contre la maladie du sommeil dans le Sud-Est Ouganda par piégeage des glossines. *Ann Soc Belg Med Trop* 1991 ; 1 (suppl.) : 35-47.
- Lancisi GM. *De noxiis paludum affluvis corumque remediis.* Roma : Salvieni, 1717.
- Lanckriet C, Bureau JJ, Capdevielle H, Gody JC, Olivier T, Siopathis RM. Morbidité et mortalité dans le service de pédiatrie de Bangui (Centrafrique) au cours de l'année 1990. *Ann Pédiatr (Paris)* 1992 ; 39 : 125-30.
- Langeron M. Anophèles du Grand Atlas et de l'AntiAtlas marocain. *CR Acad Sci* 1938 ; 207 : 260-2.
- Languillon J. Carte épidémiologique du paludisme au Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 1957 ; 50 : 585-600.
- Languillon J, Mouchet J, Rivola E. Contribution à l'étude du *Plasmodium ovale* dans les territoires français d'Afrique. Sa relative fréquence au Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 1955 ; 48 : 819-23.
- Languillon J, Mouchet J, Rivola E, Rateau J. Contribution à l'étude de l'épidémiologie du paludisme dans la région forestière du Cameroun. *Med Trop (Marseille)* 1956 ; 16 : 347-78.
- Lantoarilala J, Champetier de Ribes G, Mouchet J. Impact de la lutte antivectorielle sur la morbidité et la mortalité palustres dans un district sanitaire des Hautes Terres de Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot* 1998 ; 91 : 87-90.
- Laserson KF, Wypij D, Petralanda I, Spielman A, Maguire JH. Differential perpetuation of malaria species among Amazonian Yanomami Amerindians. *Am J Trop Med Hyg* 1999a ; 60 (5) : 767-73.
- Laserson KF, Petralanda I, Almera R, *et al.* Genetic characterization of an epidemic of *P. falciparum* malaria among Yanomami Amerindians. *J Infect Dis* 1999b ; 180 : 2081-5.
- de Las Llagas LA. Impact of ecological changes on *Anopheles* vectors of malaria in some countries of South-East Asia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1985 ; 16 : 146-8.
- Latisheve LN. In : Pavlovsky EN. *Epidemic parasitology mission to Iran and parasitological surveys.* Moscow, Leningrad : USSR Academy of Sciences, 1948 : 235-8.
- Laventure S, Rabarison P, Mouchet J, *et al.* Paludisme : perspectives de recherche en entomologie médicale à Madagascar. *Cahiers Santé* 1995 ; 5 : 406-10.
- Laventure S, Mouchet J, Blanchy S, *et al.* Le riz, source de vie et de mort sur les plateaux de Madagascar. *Cahiers Santé* 1996 ; 6 : 79-86.
- Laveran A. Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre. *Bull Acad Med Paris* 1880 ; 9 : 1235-6.
- Lavoipierre P, Viader F. *A mort les moustiques.* Port Louis : Félix Imp, 1948.
- Layton MC. Malaria in New York City. *Bull New York Acad Med* 1996 ; 73 (2) : 456-8.
- Layton M, Parise ME, Campbell CC, *et al.* Mosquito-transmitted malaria in New York City, 1993. *Lancet* 1995 ; 346 : 729-31.
- Lee VH, Atmosoedjono S, Dennis DT, Suhaepi A, Suwarta A. The anopheline vectors of malaria and bancroftian filariasis in Flores Island, Indonesia. *J Med Entomol* 1983 ; 20 : 577-8.
- Leeson HS. *Anopheline mosquitoes in Southern Rhodesia (1926-1928).* London : London School of Hygiene and Tropical Medicine, 1931 ; 4 : 55 p.
- Lefevre-Witier P. Sur le paludisme en Tassili N'Ajjer (Sahara Central), Algérie. *Bull Soc Pathol Exot* 1968 ; 61 : 596-605.
- Le Gaonach J. Un foyer de paludisme au Hoggar (Tahifet). *Arch Inst Pasteur Algérie* 1939 ; 17 : 438-41.
- Léger M. Quelques documents sur l'indice plasmodial du paludisme en Guadeloupe. *Bull Soc Pathol Exot* 1932 ; 25 : 211-5.
- Le Goff G, Toto JC, Nzeyimana I, Guagna LC, Robert V. Les moustiques et la transmission du paludisme dans un village traditionnel du bloc forestier sud-camerounais. *Bull Liaison OCEAC*, Sept 1993 ; 26 (3).
- Le Hesran JY, Fievet N, Deloron P, *et al.* Acquisition de l'immunité antipalustre chez le nourrisson et l'enfant au Cameroun : suivi de deux cohortes. *Med Trop (Marseille)* 1995 ; 55 : 113-4.
- Lehmann T, Besansky NJ, Hawley WA, Fahey TG, Kamau L, Collins FH. Microgeographic structure of *Anopheles gambiae* in Western Kenya based on mtDNA and microsatellite loci. *Mol Ecol* 1997 ; 6 (3) : 243-53.
- Lemasson JJ, Fontenille D, Lochouarn L, *et al.* Comparison of behaviour and vector efficiency of *Anopheles gambiae* and *Anopheles arabiensis* in Barkedji, a sahelian area of Senegal. *J Med Entomol* 1997 ; 34 : 396-403.
- Lengeler C. *Insecticide treated bednets and curtains for malaria control.* Oxford : Cochrane Review, 1998 : 54 p.
- Lepers JP, Simonneau M, Charmot G. Étude du groupe sanguin Duffy dans la population de Nouakchott, Mauritanie. *Bull Soc Pathol Exot* 1986 ; 79 : 417-20.
- Lepers JP, Deloron P, Rason A, Ramanamirija JA, Coulanges P. Newly transmitted *P. falciparum* malaria in the Central Highland Plateaux of Madagascar: assessment of clinical impact in a rural community. *Bull World Health Organ* 1990a ; 68 : 217-22.
- Lepers JP, Fontenille D, Rason MD, Deloron P, Coulanges P. Facteurs écologiques de la recrudescence du paludisme à Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot* 1990b ; 83 : 330-41.
- Lepers JP, Fontenille D, Rason MD, *et al.* Transmission and epidemiology of newly transmitted falciparum malaria in the central highland Plateaux of Madagascar. *Ann Trop Med Parasitol* 1991 ; 85 : 297-304.
- Leroy-Ladurie E. *Histoire du climat depuis l'an 1000.* Paris : Flammarion.
- Le Sueur D, Sharp BL, Appleton CC. Historical perspective of the malaria problem in Natal, with emphasis on the period 1928-1932. *S Afr J Sci* 1993 ; 89 : 232-9.
- Lewis DJ. Observations on *Anopheles gambiae* and other mosquitoes at Wadi Halfa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1944 ; 38 : 215-29.
- Lewis DJ. The extermination of *An. gambiae* in the Wadi Halfa area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1949 ; 42 : 393-402.
- Lewis DJ. The anopheline mosquitoes of the Sudan. *Bull Entomol Res* 1956 ; 47 : 475-94.
- Li J, Collins WE, Wirtz RA, Rathore D, Lal A, McCutchan TF. Geographic subdivision of the range of the malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Emerg Infect Dis* 2001 ; 7 (1) : 35-42.
- Li JW. Introduction on malaria history. *J Tradit Chin Med* 1963 ; 8 : 24-6.
- Li ZZ, Zhang M, Li GX. *The study of the control of An. sinensis, An. dirus and malaria prevalence with deltamethrine.* Part III. Field trials of controlling *An. sinensis* group and malaria prevalence by bednets impregnated with deltamethrine. IV[e] Congrès sur la protection de la Santé humaine et des cultures en milieu tropical, Marseille, 2-4 Juillet 1986. Rapp. et comm, tome II : 6 p.
- Li ZZ, Zhang M, Wu Y, Zhong B, Lin G, Huang H. Trial of deltamethrin impregnated bed nets for the control of malaria transmitted by *Anopheles sinensis* and *Anopheles anthropophagus*. *Am J Trop Med Hyg* 1989 ; 40 (4) : 356-9.

- Lien JC. Anopheline mosquitoes and malaria parasites in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 1991 ; 7 : 207-23.
- Lien JC, Atmosoedjono S, Usfinit AU, Gundelfinger BF. Observations on natural plasmodial infections in mosquitoes and a brief survey of mosquito fauna in Belu Regency, Indonesian Timor. *J Med Entomol* 1975 ; 12 : 333-7.
- Lien JC, Kawegian BA, Partono F, Lami B, Cross JH. A brief survey of the mosquitoes of South Sulawesi, Indonesia, with special reference to the identity of *Anopheles barbirostris* from the Margalembo area. *J Med Entomol* 1977 ; 13 : 719-27.
- Lienhardt C, Ghebray R, Candolfi F, Kien T, Hedlin G. Malaria in refugee camps in Eastern Sudan: a sero-epidemiological approach. *Ann Trop Med Parasitol* 1990 ; 84 : 215-22.
- Lim ES. Current status of malaria in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992 ; 23 (suppl. 4) : 43-9.
- Lin CF, Gian HL, Gu ZC, Pang JY, Zheng X. Comparative studies on the role of *Anopheles anthropophagus* and *Anopheles sinensis* in malaria transmission in China. *Chin J Epidemiol* 1990 ; 6 : 360-3.
- Lindberg K. Le paludisme dans l'Iran. *Riv Malariol* 1936 ; 15 : 132-45.
- Lindblade KA, Walker ED, Onapa AW, Katungu J, Wilson ML. Highland malaria in Uganda: prospective analysis of an epidemic associated with El Niño. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 480-7.
- Lindblade KA, Walker ED, Wilson ML. Early warning of malaria epidemics in African highlands using *Anopheles* (*Diptera: Culicidae*) indoor resting density. *J Med Entomol* 2000 ; 37 (5) : 664-74.
- Lindsay SN, Alonso PL, Armstrong-Schellenberg JR, *et al.* A malaria control using insecticide-treated bednets and targeted prophylaxis in a rural area of the Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87 (suppl. 2) : 19-28.
- Lindsay SW, Martens WJ. Malaria in the African highlands: past, present and future. *Bull World Health Organ* 1998 ; 76 : 33-45.
- Linley JR, Lounibos LP, Conn J, Duzak D, Nishimura N. A description and morphometric comparison of eggs from eight geographic populations of the South American malaria vector *Anopheles nuneztovari*. *J Am Mosq Control Assoc* 1966 ; 12 : 275-92.
- Liu C, Qian H, Gu Z, Pan J, Zheng X. Quantitative study on the role of *Anopheles lesteri anthropophagus* in malaria transmission. *Chin J Parasitol Parasit Dis* 1986 ; 4 : 161-4.
- Livadas G. *Is it necessary to continue indefinitely DDT residual spraying programmes? Relevant observations made in Greece.* WHO/MAL/79 ; 1952 : 9 p.
- Livadas G, Belios GD. *Postwar malaria control in Greece.* Proceedings 4th International Congress Tropical Medicine Malaria ; Washington, 1948 ; vol. 2 : 884.
- Livadas GA, Georgiopoulos G. Development of resistance to DDT by *Anopheles sacharovi* in Greece. *Bull World Health Organ* 1953 ; 8 : 497-511.
- Livadas G, Mouchet J, Gariou J, Chastang R. Peut-on envisager l'éradication du paludisme dans la région forestière du Sud Cameroun ? *Riv Malariol* 1958 ; 37 : 229-56.
- Lobel HO, Mathews HM, Kagan IG. Interpretation of IHA titres for the study of malaria epidemiology. *Bull World Health Organ* 1973 ; 49 : 485-92.
- Lobel HO, Najera AJ, Ch'en WI, Monroe P, Mathews HM. *Seroepidemiological investigations of malaria in Guyana.* WHO/MAL/77.884 ; 1977 : 9 p.
- Lochouarn L, Dia I, Boccolini D, Coluzzi M, Fontenille D. Bionomical and cytogenetic heterogeneities of *An. funestus* in Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 607-12.
- Lockhart JD, Highton RB, McMahon JP. Public health problem arising out of man-made fish ponds in the Western Province of Kenya Fish Culture. *East Afr Med J* 1969 ; 46 : 471-80.
- Lodato G. Campagna antimalaria nel Fezzan : Ubari-Edri. Bonifica del terreno e terapia endovenosa. *Arch Ital Sci Med Trop Parassitol* 1935 ; 16 (1) : 299-310.
- Loevinshon ME. Climatic warming and increased malaria incidence in Rwanda. *Lancet* 1994 ; 343 : 714-8.
- Lo Monaco Croce T. La malaria nella zona di Murzuk. *G Med Militare* 1931 ; 9 : 1.
- Longstreith J, Kondrashin A. Population migration and malaria. In : Casman E, Dowlatabi H, eds. *The contextual determinants of malaria.* Washingon : Ressources for the Future Press, 2002 : 270-80.
- Loong KP, Chiang GL, Yap HH. Field studies on the bionomics of *Anopheles maculatus* and its role in malaria transmission in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988 ; 19 : 724.
- Lörincz F. Malaria in Hungary. *Riv Malariol* 1937 ; 16(1) : 465-79.
- Loue P, Andela A, Carnevale P. Étude de la morbidité palustre au centre de PMI de l'hôpital Central de Yaoundé, Cameroun. *Ann Soc Belg Med Trop* 1989 ; 69 : 191-208.
- Louis FC. *Rapport Ministère français de la Coopération*, 1999.
- Louis FJ, Foumane V, Bickii J, *et al.* Sensibilité *in vivo* à l'amodiaquine de *P. falciparum* au Cameroun en 1993-94. *Bull Liaison OCEAC* 1994 ; 27 : 119-20.
- Louis JP, Albert JP. Le paludisme en République de Djibouti. *Med Trop (Marseille)* 1988 ; 48 : 127-31.
- Louis JP, Trebucq A, Gelas H, *et al.* Le paludisme-maladie dans la ville de Yaoundé, Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 1992 ; 85 : 26-30.
- Lourenco de Oliveira R, Guimaraes AE, Arle M, *et al.* Anopheline species, some of their habits and relation to malaria in endemic areas of Rondonia State, Amazon Region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1989 ; 84 (4) : 501-14.
- Lourenco de Oliveira R, Deane LM. Simian malaria at two sites in the Brazilian Amazon. I. The infection rates of *Plasmodium brasilianum* in the non-human primates. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1995 ; 90 (3) : 331-9.
- Lourenco de Oliveira R, Luz SL. Simian malaria at two sites in the Brazilian Amazon. II. Vertical distribution and frequency of anopheline species inside and outside the forest. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996 ; 91 (6) : 687-94.
- Loyola EG, Arredondo JI, Rodriguez MH, Brown DN, Vaca-Marin MA. *Anopheles vestitipennis*, the probable vector of *P. vivax* in the Lacandon forest of Chiapas, Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; 85 (2) : 171-4.
- Lu Bao Lin. The wet irrigation method of mosquito control in rice fields. An experiment of intermittent irrigation in China. Environmental management for vector control in rice fields. FAO. *Irrigation and Drainage* 1984 ; paper 41 : 130-2.
- Lumaret R. *Études sur le paludisme à Madagascar.* Doc. ronéo. Antanarivo : SNLP, 1962 : 232 p.
- Lusina D, Legros F, Esteve V, Klerlein M, Giacomini T. Paludisme d'aéroport : quatre nouveaux cas dans la banlieue de Paris durant l'été 1999. *Eurosurveillance Monthly* 2000 ; 5 : 76-80.
- Lutz A. Waldmosquitoes und waldmalaria. *Centralblatt Bakteriol Parasiten Infektionskrank* 1903 ; 33 : 282.
- Lutz W. Impacts of global population trends. In : Casman E, Dowlatabi H, eds. *The contextual determinants of malaria.* Washingon : Ressources for the Future Press, 2002 : 239-59.
- Luxemburger C, Perea WA, Delmas G, Pruja C, Pecoul B, Moren A. Permethrin-impregnated bed nets for the prevention of malaria in school children on the Thaï Burmese border. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ; 88 (2) : 155-9.
- Luxemburger C, Thwai KL, White NJ, *et al.* The epidemiology of a Karen population on the Western border of Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90 : 105-11.
- Luxemburger C, Nosten F, Kyl DE, Kiricharoen L, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Clinical features cannot predict a diagnosis of malaria or differentiate the infecting species in children living in an area of low transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 45-9.
- Lysenko AJ, Beljaev AE, Rybalka VM. Population studies of *P. vivax*. *Bull World Health Organ* 1977 ; 55 : 541-9.
- Lysenko AJ, Kondrashin AV. *Malariology.* WHO/MAL/99.1089 ; 1999 : 248 p.

- Macan TT. The anopheline mosquitoes of Iraq and North Persia. In : *Anopheles and malaria in near East.* London : Lewis and Co, London Sch Hyg Trop Med Mem 1950 ; n°7.
- Macdonald G. The analysis of equilibrium in malaria. *Trop Dis Bull* 1952 ; 49 : 813-29.
- Macdonald G. The analysis of malaria epidemics. *Trop Dis Bull* 1953 ; 50 : 871-89.
- Macdonald G. *The epidemiology and control of malaria.* London : Oxford University Press, 1957 : 201 p.
- Machado RL, Povoa MM. Distribution of *Plasmodium vivax* variants (VK210 ; VK247 and *P. vivax-like*) in three endemic areas of the Amazon Region of Brazil and their correlation with chloroquine treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 : 377-81.
- Madeley J. Le paludisme dans les Iles Salomon. *Santé du Monde* 1988 ; Juin : 14-5.
- Madwar S. A preliminary note on *Anopheles pharoensis* in relation to malaria in Egypt. *J Egypt Med Assoc* 1936 ; 19 : 616-7.
- Maffi M. Contributo alla conoscenza della fauna anofelinica della Somalia. *Riv Malariol* 1958 ; 37 : 73-5.
- Maffi M. La malaria nella regioni del Mudugh e della Migiurtinia, Somalia. *Riv Malariol* 1960 ; 39 : 21-118.
- Maffi M. *Contribution to knowledge of the anopheline fauna of Mauritania.* WHO/MAL/434 ; 1964 : 3 p.
- Magesa SM, Mdira KY, Färnert A, Simonsen PE, Bygbjerg IB, Jakobsen P. Distinguishing *Plasmodium falciparum* treatment failures from re-infections by using polymerase chain reaction genotyping in a holoendemic area in Northeastern Tanzania. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; 65 (5) : 477-83.

- Magnaval JF. *Étude anthropologique d'une population Nigérienne : les Toubous du Nord Est*. Toulouse : Thèse Médecine, 1973 ; 79 : 116 p.
- Mahe G, Olivry JC. Changements climatiques et variations des écoulements en Afrique Occidentale et Centrale, du mensuel à l'interannuel. In : van de Ven FHM, Gutknecht D, Loucks DP, Salewicz KA, eds.*Hydrology for the water management of large river basins*. Wallingford : IAHS Publication 1991 ; 201 : 163-72.
- Maheswary NP, Habib MA, Elias M. Incrimination of *Anopheles aconitus* as a vector of epidemic malaria in Bangladesh. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992 ; 23 : 798-801.
- Mahmood F, Sakai RK, Akhtar K. Vector incrimination studies and observations on species A and B of the taxon *Anopheles culicifacies* in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984 ;78 : 607-16.
- Mahmood F, Macdonald M. Ecology of malaria transmission and vectorial capacity of *Anopheles culicifacies sp.* A in rural Punjab, Pakistan. *Pakistan J Med Res* 1985 ; 24 : 95-105.
- Mahon RJ, Miethke PM. *Anopheles farauti* n°3, a hitherto unrecognised biological species of mosquito within the taxon *An. farauti*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1982 ; 76 : 8-12.
- Maiga MA, Diallo H, Maiga YI. Paludisme en zone irriguée. Enquête épidémiologique dans les villages colons de Kolongotomo (office du Niger, Mali). *Med Afr Noire* 1989a ; 36 : 206-9.
- Maiga MA, Ag Rhaly A, Maiga AS. Évaluation en saison sèche des indices plasmodique et splénique du paludisme dans les campements nomades et sédentaires, du Gourma Malien. *Med Afr Noire* 1989b ; 36 : 240-5.
- Maitland K, Williams TN, Peto TEA, *et al.* Absence of malaria-specific mortality in children in an area of hyperendemic malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; 91 : 562-6.
- Mak JW, Lim PK, Tan MA, *et al.* Parasitological and serological survey for malaria among the inhabitants of an aborigine village and an adjacent Malay village. *Acta Tropica* 1987 ; 44 : 83-9.
- Mak JW, Jegathesan M, Lim PK, *et al.* Epidemiology and control of malaria in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992 ; 23 : 572-7.
- Malakar P, Das S, Saha GK, Dasgupta B, Hati AK. Indoor resting anophelines in North Bengal. *Indian J Malariol* 1995 ; 32 : 24-31.
- Malakooti MA, Biomndo K, Shanks GD. Reemergence of epidemic malaria in the highlands of Western Kenya. *Emerg Infect Dis* 1998 ; 4 : 671-6.
- Maldonado YA, Nahlen BL, Roberto RR, *et al.* Transmission of *Plasmodium vivax* in San Diego County, California, 1986. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 42 : 3-9.
- Malhotra PR, Sarkar PK, Das NG, Hazarika S, John VM. Mosquito survey in Tirap and Subansiri districts of Arunachal Pradesh. *Indian J Malariol* 1987 ; 24 : 151-8.
- Manga L. La pratique de l'examen parasitologique du paludisme dans les formations sanitaires au Sud Cameroun. *Cahiers Santé* 1994 ; 4 : 119-20.
- Manga L, Traoré O, Cot M, Mooh E, Carnevale P. Le paludisme dans la ville de Yaoundé, Cameroun. 3. Étude parasitologique dans deux quartiers centraux. *Bull Soc Pathol Exot* 1993 ; 86 : 56-61.
- Manga L, Toto JC, Carnevale P. Malaria vectors and transmission in an area deforested for a new international airport in Southern Cameroon. *Ann Soc Belg Med Trop* 1995 ; 75 : 43-9.
- Manga L, Bouchité B, Toto JC, Froment A. La faune anophélienne et la transmission du paludisme dans une zone de transition forêt-savane au Centre du Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 1997a ; 90 : 128-30.
- Manga L, Toto JC, Le Goff G, Brunhes J. The bionomics of *An. funestus* and its role in malaria transmission in a forested area of Southern Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997b ; 91 : 387-8.
- Manguin S, Peyton EL, James AC, Roberts DR. Apparent changes in the abundance and distribution of *Anopheles species* on Grenada Island. *J Am Mosq Control Assoc* 1993 ; 9 (4) : 403-7.
- Manguin S, Roberts DR, Peyton EL, *et al.* Biochemical systematics and population genetic structure of *Anopheles pseudopunctipennis*, vector of malaria in Central and South America. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; 53 (4) : 362-77.
- Manguin S, Roberts DR, André RG, Rejmankova E, Hakre S. Characterization of *An. darlingi*, larval habitats in Belize, Central America. *J Med Entomol* 1996a ; 33 (2) : 205-11.
- Manguin S, Roberts DR, Peyton EL, Rejmankova E, Pecor J. Characterization of *Anopheles pseudopunctipennis* larval habitats. *J Am Mosq Control Assoc* 1996b ; 12 (4) : 619-26.
- Manguin S, Wilkerson RC, Conn JE, Rubio-Palis Y, Danoff-Burg JA, Roberts DR. Population structure of the primary malaria vector in South America, *An. darlingi*, using isozyme, random amplified polymorphic DNA, internal transcribed spacer 2 and morphologic markers. *Am J Trop Med Hyg* 1999a ; 60 (3) : 364-76.
- Manguin S, Fontenille D, Chandre F, *et al.* Génétique des populations anophéliennes. *Bull Soc Pathol Exot* 1999b ; 92 (4) : 229-35.
- Mani TR, Tewari SC, Reuben R, Devaputra M. Resting behaviour of anopheline and sporozoïte rates in vectors of malaria along the river Thenpennai (Tamil Nadu). *Indian J Med Res* 1984 ;80 : 11-7.
- Manouchehri AV, Ghiasseddin M, Shahgudian ER. *Anopheles dthali* Patton 1905, a new secondary vector in Southern Iran. *Ann Trop Med Parasitol* 1972 ; 66 : 537-8.
- Manouchehri AV, Djanbakhsh B, Eshghi N. The biting cyle of *Anopheles dthali*, *An. fluviatilis* and *An. stephensi* in Southern Iran. *Trop Geogr Med* 1976 ; 28 : 224-7.
- Manouchehri AV, Zaim M, Emadi AM. A review of malaria in Iran, 1975-90. *J Am Mosq Control Assoc* 1992 ; 8 : 381-5.
- Manson P. Report on haematozoa. *Customs Gaz Med Rep Shangaï* 1877 ; 33 : 13-38.
- Manson P. Experimental proof of the mosquito-malaria theory. *Br Med J* 1900 ; 11 : 949-1266.
- Mara L. Studio sull'epidemiologia malarica del comprensorio agricolo di Tessenei. *Riv Malariol* 1950 ; 29 : 1-49.
- Marbiah NT, Petersen E, David K, Magbity E, Lines J, Bradley DJ. A controlled trial of lambda-cyhalothrin-impregnated bed nets and/or dapsone/pyrimethamine for malaria control in Sierra Leone. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 58 : 1-6.
- Marchand RP, Quang NT, Hoanh NQ, Vien NT. *The Khanh Phu Malaria Research Project*. Review Meeting 1-2 March 1997. Hanoï : Medical Publishing House 1997 : 168 p.
- Marchiafava E, Celli A. Nuove ricerche sulla infezione malarica. *Arch Sci Med Torino* 1885 ; 9 : 311-30.
- Marchiafava E, Bignami A. *On summer-automnal malaria fevers*. London : The New Sydenham Society, 1894.
- Marchoux E. Le paludisme dans les Dombes et en Camargue. *Bull Acad Med Paris* 1927 ; 97 : 67-89.
- Marneffe H, Sautet J. Infestation sporozoïtique naturelle d'*An. gambiae* au Soudan Français. *Bull Soc Pathol Exot* 1944 ; 37 : 315-6.
- Marques AC. Migrations and the dissemination of malaria in Brazil. International Symposium on Malaria. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1986 ; 81 (suppl. 2) : 17-30 .
- Marques AC. Human migration and the spread of malaria in Brazil. *Parasitol Today* 1987 ; 3 (6) : 166-170.
- Marrama L. *La transmission du paludisme dans une région sub-aride du Sud de Madagascar, l'Androy*. Université Paris IV : Thèse Doctorat Sciences, 14 décembre 1999.
- Marrama L, Rajaonarivelo E, Rabarison P, Laventure S. *Anopheles funestus* et la riziculture sur les Plateaux de Madagascar. *Cahiers Santé* 1995 ; 5 : 415-21.
- Marrama L, Laventure S, Rabarison P, Roux J. *Anopheles mascarensis* de Meillon, 1947 : vecteur principal du paludisme dans la région de Fort-Dauphin (Sud-Est de Madagascar). *Bull Soc Pathol Exot* 1999 ; 92 : 136-8.
- Marrelli MT, Branquinho MS, Hoffmann EH, Taipe-Lagos CB, Natal D, Kloetzel JK. Correlation between positive serology for *Plasmodium vivax-likelPlasmodium simiovale* malaria parasites in the human and anopheline populations in the State of Acre, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 149-51.
- Martet G, Da Conceicao S, Cordoliani G, *et al.* Le paludisme en République de São Tomé et Principe. *Bull Soc Pathol Exot* 1991 ; 84 : 273-80.
- Martinenko V, Dgedge M, Jarov A, Cuâmba N. Incidencia de malaria na cidade de Maputo. *Rev Med Moçambique* 1994 ; 5 : 37-41.
- Mashaal H. *Assignment report. Malaria control and demonstration project, Saudi Arabia, 1956-1958*. WHO/EM/MAL/37 ; January 1959 : 29 p.
- Mashaal H. Epidemiological assessment of malaria in Sheikhupura and Sialkot districts, West Pakistan during 1961-62. *Paskistan J Health* 1962 ; 12 : 134-41.
- Mason J, Hobbs J. Experimental studies on malaria in a high-incidence zone on the coast of El Salvador. *Bol Oficina Sanit Panam* 1978 ; 84 (1) : 50-64.
- Mastbaum O. Observations of two epidemic malaria seasons (1946 and 1953) before and after malaria control in Swaziland. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954 ; 48 : 325-31.
- Mastbaum O. Past and present position of malaria in Swaziland. *J Trop Med Hyg* 1957 ; 60 : 119-27.
- Mathew KC, Bradley JT. *Research work on an outbreak of malaria at Assumption and Aldabra Island in 1930*. Victoria : Government Printing Office,1932 : 14 p.
- Mathews HM, Armstrong JC. Duffy blood types and *vivax* malaria in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg* 1981 ; 30 : 299-303.
- Mathis C, Leger M. La faune anophélienne du Tonkin dans ses rapports avec l'endémie palustre. *Publ SMCI* 1911 ; 2 : 83.
- Mathur KK, Harpalani G, Kalra NL, Murthy GG, Narasimham MV. Epidemic of malaria in Barmer district (Thar Desert) of Rajasthan during 1990. *Indian J Malariol* 1992 ; 29 : 1-10.

- Matola YG, White GB, Magayuka SA. The changed pattern of malaria endemicity and transmission at Amani in the Eastern Usambara mountains, North Eastern Tanzania. *J Trop Med Hyg* 1987 ; 90 : 127-34.
- Matson AT. The history of malaria in Nandi. *East Afr Med J* 1957 ; 34 : 431-41.
- Matsumoto WK, Vicente MG, Silva MA, de Castro LL. Comportamento epidemiologico da malaria nos municipios que compoem a Bacia do Alto Paraguai, Mato Grosso do Sul, no periodo de 1990 a 1996. *Cad Saude Publica* 1998 ; 14 (4) : 797-802.
- Mattlet G. Le Kapfura ou Kafindo-findo. *Ann Soc Belg Med Trop* 1935 ; 15 : 521-5.
- Maubert B, Fievet N, Tami G, Boudin C, Deloron P. Cytoadherence of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes in the human placenta. *Parasite Immunol* 2000 ; 22 : 191-9.
- May J, Mockenhaupt FP, Ademowo OG, *et al.* High rate of mixed and subpatent malaria infections in South West Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 61 : 339-43.
- Mazauric P. *Considérations cliniques sur l'épidémie de Maurice (Océan Indien).* Montpellier : Thèse Médecine, 1869 : n°79 : 47 p.
- McArthur J. The transmission of malaria in Borneo. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1947 ; 40 : 537-58.
- McCormick MC, Brooks-Gunn J, Workman-Daniels K, Turner J, Peckmah GJ. The health and development station of very low-birthweight children at school-age. *J Am Med Assoc* 1992 ; 267 : 2204-8.
- McCrae AW. Malaria In : Hatt SA, Langlands BM eds. *Uganda atlas of disease distribution.* Nairobi : East African Publishing House, 1975.
- McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1984 ; 33 (4) : 517-25.
- McGregor IA, Smith DA. A health, nutrition and parasitological survey in a rural village (Keneba) in West Kiang, Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952 ; 46 : 403-27.
- McGreevy PB, Dietze R, Prata A, Hembree SC. Effects of immigration on the prevalence of malaria in rural areas of the Amazon basin of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1989 ; 84 : 485-94.
- McGuinness D, Koram K, Bennett S, Wagner G, Nkrumah F, Riley E. Clinical case definitions for malaria: clinical malaria associated with very low parasite densities in African infants. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 527-31.
- Meek SR. Epidemiology of malaria in displaced Khmers on the Thai-Kampuchean border. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988 ; 19 : 243-52.
- Meek SR. Vector control in some countries of South-East Asia: comparing the vectors and the strategies. *Ann Trop Med Parasitol* 1995 ; 89 : 135-47.
- Mehr ZA, Rutledge LC, Morales EL, Meixsell VE, Korte DW. Laboratory evaluation of controlled-released insect repellent formulations. *J Am Mosq Control Assoc* 1985 ; 1 (2) : 143-7.
- de Meillon B. Distribution of *An. gambiae* and *An. funestus*. Malaria research station, Tzaneen Report. *S Afr Inst Med Res* 1933 : 61-5.
- de Meillon B. Observations on *Anopheles funestus* and *Anopheles gambiae* in the Transvaal. *Publ S Afr Inst Med Res* 1934 ; 4 : 195-248.
- de Meillon B. Control of malaria in South Africa by measures directed against the adult mosquitoes in habitations. *Quart Bull Health Org League Nations* 1936 ; 5 : 134-7.
- de Meillon B. Malaria survey in South-West Africa. *Bull World Health Organ* 1951 ; 4 : 333-417.
- de Meillon B. *The anophelini of the Ethiopian geographical region.* Johannesburg : South African Institute for Medical Research, 1957 ; 55 : 272 p.
- de Meillon B, Gear J. Malaria contracted on the Witwaterstrand. *S Afr Med J* 1939 ; 13 : 309-12.
- Mekonnen Y, Beyene P. Urban malaria in Nazareth, Ethiopia: parasitological studies. *Ethiopian Med J* 1996 ; 34 : 83-9.
- Meldrum C. *Weather health and forest: a report of the inequalities of the mortality from malarial fever and other diseases in Mauritius considered in relation to inequalities of temperature, humidity and rainfall.* Port-Louis : Mercantile Rec Cy Print Est, 1881 : 238 p.
- Mendez F, Carrasquilla G, Munoz A. Risk factors associated with malaria infection in an urban setting. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 : 367-71.
- Mendonca FF, Cerqueira NL. Insects and other arthropods captured by the Brazilian Sanitary Services on landplanes or seaplanes arriving in Brazil between January 1942 and December 1945. *Bol Oficina Sanit Panam* 1947 ; 26 : 22.
- Menelau GJ, Pinheiro EA, Marques AC. Foco de malaria na regiao metropolitana de Recife. *Rev Brasil Malariol D Trop* 1981 ; 33 : 96-108.
- Menon PK, Rajagopalan PK. Seasonal changes in the density and natural mortality of immature stages of the urban malaria vector *Anopheles stephensi* in wells in Pondicherry. *Indian J Med Res* 1979 ; 70 (suppl.) : 123-7.
- Merlin M, Le Hesran JY, Josse R, *et al.* Évaluation des indices cliniques, parasitologiques et immunologiques du paludisme dans la région de la Baie de Bonny en Afrique Centrale. *Bull Soc Pathol Exot* 1986 ; 79 : 707-20.
- Merlin M, Josse R, Laure JM, *et al.* Étude épidémiologique du paludisme en saison sèche dans la ville de N'Djamena, République du Tchad. *Bull Liaison OCEAC* 1987 ; 79 : 9-18.
- Merlin M, Dupont A, Josse R, *et al.* Aspects épidémiologiques du paludisme au Gabon. *Med Trop (Marseille)* 1990 ; 50 : 39-46.
- Mesnil F. *Essai sur la classification et l'origine des sporozoaires.* Paris : Cinquantenaire de la Société de Biologie, 1899 : 258-60.
- de Mesquita B. O impaludismo em Angola. *Bol Geral Med* 1942 ; 2 : 111-120.
- de Mesquita B. Malaria in Angola. *Bol Geral Ultramar* 1952 ; 27 : 3-39.
- Metselaar D. Seven years' malaria research and residual house spraying in Netherlands New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 1961 ; 10 : 327-34.
- Metselaar D, Van Thiel PH. Classification of malaria. *Trop Geogr Med* 1959 ; 11 : 157-61.
- Meunier JY, Safeukui I, Fontenille D, Boudin C. Étude de la transmission du paludisme dans une future zone d'essai vaccinal en forêt équatoriale du Sud Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 1999 ; 92 : 309-12.
- Meuris S, Piko BB, Eerens P, Vanbellinghen AM, Dramaix M, Hennart P. Gestational malaria: assessment of its consequences on fetal growth. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 48 (5) : 603-9.
- Meyus H, Lips M, Caubergh H. L'état actuel du paludisme d'altitude au Rwanda-Urundi. *Ann Soc Belg Med Trop* 1962 ; 42 : 771-82.
- Michault A, Isautier H, Julvez J, Blanchy S. *Le paludisme à La Réunion après six années d'éradication : situation, moyens de lutte.* Doc. ronéo. Ministère français de la Recherche, 1985 : 7 p.
- Miles SJ, Green CA, Hunt RH. Genetic observations on the taxon *Anopheles pharoensis* Theobald (*Dipt: Culicidae*). *J Trop Med Hyg* 1983 ; 86 : 153-7.
- Miller LH, Mason SJ, Dvorak JA, McGuinniss MH, Rothman IK. Erythrocyte receptors for *Plasmodium knowlesi* malaria; the Duffy blood-group determinants. *Science* 1975 ; 189 : 561-3.
- Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, McGuinniss MH. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in Blacks. The Duffy blood-group genotype FyFy. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 302-4.
- Miller LH, McGuinniss MH, Holland PV, Sigmon P. The Duffy blood-group phenotype in American Blacks infected with *Plasmodium vivax* in Viêtnam. *Am J Trop Med Hyg* 1978 ; 27 : 1069-72.
- Miller MJ. Observations on the natural history of malaria in the semi-resistant West African. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1958 ; 52 : 152-68.
- Miller RI, Ikram S, Armelagos GJ, *et al.* Diagnosis of *P. falciparum* infections in mummies using the rapid manual ParaSight-F test. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ; 88 : 31-2.
- Misra SP, Nandi J, NArasimham MV, Rajagopal R. Malaria transmission in Nagaland, India. Part 1. Anophelines and their seasonality. *J Commun Dis* 1993 ; 25 : 62-6.
- Missiroli A, Hackett LW, Martini E. Le razze di *Anopheles maculipennis* e la loro importanza nella distribuzione della malaria in alcune regioni d'Europa. *Riv Malariol* 1933 ; 12 : 1-56.
- Miyagi I. Studies on malaria vector in Philippines, especially on *Anopheles balabacensis balabacensis* and monkey malaria in Palawan. *Japan J Trop Med* 1973 ; 1 : 163.
- Miyagi I, Toma T. Studies on the mosquitoes in the Yaeyama Islands. I. Appearances of Anopheline mosquitoes, especially *Anopheles minimus* in Ishigakijima and Iriomotejima. *Japan J Sanit Zool* 1978 ; 29 : 243-50.
- Miyagi I, Toma T. *Anopheles saperoi* Bohart and Ingram, an important vector for malaria epidemic in Okinawajina, Japan, 1948-49. SEAMO workshop on vector borne diseases. *Res Inst Trop Med Manila* 1990 ; 27-29 Nov : 1-7.
- Miyake H, Suwa S, Kimura M, Wataya Y. A variant of *Plasmodium ovale*; analysis of its 18 S ribosomal RNA gene sequence. *Nuc Acids Symp Series* 1997 ; 37 : 293-4.
- Mockenhaupt FP, Falusi AG, May J, *et al.* The contribution of α thalassaemia to anaemia in a Nigerian population exposed to intense malaria transmission. *Trop Med Int Health* 1999 ; 4 : 302-7.
- Mockenhaupt FP, Rong B, Till H, *et al.* Submicroscopic *Plasmodium falciparum* infections in pregnancy in Ghana. *Trop Med Int Health* 2000 ; 5 : 167-73.
- Modiano G, Morpugo G, Terrenato L, *et al.* Protection against malaria morbidity: near-fixation of the alpha-thalassemia gene in a Nepalese population. *Am J Hum Genet* 1991 ; 48 : 390-7.

- Modiano G, Petrarca V, Sirima BS, *et al.* Different responses to *Plasmodium falciparum* malaria in West African sympatric ethnic groups. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 13206-11.
- Modiano D, Chiucchiuini A, Petrarca V, *et al.* Humoral response to *P. falciparum* Pf155/ring-infected erythrocyte surface antigen and Pf332 in three sympatric ethnic groups of Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 58 : 220-4.
- Mohammad AM, Ardatl KO, Bajakian KM. Sickle cell disease in Bahrain: coexistence and interaction with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *J Trop Pediatr* 1998 ; 44 : 70-2.
- Molez JF, Desenfant P, Pajot FX, Jacques JR, Duverseau Y, Saint-Jean Y. Le paludisme en Haïti. 2. Présence d'*Anopheles (A.) pseudopunctipennis* Theobald 1901 : première mise en évidence sur l'île d'Hispaniola. *Cahiers ORSTOM. Entomol Med Parasitol* 1987 ; 25 (2) : 75-81.
- Molez JF, Desenfant P, Pajot FX, Jacques JR, Duverseau Y. Le paludisme en Haïti. *Vect Ecol Newslett* 1988 ; 19 : 9.
- Molez JF, Desenfant P, Jacques JR. Bio-écologie en Haïti d'*An. albimanus* Wiedemann,1820. *Bull Soc Pathol Exot* 1998 ; 91 (4) : 334-9.
- Molina R, Benito A, Roche J, *et al.* Baseline entomological data for a pilot malaria control program in Equatorial Guinea. *J Med Entomol* 1993 ; 30 : 622-4.
- Molineaux L. La lutte contre les maladies parasitaires : le problème du paludisme en Afrique. In : Vallin J, Lopez A, eds. *La lutte contre la mort.* INED-UIEGP, Travaux et documents, Cahier n°108. Paris : PUF, 1985 : 1-39.
- Molineaux L. The epidemiology of human malaria as an explanation of its distribution, including some implications for its control. In : Wernsdorfer WH, McGregor I, eds. *Malaria.* Edinburgh : Churchill Livingstone, 1988 : 913-98.
- Molineaux L. Malaria and mortality: some epidemiological considerations. *Ann Trop Med Parasitol* 1997a ; 91 : 811-25.
- Molineaux L. Nature's experiment: what implication for malaria prevention? *Lancet* 1997b ; 349 : 1636-7.
- Molineaux L, Fleming AF, Cornille-Brogger R, Kagan I, Storey J. Abnormal haemoglobin in the Sudan savannah of Nigeria. III. Malaria, immunoglobulins and antimalarial antibodies in sickle cell disease. *Ann Trop Med Parasitol* 1979a ; 73 : 301-10.
- Molineaux L, Shidrawi GR, Clarke JR, Boulzaguet JR, Ashkam TS. Assessment of insecticital impact on the malaria mosquito's vectorial capacity from data on the man-biting rate and age composition. *Bull World Health Organ* 1979b ; 57 : 265-74.
- Molineaux L, Storey J, Cohen JE, Thomas A. A longitudinal study of human malaria in the West African savanna in the absence of control measures: relationships between different *Plasmodium* species, in particular *P. falciparum* and *P. malariae*. *Am J Trop Med Hyg* 1980 ; 29 : 725-37.
- Molineaux L, Gramiccia G. *The Garki Project. Research on epidemiology and control of malaria in a Sudan savanna of West Africa.* Genève : OMS, 1980 : 311 p.
- Monges P, Josse R, Merlin M, *et al.* Évaluation des indices paludométriques à Bangui. *Bull Liaison OCEAC* 1987 ; 80 : 115-24.
- Montagne L. *Essai de grammaire malgache.* Paris : Société d'Éditions, 1989 : 186 p.
- Montestruc E. Le paludisme à la Martinique. *Bull Soc Pathol Exot* 1936 ; 29 : 193-202.
- Montillier J. Un foyer de paludisme au Gourara : Heiha. *Arch Inst Pasteur Algérie* 1954 ; 32 : 255-65.
- Moorhouse DE, Chooi CK. Notes on the bionomics of *Anopheles campestris* and on its disappearance following house-spraying with residual insecticides. *Med J Malaya* 1964 ; 18 : 184-92.
- Moorthy V, Wilkinson D. Severity of malaria and level of *P. falciparum* transmission. *Lancet* 1997 ; 350 (9074) : 362-3.
- Morillon M, Baudon D, Dai B. Les paludismes au Viêtnam en 1996. Brève synthèse des connaissances épidémiologiques. *Med Trop (Marseille)* 1996 ; 56 : 197-200.
- Morley D, Woodland M, Cuthbertson WF. Controlled trial of pyrimethamine in pregnant women in an African village. *Br Med J* 1964 ; 1 : 667-8.
- Moschkovsky SD, Rashina MG. *Epidemiology and medical parasitology for entomologists.* Moscou : Modgiz, 1951 : 132-7.
- Moscoso Carrasco C. *Bolivia elimina su malaria.* Rapport Ministerio de Salud Publica, 1963 : 108 p.
- Mosha FW, Subra R. *Ecological studies on Anopheles gambiae complex sibling species in Kenya. 1. Preliminary observations on their geographical distribution and chromosomal polymorphic inversions.* WHO/VBC/82.867 ; 1982 : 9 p.
- Mosha FW, Petrarca V. Ecological studies on *An. gambiae* complex sibling species on the Kenya Coast. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983 ; 77 : 344-5.
- Motabar M. Malaria and nomadic tribes in Southern Iran. *Cahiers ORSTOM. Entomol Med Parasitol* 1974 ; 12 : 175-8.
- Motabar M, Tabibzadeh I, Manouchehri AV. Malaria and its control in Iran. *Trop Geogr Med* 1975 ; 27 : 71-8.
- Mouchet J. Influence des fleuves sur la biologie d'*An. gambiae* pendant la saison sèche dans le Sud Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 1962 ; 55 : 1163-71.
- Mouchet J. Prospection sur *An. aegypti* et les vecteurs potentiels de fièvre jaune en République Démocratique de Somalie et dans le Territoire français des Afars et des Issas. *Bull Organ Mond Santé* 1971 ; 45 : 383-94.
- Mouchet J. *Mission au Swaziland.* Rapport OMS/AFRO/1987a : 19 p.
- Mouchet J. *Mission au Botswana.* Rapport OMS/AFRO/1987b : 33 p.
- Mouchet J. Agriculture and vector resistance. *Insect Sc Applic (Nairobi)* 1988 ; 9 : 297-307.
- Mouchet J. Malaria in Madagascar. *Res Rev Parasitol* 1998 ; 58 : 185-8.
- Mouchet J, Gariou J. Exophilie et exophagie d'*An. gambiae* Giles 1902 dans le Sud Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 1957 ; 50 : 446-61.
- Mouchet J, Gariou J. Anophélisme et paludisme dans le département Bamiléké. *Rech Études Camerounaises* 1960 ; 1 : 92-114.
- Mouchet J, Gariou J. Répartition géographique et écologique des anophèles au Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 1961 ; 54 : 102-18.
- Mouchet J, Cavalié P, Callies JM, Marticou H. L'irritabilité au DDT d'*An. gambiae* et d'*An. funestus* dans le Nord Cameroun. *Riv Malariol* 1961 ; 40 : 191-217.
- Mouchet J, Gariou J. *Anopheles moucheti* au Cameroun. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1966 ; 4 : 71-81.
- Mouchet J, Carnevale P. Malaria endemicity in the various phytogeographic and climatic areas of Africa, South of Sahara. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1981 ; 12 : 439-40.
- Mouchet J, Baudon. *Rapport au ministère français de la Coopération,* 1986.
- Mouchet J, Carnevale P. Le paludisme, composante de l'environnement africain. *ORSTOM Actualités* 1988 ; 20 : 1-8.
- Mouchet J, Nadire-Galliot M, Gay F, *et al.* Le paludisme en Guyane : les caractéristiques des différents foyers et la lutte antipaludique. *Bull Soc Pathol Exot* 1989 ; 82 : 393-405.
- Mouchet J, Robert V, Carnevale P, *et al.* Le défi de la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale : place et limite de la lutte antivectorielle. *Cahiers Santé* 1991 ; 1 : 277-88.
- Mouchet J, Blanchy S, Rakotonjanabelo A, *et al.* Stratification épidémiologique du paludisme à Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1993a ; 60 : 50-9.
- Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, *et al.* Typologie du paludisme en Afrique. *Cahiers Santé* 1993b ; 3 : 220-38.
- Mouchet J, Faye O, Handschumacher P. Les vecteurs de maladies dans les mangroves des rivières du Sud. In : Cormier-Salem MC, ed. *Dynamique et usages de la mangrove dans les pays des rivières du Sud, du Sénégal à la Sierra Leone.* Paris : ORSTOM, 1994 : 117-23.
- Mouchet J, Giacomini T, Julvez J. La diffusion anthropique des arthropodes vecteurs de maladie dans le Monde. *Cahiers Santé* 1995 ; 5(5) : 293-8.
- Mouchet J, Faye O, Julvez J, Manguin S. Drought and malaria retreat in the Sahel, West Africa. *Lancet* 1996 ; 348 (9043) : 1735-6.
- Mouchet J, Laventure S, Blanchy S, *et al.* La reconquête des Hautes Terres de Madagascar par le paludisme. *Bull Soc Pathol Exot* 1997 ; 90 : 162-8.
- Mouchet J, Carnevale P. Entomological biodiversity of malaria in the world. *Res Rev Parasitol* 1998 ; 58 : 189-95.
- Mouchet J, Manguin S, Sircoulon J, *et al.* Evolution of malaria in Africa for the past 40 years: impact of climatic and human factors. *J Am Mosq Control Assoc* 1998 ; 14 : 121-30.
- Mouchet J, Manguin S. Le réchauffement de la planète et l'expansion du paludisme. *Ann Soc Entomol Fr* 1999 ; 35 : 549-55.
- Mount RA. Medical mission to the Yemen, Southwest Arabia, 1951. I. Geomedical observations. *Am J Trop Med Hyg* 1953 ; 2 : 1-12.
- Mpofu SM. Seasonal vector density and disease incidence patterns of malaria in an area of Zimbabwe. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985 ; 79 : 169-75.
- Muentener P, Schlagenhauf P, Steffen R. Imported malaria (1985-95): trends and perspectives. *Bull World Health Organ* 1999 ; 77 : 560-6.
- Muir DA, Keilany M. *Anopheles claviger Meigen as a malaria vector in Syria.* WHO/MAL/72.757 ; 1972.
- Muirhead-Thomson RC. Studies on the breeding places and control of *Anopheles gambiae* var. melas in coastal district of Sierra Leone. *Bull Entomol Res* 1945 ; 36 : 185-252.
- Muirhead-Thomson RC. Recent knowledge about malaria vectors in West Africa and their control. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1947 ; 40 : 512-36.

- Muirhead-Thomson RC. Studies on salt-water and fresh-water *An. gambiae* on the East African Coast. *Bull Entomol Res* 1951 ; 41 : 487-502.
- Muirhead-Thomson RC. Factors determining the true reservoir of infection of *P. falciparum* and *W. bancrofti* in a West African village. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954 ; 48 : 208-25.
- Muirhead-Thomson RC. The malarial infectivity of an African village population to mosquitoes (*An. gambiae*). *Am J Trop Med Hyg* 1957a ; 6 : 971-9.
- Muirhead-Thomson RC. Notes on the characters of *P. malariae* oocysts of possible value in mixed infections. *Am J Trop Med Hyg* 1957b ; 6 : 980-6.
- Muirhead-Thomson RC. *The winter activities of An. gambiae at high altitudes in Southern Rhodesia*. WHO/MAL/261 ; 1960 : 8 p.
- Muirhead-Thomson RC, Mercier EC. Factors in malaria transmission by *Anopheles albimanus* in Jamaica. Part I. *Ann Trop Med Parasitol* 1952a ; 46 : 103-13.
- Muirhead-Thomson RC, Mercier EC. Factors in malaria transmission by *Anopheles albimanus* in Jamaica. Part II. *Ann Trop Med Parasitol* 1952b ; 46 : 201-13.
- Mukabayire O, Boccolini D, Lochouarn L, Fontenille D, Besansky NJ. Mitochondrial and ribosomal internal transcribed spacer (ITS2) diversity of the African malaria vector, *An. funestus*. *Mol Ecol* 1999 ; 8 : 289-97.
- Mukiama TK, Mwangi RW. Seasonal population changes and malaria transmission potential of *Anopheles pharoensis* and the minor anophelines in Mwea Irrigation Scheme, Kenya. *Acta Tropica* 1989 ; 46 : 181-9.
- Müller P. Uber Zusammenhänge zwischen Konstitution und insecticider Wirkung. *Helvetica Chimica Acta* 1946 ; 29 : 1560-80.
- Müller P. DDT. *Des insektizid dichlorodiphenyltrichlorothan und seine bedentung*. Basel : Birklaüser, 1955.
- Mulligan HW, Baily JD. Malaria in Quetta, Balutchistan. *Rec Mal Surv India* 1938 ; 6 : 289-385.
- Mulumba MP, Wery M, Ngimbi NN, Paluku K, Van der Stuyft P, De Muynck A. Le paludisme de l'enfant à Kinshasa (Zaïre). Influence des saisons, de l'âge, de l'environnement et du standing familial. *Med Trop (Marseille)* 1990 ; 50 : 53-64.
- Mulumba PM, Wery M, Ngimbi NN, Paluku K, De Muynck A, Van der Stuyft P. Relation entre parasitémie à *Plasmodium* et accès fébrile dans différents groupes de population à Kinshasa (Zaïre). *Ann Soc Belg Med Trop* 1994 ; 74 : 275-89.
- Munyantore S. Historique de la lutte antipaludique au Rwanda. *Rev Med Rwandaise* 1989 ; 21 : 14-28.
- Murillo BC, Astaiza VR, Fajardo OP. Biology of *Anopheles (Kerteszia) neivai* H, D, K, 1913 (*Diptera: Culicidae*) on the Pacific coast of Colombia. III. Light intensity measurements and biting behaviour. *Rev Saude Publica* 1988 ; 22 (2) : 102-12.
- Murphy S, Bremen J. Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia and complication of pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; 64 : 57-67.
- Mutabingwa TK. Malaria and pregnancy: epidemiology, pathophysiology and control options. *Acta Tropica* 1994 ; 57 (4) : 239-54.
- Mutabingwa TK, Malle LN, de Geus A, Oosting J. Malaria chemosuppression in pregnancy. I. The effect of chemosuppressive drugs on maternal parasitaemia. *Trop Geogr Med* 1993 ; 45 (1) : 6-14.
- Myo Paing, Tun Lin W, Sebastian AA. Behaviour of *Anopheles minimus* in relation to its role as vector of malaria in a forested foothill area of Burma. *Trop Biomed* 1988 ; 5 : 161-6.
- Nagel RL, Fleming AF. Genetic epidemiology of the beta S gene. *Baillieres Clin Haematol* 1992 ; 5 : 331-65.
- Nagpal BN, Sharma VP. Mosquitoes of Andaman Islands. *Indian J Malariol* 1983 ; 20 : 7-13.
- Nagpal BN, Sharma VP. Survey of mosquito fauna of North-Eastern region of India. *Indian J Malariol* 1987 ; 24 : 143-9.
- Nair CP. Malaria in Kashmir province of Jammu and Kashmir State, India. *J Commun Dis* 1973 ; 5 : 22-46.
- Najera JA. A critical review of the field application of a mathematical model of malaria eradication. *Bull World Health Organ* 1974 ; 50 : 449-57.
- Najera JA. Le paludisme et l'action de l'OMS. *Bull Organ Mond Santé* 1989 ; 67 : 347-63 .
- Najera JA. *Malaria control among refugees and displaced populations*. WHO/CTD/MAL/96.6 ; 1996 : 62 p.
- Najera JA. Malaria control: achievements, problems and strategies. *Parassitologia* 2001 ; 43 (1-2) : 1-89.
- Najera JA, Shidrawi GR, Gibson FD, Stafford JS. A large-scale field trial of malathion as an insecticide for antimalarial work in Southern Uganda. *Bull World Health Organ* 1967 ; 36 : 913-35.
- Najera JA, Hempel J. *The burden of malaria*. Genève : OMS, 1996 : 58 p.
- Najera JA, Kouznetsov RL, Delacollette C. *Malaria epidemics: detection and control, forecasting and prevention*. WHO/MAL/98.1084 ; 1998 : 81 p.
- Najera JA, Zaim M. *Malaria vector control: insecticides for indoor residual spraying*. WHO/CDS/WHOPES/2001.3 ; 2001 : 9 p.
- Naji M, Omari M, El Mellouki W, *et al.* Le paludisme d'importation au Maroc. *Rev Int Serv Santé Armées Terre Mer Air* 1985 ; 58 : 241-3.
- Nanda N, Joshi H, Subbarao SK, *et al. Anopheles fluviatilis* complex: host feeding patterns of species S, T and U. *J Am Mosq Control Assoc* 1996 ; 12 : 147-9.
- Narang SK, Kaiser PE, Seawright JA. Identification of species D, a new member of the *Anopheles quadrimaculatus* species complex: a biochemical key. *J Am Mosq Control Assoc* 1989 ; 5 : 317-24.
- Nemirovskaia AI, Logvinova ZI, Iasinskii AA. Introduction of malaria into the RSFSR. *Med Parazitol (Mosk)* 1975 ; 44 : 406-11.
- Nethercott AS. Forty years of malaria control in Natal and Zululand. *S Afr Med J* 1974 ; 48 : 1168-70.
- Nevill CG, Some ES, Mung'Ala VO, *et al.* Insecticide-treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenya Coast. *Trop Med Int Health* 1996 ; 1 (2) : 139-46.
- Ng'Andu N, Watts TE, Wray JR, Chela C, Zulu B. Some risk factors for transmission of malaria in a population where control measures were applied in Zambia. *East Afr Med J* 1989 ; 66 : 728-37.
- N'Guessan Diplo L, Rey JL, Soro B, Coulibaly A. La mortalité infantile et ses causes dans une sous-préfecture de Côte d'Ivoire. *Med Trop (Marseille)* 1990 ; 50 : 429-32.
- N'Guessan R, Darriet F, Guillet P, *et al.* Resistance to carbosulfan in *Anopheles gambiae* from Ivory Coast, based on reduced sensitivity of acetylcholinesterase. *Med Vet Entomol* 2003 ; 17 : 1-7.
- Nguyen DM, Tran DH, Harbach RE, Elphick J, Linton YM. A new species of the *Hyrcanus* group of *Anopheles*, a secondary vector of malaria in coastal areas of Southern Vietnam. *J Am Mosq Control Assoc* 2000 ; 16 (3) : 189-98.
- Nguyen Thi Hong. Les lignes biogéographiques Indo-Australiennes. *Ann Biol* 1987 ; 17 : 321-40.
- Nicholson SE. Saharan climates in historic times. In : Williams MAJ, Faure H, eds *The Sahara and the Nile*. Rotterdam : Balkema, 1980 : 173-200.
- Nicholson SE. The historical climatology of Africa. In : Wigley TML, Ingram MJ, Farmer G, eds. *Climate and history*. Cambridge : Cambridge University Press, 1981 : 249-70.
- Nigatu W, Abebe M, Dejene A. *Plasmodium vivax* and *P. falciparum* epidemiology in Gambella, South-West Ethiopia. *Trop Med Parasitol* 1992 ; 43 : 181-5.
- Njan Nloga A, Robert V, Toto JC, Carnevale P. *Anopheles moucheti*, vecteur principal du paludisme au Sud Cameroun. *Bull Liaison OCEAC* 1993a ; 26 : 63-7.
- Njan Nloga A, Robert V, Toto JC, Carnevale P. La durée du cycle gonotrophique d'*An. moucheti* varie de trois à quatre jours en fonction de la proximité par rapport aux gîtes de ponte. *Bull Liaison OCEAC* 1993b ; 26 : 69-72.
- Nkhoma WA, Nwanyanwu OC, Kazembe PN, Krogstad D, Wirima JJ, Steketre RW. Cerebral malaria in Malawian children hospitalised with *P. falciparum* infection. *Ann Trop Med Parasitol* 1999 ; 93 : 231-7.
- Nkrumah FK, Perkins IV. Sickle cell trait, hemoglobin C trait and Burkitt's lymphoma. *Am J Trop Med Hyg* 1976 ; 25 : 633-6.
- Nosten F, ter Kuile F, Maelankiri L, *et al.* Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double-blind placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1994 ; 169 (3) : 595-603.
- Nosten F, McGready R, Simpson JA, *et al.* Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet* 1999 ; 354 (9178) : 546-9.
- Nosten F, Van Vugt M, Price R, *et al.* Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in Western Thailand: a prospective study. *Lancet* 2000 ; 356 (9226) : 297-302.
- Nussenzweig RS, Vanderberg J, Most H, Orton C. Protective immunity produced by the injection of X-irradiated sporozoïtes of *Plasmodium berghei*. *Nature* 1967 ; 216 : 160-2.
- Nutsathapana S, Sawasdiwongphorn P, Chitprarop U, Cullen JR. The behaviour of *Anopheles minimus* Theobald subjected to differing levels of DDT selection pressure in Northern Thailand. *Bull Entomol Res* 1986a ; 76 : 303-12.
- Nutsathapana S, Sawasdiwongphorn P, Chitprarop U, Cullen JR, Gass RF, Green CA. A mark-release recapture demonstration of host-preference heterogeneity in *Anopheles minimus* in a Thai village. *Bull Entomol Res* 1986b ; 76 : 313-20.
- Nzeyimana I, Henry MC, Dossou-Yovo J, Doannio JM, Diawara L, Carnevale P. Épidemiologies du paludisme dans le sud-ouest forestier de la Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2002 ; 95 : 89-94.

- Ochrymowicz JW, Bakri GE, Hudleston JA. *Rapport sur la prospection faite en vue d'une action antipaludique au Niger*. OMS/AFR/MAL/106. Brazzaville, 1969 : 68 p.
- O'Connor CT. The distribution of anopheline mosquitoes in Ethiopia. *Mosquito News* 1967 ; 27 : 42-54.
- Odetoyinbo JA, Davidson G. *The Anopheles gambiae complex and its role in the malaria transmission in the Islands of Zanzibar and Pemba. Tanzania*. WHO/MAL/68.660 ; 1968 : 5 p.
- Ogata K, Tanaka I, Ito Y, Morii S. Survey of the medically important insects carried by the international aircrafts to Tokyo International Airport. *Japan J Sanit Zool* 1974 ; 25 : 177-84.
- Ogutu BR, Smoak BL, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, Mwathe F, Shanks GD. The efficacy of pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar®) in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Kenyan children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 (1) : 83-4.
- Olano V, Carrasquilla G, Mendez F. Urban malaria transmission in Buenaventura, Colombia: entomologic aspects. *Rev Panam Salud Publica* 1997 ; 2 (6) : 378-85.
- Olivar M, Develoux M, Chegou A, Loutan L. Presumptive diagnosis of malaria results in a significant risk of mistreatment of children in urban Sahel. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; 85 : 729-30.
- de Oliveira-Ferreira J, Lourenco de Oliveira R, Teva A, Deane LM, Daniel-Ribeiro CT. Natural malaria infections in anophelines in Rondonia State, Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 43 (1) : 6-10.
- de Oliveira-Ferreira J, Lourenco de Oliveira R, Deane LM, Daniel-Ribeiro CT. Feeding preference of *Anopheles darlingi* in malaria endemic areas of Rondonia State, Northwestern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992 ; 87 (4) : 601-2.
- Olivier J, Grobler E. Weather malaria incidence relationships in the Nelspruit region. *S Afr J Sc* 1992 ; 88 : 452-3.
- Olivry JC, Chastanet M. Évolution du climat dans le bassin du fleuve Sénégal (Bakel) depuis le milieu du 19e siècle. In : *Changements globaux en Afrique durant le quaternaire*. ORSTOM, Travaux et Documents 1986 ; 197 : 337-43.
- Ollomo B, Karch S, Bureau P, Elissa N, Georges AJ, Millet P. Lack of malaria parasite transmission between apes and humans in Gabon. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 56 : 440-5.
- Oloo A, Vulule JM, Koech DK. Some emerging issues on the malaria problem in Kenya. *East Afr Med J* 1996 ; 73 : 50-3.
- Olumese PE, Adeyemo AA, Ademowo OG, Gbadegesin RA, Sodeinde O, Walker O. The clinical manifestations of cerebral malaria among Nigerian children with sickle cell trait. *Ann Trop Paediatr* 1997 ; 17 : 141-5.
- Olweny CL, Chauhan SS, Simooya OO, Bulsara MK, Njelesani EK, Van Thuc I. Adult cerebral malaria in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1986 ; 89 : 123-9.
- Omer SM, Cloudsley-Thompson JL. Dry season biology of *Anopheles gambiae* in the Sudan. *Nature* 1968 ; 217 : 879-80.
- Omer SM, Cloudsley-Thompson JL. Survival of females *Anopheles gambiae* through a nine month dry season in Sudan. *Bull World Health Organ* 1970 ; 42 : 319-30.
- OMS. Comité d'experts du paludisme, 5e rapport. Genève : OMS, 1954 : Série Rapports Techniques n° 80.
- OMS. Comité d'experts du paludisme, 6e rapport. Genève : OMS, 1957 : Série Rapports Techniques n° 123.
- OMS. *Annual report of the Malaria Eradication Program in Uganda*. 1961.
- OMS. *Terminologie du paludisme et de l'éradication du paludisme*. Genève : OMS, 1964 : 176 p.
- OMS. *Chimiothérapie du paludisme et résistance aux antipaludiques*. Genève, 17-24 Octobre 1972. Genève : OMS, 1973 : Série Rapports Techniques n° 529 : 128 p.
- OMS. Comité d'experts du paludisme, 16e rapport. Genève : OMS, 1974 : Série Rapports Techniques n° 549.
- OMS. Surveillance du paludisme. *Wkly Epidemiol Rec* 1978 ; 53 : 337-8.
- OMS. *Receptivity to malaria and other parasitic diseases*. Reports and studies n°15. Copenhague : Office Régional pour l'Europe, 1979 : 103 p.
- OMS. *Résistance des vecteurs de maladies aux pesticides*. Genève : OMS, 1981a : Série Rapports Techniques n° 655.
- OMS. La situation du paludisme dans le monde en 1979. *Wkly Epidemiol Rec* 1981b ; 56 : 145-9.
- OMS. *Paludisme 1962-1981*. World Health Statist Annual 1983 : 791-5.
- OMS. *Chemistry and specifications for pesticides*. 8th rpt of the WHO Expert Committee on Vector Biology and Control, Geneva ; 8-14 November 1983. Genève : OMS, 1983 : Série Rapports Techniques n° 699 : 46 p.
- OMS. *Résistance aux pesticides des vecteurs et réservoirs de maladies*. Genève : OMS, 1986 : Série Rapports Techniques n° 737 : 94 p.
- OMS. *Report on a technical consultation on research in support of malaria control in the Amazon basin*. TDR/FIELDMAL/SC/AMAZ/88.3 ; 1988 : 25 p.
- OMS. World malaria situation, 1988. *World Health Statist Quart* 1990a ; 43 : 68-79.
- OMS. *Equipment for vector control*, 3e ed. Genève : OMS, 1990b.
- OMS. *A global strategy for malaria control*. Ministerial Conference on Malaria, Amsterdam, 26-27 oct. 1992. Genève : OMS, 1992a : 30 p.
- OMS. *Résistance des vecteurs aux pesticides*. Genève : OMS, 1992b : Série Rapports Techniques n° 818.
- OMS. Flambée de paludisme (Inde). *Wkly Epidemiol Rec* 1994 ; 69 : 321.
- OMS. La situation du paludisme dans le monde en 1993, partie II. *Wkly Epidemiol Rec* 1996a ; 71 : 25-29.
- OMS. *Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission*. WHO/MAL/96.1077 ; 1996b : 32 p.
- OMS. *Management for poisoning. A handbook for Health Care Workers*. Genève : OMS, 1997 : 314 p.
- OMS. *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification, 1998-1999*. WHO/PCS/98.21, 1998a : 64 p.
- OMS. *The use of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs: report of a joint CTDIDMP/TDR informal consultation, Geneva, 10-12 June 1998*. WHO/MAL/98.1086 ; 1998b : 33 p.
- OMS. Paludisme, 1982-1997. *Wkly Epidemiol Rec* 1999a ; 74 : 265-70.
- OMS. *Strategy to roll back malaria in the WHO European Region*. Copenhague : OMS, 1999b : 16 p.
- OMS. *Maladies transmissibles 2000. Principales activités en 1999 et grands défis pour l'avenir*. WHO/CDS/2000.1, 2000a : 102 p.
- OMS. Severe *falciparum* malaria (Severe and complicated malaria, third edition). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000b ; 94 (suppl. 1) : 90 p.
- OMS. *Manual for indoor residual spraying: application of residual sprays for vector control*. WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2000.3. Genève : OMS, 2000c : 48 p.
- OMS. *Vade-mecum pour la prise en charge du paludisme grave*. Genève : OMS, 2001a.
- OMS. *Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques : rapport d'une consultation technique de l'OMS, 4-5 Avril 2001*. WHO/CDS/RBM/2001.35 ; 2001b : 40 p.
- OMS. *The use of antimalarial drugs*. WHO/CDS/RBM, 2001/33 ; 2001c.
- Omumbo J, Ouma J, Rapuoda B, Craig MH, Le Sueur D, Snow RW. Mapping malaria transmission intensity using geographical information systems (GIS): an example from Kenya. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; 92 : 7-21.
- Onori E. Differences in *Plasmodium malariae* prevalence in Uganda. *Bull World Health Organ* 1967a ; 37 : 330-1.
- Onori E. Distribution of *Plasmodium ovale* in the Eastern, Western and Northern Regions of Uganda. *Bull World Health Organ* 1967b ; 37 : 665-8.
- Onori E. Malaria in Karamoja District, Uganda. *Parassitologia* 1969 ; 11 : 235-49.
- Onori E. *Report of a mission to Mozambique*. 17 Feb.-13 March 1982. Report to WHO, 1982.
- Onori E, Benthein F. An investigation of the annual cycle of malaria in an area of Uganda. *Parassitologia* 1969 ; 11 : 251-70.
- Onori E, Nushin MK, Cullen JE, Yakubi GH, Mohammed K, Christal FA. An epidemiological assessment of the residual effect of DDT on *Anopheles hyrcanus s.l.* and *An. pulcherrimus* (Theobald) in the North Eastern region of Afghanistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1975 ; 69 : 236-42.
- Onori E, Grab B. Indicators for the forecasting of malaria epidemics. *Bull World Health Organ* 1980 ; 58 : 91-8.
- Onyabe DY, Conn JE. Intragenomic heterogeneity of a ribosomal DNA spacer (ITS2) varies regionally in the neotropical malaria vector *Anopheles nuneztovari*. *Insect Mol Biol* 1999 ; 8 (4) : 435-42.
- Orach CG. Morbidity and mortality amongst Southern Sudanese in Koboko refugee camps, Arua District, Uganda. *East Afr Med J* 1999 ; 76 : 195-9.
- Ossi GT. A progress report on malaria eradication in Iraq. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1969 ; 11 : 48-66.
- Ossi GT. Malaria eradication programme in Iraq 1970-1975. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1977 ; 18 : 13-33.
- Ossi GT. Malaria in Iraq for the years 1984 and 1985. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1986 ; 27 : 5-23.
- Oswald G, Lawrence EP. Runway malaria. *Lancet* 1990 ; 335 : 1537.
- Otsuru M, Ohmori Y. Malaria studies in Japan after World War II. Part II. The research of *Anopheles sinensis* sibling species group. *Jpn J Exper Med* 1960 ; 30 : 33-65.

- Ovazza M, Neri P. Vecteurs du paludisme en altitude, région d'Addis Abeba, Ethiopie. *Bull Soc Pathol Exot* 1955 ; 48 : 679-86.
- Packard RM. Agricultural development, migrant labor and the resurgence of malaria in Swaziland. *Soc Sci Med* 1986 ; 22 : 861-7.
- PAHO (Pan American Health Organization). *Status of malaria programs in the Americas*. XLII report, Washington D.C, September 1994. CSP24/INF/2 : 116 p.
- PAHO (Pan American Health Organization). *Status of malaria programs in the Americas*. XLIV report, Washington D.C, September 1996. CD39/INF/2 : 22 p.
- PAHO (Pan American Health Organization). Malaria in the Americas, 1996. *Epidemiol Bull* 1997 ; 18 : 1-8.
- PAHO (Pan American Health Organization). Assessment of the 1980-1998 health situation and trends in the Americas by subregion. *Epidemiol Bull* 1999 ; 20 : 2-10.
- PAHO (Pan American Health Organization). *Report on the status of malaria programs in the Americas (based on 2000 data)*. Washington D.C, September 2001. CD43/INF/1 : 23 p.
- Paik YH, Ree HI, Shim JC. Malaria in Korea. *Japan J Exper Med* 1988 ; 58 : 55-66.
- Pajot FX. *Rapport sur une mission au Rwanda*. Université de Bordeaux, 1991.
- Pajot FX, Le Pont F, Molez JF, Degallier N. Agressivité d'*Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi* Root, 1926 (*Diptera : Culicidae*) en Guyanne Française. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1977 ; 15 (1) : 15-22.
- Pajot FX, Molez JF, Le Pont F. Anophèles et paludisme sur le Haut-Oyapock (Guyanne Française). *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1978 ; 16 (2) : 105-11.
- Pakasa M, Mangani N, Dikassa L. Focal and segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome: a new profile of adult nephrotic syndrome in Zaire. *Mod Pathol* 1993 ; 6 : 125-8.
- Palmer K. *The papua New Guinea malaria control program*. Meeting of selected malarious countries in Western Pacific and South East Asian Regions, 22 Oct. 1993. WPR/MAL/I/93 Inf. 13.
- Palmer CJ, Makler M, Klaskala WI, Lindo JF, Baum MK, Ager AL. Increased prevalence of *Plasmodium falciparum* malaria in Honduras, Central America. *Rev Panam Salud Publica* 1998 ; 4 (1) : 40-2.
- Pampana EJ. Malaria in Italy and bonifications. *Malayan Med J* 1937 ; 12 : 1-8.
- Pampana EJ. *A textbook of malaria eradication*. London : Oxford University Press, 1969 : 593 p.
- Panday RS. *Anopheles nuneztovari* and malaria transmission in Surinam. *Mosquito News* 1977 ; 37 (4) : 728-37.
- Panday RS. A medical entomological survey in West Surinam. *Surinam Med Bull* 1980 ; 3 : 61-8.
- Panicker KN, Bai MG, Rao B, Viswam K, Murthy US. *Anopheles subpictus*, vector of malaria in coastal villages of South-East India. *Curr Sci* 1981 ; 50 : 694-5.
- Parajuli MB, Shrestha SL, Vaidya RG, White GB. Nation-wide disappearance of *Anopheles minimus* Theobald 1901, previously the principal malaria vector in Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981 ; 75 : 603.
- Parent M, Demoulin ML. La faune anophélienne à Yangambi. Biologie d'*An. moucheti* spécialement. *Rec Trav Sci Med Congo Belge* 1943 ; 3 : 159-72.
- Parise ME, Ayisi JG, Nahlen BL, *et al*. Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 59 (5) : 813-22.
- Park Ross GA. Insecticide as a major measure in control of malaria. *Quart Bull Health Organ League of Nations* 1936 ; 5 : 114-33.
- Parkinson AD. Malaria in Papua New Guinea ; 1973. *Papua New Guinea Med J* 1974 ; 17 : 8-16.
- Partono F, Hudojo, Oemijati S, *et al*. Malayan filariasis in Margolembo, South Sulawesi, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1972 ; 3 : 537-47.
- Patarroyo ME, Amador R, Clavijo P, *et al*. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 1988 ; 332 : 158-61.
- Paterson HE. "Saltwater *Anopheles gambiae*" on Mauritius. *Bull World Health Organ* 1964a ; 31 : 635-44.
- Paterson HE. Direct evidence for the specific distinctness of forms A, B and C of the *An. gambiae* complex. *Riv Malariol* 1964b ; 43 : 191-6.
- Paterson HE, Paterson JS, Van Eeden GJ. A new member of the *Anopheles gambiae* complex. A preliminary report. *Med Proc (Med Bydraes)* 1963 ; 9 : 414-8.
- Paterson HE, Paterson JS, Van Eeden GJ. Records of the breeding of saltwater *An. gambiae* at inland localities in Southern Africa. *Nature* 1964 ; 201 : 524-5.
- Pattanayak S, Sharma VP, Kalra NL, Orlov VS, Sharma RS. Malaria paradigms in India and control strategies. *Indian J Malariol* 1994 ; 31 : 141-99.
- Patz JA, Strzepek K, Lele S, *et al*. Predicting key malaria transmission factors, biting and entomological inoculation rates using modelled soil moisture in Kenya. *Trop Med Int Health* 1998 ; 3 : 818-27.
- Paul RE, Hackford I, Brockman A, *et al*. Transmission intensity and *P. falciparum* diversity on the North-Western border of Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 58 : 195-203.
- Paz Soldan CE. *La peste verde: instrucciones contra la malaria en la costa de Peru*. Lima : Reforma Medica, 1943.
- Pearson SV. Man and mosquito in Ceylon. *Discovery* 1935 ; 16 : 11-3.
- Pene P, Carrie J. *Aspects épidémiologiques du paludisme en zone forestière de Côte d'Ivoire*. Abstract 8th International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Teheran, 1968 : 1485-6.
- Penilla RP, Rodriguez AD, Hemingway J, Torres JL, Arredondo-Jimenez JI, Rodriguez MH. Resistance management strategies in malaria vector mosquito control. Baseline data for a large-scale field trial against *Anopheles albimanus* in Mexico. *Med Vet Entomol* 1998 ; 12 (3) : 217-33.
- Perez MS. Anemia and malaria in a Yanomami Amerindian population from the Southern Venezuelan Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 59 (6) : 998-1001.
- Perez L, Suarez M, Murcia L, *et al*. La malaria en el Amazonas : conocimientos, practicas, prevalencia de parasitemia y evaluacion entomologica en mayo de 1997. *Biomedica* 1999 ; 19 (2) : 93-102.
- Perret JL, Duong TH, Kombila M, Owono M, Nguemby-Mbina C. Résultats d'une recherche systématique d'hématozoaires en médecine interne au Gabon. *Bull Soc Pathol Exot* 1991 ; 84 : 323-9.
- Perry EL. Endemic malaria of the Jeypore Hill Tracts of the Madras Presidency. *Indian J Med Res* 1914 ; 2 : 456-91.
- Petrarca V, Carrara GC, Di Deco MA, Petrangeli G. Osservazioni citogenetiche e biometriche sui membri del complesso *Anopheles gambiae* in Mozambico. *Parassitologia* 1984 ;26 : 247-59.
- Petrarca V, Petrangeli G, Rossi P, Sabatinelli G. Étude chromosomique d'*An. gambiae* et *An. arabiensis* à Ouagadougou (Burkina Faso) et dans quelques villages voisins. *Parassitologia* 1986 ; 28 : 41-61.
- Petrarca V, Sabatinelli G, Di Deco MA, Papakay M. The *Anopheles gambiae* complex in the Federal Islamic Republic of Comores. *Parassitologia* 1990 ; 32 : 371-80.
- Petrarca V, Sabatinelli G, Toure YT, Di Deco MA. Morphometric multivariate analysis of field sample of adult *An. arabiensis* and *An. gambiae s.s. J Med Entomol* 1998 ; 35 : 16-25.
- Petrarca V, Nugud AD, Ahmed MA, Haridi AM, Di Deco MA, Coluzzi M. Cytogenetics of the *An. gambiae* complex in Sudan with special reference to *An. arabiensis*: relationships with East and West African populations. *Med Vet Entomol* 2000 ; 14 : 149-64.
- Peyton EL. A new classification for the *Leucosphyrus* group of *Anopheles*. *Mosq Syst* 1990 ; 21 : 197-205.
- Peyton EL, Harrison BA. *Anopheles dirus*, a new species of the *Leucosphyrus* group from Thailand. *Mosq Syst* 1979 ; 11 : 40-9.
- Phan Vu Thi. *Épidémiologie du paludisme et lutte antipaludique au Viêtnam*. (Traduit en français par Pham Huy Tien). Hanoï : Med Viêtnam, 1998 : 241 p.
- Phillips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Safety* 1996 ; 14 : 131-45.
- Pholsena K. The malaria situation and antimalaria program in Laos. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992 ; 23 (suppl. 4) : 39-42.
- Pichot J, Deruaz D. Les anophèles du complexe *maculipennis* dans la région Lyonnaise. *Lyon Médical* 1981 ; 245 (suppl. 10) : 117-21.
- Picot S, Nkwelle Akeda A, Chaulet JF, *et al*. Chloroquine self-treatment and clinical outcome of cerebral malaria in children. *Clin Exp Immunol* 1997 ; 108 : 279-83.
- Pietra Y, Procacci PG, Sabatinelli G, Kumlien S, Lamizana L, Rotigliano G. Impact de l'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine dans une zone rurale de haute transmission au Burkina Faso. *Bull Soc Pathol Exot* 1991 ; 84 (4) : 375-85.
- Pineli LL, da Araujo ES, de Moraes CA, de Almeida Netto JC. Analise epidemiologica de 266 declaracoes de obito por malaria registradas em Goias, no periodo de 1981 a 1993. *Rev Patol Trop* 1997 ; 26 (2) : 179-84.
- Pithan OA, Confalonieri UE, Morgado AF. A situaçao de saude dos Indios Yanomami: diagnostico a partir da casa do Indio de Boa Vista, Roraima, 1987-1989. *Cadernos Saude Publica* 1991 ; 7 (4) : 563-80.
- Pitt S, Pearcy BE, Stevens RH, Sharipov A, Satarov K, Banatvala N. War in Tajikistan and re-emergence of *Plasmodium falciparum*. *Lancet* 1998 ; 352 : 1279.

- Pittaluga C. *Investigaciones y estudios sobre el paludisma in España (1901-1903)*. Barcelona, 1903.
- Planton S. Réchauffement global et El Niño : une revue des connaissances actuelles. *Med Mal Infect* 1999 ; 29 : 267-76.
- Pletsch D. Informe sobre una mision efectuada en España en septiembre-noviembre de 1963 destinada a la certificacion de la erradicacion del paludismo. *Rev Sanid Hig Publica (Madr)* 1965 ; 39 : 309-66.
- Plowe CV, Cortese JF, Djimde A, *et al.* Mutations in *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase and epidemiologic patterns of pyrimethamine-sulfadoxine use and resistance. *J Infect Dis* 1997 ; 176 : 1590-6.
- Poirriez J, Landau I, Verhaeghe A, Savage A, Dei-Cas E. Les formes atypiques de *P. vivax*. À propos d'une observation. *Ann Parasitol Hum Comp* 1991 ; 66 : 149-54.
- Polevoy NI, *et al.* Malaria problems and malaria control measures in North Afghanistan. 2. Landscape malariogenic district division of North Afghanistan and reorganisation of malaria control measures system. *Med Parazitol (Mosk)* 1975 ; 44 : 338-44.
- Pope KO, Rejmankova E, Savage HM, Arredondo-Jimenez JI, Rodriguez MH, Roberts DR. Remote sensing of tropical wetlands for malaria control in Chiapas, Mexico. *Ecol Appl* 1994 ; 4 (1) : 81-90.
- Porter CH, Collins FH. Susceptibility of *Anopheles hermsi* to *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 42 (5) : 414-6.
- Porter CH, Collins FH. Phylogeny of nearctic members of the *Anopheles maculipennis* species group derived from the D2 variable region of 28S ribosomal RNA. *Mol Phylogenet Evol* 1996 ; 6 (2) : 178-88.
- Postiglione M. Malaria in Europe. In : *Communicable Diseases (Public Health in Europe n°3)*. Copenhague : Office Régional pour l'Europe de l'OMS, 1974.
- Postiglione M, Venkat Rao V. Malaria in Burma. *Indian J Malariol* 1956 ; 10 : 273-98.
- Postiglione M, Tabanli B, Ramsdale CD. The Anopheles of Turkey. *Riv Parassitol* 1973 ; 34 : 127-59.
- Pradhan JN, Shrestha SL, Vaidya RG. Malaria transmission in high mountain valleys of West Nepal, including first record of *Anopheles maculatus willmori* as a third vector of malaria. *J Nepal Med Assoc* 1970 ; 8 : 89-97.
- Prakash A, Mohapatra PK, Bhattacharyya DR, *et al.* Epidemiology of malaria outbreak (April/Mai 1999) in Titabor Primary Health Center, district Jorhat (Assam). *Indian J Med Res* 2000 ; 111 : 121-6.
- Prasittisuk C. Present statut of malaria in Thaïland. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1985 ; 16 : 141-5.
- Prasittisuk C, Saengchotikrai K, Prasittisuk M. Chaiprasittikul P, Aung-Aung B, Limpaviroj W. *Asymptomatic malaria in highly malarious Provinces in Thailand*. Abstract 4th Conference on Malaria Research. Thailand, 8-10 Feb. 1994 : 31.
- Premji Z, Hamisi Y, Shiff C, Minjas J, Lubega P, Makwaya C. Anaemia and *P. falciparum* infections among young children in an holoendemic area, Bagamoyo, Tanzania. *Acta Tropica* 1995 ; 59 (1) : 55-64.
- Prescott N, Stowers AW, Cheng Q, Bobogare A, Rzepczyk CM, Saul A. *Plasmodium falciparum* genetic diversity can be characterised using the polymorphic merozoïte surface antigen 2(MSA-2) gene as a single locus marker. *Mol Biochem Parasitol* 1994 ; 63 : 203-12.
- Preston-Mafbam K. *Madagascar, a natural history*. Oxford : Facts in File, 1991 : 224 p.
- Price RN, Nosten F, Luxemburger C, *et al.* Effects of Artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet* 1996 ; 347 : 1654-8.
- Pringle G. A summary of malaria and malaria control in Iraq before 1946. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1954 ; 1 : 2-45.
- Pringle G. Experimental malaria infections in « saltwater » and « freshwater » *Anopheles gambiae* from East Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1962 ; 56 (2) : 379-82.
- Pringle G. The effect of social factors in reducing the intensity of malaria transmission in coastal East Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1966a ; 60 : 549-53.
- Pringle G. A quantitative study of naturally-acquired malaria infections in *An. gambiae* and *An. funestus* in a highly malarious area of East Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1966b ; 60 : 626-32.
- Pringle G. Experimental malaria control and demography in a rural east African community: a retrospect. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1969 ; 61 : 69-79.
- Pringle G, Avery-Jones S. An assessment of the sporozoite inoculation rate as a measure of malaria transmission in the Ubembe area of North East Tanzania. *J Trop Med Hyg* 1966 ; 69 : 132-9.
- Procacci P.G, Lamizana L, Kumlien S, Habluetzel A, Rotigliano G. Permethrin-impregnated curtains in malaria control. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; 85 (2) : 181-5.
- Prybylski D, Khaliq A, Fox E, Sarwari AR, Strickland GT. Parasite density and malaria morbidity in the Pakistani Punjab. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 61 (3): 791-801.
- Qari SH, Ya-Ping Shi, Povoa MM, *et al.* Global occurrence of *Plasmodium vivax*-like human malaria parasite. *J Infect Dis* 1993a ; 168 : 1485-9.
- Qari SH, Ya-Ping Shi, Goldman IF, *et al.* Identification of *Plasmodium vivax-like* human malaria parasite. *Lancet* 1993b ; 341 : 780-3.
- Rabarison P, Ramambanirina L, Rajaonarivelo E, *et al.* Impact de l'utilisation des rideaux imprégnés de deltaméthrine sur la morbidité palustre à Ankazobé sur les Hautes Terres de Madagascar. *Med Trop (Marseille)* 1995 ; 55 (suppl. 4) : 105-8.
- Rabarison P, Rajaonarivelo E, Andrianaivolambo L, Tata E. Éco-éthologie des vecteurs du paludisme dans les deux principales régions rizicoles malgaches : le lac Alaotra et Marovoay. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1999 ; 65 : 48-9.
- Raccurt CP, Bourianne C, Lambert MT, *et al.* Indices paludométriques, écologie larvaire et activités trophiques des anophèles à Djohong, Adamaoua, Cameroun, en saison des pluies. *Med Trop (Marseille)* 1993 ; 53 : 355-62.
- Rachou RG. Algunas manifestações de resistencia de comportamento de insetos aos insecticidas no Brasil. *Rev Brasil Malariol Doencas Trop* 1958 ; 10 : 277-90.
- Rachou RG, Schinazi LA, Moura-Lima M. Preliminary note on the epidemiological studies made in El Salvador to determine the causes of the failure of residual spraying to interrupt the transmission of malaria. *Rev Brasil Malariol Doencas Trop* 1966 ; 18 (3/4) : 763-79.
- Rageau J, Vervent A. *Étude entomologique sur le paludisme aux Nouvelles Hébrides*. Commission du Pacifique Sud, 1959 : doc. 119 : 40 p.
- Raghavendra K, Vasartha K, Subbarao SK, Pillai MK, Sharma VP. Resistance in *Anopheles culicifacies* sibling species B and C to malathion in Andhra Pradesh and Gujarat States, India. *J Am Mosq Control Assoc* 1991 ; 7 (2) : 255-9.
- Rahman KM. Epidemiology of malaria in Malaysia. *Rev Infect Dis* 1982 ; 4 : 985-91.
- Rahman M, Muttalib A. Determination of malaria transmission in Central part of Karachi City and incrimination of *An. stephensi* as the vector. *Pakistan J Health* 1967 ; 17 : 73-84.
- Rahman WA, Abu Hassan A, Adanan CR. Seasonality of *Anopheles aconitus* mosquitoes, a secondary vector of malaria in an endemic village near the Malaysia-Thailand border. *Acta Tropica* 1993 ; 55 : 263-5.
- Rahman WA, Che Rus A, Ahmad AH. Malaria and *Anopheles* mosquitoes in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997 ; 28 : 599-605.
- Rahman WA, Adanan CR, Abu Hassan A. A study of some aspects of the epidemiology of malaria in an endemic district in Northern Peninsular Malaysia near Thailand border. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998 ; 29 : 537-40.
- Raison JP. *Les Hautes Terres de Madagascar et leurs confins occidentaux*. Paris : ORSTOM/Khartala, 1984, 2 vol.
- Rajagopal R. Studies on persistent transmission of malaria in Burnihat, Meghalaya. *J Commun Dis* 1976 ; 8 : 235-45.
- Rajagopal R. Studies on malaria in Bhutan. *J Commun Dis* 1985 ; 17 : 278-86.
- Rajagopalan PK, Das PK, Pani SP, *et al.* Parasitological aspects of malaria persistence in Koraput district, Orissa, India. *Indian J Med Res* 1990 ; 91 : 44-51.
- Ralisoa Randrianasolo BO, Coluzzi M. Genetical investigations on zoophilic and exophilic *Anopheles arabiensis* from Antananarivo area (Madagascar). *Parassitologia* 1987 ; 29 : 93-7.
- Ramasamy S, Balakrishnan K, Pitchappan RM. Prevalence of sickle cells in Irula, Kurumba, Paniya and Mullukurumba tribes of Nilgiris (Tamil Nadu, India). *Indian J Med Res* 1994 ; 100 : 242-5.
- Rambajan I. Reappearance of *Anopheles darlingi* Root and *vivax* malaria in a controlled area of Guyana, South America. *Trop Geogr Med* 1984 ; 36 (1) : 61-6.
- Rambajan I. Highly prevalent *falciparum* malaria in North West Guyana: its development history and control problems. *Bull Pan American Health Org (PAHO)* 1994 ; 28 (3) : 193-201.
- Ramsdale CD, Coluzzi M. Studies on the infectivity of tropical African strains of *Plasmodium falciparum* to some Southern European vectors of malaria. *Parassitologia* 1975 ; 17 : 39-48.
- Ramsdale CD, Haas E. Some aspects of epidemiology of resurgent malaria in Turkey. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1978 ; 72 : 570-80.
- Ramsdale CD, de Zulueta J. Anophelism in the Algerian Sahara and some implications of the construction of a trans-Saharan highway. *J Trop Med Hyg* 1983 ; 86 : 51-8.

- Ramsey JM, Salinas E, Rodriguez MH. Acquired transmission-blocking immunity to *P. vivax* in a population of Southern coastal Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 54 (5) : 458-63.
- Rao TR. Malaria control using indoor residual sprays in the Eastern province of Afghanistan. *Bull World Health Organ* 1951 ; 3 : 639-61.
- Rao TR. *The Anophelines of India*. New Delhi : Malaria Research Center, 1984 : 518 p.
- Ratard RC. *Epidemiology of malaria in the New Hebrides*. Thèse MSC, Louisiana State University, 1975 : 57 p.
- Rattanarithikul R, Green CA. Formal recognition of the species of *Anopheles maculatus* group occurring in Thailand, including the description of two new species and a preliminary key to females. *Mosq Syst* 1986 ; 18 : 246-78.
- Rattanarithikul R, Konishi E, Linthicum KJ. Observations on nocturnal biting activity and host preference of anophelines collected in Southern Thailand. *J Am Mosq Control Assoc* 1996a ; 12 : 52-7.
- Rattanarithikul R, Linthicum KJ, Konishi E. Seasonal abundance and parity rates of *Anopheles species* in Southern Thailand. *J Am Mosq Control Assoc* 1996b ; 12 : 75-83.
- Rattanarithikul R, Konishi E, Linthicum KJ. Detection of *Plasmodium vivax* and *P. falciparum* circumsporozoite antigen in anopheline mosquitoes collected in Southern Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1996c ; 54 : 114-21.
- Ragavoodoo C. Situation du paludisme à Maurice. *Cahiers Santé* 1995 ; 5 : 371-5.
- Raynal J. Enquête sanitaire à la Grande Comore en 1925. Observation de paludisme à forme épidémique. *Bull Soc Pathol Exot* 1928 ; 21 : 35-54 & 132-41.
- Redd SC, Kazembe PN, Luby SP, *et al*. Clinical algorithm for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Lancet* 1996 ; 347 : 223-7.
- Regnaud C, Small J, Naz V. *Rapport sur la fièvre épidémique de l'île Maurice*. Port Louis : Imprimerie du Ceonien, 1868.
- Reid JA. The *Anopheles hyrcanus* group in South-East Asia. *Bull Entomol Res* 1953 ; 44 : 5-76.
- Reisen WK. A quantitative mosquito survey of 7 villages in Punjab Province, Pakistan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1978 ; 9 : 587-601.
- Reisen WK, Burns JP, Basio RG. A mosquito survey of Guam, Marianas Islands with notes on the vector borne disease potential. *J Med Entomol* 1972 ; 9 : 319-24.
- Reisen WK, Aslamkhan M. Observations on the swarming and mating behaviour of *Anopheles culicifacies* in nature. *Bull World Health Organ* 1976 ; 54 : 155-8.
- Reisen WK, Mahmood F, Azra K. *Anopheles culicifacies* Giles: adult ecological parameters measured in rural Punjab Province, Pakistan, using capture mark release recapture and dissection methods with comparative observations on *An. stephensi, An. subpictus*. *Res Popul Ecol* 1981 ; 23 : 39-60.
- Reisen WK, Azra K, Mahmood F. *Anopheles culicifacies*: horizontal and vertical estimates of immature development and survivorship in rural Punjab Province, Pakistan. *J Med Entomol* 1982 ; 19 : 413-22.
- Reisen WK, Milby MM. Population dynamics of some Pakistan mosquitoes: changes of adult relative abundance overtime and space. *Ann Trop Med Parasitol* 1986 ; 80 : 53-68.
- Reisen WK, Pradhan SP, Shrestha JP, Shrestha SL, Vaidya RG, Shrestha JD. Anopheline mosquito ecology in relation to malaria transmission in the Inner and Outer Terai of Nepal, 1987-1989. *J Med Entomol* 1993 ; 30 : 664-82.
- Reiter P. From Shakespeare to Defoe. Malaria in England in the Little Ice Age. *Emerg Infect Dis* 2000 ; 6 : 1-11.
- Rejmankova E, Roberts DR, Harbach RE, *et al*. Environmental and regional determinants of *Anopheles* larval distribution in Belize, Central America. *Environ Entomol* 1993 ; 22 (5) : 979-92.
- Rejmankova E, Pope KO, Roberts DR, *et al*. Characterization and detection of *Anopheles vestitipennis* and *Anopheles punctimacula* larval habitats in Belize with field survey and SPOT satellite imagery. *J Vector Ecol* 1998 ; 23 (1) : 74-88.
- Renaudin P, Lombart JP. L'anémie chez les enfants de moins de 1 an à Moundou, Tchad. Prévalence et étiologie. *Med Trop (Marseille)* 1994 ; 54 : 337-42.
- Renjifo S, de Zulueta J. Five years' observations of rural malaria in Eastern Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1952 ; 1 : 598-611.
- Renkonen KO. Uber das Verkommen von malaria in Finnland. *Acta Med Scand* 1944 ; 119 : 261-75.
- Reyes V. *Malaria. Panorama epidemiologico del Ecuador*. Quito : Ministerio de la Salud Publica, 1992 : 115-23.
- Reyes H. *Lecciones de la erradication de la malaria en Chile*. Abstract Congresso Latino-americano de Parasitologia. Santiago, 1999 : 91.
- Ribeiro H, Casaca VM, Cochofel JA. A malaria survey in the Lobito-Catumbela region, Angola. *An Inst Med Trop (Lisb)* 1964 ; 21 : 337-51.
- Ribeiro H, Carvalho AC. A malaria survey at Luanda, Angola. *An Inst Med Trop (Lisb)* 1964 ; 24 : 181-6.
- Ribeiro H, Ramos HC. *Research on mosquitoes in Angola. IV. The genus Anopheles*. Serie de Zoologia. Lisboa : Garcia de Orta, 1975 ; 4 : 1-40.
- Ribeiro H, Da Cunha Ramos H, Alves Pires C. *Sobre o vectores dos malaria em Sao Tome e Principe*. Serie de Zoologia. Lisboa : Garcia de Orta, 1988 publ. 1990 ; 15 : 135-52.
- Richard A. *Aspects épidémiologiques et cliniques du paludisme dans les villages de la forêt du Mayombe (RP Congo)*. Thèse Médecine, Paris Cochin Port-Royal, 1983.
- Richard A, Zoulani A, Lallemant M, Trape JF, Carnevale P, Mouchet J. Le paludisme dans la région forestière du Mayombe, RP Congo. I. Présentation de la région et données entomologiques. *Ann Soc Belg Med Trop* 1988a , 68 : 293-303.
- Richard A, Lallemant M, Trape JF, Carnevale P, Mouchet J. Le paludisme dans la région forestière du Mayombe, RP Congo. II. Observations parasitologiques. *Ann Soc Belg Med Trop* 1988b , 68 : 305-16.
- Richard A, Lallemant M, Trape JF, Carnevale P, Mouchet J. Le paludisme dans la région forestière du Mayombe, R.P. Congo. III. Place du paludisme dans la morbidité générale. *Ann Soc Belg Med Trop* 1988c ; 68 : 317-29.
- Richard-Lenoble D, Kombila M, Chandenier J, *et al*. Le paludisme au Gabon. 2. Évaluation des prévalences parasitaires qualitatives et quantitatives sur l'ensemble du pays en milieu scolaire et péri-scolaire. *Bull Soc Pathol Exot* 1987 ; 80 : 532-43.
- Richards FO Jr, Klein RE, Flores RZ, *et al*. Permethrin-impregnated bed nets for malaria control in Northern Guatemala: epidemiologic impact and community acceptance. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 49 (4) : 410-8.
- Richie TL, Saul A. Progress and challenges for malaria vaccines. *Nature* 2002 ; 415 : 694-701.
- Rickman LR. Rapport OMS, AFR/Mal/89, 6 février 1968.
- Rickman LR, Sawe J, Olando J, Imbwana A. The malaria incidence and species prevalence among the population of the Lambwe Valley, South Nyanza, Kenya. *East Afr Med J* 1972 ; 49 : 739-54.
- Rickman KH, Beaudoin RL, Cassels JS, Sell KW. Use of attenuated sporozoites in immunization of human volunteers against *falciparum* malaria. *Bull World Health Organ* 1979 ; 57 (suppl. 1) : 261-5.
- Rico-Avello C, Rico Y. Aportacion española a la historia del paludismo. *Rev Sanid Hig Publica* 1947 ; 21 : 483-525, 594-625, 691-728.
- Rieckmann KH, Davis DR, Hutton DC. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? *Lancet* 1989 ; 2 : 1183-4.
- Rihet P, Abel L, Traoré Y, Traoré-Leroux T, Aucan C, Fumoux F. Human malaria: segregation analysis of blood infection levels in a suburban area and a rural area in Burkina Faso. *Genet Epidemiol* 1998 ; 15 : 435-50.
- Riley EM, Wagner GE, Ofori MF, *et al*. Lack of association between maternal antibody and protection of African infants from malaria infection. *Infect Immun* 2000 ; 68 : 5856-63.
- Ringwald P, Bickii J, Basco LK. Amodiaquine as the first-line treatment of malaria in Yaounde, Cameroon: presumptive evidence from activity *in vitro* and cross-resistance patterns. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998a ; 92 : 212-3.
- Ringwald P, Bickii J, Basco LK. Efficacy of oral pyronaridine for the treatment of acute uncomplicated *falciparum* malaria in African children. *Clin Infect Dis* 1998b ; 26 : 946-53.
- Rioux JA. Contribution à l'étude des Culicidés (*Diptera : Culicidae*) du Nord-Tchad. In : Rioux JA, ed. *Mission épidémiologique au Nord-Tchad*. Etampes : Arts et Métiers Graphiques, 1961 : 53-97.
- Rioux JA, Sicart M, Ruffie J. Étude cytogénétique des anophèles du complexe *maculipennis* dans le Sud de la France. *CR Soc Biol Toulouse* 1958 ; 152 : 181-2.
- Rioux JA, Ranque J, Ruffie J. Le problème de l'anophélisme sans paludisme dans les palmeraies de Borkou. In : Rioux JA, ed. *Mission épidémiologique au Nord-Tchad*. Etampes : Arts et Métiers Graphiques, 1961 : 98-104.
- Ripert C, Mannschott C, Malosse D, *et al*. Étude épidémiologique du paludisme dans la région de Koza, Nord Cameroun. *Med Trop (Marseille)* 1982 ; 42 : 601-9.
- Ripert C, Couprie B, Tribouley J, *et al*. Vingt enquêtes paludométriques au Cameroun. Corrélations entre indices plasmodiques, spléniques et sérologiques. *Bull Soc Fr Parasitol* 1990 ; 8 : 43-59.

- Ripert C, Same Eboko A, Tribouley J, *et al.* Étude épidémiologique du paludisme dans la région du futur lac de retenue de la Bini, Adamaoua, Cameroun. *Bull Liaison OCEAC* 1991 ; 97 : 40-4.
- Ripert C, Neves I, Appriou M, *et al.* Épidémiologie de certaines endémies parasitaires dans la ville de Guadalupe (Rép. de Sao Tomé e Principe). *Bull Soc Pathol Exot* 1996 ; 89 : 259-61.
- Rishikesh N. *Anopheles pulcherrimus* as a probable vector of malaria in Iraq. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1972 ; 13 : 7-13.
- Rishikesh N, Di Deco MA, Petrarca V, Coluzzi M. Seasonal variation in indoor resting *An. gambiae* and *An. arabiensis* in Kaduna. *Acta Tropica* 1985 ; 42 : 165-70.
- Rizzo F, Morandi N, Riccio G, Ghiazza G, Garaveli P. Unusual transmission of *falciparum* malaria in Italy. *Lancet* 1989 ; 1 : 555-6.
- Robert V, Gazin P, Boudin C, Molez JF, Ouedraogo V, Carnevale P. La transmission du paludisme en zone de savane arborée et en zone rizicole des environs de Bobo Dioulasso, Burkina Faso. *Ann Soc Belg Med Trop* 1985 ; 65 (suppl. 2) : 201-14.
- Robert V, Gazin P, Ouedraogo V, Carnevale P. Le paludisme urbain à Bobo Dioulasso, Burkina Faso. 1. Étude entomologique de la transmission. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1986 ; 24 : 121-8.
- Robert V, Gazin P, Carnevale P. Malaria transmission in three sites surrounding the area of Bobo-Dioulasso, Burkina Faso: the savanna, a rice field and the city. *Bull Soc Vector Ecol* 1987 ; 12 : 541-3.
- Robert V, Carnevale P, Ouedraogo V, Petrarca V, Coluzzi M. La transmission du paludisme humain dans un village de savane du Sud-Ouest du Burkina-Faso. *Ann Soc Belg Med Trop* 1988a ; 68 : 107-21.
- Robert V, Ouari B, Ouedraogo V, Carnevale P. Étude écologique des culicidés adultes et larvaires dans une rizière en vallée du Kou, Burkina Faso. *Acta Tropica* 1988b ; 45 : 351-9.
- Robert V, Petrarca V, Carnevale P, Ovazza L, Coluzzi M. Analyse cytogénétique du complexe *An. gambiae* dans la région de Bobo Dioulasso, Burkina Faso. *Ann Parasitol Hum Comp* 1989 ; 64 : 290-311.
- Robert V, Ouedraogo V, Carnevale P. La transmission du paludisme humain dans un village au centre de la rizière de la vallée du Kou, Burkina Faso. *Le paludisme en Afrique de l'Ouest*. Paris : ORSTOM, 1991a : 5-15.
- Robert V, Petrarca V, Coluzzi M, Boudin C, Carnevale P. Étude des taux de parturité et d'infection du complexe *An. gambiae* dans la rizière de la vallée du Kou, Burkina Faso. *Le Paludisme en Afrique de l'Ouest*. Paris : ORSTOM, 1991b : 17-35.
- Robert V, Van den Broek A, Stevens P, *et al.* Mosquitoes and malaria transmission in irrigated rice-fields in the Benoue Valley of Northern Cameroon. *Acta Tropica* 1992 ; 52 : 201-4.
- Robert V, Le Goff G, Essong J, Tchuinkam T, Faas B, Verhave JP. Detection of *falciparum* malarial forms in naturally infected anophelines in Cameroon using fluorescent anti-25-kD monoclonal antibody. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; 52 : 366-9.
- Robert V, Brey PT. Biting physiology of *Anopheles* affecting *Plasmodium* transmission. *Res Rev Parasitol* 1998 ; 58 : 208.
- Robert V, Awono-Ambene HP, Le Hesran JY, Trape JF. Gametocytemia and infectivity to mosquitoes of patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria attacks treated with chloroquine or sulfadoxine plus pyrimethamine. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; 62 (2) : 210-6.
- Roberts DR, Rodriguez M, Rejmankova E, *et al.* Overview of field studies for the application of remote sensing to the study of malaria transmission in Tapachula, Mexico. *Prev Vet Med* 1991 ; 11 : 269-75.
- Roberts DR, Chan O, Pecor J, *et al.* Preliminary observations on the changing roles of malaria vectors in Southern Belize. *J Am Mosq Control Assoc* 1993 ; 9 (4) : 456-9.
- Roberts DR, Laughlin LL, Hsheih P, Legters LJ. DDT, global strategies, and a malaria control crisis in South America. *Emerg Infect Dis* 1997 ; 3 (3) : 295-302.
- Roberts DR, Manguin S, Rejmankova E, *et al.* Spatial distribution of adult *Anopheles darlingi* and *Anopheles albimanus* in relation to riparian habitats in Belize, CA. *J Vector Ecol* 2002a ; 27(1) : 21-30..
- Roberts DR, Vanzie E, Bangs M, *et al.* Role of residual spraying for malaria control in Belize. *J Vector Ecol* 2002b ; 27(1): 63-69..
- Roberts DR, Masuoka P, Au AY. Determinants of malaria in the Americas. In : Casman EA, Dowlatabadi H, eds. *The contextual determinants of malaria*. Washington : Resources for the Future Press, 2002c : 35-58.
- Roberts JI. The parasite rate in high altitude malaria. *J Trop Med Hyg* 1949 ; 52 : 160-70, 191-99, 230-7 .
- Roberts JM. The control of epidemic malaria in the Highlands of Western Kenya. I. Before the campaign. *J Trop Med Hyg* 1964 ; 67 : 161-8.
- Roche J, De Diego JA, Penin P, Santos M, Del Rey J. An epidemiological study of malaria in Bioko and Annobon Islands (Equatorial Guinea). *Ann Trop Med Parasitol* 1991 ; 85 : 477-87.
- Roche J, Benito A, Ayecaba S, Molina R, Alvar J. Le paludisme dans l'ile d'Annobon, Guinée Équatoriale, 1991. *Bull Liaison OCEAC* 1992 ; 101 : 23-5.
- Rodenwaldt E, Jusatz H. *World Atlas of epidemic diseases*. Hamburg : Falk Verlag, 1956.
- Rodhain J. Les *Plasmodium* des anthropoïdes de l'Afrique Centrale et leurs relations avec les *Plasmodium* humains. *Bull Acad R Med Belge* 1941 : 21-6.
- Rodhain F, Boutonnier A, Carteron B, Morvan D. Les Culicidés du Territoire Français des Afars et des Issas. I. Le genre *Anopheles*. *Bull Soc Pathol Exot* 1977 ; 70 : 302-8.
- Rodier GR, Parra JP, Kamil M, Chakib SO, Cope SE. Recurrence and emergence of infectious diseases in Djibouti City. *Bull World Health Organ* 1995 ; 73 : 755-9.
- Rodriguez MH, Gonzalez-Ceron L, Hernandez JE, *et al.* Different prevalences of *Plasmodium vivax* phenotypes VK210 and VK247 associated with the distribution of *Anopheles albimanus* and *An. pseudopunctipennis* in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; 62 (1) : 122-7.
- Rogerson SJ, Chaluluka E, Kanjala M, Mkundika P, Mhango C, Molyneux ME. Intermittent sulfadoxine-pyrimethamine in pregnancy: effectiveness against malaria morbidity in Blantyre, Malawi, in 1997-99. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 : 549-53.
- Rognon P. *Biographie d'un désert*. Collection Scientifique Synthèse, Paris : Plon, 1989.
- Romanowsky DL. Zur frage der parasitologie und therapie der malaria. *St Petersburg Medizinische Wochenschrift* 1891 ; 16 : 297-307.
- Romi R, Sabatinelli G, Marjori G. Could malaria reappear in Italy? *Emerg Infect Dis* 2001 ; 7 : 915-9.
- Rongnoparut P, Sirichotpakorn N, Rattanarithikul R, Yaicharoen S, Linthicum KJ. Estimates of gene flow among *Anopheles maculatus* populations in Thailand using microsattelite analysis. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 : 508-15.
- Rooth I, Björkman A. Fever episodes in a holoendemic malaria area of Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 86 : 479-82.
- Ropelewski C. The great El Niño of 1997 and 1998: impact on precipitation and temperature. *Consequences* 1999 ; 5 (2) : 17-25.
- Ropelewski C, Halpert M. Global and regional scale precipitation pattern associated with the El Niño-Southern oscillation. *Month Weather Rev* 1987 ;115 : 1606-26.
- Roper C, Elhassan IM, Hviid L, *et al.* Detection of very low level *P. falciparum* infections using the nested polymerase chain reaction and a reassessment of the epidemiology of unstable malaria in Sudan. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 54 : 325-31.
- Roper MH, Torres RS, Goicochea CG, *et al.* The epidemiology of malaria in an epidemic area in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; 62 (2) : 247-56.
- Rosa-Freitas MG. *Anopheles (Nyssorhynchus) deaneorum*: a new species in the *albitarsis* complex. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1989 ; 84 (4) : 535-43.
- Rosa-Freitas MG, Deane LM, Momen H. A morphological, isoenzymatic and behavioural study of ten populations of *Anopheles (Nyssorhynchus) albitarsis* Lynch-Arribalzaga, 1878, including from the type-locality, Baradero, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1990 ; 85 (3) : 275-89.
- Rosenberg R, Maheswary NP. Forest malaria in Bangladesh. I. Parasitology. II. Transmission by *An. dirus*. III. Breeding habits of *An. dirus*. *Am J Trop Med Hyg* 1982 ; 31 :, 175-82, 183-91,192-201.
- Rosenberg R, Wirtz RA, Lanar DE, *et al.* Circumsporozoïte protein heterogeneity in the human malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Science* 1989 ; 245 : 973-6.
- Rosenberg R, Andre RG, Somchit L. Highly efficient dry season transmission of malaria in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 ; 84 : 22-8 .
- Ross R. Malaria in Greece. *J Trop Med* 1906 ; 9 : 341-7.
- Ross R. *The prevention of malaria*. London : John Murray, 1911 : 23 p.
- Ross R. *Researches on Blackwater fever in Southern Rhodesia*. Mems London Sch Hyg Trop Med 1932 ; 6 : 262 p.
- Ross R. *The prevention of malaria*. (2nd ed.) London : John Murray, 1941 : 573 p.
- Ross R, Annett HE, Austen EE. *Report to the malaria expedition of the Liverpool School of Tropical Medicine and Medical Parasitology*. Memoir II, 1900.
- Rossi P, Belli A, Mancini L, Sabatinelli G. Enquête entomologique longitudinale sur la transmission du paludisme à Ouagadougou, Burkina Faso. *Parassitologia* 1986 ; 28 : 1-15.

- Roubaud E. Recherches sur la transmission du paludisme par les anophèles français de régions non palustres. *Ann Inst Pasteur* 1918 ; 32 (9) : 430-62.
- Roubaud E. Les conditions de nutrition des anophèles en France (*Anopheles maculipennis*) et le rôle du bétail dans la prophylaxie du paludisme. *Ann Inst Pasteur* 1920 ; 34 : 181-228.
- Roubaud E. Les raisons de l'absence en Europe septentrionale de l'endémie palustre estivo-automnale. *Bull Soc Pathol Exot* 1925 ; 18 : 279-87.
- Roubaud E. Principes et possibilités de la prophylaxie animale du paludisme. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1937 ; 26 : 625-64.
- Rougemont A, Breslow N, Brenner E, *et al.* Epidemiological basis for clinical diagnosis of childhood malaria in endemic zone in West Africa. *Lancet* 1991 ; 338 : 1292-5.
- Rowland M, Hewitt S, Durrani N, Bano N, Wirtz R. Transmission and control of *vivax* malaria in Afghan refugee settlements in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; 91 : 252-5.
- Rowland M, Durrani N, Hewitt S, *et al.* Permethrin-treated chaddars and top-sheets: appropriate technology for protection against malaria in Afghanistan and other complex emergencies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 465-72.
- Roy RG, Moorthy BS, Franco S, Balasubramaniam V. Malaria in Minicoy Island, India. *J Commun Dis* 1974 ; 6 : 265-9.
- Rozeboom LE, Laird RL. *Anopheles (Kerteszia) bellator* as a vector of malaria in Trinidad, BWI. *Am J Trop Med* 1942 ; 22 : 83.
- Rozendaal JA. Observations on the biology and behavior of Anophelines in Suriname rainforest with special reference to *An. darlingi* Root. *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1987 ; 25 (1) : 33-43.
- Rozendaal JA. *Epidemiology and control of malaria in Suriname with special reference to An. darlingi.* Thèse doctorat, Rijksuniversiteit te Leiden, 1990 : 171 p.
- Rozendaal JA. Relations between *An. darlingi* breeding habitats, rainfall, river level and malaria transmission rates in the rain forest of Suriname. *Med Vet Entomol* 1992 ; 6 : 16-22.
- Rozendaal JA. *Vector control.* Genève : OMS, 1997 : 412 p.
- Rubio JM, Benito A, Roche J, *et al.* Semi-nested multiplex polymerase chain reaction for detection of human malaria parasites and evidence of *P. vivax* infection in Equatorial Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 : 183-7.
- Rubio-Palis Y, Wirtz RA, Curtis CF. Malaria entomological inoculation rates in Western Venezuela. *Acta Tropica* 1992 ; 52 : 167-74.
- Rubio-Palis Y, Zimmerman RH. Ecoregional classification of malaria vectors in the neotropics. *J Med Entomol* 1997 ; 34 (5) : 499-510.
- Ruebush TK, Zeissig R, Koplan JP, Klein RE, Godoy HA. Community participation in malaria surveillance and treatment. III. An evaluation of modifications in the volunteer collaborator network of Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; 50 (1) : 85-98.
- Russel PF, Jacob VP. On the epidemiology of malaria in the Nilgiris District, Madras Presidency. *J Malaria Inst India* 1942 ; 4 : 349-92.
- Russel PF, West LS, Manwell RD, Macdonald G. *Practical malariology.* London : Oxford University Press 1963 : 750 p.

- Sabatinelli G. Determinants of malaria in the WHO European Region. In : Casman E, Dowlatabadi H, eds. *The contextual determinants of malaria.* Washington : Resources for the Future Press, 2002 : 66-92.
- Sabatinelli G, Bosman A, Lamizana L, Rossi P. Prévalence du paludisme à Ouagadougou et dans le milieu rural limitrophe en période de transmission maximale. *Parassitologia* 1986a ; 28 : 17-31.
- Sabatinelli G, Rossi P, Belli A. Étude sur la dispersion d'*An. gambiae* dans une zone urbaine à Ouagadougou, Burkina Faso. *Parassitologia* 1986b ; 28 : 33-9.
- Sabatinelli G, Petrarca V, Petrangeli G. Données préliminaires sur le complexe *An. gambiae* dans la RFI des Comores. *Parassitologia* 1988 ; 30 (suppl.) : 178-9.
- Sabatinelli G, Blanchy S, Majori G, Papakay M. Utilisation du poisson larvivore *Poecilia reticulata* sur la transmission du paludisme en RFI des Comores. *Ann Parasitol Hum Comp* 1991 ; 66 : 84-8.
- Sabatinelli G, Gokcinar T, Serttas S, Ejov M. The malaria epidemiological situation in Turkey. *Parassitologia* 2000 ; 42 (suppl. 1) : 150.
- Sabesan S, Jambulingam P, Krishnamoorthy K, *et al.* Natural infection and vectorial capacity of *Anopheles culicifacies* Giles in Rameswaram Island (Tamil Nadu). *Indian J Med Res* 1984 ; 80 : 43-6.
- Sachs J, Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature* 2002 ; 415 : 680-5.
- Sakya GM. Present status of malaria in Nepal. *J Nepal Med Assoc* 1981 ; 19 : 21-8.
- Salazar NP, Miranda ME, Santos MN, de Las Llagas LA. The malaria situation in the Philippines with special reference to mosquito vectors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988 ; 19 : 709-12.
- Saliou P, Vergeau B, Alandry G, *et al.* Deux nouveaux cas de paludisme autochtones en région Parisienne illustrant deux modes de contamination différents. *Bull Soc Pathol Exot* 1978 ; 71 : 342-7.
- Saliternik Z. An outbreak of malaria along the Israeli waistline in 1955. *Briut Hazbur (Public Health) Jerusalem* 1960 ; 3 : 217.
- Saliternik Z. Field investigations on the bionomics of *An. sergenti* in Israël during the years 1961-1965. *Isr J Entomol* 1967 ; 2 : 145-62.
- Saliternik Z. Reminiscences of the history of malaria eradication in Palestine and Israël. *Isr J Med Sci* 1978 ; 14 : 518-20.
- Sallum MA, Wilkerson RC, Forattini OP. Taxonomic study of species formely identified as *Anopheles mediopunctatus* and resurrection of *An. costai* (*Diptera: Culicidae*). *J Med Entomol* 1999 ; 36 (3) : 282-300.
- Samarawickrema WA, Parkinson AD, Kere N, Galo O. Seasonal abundance and biting behaviour of *An. punctulatus* and *An. koliensis* in Malaita Province, Solomon Islands, and a trial of permethrin impregnated bednets against malaria transmission. *Med Vet Entomol* 1992 ; 6 : 371-8.
- Same-Eboko A, Lohoue J, Essono E, Ravinet L, Ducret JP. Résolution rapide des accès palustres à *P. ovale* par l'artesunate (Arsumax®). *Med Trop (Marseille)* 1999 ; 59 : 43-5.
- Sampaio MR, Turcotte S, Martins VF, Cardoso EM, Burattini MN. Malaria in the Indian reservation of « Vale do Javari », Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1996 ; 38 (1) : 59-60.
- Sandosham AA. Malaria in rural Malaya. *Med J Malaya* 1970 ; 24 : 221-6.
- Sandoval JJ, Saraiva MG, Amorin RD, *et al.* Malaria na cidade de Manaus : vulnerabilidade e receptividade. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000 ; 30 (suppl. 1) : 67.
- Saugrain J, Taufflieb R. Anophélisme sans paludisme au Nord Tchad. *Bull Soc Pathol Exot* 1960 ; 53 (2) : 150-2.
- Sautet J. Quelques détails sur l'anophélisme au Soudan Français. *Med Trop (Marseille)* 1942 ; 2 : 21-27.
- Sautet J. État actuel du paludisme et de l'anophélisme dans la région méditerranéenne. *Rech Trav Hist Nat Hyg* 1944 ; 1 : 176-96.
- Sautet J, Ranque J, Vuillet F, Vuillet J. Quelques notes parasitologiques sur le paludisme et l'anophélisme en Mauritanie. *Med Trop (Marseille)* 1948 ; 8 : 32-9.
- Sautet J, Quilici M. À propos de quelques cas de paludisme autochtone. *Presse Med* 1971 ; 79 : 542.
- Savage HM, Rejmankova E, Arredondo-Jimenez JI, Roberts DR, Rodriguez MH. Limnological and botanical characterization of larval habitats for two primary malarial vectors, *Anopheles albimanus* and *Anopheles pseudopunctipennis*, in coastal areas of Chiapas state, Mexico. *J Am Mosq Control Assoc* 1990 ; 6 (4) : 612-20.
- Sawabe K, Takagi M, Tsudo Y, *et al.* Genetic differentiation among three populations of *Anopheles minimus* of Guangxi and Yunnan Provinces in the People's Republic of China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997 ; 28 : 440-9.
- Sawada P. Malaria after the war. *Nippon Naikagaku-Zasshi* 1949 ; 31 : 1-8.
- Sawadipanich Y, Baimai V, Harrison BA. *Anopheles dirus* species E: chromosomal and crossing evidence for another member of the *dirus* complex. *J Am Mosq Control Assoc* 1990 ; 6 : 477-81.
- Scanlon JE, Sandhinand U. The distribution and biology of *Anopheles balabacensis* in Thailand. *J Med Entomol* 1965 ; 2 : 61-9.
- Scarpassa VM, Tadei WP, Suarez MF. Population structure and genetic divergence in *Anopheles nuneztovari* from Brazil and Columbia. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 (6) : 1010-8.
- Scarpassa VM, Tadei WP. Enzymatic analysis in *Anopheles nuneztovari. Braz J Biol* 2000 ; 60 (4) : 539-50.
- Schapira A. Determinants of malaria in Oceania and East Asia. In : Casman E, Dowlatabadi H, eds. *The contextual determinants of malaria.* Washington : Resources for the Future Press, 2002 : 93-109.
- Schapira A, Ravaonjanahary C. *Rapport sur une mission au Rwanda.* OMS/AFRO/Genève, 3 au 14 juin 1993.
- Schaudinn F. Untersuchungen uber den generationswechsel bei Coccidien. *Zoologische Jahrbucher* 1899 ; 13 : 197-292.
- Schreck CE, Kline D, Smith N. Protection afforded by the insect repellent jacket against four species of bitting midges (*Dipt. culicoides*). *Mosquito News* 1979 ; 39 : 739-42.
- Schuffner WA. Two subjects from the epidemiology of malaria. *Mededell vd Burg Geneesk n Nederl Infië* 1919 : 9.
- Schultz LJ, Steketee RW, Macheso A, Kazembe P, Chitsulo L, Wirima JJ. The efficacy of antimalarial regimens containing sulphadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placental *Plasmodium falciparum* infection among pregnant women in Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; 51 (5) : 515-22.

- Schuurkamp GI. *The epidemiology of malaria and filariasis in the OK Tedi Region of Western Province, Papua New Guinea.* PhD Thesis, University of Papua New Guinea, 1992.
- Schwetz J. Sur une épidémie mystérieuse, suspecte et soupçonnée de paludisme constatée dans une agglomération indigène d'un très haut plateau du Ruanda. *Ann Soc Belg Med Trop* 1941 ; 21 : 37-61.
- Schwetz J. Recherches sur la limite altimétrique du paludisme dans le Congo Oriental et sur la cause de cette limite. *Ann Soc Belg Med Trop* 1942 ; 22 : 183-208.
- Schwetz J, Baumann H, Peel E, Belhommet. Contribution à l'étude de l'infection malarienne chez les Pygmées de la forêt de l'Ituri, Congo Belge. *Bull Soc Pathol Exot* 1934 ; 27 : 199-208.
- Schwetz J, Bauman H. *Recherche sur le paludisme dans les villages et camps des mines d'or de Kilo (Congo Belge).* Mémoires de l'Institut Royal Colonial Belge, Section des Sciences Naturelles et Médicales, 1941 ; 11 : 75 p.
- Scorza JV, Tallaferro E, Rubiano H. Comportamiento y susceptibilidad de *Anopheles nuneztovari* Gabaldon, 1940 a la infeccion con *P. falciparum* y *P. vivax*. *Bol Dir Malario Saneamiento Ambiental* 1976 ; 16 (2) : 129-36.
- Scott JA, Brogdon WG, Collins FH. Identification of single specimens of *Anopheles gambiae* complex by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 49 (4) : 520-9.
- Seboxa T, Snow RW. Epidemiological features of severe paediatric malaria in North Western Ethiopia. *East Afr Med J* 1997 ; 74 : 780-3.
- Sen AK, John VM, Krishnan KS, Rajagopal R. Studies on malaria transmission in the Tirap District, Arunachal Pradesh. *J Commun Dis* 1973 ; 5 : 98-110.
- Senevet G, Andarelli L. *Les anophèles de l'Afrique du Nord et du Bassin Méditerranéen.* Paris : Lechevallier, 1956.
- Sergent Ed. Définition de l'immunité et de la prémunition. *Arch Inst Pasteur Algérie* 1950 ; 28 : 429-40.
- Sergent Ed, Sergent Et, Parrot L, Donatien A. Le paludisme en Corse. Étude épidémiologique. *Bull Soc Pathol Exot* 1921 ; 14 : 685-710.
- Sergent Ed, Sergent Et. *L'armée d'Orient délivrée du paludisme.* Paris : Masson, 1932.
- Sergent Et. Les épidémies de paludisme et la météorologie en Algérie. *Bull Soc Pathol Exot* 1932 ; 25 : 133-6.
- Sergiev VP, Baranova AM, Orlov VS, *et al. Importation of malaria into the USSR from Afghanistan, 1981-89.* WHO/MAL/92.1064 ; 1992 : 6 p.
- Service MW. The ecology of the mosquitoes of the Northern Guinea savannah of Nigeria. *Bull Entomol Res* 1963 ; 54 : 601-32.
- Service MW. Some basic entomological factors concerned with the transmission and control of malaria in Northern Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1965 ; 59 : 291-6.
- Service MW. Contribution to the knowledge of the mosquitoes of Gabon. *Cahiers ORSTOM. Entomol Med Parasitol* 1976 ; 14 : 259-63.
- Service MW. Mortalities of the immature stages of species B of the *Anopheles gambiae* complex in Kenya. Comparison between rice fields and temporary pools, identification of predators and effects of insecticidal spraying. *J Med Entomol* 1977 ; 13 : 535-45.
- Service MW, Joshi GP, Pradhan GD. A survey of *An. arabiensis* and *An. gambiae* in the Kisumu area of Kenya following insecticidal spraying with Fenitrothion. *Ann Trop Med Parasitol* 1978 ; 72 : 377-86.
- Shalaby AM. Survey of the mosquito fauna of Fezzan, South Western Lybia. *Bull Soc Entomol Egypte* 1972 ; 56 : 301-11.
- Shanks GD, Karwacki JJ, Singharaj P. Malaria in displaced persons along the Thai Burmese border. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1990 ; 21 : 39-43.
- Shanks GD, Biomndo K, Hay SI, Snow RW. Changing patterns of clinical malaria since 1965 among a tea estate population located in the Kenya highlands. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 : 253-5.
- Sharma RC, Gautam AS, Orlov V, Sharma VP. Relapse pattern of *Plasmodium vivax* in Kheda district, Gujarat. *Indian J Malariol* 1990 ; 27 : 95-9.
- Sharma RS. Urban malaria and its vectors *Anopheles stephensi* and *An. culicifacies* in Gurgaon, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995 ; 26 : 172-6.
- Sharma SK, Nanda N, Dutta VK, *et al.* Studies on the bionomics of *Anopheles fluviatilis s.l.* and the sibling species composition in the foothills of Shiwalik Range, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995 ; 26 : 566.
- Sharma VP. Re-emergence of malaria in India. *Indian J Med Res* 1996 ; 103 : 26-45.
- Sharma VP. Determinants of malaria in South East Asia. In : Casman E, Dowlatabadi H, eds. *The contextual determinants of malaria.* Washington : Resources for the Future Press, 2002 : 110-32.
- Sharma VP, Uprety HC. Preliminary studies on irrigation malaria. *Indian J Malariol* 1982 ; 19 : 139-42.
- Sharma VP, Mehrotra KN. Final words on malaria's return. *Nature* 1983 ; 302 : 372.
- Sharma VP, Sharma RC. Bioenvironmental control of malaria in Nadiad, Kheda district, Gujarat, India. *Indian J Malariol* 1987 ;23 : 95-118.
- Sharp BL, Le Sueur D. Malaria in South Africa. The past, the present and selected implications for the future. *S Afr Med J* 1996 ; 86 : 83-9.
- Shawarby AA, Mahdi AH, Shenouda ME, *et al.* Further trials for entomological and parasitological evaluation of some insecticides against *An. pharoensis* in UAR, 1965. *J Egypt Public Health Assoc* 1967a ; 42 : 159-70.
- Shawarby AA, Mahdi AH, Kolta S. Prospective measures against *An. gambiae* invasion to UAR. *J Egypt Public Health Assoc* 1967b ; 42 : 194-9.
- Shears P, Berry AM, Murphy R, Nabil MA. Epidemiological assessment of the health and nutrition of Ethiopian refugees in emergency camps in Sudan, 1985. *Br Med J* 1987 ; 295 : 314-8 .
- Shelley AJ. Observations on the behaviour of *An. gambiae sp.* B in Kambole village in the Zambesi Valley, Zambia. *Ann Trop Med Parasitol* 1973 ; 67 : 237-47.
- Shidrawi GR, Gillies MT. *Anopheles paltrinieri n.sp.* from the Sultanate of Oman. *Mosq Syst* 1987 ; 19 : 201-11.
- Shihab KI, Ali NA, Dorky KA, Jawad AH, Abdul Latif YA, Habeen RN. Immunological and parasitological survey in areas of Iraq where malaria transmission has been interrupted since several years. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1987 ; 28 : 17-28.
- Shililu JI, Maier WA, Seitz HM, Orago AS. Seasonal density, sporozoite rates and entomological inoculation rates of *An. gambiae* and *An. funestus* in a high-altitude sugarcane growing zone in Western Kenya. *Trop Med Int Health* 1998 ; 3 : 706-10.
- Shousha AT. Destruction de *Anopheles gambiae* en Haute Égypte, 1942-45. *Bull Organ Mond Santé* 1948 ; 1 : 343-86.
- Shrestha SL. Anophelines of Nepal and their relation to malaria eradication. *J Nepal Med Assoc* 1966 ; 4 : 148-54.
- Shrestha SL. Dynamics of malaria transmission with reference to development projects in Nepal. *J Commun Dis* 1985 ; 17 : 287-92.
- Shrestha SL, Parajuli MB. Reappearance of malaria in Terai area of Nepal and incrimination of *An. annularis* Van der Wulp. *J Nepal Med Assoc* 1980 ; 18 : 11-8.
- Shukla RP, Pandey AC, Mathur A. Investigation of malaria outbreak in Rajasthan. *Indian J Malariol* 1995 ; 32 : 119-28.
- Shukla RP, Nanda N, Pandey AC, Kohli VK, Joshi H, Subbarao SK. Studies on the bionomics of *Anopheles fluviatilis* and its sibling species in Nainital district UP. *Indian J Malariol* 1998 ; 35 : 41-7.
- Shulman CE, Dorman EK, Talisuna AO, *et al.* A community randomized controlled trial of insecticide-treated bednets for the prevention of malaria and anaemia among primigravid women on the Kenyan coast. *Trop Med Int Health* 1998 ; 3 (3) : 197-204.
- Shulman CE, Dorman EK, Cutts F, *et al.* Intermittent sulfadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999 ; 353 (9153) : 632-6.
- Shute PG, Lupascu GH, Branzei P, *et al.* A strain of *P. vivax* characterised by prolonged incubation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1977 ; 70 : 474-81.
- Sidhu AB, Verdier-Pinard D, Fidock DA. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria parasites conferred by *pfcrt* mutations. *Science* 2002 ; 298 : 210-3.
- Silva-Vasconcelos AA, Kato MY, Mourao EN, *et al.* Biting indices, host-seeking activity and natural infection rates of Anopheline species in Boa Vista, Roraima, Brazil from 1996 to 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002 ; 97 (2) : 151-61.
- Silvain JF. *Étude de l'écologie d'Anopheles (Nyssorhynchus) aquasalis Curry, 1932 en relation avec l'épidémiologie du paludisme en Guyanne Française.* Paris : ORSTOM, 1979 : 122 p.
- Silvain JF, Pajot FX. Écologie d'*An. (Nyssorhynchus) aquasalis* Curry, 1932 en Guyane Française. I. Dynamique des populations imaginales, caractérisation des gîtes larvaires. *Cahiers ORSTOM. Entomol Med Parasitol* 1981 ; 19 (1) : 11-21.
- Simard F, Fontenille D, Lehmann T, *et al.* High amounts of genetic differentiation between populations of the malaria vector, *An. arabiensis* from West Africa and Eastern outer islands. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 : 1000-9.
- Simard F, Lehmann T, Lemasson JJ, Diatta M, Fontenille D. Persistance of *Anopheles arabiensis* during the severe dry season conditions in Senegal: an indirect approach using microsatellite loci. *Insect Mol Biol* 2000 ; 9 : 467-79.
- Simic C. Le paludisme en Yougoslavie. *Bull Organ Mond Santé* 1956 ; 15 : 753-66.

- Singh GP, Chitkara S, Kalra NL, Makepur KB, Narasimham MV. Development of a methodology for malariogenic stratification as a tool for malaria control. *J Commun Dis* 1990 ; 22 : 1-11.
- Singh N, Singh OP, Sharma VP. Dynamics of malaria transmission in forested and deforested regions of Mandla District, Central India (Madhya Pradesh). *J Am Mosq Control Assoc* 1996 ; 12 : 225-34.
- Singh N, Saxena A, Chand SK, Valecha N, Sharma VP. Studies on malaria during pregnancy in a tribal area of Central India, Madhya Pradesh. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998 ; 29 : 10-7.
- Singh N, Mishra AK, Chand SK, Sharma VP. Population dynamics of *Anopheles culicifacies* and malaria in the tribal area of Central India. *J Am Mosq Control Assoc* 1999 ; 15 : 283-90.
- Singhanetra-Renard A. Population movement. Socio-economic behavior and the transmission of malaria in Northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1986 ; 17 : 396-405.
- Singhasivanon P, Thimasarn K, Yimsamran S, *et al.* Malaria in tree crop plantations in South-Eastern and Western provinces of Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999 ; 30 : 399-404.
- Sinton JA, Singh HJ. The numerical prevalence of parasites in relation to fever in chronic benign tertian malaria. *Indian J Med Res* 1931 ; 18 : 871-9.
- Siziya S, Watts TE, Mason PR. Malaria in Zimbabwe. *Central Afr J Med* 1997 ; 43 : 251-4.
- Slooff R. Field observations on the biting activity of *An. koliensis* Owen. *Trop Geogr Med* 1961 ; 13 : 67-76.
- Slooff R. *Observations on the effect of residual DDT spraying on behavior and mortality in species of Anopheles punctulatus group.* Leiden : Sythoff Editions, 1964 : 144 p.
- Sloof R. *Visit to malaria control project unit, Male, Maldives.* Travel report to WHO Dir., June 1988.
- Slooff R, Verdrager J. *Anopheles balabacensis balabacensis Baisas 1936 and malaria transmission in the South-Eastern areas of Asia.* WHO/VBC/72.765 ; 1972 : 25 p.
- Slutsker L, Khoromana CO, Hightower AW, *et al.* Malaria infection in infancy in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996a ; 55 (suppl. 1) : 71-6.
- Slutsker L, Bloland P, Steketee RW, Wirima JJ, Heymann DL, Breman JG. Infant and second year mortality in rural Malawi: causes and descriptive epidemiology. *Am J Trop Med Hyg* 1996b ; 55 (suppl. 1) : 77-81.
- Smalley ME, Sinden RE. *Plasmodium falciparum* gametocytes. Their longevity and infectivity. *Parasitology* 1977 ; 74 : 1-8.
- Smalley ME, Brown J. *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis stimulated by lymphocytes and serum from infected Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981 ; 75 : 316-7.
- Smeaton MJ, Slater PJ, Robson P. Malaria from a « commuter » mosquito. *Lancet* 1984 ;1 : 845-6.
- Smith A. Resting habits of *An. gambiae* and *An. pharoensis* in salt bush and in crevices in the ground. *Nature* 1961 ; 190 : 1220-1.
- Smith A. Malaria in the Taveta area of Kenya and Tanganyika. III. Entomological findings three years after the spraying period. *East Afr Med J* 1962 ; 39 : 553-64.
- Smith A. Studies on *An. gambiae* and malaria transmission in the Umbugwe area of Tanganyika. *Bull Entomol Res* 1964 ; 55 : 125-37.
- Smith A. Malaria in the Taveta area of Kenya and Tanzania. IV. Entomological findings six years after the spraying period. *East Afr Med J* 1966 ; 43 : 7-18.
- Smith A, Draper CC. Malaria in the Taveta area of Kenya and Tanganyika. I. Epidemiology. *East Afr Med J* 1959a ; 36 : 99-113.
- Smith A, Draper CC. Malaria in the Taveta area of Kenya and Tanganyika. II. Results after three and a half years treatment of huts with dieldrin. *East Afr Med J* 1959b ; 36 : 629-43.
- Smith A, Pringle G. Malaria in the Taveta area of Kenya and Tanzania. V. Transmission eight years after the spraying period. *East Afr Med J* 1967 ; 44 : 469-74.
- Smith A, Hansford CF, Thompson JF. Malaria along the Southermost fringe of its distribution in Africa: epidemiology and control. *Bull World Health Organ* 1977 ; 55 : 95-103.
- Smith EC. Child mortality in Lagos, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1943 ; 36 : 287-303.
- Smith T, Genton B, Baea K, *et al.* Relationships between *Plasmodium falciparum* infection and morbidity in a highly endemic area. *Parasitology* 1994 ; 109 : 539-49.
- Smith T, Charlwood JD, Kitua AY, *et al.* Relationships of malaria morbidity with exposure to *P. falciparum* in young children in a highly endemic area. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 59 : 252-7.
- Smith T, Felger I, Tanner M, Beck HP. The epidemiology of multiple *P. falciparum* infections. Premunition in *P. falciparum* infection: insights from the epidemiology of multiple infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 59-64.
- Smith T, Leuenbergen R, Lengeler C. Child mortality and malaria transmission intensity in Africa. *Trends Parasitol* 2001 ; 17 (3) : 145-9.
- Smits A, Roelants P, Van Bortel W, Coosemans M. Enzyme polymorphisms in the *Anopheles gambiae* complex related to feeding and resting behavior in the Imbo Valley, Burundi. *J Med Entomol* 1996 ; 33 : 545-53.
- Smrkovski LL, Escamilla J, Wooster MT, Rivera DG. A preliminary survey of malaria in Occidental Mindoro, Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1982 ; 13 : 181-5.
- Snounou G, Pinheiro L, Goncalves A, *et al.* The importance of sensitive detection of malaria parasites in the human and insect hosts in epidemiological studies as shown by the analysis of field samples from Guinea Bissau. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87 : 649-53.
- Snow RW, Rowan K, Lindsay S, Greenwood B. A trial of bed nets as a malaria control strategy in a rural area of the Gambia, West African. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988 ; 82 : 212-5.
- Snow RW, Armstrong-Schellenberg JR, Peshu N, *et al.* Periodicity and space-time clustering of severe childhood malaria on the Kenyan Coast. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87 : 386-90.
- Snow RW, Bastos de Azevedo I, Lowe BS, *et al.* Severe childhood malaria in two areas of markedly different *falciparum* transmission in East Africa. *Acta Tropica* 1994 ; 57 : 289-300.
- Snow RW, Marsh K. Will reducing *P. falciparum* transmission alter malaria mortality among African children? *Parasitol Today* 1995 ; 11 : 188-90.
- Snow RW, Omumbo JA, Lowe B, *et al.* Relation between severe malaria morbidity in children and level of *P. falciparum* transmission in Africa. *Lancet* 1997 ; 349 : 1650-4.
- Snow RW, Peshu N, Forster D, *et al.* Environmental and entomological risk factors for the development of clinical malaria among children on the Kenyan Coast. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998a ; 92 : 381-5.
- Snow RW, Gouws E, Omumbo J, *et al.* Models to predict the intensity of *Plasmodium falciparum* transmission: applications to the burden of disease in Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998b ; 92 : 601-6.
- Snow RW, Craig M, Deichmann V, Marsh K. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non pregnant population. *Bull World Health Organ* 1999 ; 77 : 620-40.
- Sodeinde O, Gbadegesin RA, Ademowo OG, Adeyemo AA. Lack of association between *falciparum* malaria and acute diarrhea in Nigerian children. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 57 : 702-5.
- Soeiro A. Malaria em Moçambique. *An Inst Med Trop (Lisb)* 1956 ; 13 : 615-34.
- Soeiro A, Morais T. de Subsidios para o estudo da endemia dc malaria no distrito do Niassa. *An Inst Med Trop (Lisb)* 1959 ; 16 : 169-78.
- Soekirno M, Bang YH, Sudomo M, Pemayun TP, Fleming CA. *Bionomics of Anopheles sundaicus and other anophelines associated with malaria in coastal areas of Bali, Indonesia.* WHO/VBC/83.885 ; 1983 : 13 p.
- Somboon P, Suwonkerd W, Lines JD. Susceptibility of Thai zoophilic Anophelines and suspected malaria vectors to local strains of human malaria parasites. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994 ; 24 : 766-70.
- Somboon P, Aramrattana A, Lines J, Webber R. Entomological and epidemiological investigations of malaria transmission in relation to population movements in forest areas of North-West Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998 ; 29 : 3-9.
- Some ES. Effects and control of Highland malaria epidemic in Uasin Gishu District, Kenya. *East Afr Med J* 1994 ; 71 : 2-8.
- Somo-Moyou R, Mittelholzer ML, Sorenson F, Haller L, Sturchler D. Efficacy of Ro 42-1611 (arteflene) in the treatment of patients with mild malaria: a clinical trial in Cameroon. *Trop Med Parasitol* 1994 ; 45 : 288-91.
- Sony PN, Sharp BL. Severity of malaria and level of *P. falciparum* transmission. *Lancet* 1997 ; 350 : 363.
- Soper FL, Wilson DB. *Anopheles gambiae in Brazil, 1930 to 1940.* New York : The Rockfeller Foundation, 1943 : 262 p.
- Sorre M. *Les fondements biologiques de la géographie humaine.* Paris : Librairic Colin, 1943.
- Sousa CA, Pinto J, Almeida AP, Ferreira C, do Rosario VE, Charlwood JD. Dogs as a favoured host choice of *An. gambiae s.s.* of Sao Tome, West Africa. *J Med Entomol* 2001 ; 38 : 122-5.
- Southammavong M. *Lieux de contamination des cas de paludisme hospitalisés dans la ville de Vientiane (Laos) en 1996.* Mémoire de DEA. Paris : Université Pierre et Marie Curie, 1997 : 40 p.
- de Souza SL, Noronha CV, Dourado MI. Migration and malaria: a controlled study in the urban area of Camacari, Bahia, Brazil. *Ciencia e Cultura* 1988 ; 40 (5) : 490-4.
- Spencer T, Spencer M, Venters D. Malaria vectors in Papua New Guinea. *Papua New Guinea Med J* 1974 ; 17 : 22-30.

- Stafford Smith DM. Mosquito records from the Republic of Niger, with reference to the construction of the new « Trans-Sahara highway ». *J Trop Med Hyg* 1981 ; 84 : 95-100.
- Steffan WA. A check list and review of the mosquitoes of the Papuan subregion. *J Med Entomol* 1966 ; 3 : 179-237.
- Storey J, Fleming AF, Cornille-Brogger R, Molineaux L, Matsushima T, Kagan I. Abnormal haemoglobins in the Sudan savannah of Nigeria. IV. Malaria immunoglobulins and antimalaria antibodies in haemoglobin AC individuals. *Ann Trop Med Parasitol* 1979 ; 73 : 311-5.
- Stowers AW, Miller LH. Are trials in new world monkeys on the critical path for blood-stage malaria vaccine development? *Trends Parasitol* 2001 ; 17 (9) : 415-9.
- Strickland GT, Zafar-Latif A, Fox E, Khaliq AA, Chowdhry MA. Endemic malaria in four villages of the Pakistani province of Punjab. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987 ; 81 : 36-41.
- Strickland GT, Fox E, Hadi H. Malaria and splenomegaly in the Punjab. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988 ; 82 : 667-70.
- Suarez MF, Quinones ML, Palacios JD, Carrillo A. First record of DDT resistance in *Anopheles darlingi*. *J Am Mosq Control Assoc* 1990 ; 6 (1) : 72-4.
- Subbarao SK. The *Anopheles culicifacies* complex and control of malaria. *Parasitol Today* 1988 ; 4 : 72-5.
- Subbarao SK, Vasantha K, Raghavendra K, Sharma VP, Sharma GK. *Anopheles culicifacies*: sibling species composition and its relationship to malaria incidence. *J Am Mosq Control Assoc* 1988 ; 4 : 29-33.
- Subbarao SK, Vasantha K, Joshi K, *et al.* Role of *Anopheles culicifacies* sibling species in malaria transmission in Madhya Pradesh State, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 86 (6) : 613-4.
- Subbarao SK, Nanda N, Vasantha K, *et al.* Cytogenetic evidence for three sibling species in *Anopheles fluviatilis*. *Ann Entomol Soc Am* 1994 ; 87 : 116-21.
- Subbarao SK, Sharma VP. *Anopheles species* complexes and malaria control. *Indian J Med Res* 1997 ; 106 : 164-73
- Sucharit S, Komalamisra N, Leemingsawat S, Apiwathnasorn C, Thongrungkiat S. Population genetic studies on the *Anopheles minimus* complex in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988 ; 19 : 717-23.
- Suguna SG, Rathinam KG, Rajavel AR, Dhanda V. Morphological and chromosomal descriptions of new species in the *Anopheles subpictus* complex. *Med Vet Entomol* 1994 ; 8 : 88-94.
- Sukowati S, Baimai V, Harun S, Dasuki Y, Andris H, Efriwati M. Isoenzyme evidence for three sibling species in the *Anopheles sundaicus* complex from Indonesia. *Med Vet Entomol* 1999 ; 13 : 408-14.
- Suleman M. Malaria in Afghan refugees in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988 ; 82 : 44-7.
- Sulzer AJ, Cantella R, Colichon A, Gleason NN, Walls KW. A focus of hyperendemic *P. malariae-P. vivax* with no *P. falciparum* in a primitive population in the Peruvian Amazon jungle. *Bull World Health Organ* 1975 ; 52 : 273-8.
- Sundararaman S. The behaviour of *An. sundaicus* Rodenwaldt in relation to the application of residual insecticides in Tjilatjap, Indonesia. *Indian J Malariol* 1958 ; 12 : 129-56.
- Sundararaman S, Soeroto RM, Siran M. Vectors of malaria in Mid-Java. *Indian J Malariol* 1957 ; 11 : 321-38.
- Surtees G. Large-scale irrigation and arbovirus epidemiology, Kano Plain, Kenya. I. Description of the area and preliminary studies on the mosquitoes. *J Med Entomol* 1970 ; 7 : 509-17.
- Sweeney AW. *Anopheles farauti* n°2 as a possible vector of malaria in Australia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980 ; 74 : 830-1.
- Sweeney AW. A review of chemical control of malaria vectors in the South West Pacific Region. In : Laird M, Miles JW, eds. *Integrated mosquito control methodologies: biocontrol and other innovative components, and future directions*. London : Academic Press, 1983 : 143-58.
- Sweeney AW. Larval salinity tolerances of the sibling species of *Anopheles farauti*. *J Am Mosq Control Assoc* 1987 ;3 : 589-92.
- Swellengrebel NH. The malaria epidemic of 1943-46 in the province of North Holland. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1950 ; 43 : 445-76.
- Swellengrebel NH, Anneke S, de Meillon B. Malaria investigation in Transvaal and Zululand. *Publ S Afr Inst Med Res* 1931 ; XXVIII : 245-76.
- Swellengrebel NH, Schoute E, Kraan H. Investigations on the transmission of malaria in some villages North of Amsterdam. *Bull Health Organ League Nations* 1936 ; 5 : 295-352.
- Swellengrebel NH, de Buck A. *Malaria in the Netherlands*. Amsterdam : Schetelma & Holkema, 1938 : 267 p.
- Swellengrebel NH, Van der Kuyp RG. Health of white settlers in Suriname. *Royal Col Inst Amsterdam, Dep Trop Hyg* 1940 ; 16.
- Symes CB. Insects in aeroplanes. *Rec Med Res Lab Nairobi* 1935 ; 6 : 16 p.
- Symes CB. Present state of malaria in Nairobi. *East Afr Med J* 1940 ; 17 : 339-55.
- Tadei WP, Dutary Thatcher B, *et al.* Ecologic observations on anopheline vectors of malaria in the Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 59 (2) : 325-35.
- Tadei WP, Dutary Thatcher B. Malaria vectors in the Brazilian Amazon: Anopheles of the subgenus *Nyssorhynchus*. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2000 ; 42 (2) : 87-94.
- Taha TT, Broadhead RL. A comparative epidemiological study of malaria between children of Northern and Southern Sudan. *J Trop Pediatr* 1986 ; 32 : 117-9.
- Takken W, Snellen WB, Verhave JP, Knols BG, Atmosoedjono S. *Environmental measures for malaria control in Indonesia and historical review on species sanitation*. Wageningen Agricultural University Papers, 1990 : 167 p.
- Tang Am Nguyen, Anh Hao Luong, Thi Huyen Vu. Utilisation d'insecticide dans la lutte contre le paludisme au Sud du Viêtnam. *Cahiers Santé* 1991 ; 1 (3) : 215-20.
- Tang Am Nguyen, Le Quy Riec, Vu Thi Huyen, Nguyen Bich Lan. Études entomo-épidémiologiques du paludisme dans la zone côtière d'Ho Chi Minh Ville, 1990-1992. *Cahiers Santé* 1993 ; 3 : 464-73.
- Tang Lin-Hua, Qian Hui-Lin, Xu Shu-Hui. Malaria and its control in the People's Republic of China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991 ; 22 : 467-76.
- Tanner M, Beck HP, Felger I, Smith T. The epidemiology of multiple *P. falciparum* infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 (suppl. 1) : 1-2.
- Tauil PL. Comments on the epidemiology and control of malaria in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1986 ; 81 (suppl. 2) : 39-41.
- Taylor B. Changes in the feeding behaviour of a malaria vector *An. farauti* following the use of DDT as a residual spraying in houses in British Solomon Islands. *Trans R Entomol Soc London* 1975 ; 127 : 277-92.
- Taylor CE, Toure YT, Coluzzi M, Petrarca V. Effective population size and persistence of *Anopheles arabiensis* during the dry season in West Africa. *Med Vet Entomol* 1993 ; 7 : 351-7.
- Taylor C, Toure YT, Carnahan J, *et al.* Gene flow among populations of the malaria vector, *Anopheles gambiae*, in Mali, West Africa. *Genetics* 2001 ; 157 : 743-50.
- Taylor KA, Koros JK, Nduati J, *et al. Plasmodium falciparum* infection rates in *An. gambiae*, *An. arabiensis* and *An. funestus* in Western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 43 : 124-9.
- Taylor P. The malaria problem in Zimbabwe. Epidemiology. *Central Afr J Med* 1985 ; 31 : 163-5.
- Taylor P, Mutambu SL. A review of the malaria situation in Zimbabwe with special reference to the period 1972-1981. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986 ; 80 : 12-9.
- Teklehaimanot A. *Report on a mission to Ethiopia, 4 August-13 September 1991*. WHO/Geneva, 1991.
- Temu EA, Minjas JN, Coetzee M, Hunt RH, Shiff CJ. The role of four anopheline species in malaria transmission in coastal Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 152-8.
- Terrenato L, Shrestha S, Luzatto G, *et al.* Decreased malaria morbidity in the Tharu people compared to sympatric populations in Nepal. *Ann Trop Med Parasitol* 1988 ; 82 : 1-11.
- Testa J, Baquillon G, Delmont J, Kamata G, Ngama G. Gestation et indices parasitaires de *P. falciparum* dans une étude à Bangui, République Centrafrique. *Med Trop (Marseille)* 1987 ; 47 : 339-43.
- Tewari SC, Appavoo NC, Mani TR, Reuben R, Ramadas V, Hiriyan J. Epidemiological aspects of persistent malaria along the River Thenpennaï (Tamil Nadu). *Indian J Med Res* 1984 ; 80 : 1-10 .
- Tewari SC, Hiriyan J, Reuben R. Survey of the anopheline fauna of the Western Ghats in Tamil Nadu, India. *Indian J Malariol* 1987 ; 24 : 21-8.
- Thaithong S. *Genetic diversity of Plasmodium falciparum in Thailand*. Abstract 4th Conference on Malaria Research Thailand, 8-10 Feb. 1994 : 7.
- Theander TG. Unstable malaria in Sudan: influence of the dry season. Malaria in areas of unstable and seasonal transmission. Lessons from Daraweesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 589-92.
- Theobald FV. *A monograph of the Culicidae or Mosquitoes*, vol. 2. London : British Museum, 1901 : 305-6.
- Thevasagayam ES, Yap S, Chooi CK. *Deterioration of thatch roofs after house spraying with DDT in a malaria eradication programme in Peninsular Malaysia and the prevention of such deterioration by the use of malathion*. WHO/MAL/78.899 ; 1978 : 9 p.

- Tho Vien N, Dinh Bai B, Van Son M, Van Thong T, Tuyen Quang N, Tan N. Évaluation des mesures antivectorielles contre le paludisme dans le centre du Viêtnam (1976-1991). *Cahiers Santé* 1996 ; 6 : 97-101.
- Thompson R, Hogh B. Malaria in a densely populated suburban area of Maputo, Mozambique. *Rev Med Moçambique* 1994 ; 5 (suppl. 1) : 47.
- Thompson R, Begtrup K, Cuamba N, *et al.* The Matola malaria project: a temporal and spatial study of malaria transmission and disease in a suburban area of Maputo, Mozambique. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 57 : 550-9.
- Thuriaux MC. Notes on the epidemiology of malaria in the Yemen Arab Republic. *Ann Soc Belge Med Trop* 1971 ; 51 : 229-37.
- Tin F. Malaria control in Myanmar. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992 ; 23 (suppl. 4) : 51-4.
- Todd JE, de Francisco A, O'Dempsey TJ, Greenwood BM. The limitation of verbal autopsy in a malaria endemic region. *Ann Trop Paediatr* 1994 ; 14 : 31-6.
- Tomaszunas S. Malaria in sea farers. I. The magnitude of the problem and the strategy of its control. *Bull Inst Marit Trop Med Gdynia* 1998 ; 49 : 53-61.
- Toole MJ, Waldman RJ. Prevention of excess mortality in refugee and displaced populations in developing countries. *JAMA* 1990 ; 263 : 3296-302.
- Toole MJ, Waldman RJ. The public health aspects of complex emergencies and refugee situations. *Ann Rev Public Health* 1997 ; 18 : 283-312.
- della Torre A, Fanello C, Akogbeto M, *et al.* Molecular evidence of incipient speciation within *Anopheles gambiae s.s.* in Western Africa. *Insect Mol Biol* 2001 ; 10 (1) : 9-18.
- Torres JR, Magris M, Villegas L, Torres VM, Dominguez G. Spur cell anaemia and acute haemolysis in patients with hyperreactive malarious splenomegaly. Experience in an isolated Yanomami population of Venezuela. *Acta Tropica* 2000 ; 77 (3) : 257-62.
- Toumanoff C. *L'anophélisme en Extrême Orient*. Paris : Masson, 1936 : 429 p.
- Toumanoff C, Simon M. Quelques observations sur la faune culicidienne de la Basse-Guinée (Conakry et Presqu'île de Kaloum). *Bull Soc Pathol Exot* 1956 ; 49 : 667-74.
- Touré YT, Petrarca V, Coluzzi M. Comparaison des taux d'infection par des sporozoïtes et des filaires des diverses formes du complexe *An. gambiae* dans un village du Mali. *Ann Ist Super Sanita (Rome)* 1986 ; 22 : 215-7.
- Touré YT, Petrarca V, Traoré SF, *et al.* The distribution and inversion polymorphism of chromosomally recognized taxa of the *Anopheles gambiae* complex in Mali, West Africa. *Parassitol* 1998 ; 40 : 477-511.
- Traoré O, Le Goff G, Doumde N, *et al.* Évaluation *in vivo* de la chimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine dans la région de Moundou. *Bull Liaison OCEAC* 1992 ; 101 : 26-7.
- Traoré Y, Rihet P, Traoré-Leroux T, *et al.* Analyse des facteurs génétiques contrôlant l'infection palustre chez l'homme. *Cahiers Santé* 1999 ; 9 : 53-9.
- Trape JF. Malaria and urbanization in Central Africa: the example of Brazzaville. IV. Parasitological and serological surveys in urban and surrounding rural areas. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987a ; 81 (suppl. 2) : 26-33.
- Trape JF. Étude sur le paludisme dans une zone de mosaïque forêt-savane d'Afrique Centrale, la region de Brazzaville. II. Densités parasitaires. *Bull Soc Pathol Exot* 1987b ; 80 : 520-31.
- Trape JF, Peelman P, Morault-Peelman B. Criteria for diagnosing clinical malaria among a semi-immune population exposed to intense and perennial transmission. *Bull Soc Pathol Exot* 1985 ; 79 : 435-42.
- Trape JF, Zoulani A. Études sur le paludisme dans une zone de mosaïque forêt-savane d'Afrique Centrale, la région de Brazzaville. I. Résultats des enquêtes entomologiques. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987a ; 81 (suppl. 2) : 84-99.
- Trape JF, Zoulani A. Malaria and urbanisation in Central Africa. Part II. Results of entomological surveys and epidemiological analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987b ; 81 (suppl. 2) : 10-8.
- Trape JF, Zoulani A. Malaria and urbanisation in Central Africa: the example of Brazzaville. Part III. Relationships between urbanisation and the intensity of malaria transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987c, 81 (suppl. 2) : 19-25.
- Trape JF, Quinet MC, Nzingoula S, *et al.* Malaria and urbanization in Central Africa: the example of Brazzaville. V. Pernicious attacks and mortality. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987a ; 81 (suppl. 2) : 34-42.
- Trape JF, Zoulani A, Quinet .C. Assessment of the incidence and prevalence of clinical malaria in semi-immune children exposed to intense and perennial transmission. *Am J Epidemiol* 1987b ; 126 : 193-201.
- Trape JF, Lefebvre-Zante E, Legros F, *et al.* Vector density gradients and the epidemiology of urban malaria in Dakar, Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; 47 : 181-9.
- Trape JF, Rogier C, Konate L, *et al.* The Dielmo project, a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; 51 : 123-37.
- Trape JF, Rogier C. Combating malaria mortality and morbidity by reducing transmission. *Parasitol Today* 1996 ; 12 : 236-40.
- Trape JF, Pison G, Preziosi MP, *et al.* Impact de la résistance à la chloroquine sur la morbidité palustre. *CR Acad Sci Paris, Sciences de la VielLife Sciences*, 1998 ; 321(série 3) : 689-97.
- Trzaska S. Impacts régionaux de El Niño : Afrique Australe. *La lettre de MEDIAS*, numéro spécial El Niño et ses téléconnexions sur l'Afrique et la Méditerranée, Décembre 2000 ; 12 : 30-3.
- Tsuda Y, Takagi M, Toma T, Sugiyama A, Miyagi I. Mark-release-recapture experiment with adult *Anopheles minimus* on Ishigaki Island, Ryukyu Archipelago, Japon. *J Med Entomol* 1999 ; 36 : 601-4.
- Tula AN. Malaria transmission in the highlands of Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87 : 347.
- Tulu AN, Abose T, Balcha F, Degu G. Early results of an epidemiological study of malaria in the lower Arbaminch Valley, Southern Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87 : 347-8.
- Tun-Lin W, Htay-Aung, Moe-Moe, *et al.* Some environmental factors influencing the breeding of *An. balabacensis* complex in domestic wells in Burma. *J Commun Dis* 1987 ;19 : 291-9.
- Turley J, Orellana E, Hunt S, *et al. P. vivax* malaria, San Diego County, California, 1986. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1986 ; 35 : 679-81.

- Udhayakumar V, Qari SH, Patterson P, Collins WE, Lal AA. Monoclonal antibodies to the circumsporozoite protein repeats of a *Plasmodium vivax-like* human malaria parasite and *Plasmodium simiovale*. *Infect Immun* 1994 ; 62 (5) : 2098-100.
- Upatham ES, Prasittisuk C, Ratanatham S, *et al.* Bionomics of *An. maculatus* complex and their role in malaria transmission in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988 ; 19 : 259-69.

- Vaid BK, Nagendra S, Paithane PK. Spring transmission of malaria due to *An. culicifacies* in North Western Madhya Pradesh. *J Commun Dis* 1974 ; 6 : 270.
- Vaisse D, Michel R, Carnevale P, *et al.* Le paludisme à *P. falciparum* et le gène de la drépanocytose en RP Congo. II. Manifestations cliniques du paludisme selon la parasitémie et le génotype hémoglobinique. *Med Trop (Marseille)* 1981 ; 41 : 413-23.
- Van Bortel W, Delacollette C, Barutwanayo M, Coosemans M. Deltamethrin-impregnated bednets as an operational tool for malaria control in an hyperendemic region of Burundi: impact on vector population and malaria morbidity. *Trop Med Int Health* 1996 ; 1 (6) : 826-35.
- Van Bortel W, Trung HD, Manh ND, Roelants P, Verle R, Coosemans M. Identification of two species within the *Anopheles minimus* complex in Northern Viêtnam and their behavioural divergences. *Trop Med Int Health* 1999 ; 4 : 257-65.
- Van den Ende J, Lynen L, Elsen P, *et al.* A cluster of airport malaria in Belgium in 1995. *Acta Clin Belg* 1998 ; 53 : 259-63.
- Van der Stuyft P, Manirankunda L, Delacollette C. L'approche du risque dans le diagnostic du paludisme-maladie en région d'altitude. *Ann Soc Belg Med Trop* 1993 ; 73 : 81-9.
- Veeken H. Malaria and gold fever. *Br Med J* 1993 ; 307 : 433-4.
- Velema JP, Alihonou EM, Chippaux JP, Van Boxel Y, Gbedji E, Adegbini R. Malaria morbidity and mortality in children under three years of age on the coast of Benin, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; 85 : 430-5.
- Venkat Rao V. Malaria in Orissa. *Indian J Malariol* 1949 ; 3 : 159.
- Venkat Rao V, Ramakrishna V. Fresh-water form of *An. sundaicus*. *Indian J Malariol* 1950 ; 4 : 235.
- Vercruysse J. Étude entomologique sur la transmission du paludisme humain dans le bassin du fleuve Sénégal (Sénégal). *Ann Soc Belg Med Trop* 1985 ; 65 (suppl. 2) : 171-9.
- Vercruysse J, Jancloes M. Étude entomologique sur la transmission du paludisme humain dans la zone de Pikine (Sénégal). *Cahiers ORSTOM, Entomol Med Parasitol* 1981 ; 19 : 165-78.
- Vercruysse J, Jancloes M, Van den Velden L. Epidemiology of seasonal *falciparum* malaria in an urban area of Senegal. *Bull World Health Organ* 1983 ; 61 : 821-31.
- Verdrager J. Angkor, le mystère de la ville morte et *An. dirus*. *Med Trop (Marseille)* 1992 ; 52 : 377-84.

- Verdrager J. Localized permanent epidemics: the genesis of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995 ; 26 : 23-8.
- Verhoeff FH, Brabin BJ, Chimsuku L, Kazembe P, Russell WB, Broadhead RL. An evaluation of the effects of intermittent sulfadoxine-pyrimethamine treatment in pregnancy on parasite clearance and risk of low birthweight in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; 92 (2) : 141-50.
- Verhoeff FH, Brabin BJ, Hart CA, Chimsuku L, Kazembe P, Broadhead RL. Increased prevalence of malaria in HIV-infected pregnant women and its implications for malaria control. *Trop Med Int Health* 1999 ; 4 (1) : 5-12.
- Verle P, Binh LN, Lieu TT, Yen PT, Coosemans M. ParaSight,-F test to diagnose malaria in hypo-endemic and epidemic prone regions of Viêtnam. *Trop Med Int Health* 1996 ; 1 (6) : 794-6.
- Verle P, Tuy TQ, Lieu TT, Kongs A, Coosemans M. New challenges for malaria control in Northern Viêtnam. *Res Rev Parasitol* 1998 ; 58 (3-4) : 169-74.
- Verle P, Nhan DH, Uyen TT, *et al.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Northern Viêtnam. *Trop Med Int Health* 2000 ; 5 : 203-6.
- Vermeil C. Contribution à l'étude des Culicidés du Fezzan (Libye) : présence d'*An. broussesi* à El Barka (Territoire de Rhat). *Bull Soc Pathol Exot* 1953 ; 46 : 445-54.
- Vermylen M. Répartition des anophèles de la République du Rwanda et de la République du Burundi. *Riv Malariol* 1967 ; 46 : 13-22.
- Vien NT, Tan HX, Manh ND, *et al.* Étude du paludisme transmis par *An. minimus* à Gia Lam, Hanoï. *Bull Information LCPMP* 1992 ; 2 : 28-34.
- Villain G. *Guide pratique d'examen microscopique du sang au diagnostic du paludisme*, 3e ed. Paris, Édition Biologie Médicale, 1958, 70 p + 6 planches couleur.
- Villalobos CE. *Malaria y sembradios de arroz en el valle de Camana*. Lima : Directoria General Sanidad, 1942.
- Vincke IH, Jadin JB. Contribution à l'étude de l'anophélisme en pays d'altitude. *Ann Soc Belg Med Trop* 1946 ; 26 : 483-500.
- Vincke IH, Lips M. Un nouveau *Plasmodium* d'un rongeur sauvage du Congo, *Plasmodium berghei n.sp. Ann Soc Belg Med Trop* 1948 ; 28 : 97-104.
- Vinetz JM, Li J, McCutchan TF, Kaslow DC. *Plasmodium malariae* infection in an asymptomatic 74-years-old Greek woman with splenomegaly. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 367-71.
- Viriyakosol S, Siripoon N, Petcharapirat C, *et al.* Genotyping of *P. falciparum* isolates by the polymerase chain reaction and potential uses in epidemiological studies. *Bull World Health Organ* 1995 ; 73 : 85-95.
- Viswanathan DK. The seasonal prevalence of malaria transmitted by *An. fluviatilis* in different regions of Bombay Presidency. *J Malaria Inst India* 1945 ; 6 : 253-7.
- Viswanathan DK. A review of immunity and endemicity in malaria and a discussion on their relationship with malaria control. *Indian J Malariol* 1951 ; 5 : 251-69.
- Viswanathan DK, Rao TR. The behaviour of *Anopheles fluviatilis* James as regards the time of entry into houses and of feeding. *J Malaria Inst India* 1943 ; 5 : 255-60.
- Voelckel J, Mouchet J. Quelques aspects et résultats de la désinsectisation systématique en milieu urbain tropical. *Med Trop (Marseille)* 1959 ; 19 : 266-93.
- Voituriez B, Jacques G. *El Niño. Réalité et fiction*. Paris : UNESCO, Collection COI Forum Océans, 1999.
- Voller A, Bray RS. Fluorescent antibody staining as a measure of malaria antibody. *Proc Soc Exper Biol Med* 1962 ; 110 : 907-10.
- Von Seidlein L, Milligan P, Pinder M, *et al.* Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulfadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2000 ; 355 (9220) : 2080.
- Vyslouzil J. Does malaria exist in Assab at the present time? *Ethiopian Med J* 1971 ; 9 : 153-4.

- Walker J. Malaria in a changing world: an Australian perspective. *Int J Parasitol* 1988 ; 28 : 947-53.
- Walliker D. *Cloning of malaria parasites*. WHO/MAL/81.939 ; 1981 : 7 p.
- Walter P, Garin FJ, Blot P, Philippe E. Placenta et paludisme. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1981 ; 10 : 535-42.
- Walton GA. On the control of malaria in Freetown, Sierra Leone. I. *P. falciparum* and *An. gambiae* in relation to malaria occurring in infants. *Ann Trop Med Parasitol* 1947 ; 41 : 380-407 .
- Wanderley DM, da Silva RA, Andrade JC. de Aspectos epidemiologicos da malaria no Estado de Sao Paulo, Brasil, 1983 a 1992. *Rev Saude Publica* 1994 ; 28 (3) : 192-7 .
- Wang KA, Qian HL. The review of epidemic situation of malaria from 1977 to 1986. *Chin Dis Surv* 1988 ; 8 : 5-8.
- Wanson M, Berteaux M. Note sur l'infectivité de l'*Anopheles brunnipes*. *East Afr Med J* 1944 ; 21 : 272-3.
- Ward RA. Medical entomology, Dipt. : Culic. In : Buck AA, *et al.* eds. *Health and Diseases in rural Afghanistan*. Baltimore : York Press, 1972a.
- Ward RA. Mosquitoes of Afghanistan. An annoted checklist. *Mosq Syst* 1972b ; 4 : 93-7.
- Ward RA. *Recent changes in the epidemiology of malaria relating to human ecology*. Washington : Proceedings 15th International Congress Entomology 1977.
- Ward RA. Second supplement to « A catalog of the mosquitoes of the world ». *Mosq Syst* 1984 ;16 : 227-70.
- Ward RA. Third supplement to « A catalog of the mosquitoes of the world ». *Mosq Syst* 1992 ; 24 : 177-230.
- Ward RA, Jordan B, Gillogly AR, Harrison FJ. *Anopheles litoralis* and *Anopheles barbirostris* group on the Island of Guam. *Mosquito News* 1976 ; 36 : 99-100.
- Ward RA, Jordan B. *Anopheles barbirostris*, confirmation of introduction on Island of Guam. *Mosquito News* 1979 ; 39 : 802-3.
- Warren M, Cheong WH, Fredericks HK, Coatney GR. Cycles of jungle malaria in West Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 1970 ; 19 : 383-93.
- Warren M, Collins WE, Jeffery GM, Skinner JC. The seroepidemiology of malaria in Middle America. II. Studies on the Pacific Coast of Costa Rica. *Am J Trop Med Hyg* 1975 ; 24 (5) : 749-54.
- Watkins WM, Mosobo M. Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with pyrimethamine-sulfadoxine: selective pressure for resistance is a function of long elimination half-life. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87 : 75-8.
- Watson M. Twenty five years malaria control. *Malayan Med J* 1928 ; 3 : 710.
- Weir WR, Hodges JM, Wright JF, Higgins AF, Corringham RE. Atypical *falciparum* malaria: case report. *Br Med J* 1984 ; 289 : 178.
- Wenlock RW. The incidence of *Plasmodium* parasites in rural Zambia. *East Afr Med J* 1978 ; 55 : 268-76.
- Wenlock RW. The epidemiology of tropical parasitic diseases in rural Zambia and the consequences for public Health. *J Trop Med Hyg* 1979 ; 82 : 90-8.
- Wernsdorfer W. *Report on mission to the Sudan*. WHO/Mal/77, 1977.
- Wernsdorfer W. *Report on a visit to Gezira Province, DR of the Sudan.7-14 and 16-17 August 1977*. WHO/Mal/Geneva, 1977.
- Wernsdorfer G, Wernsdorfer W. Malaria in the middle Nile basin and its bordering regions. *Z Tropenmed Parasitol* 1967 ; 18 : 17-44.
- Wernsdorfer WH, McGregor I. *Malaria principles and practice of malariology*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1988, 2 vol. : 1818 p.
- Wery M. *Stratification of malarious areas in Africa. A few examples*. WHO/MAL/86.1033 ; 1986 : 18 p.
- Wery M, Coosemans M. La résistance médicamenteuse dans le paludisme. *Ann Soc Belg Med Trop* 1980 ; 60 (2) : 137-62.
- Wesenberg-Lund C. Sur les causes du changement intervenu dans le mode de nourriture d'*Anopheles maculipennis*. *CR Séances Soc Biol* 1921 ; 85 : 383-6.
- Weyer F. Beobachtungen an Hausanophelen in zusammenhang mit der rassenfrage bei *An. maculipennis*. *Z Parasitol* 1933 ; 6 : 288-334.
- Whang CH. Hibernation of mosquitoes in Korea. *Mosquito News* 1961 ; 21 : 17-20.
- Wharton RH. The habit of adult mosquitoes in Malaya. III. Feeding preferences of anophelines. *Ann Trop Med Parasitol* 1953 ; 47 : 272-84.
- Wharton RH, Eyles DE, Warren M, Moorhouse DE, Sandosham AA. Investigations leading to the identification of members of the *Anopheles umbrosus* group as the probable vectors of mouse deer malaria. *Bull World Health Organ* 1963 ; 29 : 357-74.
- Whitbourne D. Notes on the infantile mortality of the colony of Lagos, Nigeria. *West Afr J Med* 1930 ; 4 (2) : 39-45.
- White GB. The *Anopheles gambiae* complex and malaria transmission around Kisumu, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972 ; 66 : 572-81.
- White GB. Biological effects of intraspecific chromosomal polymorphism in malaria vector populations. *Bull World Health Organ* 1974 ; 50 : 299-306.
- White GB. Systematic reappraisal of the *Anopheles maculipennis* complex. *Mosq Syst* 1978 ; 10 : 13-44.
- White GB. *Anopheles bwambae n. sp*, a malaria vector in the Semliki Valley, Uganda, and its relationships with other sibling species of the *An. gambiae* complex. *Syst Entomol* 1985 ; 10 : 501-22.

- White GB, Magayuka SA, Boreham PF. Comparative studies on sibling species of the *An. gambiae* complex: bionomics and vectorial activity of species A and B at Segera, Tanzania. *Bull Entomol Res* 1972 ; 62 : 295-317.
- White GB, Rosen P. Comparative studies on sibling species of the *Anopheles gambiae* Giles complex. II. Ecology of species A and B in savannah around Kaduna, Nigeria, during transition from wet to dry season. *Bull Entomol Res* 1973 ; 62 : 613-25.
- White GB, Tessfaye F, Boreham PF, Lemma G. Malaria vector capacity of *An. arabiensis* and *An. quadriannulatus* in Ethiopia: chromosomal interpretation after six years storage of field preparations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980 ; 74 : 683-4.
- Wijesundera MS. Malaria outbreaks in new foci in Sri Lanka. *Parasitol Today* 1988 ; 4 : 147-50.
- Wildling E, Winkler S, Kremsner PG, Brandts C, Jenne L, Wernsdorfer WH. Malaria epidemiology in the province of Moyen Ogooue, Gabon. *Trop Med Parasitol* 1995 ; 46 : 77-82.
- Wilkerson RC. Redescription of *Anopheles punctimacula* and *An. malefactor* (*Diptera: Culicidae*). *J Med Entomol* 1990 ; 27 (2) : 225-47.
- Wilkerson RC. *Anopheles calderoni n. sp*, a malarial vector of the *Arribalzagia* series from Peru, (*Diptera: Culicidae*). *Mosq Syst* 1991 ; 23 (1) : 25-38.
- Wilkerson RC, Sallum MA. *Anopheles forattinii:* a new species in series Arribalzagia (*Diptera: Culicidae*). *J Med Entomol* 1999 ; 36 (3) : 345-54.
- Wilkes TG, Matola YG, Charlwood JD. *Anopheles rivulorum*, a vector of human malaria in Africa. *Med Vet Entomol* 1996 ; 10 : 108-10.
- Willcox MC, Beckman L. Haemoglobin variants, α-thalassaemia and G6PD types in Liberia. *Hum Hered* 1981 ; 31 : 339-47.
- Willcox MC, Bjorkman A, Brohult J. *Falciparum* malaria and α-thalassemia trait in Northern Liberia. *Ann Trop Med Parasitol* 1983 ; 77 : 335-47.
- Willcox MC, Bjorkman A, Brohult J. The effect of persistent malarial infections on haemoglobin A2 levels in Liberian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985 ; 79 : 242-4.
- Williams N. Malaria strains appear to gang up against immune defenses. *Science* 1998 ; 279 : 1136.
- Williamson WA, Gilles HM. Malumfashi Endemic Disease Research Project. II. Malariometry in Malumfashi, Northern Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1978 ; 72 : 323-8.
- Wilson DB. Malaria in Madagascar. *East Afr Med J* 1947 ; 24 : 171-8.
- Wilson DB. Malaria in British Somaliland. *East Afr Med J* 1949 ; 26 : 283-91.
- Wilson DB, Garnham PC, Swellengrebel NH. A review of hyperendemic malaria. *Trop Dis Bull* 1950 ; 47 : 677-98.
- Wilson DB, Wilson ME. Rural hyperendemic malaria in Tanganyika territory. Part II. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1962 ; 56 : 287-93.
- WMO. *WMO statement on the status of the global climate in 1997*. Geneva : WMO, 1998 : 877.
- WMO. *WMO statement on the status of the global climate in 1998*. Geneva : WMO, 1999 : 896.
- Wolfe HL. Epidemiological data concerning one year of a malaria surveillance pilot project in Southern Rhodesia. *Bull World Health Organ* 1964 ; 31 : 707-20.
- Wolfe HL. *Plasmodium ovale* in Zambia. *Bull World Health Organ* 1968 ; 39 : 947-8.
- Woodruff AW, Adamson EA, El Suni A, Maughan TS, Karu M, Bundru N. Infants in Juba, Southern Sudan: the first six months of life. *Lancet* 1983 ; July 30 : 262-4.

- Xu JJ, Feng LC. Studies on *Anopheles hyrcanus* group of mosquitoes in China. *Acta Entomol Sinica* 1975 ; 18 : 77-104.
- Xu J, Liu H. Border malaria in Yunnan, China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997 ; 28 : 456-9.

- Yacob M, Swaroop S. The forecasting of epidemic malaria in the Punjab. *J Malaria Inst India* 1944 ; 5 : 319-35.
- Yacob M, Swaroop S. Investigation of long-term periodicity in the incidence of epidemic malaria in the Punjab. *J Malaria Inst India* 1945 ; 6 : 39-51.
- Yadav RS, Sharma VP, Ghosh SK, Kumar A. Quartan malaria: an investigation on the incidence of *Plasmodium malariae* in Bisra PHC, district Sundargarh, Orissa. *Indian J Malariol* 1990 ; 27 : 85-94.
- Yadava RL, Sharma RS. Malaria problem and its control in North-Eastern states of India. *J Commun Dis*,1995 ; 27 : 262-6.
- Yang B. Studies on some biological characteristics of *Plasmodium vivax* isolated from tropical and temperate zones of China. *Chin Med J* 1996 ; 109 : 266-71.
- Yao WL, Shen JH, Zhang ML, Wang YL, Zhang HP, Wang QD. Studies on antimalarials. VII Synthesis of alpha-(alkylaminomethyl)-2-phenyl-4-quinazoline-methanols. *Acta Pharma Sinica* 1984 ;19 (1) : 76-8.
- Yap HH. Effectiveness of soap formulations containing deet and permethrin as personal protection against outdoor mosquitoes in Malaysia. *J Am Mosq Control Assoc* 1986 ; 2 (1) : 63-7.
- Young MD, Eyles DE, Burgess RW, Jeffery GM. Experimental testing of the immunity of Negroes to *Plasmodium vivax*. *J Parasitol* 1955 ; 41 : 315-8.
- Yuan YU Studies on two forms of *Anopheles minimus* in China. *Mosq Syst* 1987 ;19 : 143-5.

- Zahar AR. Review of the ecology of malaria vectors in the WHO Eastern Mediterranean Region. *Bull World Health Organ* 1974 ; 50 : 427-40.
- Zahar AR. *Vector bionomics in the epidemiology and control of malaria*. Part I. The WHO African region and the WHO Eastern Mediterranean region. A. West Africa. VBC/85.1, 1985a. B. Equatorial Africa, C. Southern Africa. VBC/85.2, 1985b. D. East Africa, E. Eastern Outer Islands, F. Southwestern Arabia. VBC/85.3, 1985c.
- Zahar AR. *Vector bionomics in the epidemiology and control of malaria*. Part II. The WHO European region and the WHO Eastern Mediterranean region. 1990, VBC/90.1, VBC/90.2. et VBC/90.3.
- Zahar AR. *Vector bionomics in the epidemiology and control of malaria*. Part III. The WHO South East Asia Region and the WHO Western Pacific Region. 1996, CTD/MAL/96.1 et 1994, CTD/MAL/94.1.
- Zahar AR, Dabbagh HS. Malaria survey in North Western part of Saudi Arabia. *Bull Endem Dis (Baghdad)* 1959 ; 3 : 111-28.
- Zahar AR, *et al. Epidemiological evaluation of DDT spraying with studies on behaviour of Anopheles pharoensis in Egypt, United Arab Republic*. WHO/MAL/66.566 ; 1966 : 34 p.
- Zaim M. Malaria control in Iran. *J Am Mosq Control Assoc* 1987 ; 3 : 392-6.
- Zaim M, Javaherian Z. Occurrence of *Anopheles culicifacies* species A in Iran. *J Am Mosq Control Assoc* 1991 ; 7 : 324-6.
- Zeidler O. Verbindungen von chloral mit brom und chlorbensol. *Berchte Deutschen Chemis Gesellschaft* 1874 ; 7 : 1180-1.
- Zhang ZX. An outbreak of *vivax* malaria in the final stage of malaria eradication in Haifeng, Guangdong Province. *Chin J Parasitol Parasit Dis* 1986 ; 4 : 228.
- Zhang BX, Sheng BL, Zhang HJ, *et al.* Malaria. In : Zheng G, ed. *Historical experience on preventive medicine in new China*. Beijing : People's Health Publishing House, 1998 : 286-307.
- Zhou Zu-Jie. The malaria situation in the People's Republic of China. *Bull World Health Organ* 1981 ; 59 : 931-6.
- Zhou Zu-Jie.Curent status of malaria in China. *Proc Asian Pac Conf Malaria* 1985 : 31-9.
- Zimmerman RH. Ecology of malaria vectors in the Americas and future direction. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992 ; 87 (suppl. 3) : 371-83.
- Zucker JR. Changing patterns of autochthonous malaria transmission in the United States: a review of recent outbreaks. *Emerg Infect Dis* 1996 ; 2 (1) : 37-43.
- de Zulueta J. Insecticide resistance in *Anopheles sacharovi*. *Bull World Health Organ* 1959 ; 20 : 797-822.
- de Zulueta J. Changes in the geographical distribution of malaria throughout history. *Parassitologia* 1987 ;29 : 193-205.
- de Zulueta J. Forty years of malaria eradication in Sardinia. A new appraisal of a great enterprise. *Parassitologia* 1990 ; 32 : 231-6.
- de Zulueta J, Kafuko GW, Cullen JR, Pedersen CK. The results of the first year of a malaria eradication pilot project in Northern Kigezi, Uganda. *East Afr Med J* 1961 ; 38 : 1-26.
- de Zulueta J, Kafuko GW, Cullen JR. An investigation of the annual cycle of malaria in Masaka District, Uganda. *East Afr Med J* 1963 ; 40 : 469-88.
- de Zulueta J, Kafuko GW, McCrae AW, Cullen JR, Pedersen CK, Wasswa DF. A malaria eradication experiment in the Highlands of Kigezi, Uganda. *East Afr Med J* 1964 ; 41 : 102-20.
- de Zulueta J, Garrett-Jones C. An investigation on the persistence of malaria transmission in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1965 ; 14 : 63-77.
- de Zulueta J, Chang TH. *Report for certification of malaria eradication in the Republic of Cyprus*. Doc. OMS non publié, 1967.
- de Zulueta J, Ramsdale CD, Coluzzi M. Receptivity to malaria in Europe. *Bull World Health Organ* 1975 ; 52 : 109-11.
- de Zulueta J, Ramsdale CD, Cianchi R, Bullini L, Coluzzi M. On the taxonomic status of *Anopheles sicaulti*. *Parassitologia* 1983 ; 25 : 73-92.

Index des espèces

Abréviations utilisées dans l'index

Afr : Région afrotropicale
Amer : Régions américaines
Aust : Région australasienne
Or : Région orientale
Pal : Région paléarctique
Ubi : ubiquiste

An : *Anopheles*
Alg : algue
Bac : bactérie entomopathogène
Champ : champignon entomopathogène
Hémopar : hémoparasite

P : *Plasmodium*
Pha : phanérogame
Par : parasite

Végétaux (y compris bactéries)

Acacia xantholacca (Afr, Pha) : 165
Artemisia annua (Or, Pha): 4, 6, 10, 356
Avicennnia sp. (Ubi, Pha): 72, 91, 94, 105
Azolla (Alg): 381
Bacillus thuringiensis (Bact) : 252, 371, 381
Ceratophyllus sp. : 202
Cinchona (Amer, Pha) : 4, 361
Cinchona ledgeriana (Amer, Pha) : 4
Eleocharis : 278
Naja : 202
Nosema algerae (Champ) : 220
Paspalum (Pha) : 91, 94, 105, 152, 157
Rhizophora sp. (Ubi, Pha) : 72, 91, 94, 105
Spirogyra (Ubi, Alg) : 280

Protozoaires (et hôtes)

Adeleidae (Par insectes) : 12
Coccidiomorpha (sporozoaire) : 12
Eimeriidae (Par digestif vertébrés) : 12, 13
Haemoproteus (Hémopar vertébrés) : 12, 13
Haemosporidae (Hémopar vertébrés) : 12, 13
Hepatocystis (Hémopar vertébrés) : 12-15
Laverania (Afr, hommes, anthropoïdes) : 13, 14
Leucocytozoonidae (oiseaux) : 13
Oscillarium malariae : 4
Plasmodidae (Hémopar) : 12, 14
P. s.g. Carinia (sauriens) : 13
P. s.g. Giovannolaia (oiseaux) : 13
P. s.g. Haemamoeba (oiseaux) : 13
P. s.g. Huufia (oiseaux) : 13
P. s.g. Laverania (hommes, anthropoïdes) : 13, 14
P. s.g. Novyella (oiseaux) : 13
P. s.g. Ophidellia (serpents) : 13
P. s.g. Plasmodium (mammifères) : 13, 14
P. s.g. Sauromoeba (sauriens) : 13
P. s.g. Vinckeia (rongeurs) : 13
P. agamae (Afr, sauriens) : 95
P. bastianelli (Or, singes, hommes): 15
P. berghei (Afr, rongeurs) : 124, 126
P. brasilianum (= malariae) (Amer, singes, hommes) : 13, 14, 37, 266, 281, 290, 294, 295
P. cynomolgi (Or, singes) : 5, 13, 15, 209
P. cynomolgi bastianelli (Or, singes, hommes) : 196
P. eylesi (Or, gibbons): 15
P. falciparum (Ubi, hommes) : 3-6, 10, 11, 13-15, 17, **24-26**, 28, 29, 31, 33, 34, 37-39, **40**, 41-43, 49-53, 55, 63, **75**, **76**, 78, 80, 86, 90, 92, 94, 95, 97, 102, 103, 105-107, 109, 111, 116-122, 124, 128, 132, 134-138, 140, 143-145, 149, 153-156, 158, 159, 162, 166, 170, 171, 173, 175, 177, 183, 184, 186, 187, 195, 196, 202, 205-207, 210, 211, 213, 214, 216-225, 229-231, 235, 237-239, 241-243, 245, 247-252, 254-262, 266-273, 275, 279-295, 297-299, 303-305, 307-309, 320, 322, 328, 329, 332, 334-339, 346, 350, 351, 356, 358, 359, 361, 363, 377-379, 386-389

P. giganteum (Afr, sauriens) : 95
P. hylobati (Or, gibbons) : 15
P. inui (Or, singes) : 14, 15
P. jeffreyei (Or, orangs-outans) : 15
P. knowlesi (Or, singes) : 14, 15
P. malariae (= brasilianum) (Ubi, hommes, primates) : 3-6, 13, 14, **24**, 25, 33, 37-40, 49, 63, **76**, 90, 94, 95, 97, 102, 105, 106, 109, 110, 120, 121, 124, 126, 128, 134, 137, 138, 145, 148, 149, 156, 158, 162, 175, 183, 184, 195, 213, 217, 218, 229, 230,, 238, 242, 243, 245, 248-250, 254, 257, 258, 261, 262, 266, 268-271, 273, 375, 279-283, 286-291, 293-295, 297, 304, 307, 308, 328, 337, 351
P. mexicanum (Amer, sauriens) : 13
P. ovale (hommes) : 4-6, 10, 13, 14, **24**, 25, 38-40, **76**, 94, 95, 97, 105, 110, 117, 118, 1212, 124, 134, 137, 145, 148, 156, 162, 175, 184, 195, 229, 351
P. pitheci (Or, orangs-outans) : 15
P. reichenowi (Afr, chimpanzés) : 13, 14, 126
P. rodhaini (= malariae) (Afr, chimpanzés) : 14, 126
P. schwetzi (Afr, chimpanzés, gorilles) : 13, 14, 126
P. simiovale (= vivax-like) (Amer, Or, singes, hommes) : 13, 14, 25, 196, 273, 281, 297
P. simium (Amer, singes, hommes) : 13, 14, 25, 37, 266, 281, 295
P. vinckei (Afr, rongeurs) : 118, 124
P. vivax (Ubi, hommes) : 3-6, 13-15, **24**, 25, 27, 28, 33, 34, 37-**40**, 49, 50, 52, 53, 59, 63, 34, **76**, 86, 97, 105, 1107, 111, 118, 119, 124, 133, 134, 136-138, 140, 143, 145, 155, 156, 164, 170, 171, 173, 175, 177, 178, 182-184, 187, 195, 196, 203, 205-214, 216-220, 222-225, 229, **230**, 235-239, 242, 243, 245, 247-252, 254, 257-264, 266-278, 280-295, 297-299, 304, 305, 307-309, 316, 319, 320, 328, 332, 334, 337, 338, 351, 354-359, 363, 378, 386, 387
P. vivax collinsi (Ubi, hommes) : 25, 281
P. vivax hibernans (Pal, hommes) : 38, 230, 263
P. vivax-like (= simiovale) (Amer, Or, singes, hommes) : 13, 14, 25, 196, 273, 281, 297
P. yangi (Or, gibbons) : 15
P. yoeli (Afr, rongeurs) : 118

Arthropodes

Aedes sp. : 13, 17, 66, 96
Aedes s.g. Diceromyia : 66
Aedes s.g. Stegomyia : 66, 371
Aedes aegypti : 5, 96, 344, 371
Aedes simpsoni : 96
Anophelinae : 12, 13, 15
Anopheles : 15
Anopheles série *Arribalzaga* : 295
An. s.g. Anopheles : 190, 196, 276, 277
An. s.g. Cellia : 15, 190, 196
An. s.g. Kerteszia : 15, 20, 21, 275-277, 281, 289, 295, 299
An. s.g. Lophopodomyia : 15
An. s.g. Nyssorynchus : 15, 276, 277, 281, 295
An. s.g. Stethomyia : 15
An. aconitus (Or) : 18, 190, 202, 203, 207, 210, 212, 215-217, 318, 319
An. adenensis (Afr) : 75, 140
An. albimanus (Amer) : 18, 20, 25, 63, 267-270, 273, 274, 276-**278**, 283-290
An. albitarsis (Amer) : 271, 273, 277, 281, 297, 298
An. alexandraeschingarevi (Pal) : 232
An. allopha (Amer) : 18, 277, 281, 297, 298
An. annularis (Or) : 18, 190, 207, 209, 210, 212, 215, 220
An. annulipes (Aust) : 182
An. anthropophagus (Pal, Or) : 19, 62, 196, 207, 214, 236, **237**, 261, 262, 264, 319, 320, 378, 379
An. aquasalis (Amer) : 18, 20, 269-271, 273, 274, 276, 277, **279**, 286-288, 292-294, 320, 325
An. arabiensis (Afr) : 7, 16, 18, 21, 27, 37, 45, 60, 67, 68, **70**-72, 79-84, 86-93, 97, 99, 101, 104, 105, 107-112, 114-117, 126, 130, 132, 135, 137-143, 145, 146, 148, 152, 156, 157, 161-167, 171-174, 177-179, 189, 231, 238, 249, 254, 255, 309, 317-322, 324, 325, 332, 335-338, 371, 372, 379, 381-383
An. aruni (Afr) : 72, 153, 166, 167
An. atroparvus (Pal) : 7, 15, 17, 18, 20, 62, 230-232, **234**, 235, 239, 242, 243, 320, 327
An. aztecus (Amer) : 267, 274, 281, 283
An. balabacensis (Or) : 16, 18, 20, 190, 191, 195, 199, **200**, 201, 203, 215-218
An. bambusicolus (Amer) : 281
An. bancrofti (Aust) : 182
An. barbirostris (Or) : 18, 190, 203, 215, 217
An. barbumbrosus (Or) : 181, 182
An. basilii (Pal) : 232
An. beklemishevi (Pal) : 15, 232, 234, **235**, 243, 264
An. bellator (Amer) : 269, 271, 274, 275, 277, 281, 286, 292, 299
An. benarrochi (Amer) : 290
An. boliviensis (Amer) : 281
An. braziliensis (Amer) : 18, 174, 277, 281, 297
An. brucei (Afr) : 72, 166
An. brunnipes (Afr) : 18, 67, 75, 93, 114, 125, 126
An. bwambae (Afr) : 16, 67, 72, 148
An. calderoni : 274
An. cambournaci : 232
An. campestris (Or) : 18, 190, 203, 215, 216
An. candidiensis : 262
An. chrystii (Afr) : 318
An. cinereus (Afr) : 318
An. claviger (Pal) : 18, 238, 248, 250, 260
An. clowi (Aust) : 182
An. confusus (Afr) : 72, 154, 166
An. costai (Afr) : 295
An. costalis : 147, 177
An. coustani (Afr) : 18, 75, 177
An. cruzii (Amer) : 271, 274, 275, 277, 281, 295, 299
An. culicifacies (Or, Pal) : 7, 16, 20, 62, 67, 138, 140, 189, 190, **204**-206, 209, 218, 220-222, 224, 226, 238, 255, 256, 258-260, 314, 318-321, 325, 381, 383
An. culicifacies A (Or, Pal) : 18, 75, 190, 223, 238, 255, 258
An. culicifacies B (Or) : 190, 205, 223
An. culicifacies C (Or) : 18, 190
An. culicifacies D (Or) : 18, 190
An. culicifacies E (Or) : 18, 190, 205, 206, 219, 225
An. darlingi (Amer) : 7, 16, 18, 20, 21, 62, 267-271, 274-**276**, 277-279, 283-285, 287-295, 297-299, 317, 319-321, 325, 326, 371
An. deaneorum (Amer) : 18, 277, 281, 297
An. dirus (Or) : 9, 16, 20, 21, 23, 52, 62, 189-191, 193-195, 199-202, 208, 210, 212-214, 220, 261, 262, 316, 317, 319, 321, 323, 326, 332, 371, 373
An. dirus A (Or) : 18, 21, 190, 199, 214
An. dirus B (Or) : 18, 190, 199, 215, 216

An. dirus C (Or) : 18, 190, 199
An. dirus D (Or) : 18, 21, 190, 199, 210, 369
An. dirus E (Or) : 190, 199
An. dispar : 201
An. donaldi (Or) : 18, 190, 203, 215, 216
An. dravidicus (Or) : 201
An. dthali (Afr, Pal) : 18, 67, 75, 87, 111, 112, 135, 138, 140, 141, 238, 255
An. elegans (Or) : 18, 199
An. elutris : 232
An. elutus (Or) : 232
An. epiroticus (Or) : 201
An. fallax : 232
An. farauti (Aust) : 7, 16, 181-184, 186, 187, 378, 379
An. farauti n°1 (Aust) : 18, 180-183, 186, 187, 369
An. farauti n°2 (Aust) : 181, 182, 187
An. farauti n°3 (Aust) : 181, 182
An. farauti n°4 (Aust) : 182
An. farauti n°5 (Aust) : 182
An. farauti n°6 (Aust) : 182
An. farauti n°7 (Aust) : 182
An. flavicosta (Afr) : 75, 104, 105, 166
An. flavirostris (Or) : 18, 190, 202, 203, 215-218
An. fluminensis (Or) : 290
An. fluviatilis (Or, Pal) : 9, 16, 18, 52, 62, 75, 189-191, 195, **204**, 209, 210, 218, 220, 221, 223, 224, 226, 238, 258-260, 316, 379
An. forattinii (Amer) : 281, 295
An. freeborni (Amer) : 18, 267, 274, 277, 280, 282
An. funestus (Afr) : 18, 60, 66, 67, **72**, **73**, 76, 78-83, 8691, 93-94, 97-102, 104-120, 123-128, 130, 132, 133, 137-140, 142, 143, 145-148, 150, 152-155, 158, 159, 161-169, 171-177, 179, 303, 306, 309, 317-321, 324, 325, 335, 336, 372, 378, 381, 383, 387
An. fuscivenosus (Afr) : 72, 166
An. galvaoi (Amer) : 277,281
An. gambiae (Afr) : 7, 11, 15-17, 20, 21, 23, 25, 27, 45, 60, 66, **67**, 69-**72**, 73, 78-80, 82-84, 86, 87, 89-91, 93-95, 97-106, 108-111, 113, 115-120, 122, 124, 125, 127, 128, 129, 135, 138, 140, 143, 145-148, 150-153, 155, 156, 158, 161-168, 171, 173-179, 247, 249, 250, 271, 289, 303, 306, 316, 318, 320, 321, 324-326, 335-340, 344, 346, 372, 379, 382, 383, 387
An. gambiae s.s. (Afr) : 16, 18, 19, 21, 45, **67-73**, 78-84, 88-91, 93-95, 97-105, 107-109, 111, 114-120, 122, 123, 125, 130-132, 135, 137, 142, 143, 145-148, 15-152, 156, 158, 159, 161-165, 167, 171-177, 179, 3016-322, 325, 326, 336, 371, 379-381, 383
An. greeni (Or) : 201
An. Gr. hyrcanus (Or, Pal) : 189
An. hanckoki (Afr) : 95
An. hargreavesi (Afr) : 65, 75, 100-102, 104, 119
An. hectoris (Amer) : 267
An. hermsi (Amer) : 18, 274, 276, 277, 280, 282, 283
An. hispaniola (Pal) : 111, 112, 248
An. homunculus (Amer) : 274, 275, 277, 281
An. hyrcanus (Pal) : 18, 207, **236**, 237, 251, 259, 260, 320, 321
An. introlatus (Or) : 199
An. jeyporiensis (Or) : 190, 207, 213, 214
An. karwari (Aust) : 181, 182
An. koliensis (Aust) : 18, 181-184, 186, 187
An. kunmingensis (Or) : 190, 207, 214, 236, 237
An. labranchiae (Pal) : 3, 5, 15, 17, 18, 62, 230-232, **233**-235, 238, 239, 241, 246-250, 308, 318, 335
An. laneanus (Amer) : 281
An. leesoni (Afr) : 72, 153, 166
An. lesteri (Or) : 207, 237, 262, 264
An. lesteri anthropophagus (Or) : 237
An. letifer (Or) : 18, 190, 204, 215, 216
An. leucosphyrus (Or) : 7, 16, 18, 199, **200**, **201**, 202, 210, 215-217
An. leucosphyrus A (Or) : 190, 199, 201
An. leucosphyrus B (Or) : 190, 199, 201
An. lewisi (Pal) : 231, 232
An. litoralis (Or) : 18, 190, 203 ,215, 218
An. ludlowi (Or) : 215
An. maculatus (Or) : 18, 190, 194, 201, 202, 208-210, 212-216
An. maculipennis (Pal) : 7, 15, 18, 62, 63, 189, 229-**234**, 235, 239, 242, 243, 245, 246, 251, 256, 258, 260, 264, 276, 322, 332
An. maculipennis s.l. (Pal) : 5, 15
An. mangyanus (Or) : 18, 190, 203, 215
An. marajoara (Amer) : 18, 277, 281, 298
An. marshalli (Afr) : 124, 126, 167, 318
An. martinius (Pal) : 15, **231**
An. mascarensis (Afr) : 18, 60, 67, 75, 171, 174, 176, 177
An. mediopunctatus (Amer) : 281, 295
An. melanoon (Pal) : 18, 231, 232, **235**
An. melas (Afr) : 15, 16, 18, 20, 67, **71**, 72, 83, 90, 91, 93-95, 97, 99, 102-105, 114, 116, 119, 123, 125, 155, 156, 344, 379
An. merus (Afr) : 15, 16, 18, 20, 67, **71**, 142, 145, 152, 158, 159, 162, 165, 173, 174, 176, 177
An. messae (Pal) : 5, 7, 15, 18, 19, 62, 230-232, **235**, 239, 242, 243, 245, 260-262, 264, 322
An. minimus (Or) : 16, 20, 23, 52, 62, 73, 189, 191, 194-**196**-199, 202, 204, 208-210, 212-214, 220, 261, 262, 314, 316, 319, 321, 323, 326, 332, 371, 379
An. minimus A (Or) : 18, 21, 190, 198, 199, 321, 382
An. minimus C (Or) : 18, 190, 198, 212, 382
An. moucheti (Afr) : 17, 18, 20, 67, **74**, 75, 78, 83, 93, 96, 114-120, 122, 123, 126, 128, 135, 142, 147
An. moucheti bervoesti (Afr) : 75
An. moucheti nigeriensis (Afr) : 104
An. multicolor (Pal) : 111, 112, 238, 249, 318
An. neivai (Amer) : 274, 275, 277, 281, 288, 289, 293
An. nemophilus (Or) : 199
An. nili (Afr) : 16, 20, 67, **73**, 74, 78, 79, 83, 93, 94, 97, 98, 100-102, 104, 105, 108, 113-117, 119, 120, 123, 125, 126, 128, 135, 137-139, 142, 156, 159
An. nili s.l. (Afr) : 18, 74
An. nimpe (Or) : 190, 207, 236
An. nivipes (Or) : 18, 190, 203, 207, 208, 210, 212, 213, 318, 319
An. notanandrae (Or) : 201
An. nuneztovari (Amer) : 9, 18, 274, 276, 277, **279**, 287, 288, 290, 292, 293, 295, 298, 319
An. obscurus (Afr) : 17, 104
An. oswaldoi (Amer) : 18, 274, 277, 281, 287, 289, 290, 293, 295, 297, 298
An. ovengensis (Afr) : 73, 116
An. paltrinieri (Pal) : 238, 255
An. paludis (Afr) : 18, 67, 75, 114, 116, 118, 119, 126
An. parensis (Afr) : 72, 153
An. pattoni (Pal) : 238
An. petragnani (Pal) : 238
An. pharoensis (Afr, Pal) : 18, 20, 67, 75, 88, 89, 102, 114, 116, 130, 137-140, 142, 143, 146, 147, 153, 156, 161, 164, 237, 249, 250, 320
An. philippinensis (Or) : 190, 203, 205, 208, 210, 212, 220, 318
An. plumbeus (Pal) : 18, 238
An. pseudopunctipennis (Amer) : 16, 18, 20, 63, 265, 267, 269, 270, 274, 276, 277, **280**, 283-291, 377
An. pseudowillmori (Or) : 18, 190, 194, 201, 212, 213, 317
An. pulcherrimus (Or, Pal) : 18, 189, 190, 196, 207, 223, 236, 238, 259, 260, 320
An. punctimacula (Amer) : 274, 281
An. punctulatus (Aust) : 18, 61, 180-187

An. quadriannulatus (Afr) : 16, 67, 72, 126, 138, 152, 158, 159, 161, 163, 167, 382
An. quadrimaculatus (Amer) : 18, 67, 267, 274, 276, 277, 281-283, 332, 337
An. rangeli (Amer) : 274, 281, 290
An. rennelensis (Or) : 182
An. rivulorum (Afr) : 18, 72, 111, 142, 153, 166, 167
An. rufipes (Afr) : 21, 104, 112
An. sacharovi (Pal) : 3, 7, 8, 15, 16, 18, 62, 180, 226, 230, **231**-235, 238, 239, 241-246, 250-252, 256-258, 260, 308, 319, 320, 383
An. saperoi (Pal) : 208, 214, 264
An. sawadwongporni (Or) : 18, 190, 194, 201, 212, 317
An. selengensis (Pal) : 232
An. sergenti (Pal) : 18, 62, 75, 112, 189, 207, 230, 231, **235**, 146-250, 254, 255, 371, 381
An. shannoni (Amer) : 295
An. sicaulti (Pal) : 15, 18, 231-**233**, 241, 246-248,
An. sinensis (Or, Pal) : 18, 62, 190, 196, 207, 214, 215, 230, 236, **237**, 243, 261-264, 319, 320, 378, 379, 383
An. somalicus (Afr) : 74, 116
An. splendidus (Or) : 214
An. stephensi (Or, Pal) : 7, 16, 18, 189, 190, **206**, 207, 209, 220, 221, 223, 224, 226, 238, 253-259, 318, 324, 325, 371, 381
An. strodei (Amer) : 277, 281, 297
An. subalpinus (Pal) : 231, 232, 234, **235**, 251
An. subpictus (Or) : 18, 181, 182, 190, 202, 206-209, 213, 215, 217, 220, 225, 226, 318, 319, 324, 325, 336, 381
An. sundaicus (Or) : 16, 18, 20, 62, 190, 195, 201, 202, 209, 210, 212-217, 319, 345
An. superpictus (Or, Pal) : 18, 62, 189, 190, 196, 207, 223, 224, 230, 231, **236**, 241, 243, 245, 246, 251, 254, 256-259
An. takasagoensis (Or) : 16, 199
An. tesselatus (Or) : 16, 190, 208, 214, 215, 225, 319
An. triannulatus (Amer) : 18, 277, 281, 290, 295, 297, 298
An. trinkae (Amer) : 274, 277, 281, 290
An. umbrosus (Or) : 203
An. vagus (Or) : 18, 190, 208, 215, 325
An. vaneedeni (Afr) : 72, 166
An. varuna (Or) : 18, 190, 208
An. near. punctulatus (Austr) : 181
An. vestitipennis (Amer) : 18, 268, 274, 276, 277, **280**, 283-285
An. willmori (Or) : 18, 190, 201, 208-210
An. wellcomei (Afr) : 119, 139
An. ziemanni (Afr) : 119, 130, 139
Bironella (Austr, anophelinae) : 15
Chagasia (Amer, anophelinae) : 15
Chrysops dimidiata (Afr, tabanidae) : 96
Chrysops silacea (Afr, tabanidae) : 96
Culex sp. : 5, 13, 17, 381
Culex quinquefasciatus (Ubi, culicinae) : 6, 175, 176, 336, 368, 370, 380, 381, 383
Culicinae : 12, 13
Culicoides sp. (Cératopogonidae) : 13
Glossina tachinoides (Afr, muscidae) : 83, 114
Herculia migrivitta (Aust, lépidoptère) : 216
Hippoboscidae : 13
Ornithodoros moubata (Afr, acarien) : 164
Phlebotomus argentipes (Or, psychodidae) : 221
Simulim damnosum s.l. (Afr, simulidae) : 71
Stomoxys sp. (Ubi, muscidae) : 13

Vertébrés

Mammifères

Aotus trivirgatus (Amer, singes aotus) : 15, 266, 281, 389
Alouatta fusca (Amer, singe hurleur) : 294
Alouatta seniculus (Amer, singe hurleur) : 295
Ateles paniscus (Amer, singe araignée) : 294, 295
Callicebus personatus (Amer, singe) : 295
Callithris anita (Amer, singe marmouset) : 295
Cebus apella (Amer, singe capucin) : 295
Homo erectus (Afr, Or, Pal) : 132, 305, 306, 327
Homo ergaster (Afr) : 132, 305
Homo habilis (Afr) : 132, 305
Homo sapiens sapiens (Ubi) : 132, 303, 305, 315, 327
Hylobates (Or, gibbon) : 15, 189
Pan paniscus (Afr, bonobo) : 66, 114, 313
Pan troglodytes (Afr, chimpanzé) : 66, 114
Pithecia pithecia (Amer) : 294
Pongo (Or, orang-outan) : 15, 189
Saguinus midas (Amer, sagouin) : 294
Saimiri sciureus (Amer, singe écureuil) : *15, 295*
Saimiri ustus (Amer) : 266, 281
Thamnomys surdaster (Afr) : 118, 124, 126

Reptiles et poissons

Aphanius dispar (Afr, Pal) : 140, 256, 381
Bothriospondylus madagascariensis (Afr, dinosaurien fossile) : 64
Gambusia affinis (Amer, Ubi) : 169, 344, 381
Oreochromis spilurus (Afr) : 141, 381
Paecilia reticula (Amer, Ubi) : 381

Achevé d'imprimer par Corlet, Imprimeur, S.A. - 14110 Condé-sur-Noireau
N° d'Imprimeur : 75717 - Dépôt légal : avril 2004 - *Imprimé en France*

Biodiversité du paludisme dans le monde

Jean Mouchet
Pierre Carnevale
Marc Coosemans
Jean Julvez†
Sylvie Manguin
Dominique Richard-Lenoble
Jacques Sircoulon



Un million de morts par an, 500 millions de malades, 2 milliards de personnes à risque, tel est le bilan du paludisme en l'an 2000. Sa répartition et sa gravité varient en fonction des agents pathogènes, des vecteurs et du milieu. Parmi les quatre parasites (*Plasmodium*), seul *P. falciparum* est à l'origine de formes létales ; les trois autres provoquent des effets débilitants par leurs rechute et reviviscence. Plus de cinquante espèces d'anophèles sont impliquées dans la transmission obligatoire du parasite d'homme à homme. Les facteurs climatiques (température et pluviométrie), l'environnement et la biogéographie conditionnent la distribution des espèces d'anophèles et modulent l'intensité de la transmission. C'est en ce sens que l'on peut parler de la biodiversité du paludisme.

Actuellement, 90 % de la mortalité du paludisme due à *P. falciparum* touche l'Afrique tropicale où ne vivent que 10% de l'humanité. Ce continent héberge les vecteurs les plus performants *(An. gambiae s.l.* et *An. funestus* en particulier) et l'environnement climatique est éminemment favorable à la transmission de la maladie. Les foyers sylvestres d'Asie du Sud-Est, de Nouvelle-Guinée et d'Amazonie sont également sources de cas graves. Dans le reste du monde tropical et subtropical, le paludisme provoqué par *P. vivax* et/ou *P. malariae* est moins grave.

Impact malaria

9 782742 004522